

Influencia de la edad materna en la competencia funcional del oocito

Marc Yeste Oliveras



Reial Acadèmia Europea de Doctors
Real Academia Europea de Doctores
Royal European Academy of Doctors

BARCELONA · 1914



Marc Yeste Oliveras es Licenciado en Biología por la Universidad de Girona, *Doctor Europaeus cum laude* en Biología Celular, Licenciado en Ciencias Políticas y Sociología por la Universidad Nacional de Educación a Distancia (premio extraordinario fin de carrera al mejor expediente de la promoción) y Graduado en Derecho. Fue investigador visitante en el *Institute of Zoology* de Londres, investigador Juan de la Cierva en el Departamento de Medicina y Cirugía Animal de la Universidad Autónoma de Barcelona, investigador Marie Curie en el *Nuffield Department of Women's and Reproductive Health* de la Universidad de Oxford, e investigador Ramón y Cajal en el Departamento de Biología de la Universidad de Girona. Actualmente, es Investigador ICREA Academia y Profesor Titular de Biología Celular en las Facultades de Medicina y Enfermería de esta universidad, además de profesor del máster en Embriología Clínica de la Universidad de Oxford. También es Director del Instituto de Tecnología Agroalimentaria de la Universidad de Girona.

Su investigación se ha centrado en la biología de la reproducción de distintas especies de mamíferos, incluyendo la humana. Ha publicado más de 260 artículos y 20 capítulos de libro, y participado en más de 100 proyectos de investigación y contratos con empresas (IP en más de 40), algunos financiados por la Comisión Europea. Coordina el grupo consolidado de investigación UAB-UdG en biotecnología de la reproducción de la Generalitat de Catalunya. Ha dirigido 16 tesis doctorales, y supervisado ocho investigadores postdoctorales, 40 trabajos de fin de Master y 50 trabajos de fin de Grado.

Es Editor-in-Chief de *Animal Reproduction Science*, Editor Senior de *Scientific Reports*, y Editor Asociado de *BMC Biology*, *Reproduction*, *Fertility and Development*, y *Frontiers in Endocrinology*. Es, además, *Fellow* de la *Higher Education Academy*, la *Royal Society of Biology*, y la *Young Academy of Europe*, de la que también es secretario, y desde 2023, Académico Correspondiente de la Real Academia Europea de Doctores.

Influencia de la edad materna en la competencia funcional del oocito

Excmo. Sr. Dr. D. Marc Yeste Oliveras

Influencia de la edad materna en la competencia funcional del oocito

Discurso de ingreso en la Real Academia Europea de Doctores, como
Académico de Número, en el acto de su recepción
el 7 de julio de 2025

por el

Excmo. Sr. Dr. D. Marc Yeste Oliveras

Dr. Europaeus cum laude en Biología Celular

y contestación de la Académica de Número

Excma. Sra. Dra. D.^a M. Àngels Calvo Torras

Doctora en Veterinaria y en Farmacia

COLECCIÓN REAL ACADEMIA EUROPEA DE DOCTORES



Reial Acadèmia Europea de Doctors

Real Academia Europea de Doctores

Royal European Academy of Doctors

BARCELONA - 1914

www.raed.academy

© Marc Yeste Oliveras

© Real Academia Europea de Doctores

La Real Academia Europea de Doctores, respetando como criterio de autor las opiniones expuestas en sus publicaciones, no se hace ni responsable ni solidaria.

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del “Copyright”, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático y la distribución de ejemplares de ella mediante cualquier medio o préstamo público.

Producción Gráfica: Ediciones Gráficas Rey, S.L.

Impreso en papel offset blanco Superior por la Real Academia Europea de Doctores.

ISBN: 978-84-09-70255-8

Impreso en España –Printed in Spain- Barcelona

Fecha de publicación: julio 2025

ÍNDICE

Presentación	9
DISCURSO DE INGRESO	11
Edad materna e infertilidad	11
Muerte y envejecimiento celulares	13
Efectos de la edad materna en la cantidad de los oocitos	15
Efectos de la edad materna en la calidad de los oocitos (I): el material genético	23
Efectos de la edad materna en la calidad de los oocitos (II): orgánulos celulares y citoesqueleto	31
Efectos de la edad materna en las vías de señalización celular	37
La comunicación del complejo oocito-células del cúmulo	45
El papel de las hormonas	47
La interacción entre el espermatozoide y el oocito	49
Estrategias para mitigar los efectos del aumento de la edad materna en los oocitos	51
Conclusiones	57
Referencias	59
DISCURSO DE CONTESTACIÓN.....	79
Publicaciones de la Real Academia Europea de Doctores	85



☒ PRESENTACIÓN

Hace un poco más de un año, el 19 de diciembre de 2023, ingresé en esta real y noble corporación como académico correspondiente. Lo recuerdo como un día muy bonito y emotivo. Desde el día en que ingresé en esta Real Academia - y haciéndome eco de las palabras que mi querida amiga e introductora, Excm. Sra. Dra. D^a. Maria Àngels Calvo, pronunció en su discurso de respuesta -, me he sentido como en casa. Gracias Maria Àngels por tu apoyo continuo, afecto, comprensión y amistad, y por preocuparte siempre de mí y de todas las personas que formamos parte de esta Institución. Quiero agradecer también al Sr. Presidente de la Real Academia Europea de Doctores, Excmo. Sr. Dr. D. Alfredo Rocafort Nicolau, su soporte y estima personal, su compromiso indudable con esta Real Academia, y su contribución en que me haya sentido siempre como uno más. Finalmente, también quiero expresar mi gratitud al resto de académicos de esta institución y, de una manera especial, quiero dar las gracias a Eugènia, Antonio y Javier, que siempre nos ponéis las cosas fáciles y estáis preparados para echar una mano en lo que sea menester.

Como bien saben, mi campo de especialización es la biología de la reproducción. El discurso de ingreso como académico correspondiente se centró en algunos aspectos de la biología del espermatozoide y de su relevancia para el éxito reproductivo y el desarrollo embrionario ulterior. Parecía razonable, pues, dedicar la presente contribución al gameto femenino, también conocido como oocito, mencionando los aspectos más importantes que explican la reducción de su competencia con la aumento de la edad materna.



⌘ EDAD MATERNA E INFERTILIDAD

La infertilidad es la imposibilidad de lograr un embarazo que llegue a término, después de un periodo mínimo de doce meses manteniendo relaciones sexuales de manera regular y sin protección. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, esta condición afecta a una de cada seis personas en todo el mundo (OMS, 2023). Los factores que subyacen la infertilidad son tanto de origen masculino cuanto femenino y, en los últimos años, se han ido acumulando evidencias que indican que la exposición ambiental a determinados agentes puede incrementarla. Asimismo, el estado de salud de los pacientes también es de suma importancia y puede agravar dicha condición. Con todo, hay una restricción ineludible en la fertilidad que afecta más a las mujeres que a los hombres: la edad. En efecto, aunque se ha descrito que la fertilidad potencial de los individuos, cualquiera que sea su sexo, disminuye con la edad, es en el sexo femenino donde se observa una repercusión mayor. Así, y tal y como han demostrado numerosos estudios, la probabilidad de concebir de forma natural después de un año de mantener relaciones sexuales sin protección disminuye significativamente cuando las mujeres alcanzan los 35 años de edad (Chua et al., 2020). También el éxito de las técnicas de reproducción asistida se ve reducido con el aumento de la edad materna. De acuerdo con los datos que han ido recopilando distintas sociedades científicas, como la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), la tasa de nacidos vivos se reduce al 10% cuando las mujeres tienen una edad igual o superior a los 40 años.

Desde un punto de vista clínico, se considera que las mujeres tienen una edad reproductiva avanzada a partir de los 35 años. Asimismo, las mujeres de más de 35 años presentan, cuando están embarazadas, un mayor riesgo de padecer diabetes gestacional, y experimentar partos prematuros y mortalidad perinatal (Pinheiro et al., 2019). A pesar de estos riesgos, en las sociedades posindustriales, no son pocos los factores que, como el desarrollo profesional, la situación económica, la condición emocional y la estabilidad de la pareja, terminan empujando a las mujeres a posponer el momento de su vida en el que pueden tener hijos (Harper y Botero-Meneses, 2022). De acuerdo con los datos disponibles más recientes, la edad materna media en la Unión Europea ha aumentado en más de dos años durante los últimos cuatro lustros, pasando de los 29,0 años en 2001 a los 31,2 años en 2023 (Eurostat, 2025). Así pues, dado el aumento de la edad materna media y el hecho de que dicho incremento comporta una reducción de la capacidad fecundante, se abordará, en las secciones que siguen, qué es y cómo se produce el envejecimiento celular, y cómo afecta el aumento de la edad reproductiva en la competencia de los oocitos.



❧ MUERTE Y ENVEJECIMIENTO CELULARES

El envejecimiento celular es un hecho inevitable del fenómeno de la vida y se caracteriza por un declive funcional progresivo y un aumento de la mortalidad (da Silva y Schumacher, 2021). Como características de las células envejecidas se pueden destacar el daño en el DNA, la disfunción mitocondrial y una elevada producción de especies reactivas de oxígeno. En cuanto a los mecanismos que causan la muerte celular, se debe mencionar, en primer lugar, la senescencia, que es el proceso por el cual las células dejan de dividirse. Esta senescencia se puede producir por muchos motivos. Además de la de tipo replicativo, que es aquella en la que no caben ulteriores divisiones porque las células han alcanzado el límite que de modo intrínseco tienen establecido (límite de Hayflick), los factores externos pueden desencadenar este proceso y, aun, la senescencia puede desempeñar una función concreta, como sucede en el desarrollo embrionario de algunas especies (Di Micco et al., 2021). Otro mecanismo que puede conducir a la muerte celular y que está relacionado con el envejecimiento es la apoptosis, que es un proceso de muerte celular programada a través del cual la cromatina nuclear se condensa y la célula se encoge. La apoptosis tiene sus propias vías de señalización celular, que están muy bien reguladas e incluyen la vía intrínseca mitocondrial y la vía extrínseca del receptor de la muerte (Cavalcante et al., 2019). Finalmente, la necrosis es la tercera forma de muerte celular. A diferencia de la apoptosis y la senescencia celulares, se ha considerado que la necrosis es un proceso pasivo; a pesar de ello, las investigaciones más recientes en este campo apoyan la tesis de que dicho proceso está mucho más regulado de lo que se cree (Yuan y Ofengeim, 2023). Introducidos los tres mecanismos

principales de envejecimiento y muerte celular en las células somáticas, es pertinente abordar ahora cómo se produce el envejecimiento y la muerte celular en los oocitos.



⊗ EFECTOS DE LA EDAD MATERNA EN LA CANTIDAD DE LOS OOCITOS

Los ovarios producen los gametos femeninos u oocitos a través de un proceso denominado oogénesis. Este proceso puede durar años, o incluso no terminarse, dado que solo cuando es fecundado por un espermatozoide el oocito lo concluye. La oogénesis se inicia durante el desarrollo fetal, de manera que, cuando nacen, las niñas ya tienen definida su reserva folicular. Ahora bien, aunque la oogénesis empieza durante el desarrollo fetal, los oocitos quedan detenidos en la profase I de la primera división meiótica. Es después de la pubertad - y en cada ciclo ovárico - que algunos oocitos reanudan esta primera división meiótica y continúan con este proceso hasta alcanzar la metafase II de la segunda división meiótica (Charalambous et al., 2023). Así, cuando es ovulado, el oocito se encuentra detenido en el estadio de metafase II, y solo reanuda la segunda división meiótica si es fecundado por el espermatozoide. Es en este momento cuando se completa la segunda división meiótica y se inicia, inmediatamente, la embriogénesis. (Duncan et al., 2020).

La calidad de los oocitos se evalúa de manera rutinaria cuando se emplean técnicas de reproducción asistida. Dicha calidad, cuya evaluación tiene el propósito último de predecir la competencia del oocito para desarrollarse y dar lugar a un embrión viable y al nacimiento de un individuo vivo, se puede determinar mediante distintos factores celulares, incluyendo la morfología (que es de fácil evaluación bajo un microscopio invertido con contraste interferencial), el citoplasma y el huso meiótico o acromático (Lemseffer et al., 2022).

Los oocitos envejecen de modo distinto a las células somáticas. En primer lugar, hay que tener en cuenta que los oocitos no pueden dividirse ni replicarse, dado que, desde el desarrollo fetal, se encuentran detenidos en el estadio de la profase I de la meiosis. Este periodo de bloqueo o “arresto” del ciclo celular puede durar años, periodo durante el cual los gametos femeninos están en un estadio de quiescencia. Esta quiescencia es fundamental para la preservación de la estabilidad cromosómica y de la reserva oocitaria durante toda la vida reproductiva de la mujer (Kim y You, 2022). Las células somáticas también presentan los estadios de quiescencia y senescencia celulares que, aunque presentan algunas similitudes (p.ej., las células no se dividen), se diferencian en el hecho de que la quiescencia, pero no la senescencia, es reversible, de modo que las células quiescentes pueden reanudar el ciclo celular (Terzi et al., 2016). Pero, como se decía más arriba, los oocitos se forman y envejecen de una manera muy distinta a como lo hacen las células somáticas, de manera que es prudente analizar seguidamente los efectos que tiene el incremento de la edad materna en los gametos femeninos.

Efectos de la edad en la cantidad de los oocitos

Puesto que la reserva folicular se establece durante el desarrollo embrionario y no se produce ninguna proliferación ulterior de los oocitos, los gametos femeninos que mueren o son ovulados no son reemplazados. De este modo, a medida que aumenta la edad de la mujer, el número de folículos y, en consecuencia, el de oocitos se va reduciendo de forma constante (Broekmans et al., 2009). Así, a las veinte semanas de gestación, los ovarios fetales contienen alrededor de unos siete millones de oocitos, lo que supone la cantidad máxima de estas células germinales en toda la vida de la persona. Esta reserva ovárica disminuye rápidamente hasta los dos millones en el momento del naci-

miento. Durante la infancia de la niña, esta reserva continúa disminuyendo, situándose en los 300.000 oocitos al comienzo de la pubertad (Pastore et al., 2018). A partir de la primera regla, también denominada menarquia, y hasta la menopausia, se van sucediendo los ciclos ováricos y va disminuyendo el número de oocitos, que llega aproximadamente a los 1.000 en la menopausia. Esta reducción no es constante, sino que es más acusada a partir de los 35 años. De todo ello se puede extraer la conclusión de que la reserva folicular de una mujer disminuye cada año, lo que - especialmente a partir del umbral señalado - comporta una reducción de la tasa de fertilidad, porque el nombre de oocitos es inferior y la disminución de la reserva ovárica coincide con una menor probabilidad de concebir. Con todo, y a pesar de que hay muchos aspectos que aún se desconocen, es interesante tanto conocer los mecanismos celulares y moleculares involucrados en esta reducción, cuanto averiguar el destino de los millones de oocitos que se pierden desde el mismo momento en que la reserva folicular queda establecida, así como durante la infancia y la vida adulta de la mujer.

La muerte celular en los oocitos

Se estima que, desde la pubertad y hasta la menopausia, se producen unos 450 ciclos ováricos en los que un oocito, detenido en metafase II, es ovulado y puede ser fecundado por un espermatozoide (Wallace y Kelsey, 2010). Puesto que se parte de una reserva folicular de siete millones, más del 99% de los oocitos no son ovulados, sino que mueren en los ovarios mediante la atrofia oocitaria o la atresia folicular. La atrofia oocitaria consiste en la muerte de un oocito antes de la formación del folículo, mientras que la atresia folicular se refiere a la muerte de todo el folículo, incluyendo el oocito y las células somáticas que lo sostienen (Stringer et al., 2023). Durante el desarrollo fetal y justo después del nacimiento, la atrofia oocitaria es el principal

proceso de muerte oocitaria. Este proceso es impulsado por el daño en el DNA y la acción de las células inmunitarias, y conduce a la apoptosis (Park et al., 2022).

Por otra parte, en la pubertad, se produce una rápida disminución del número de folículos debido a la atresia folicular y a la vía intrínseca de la apoptosis. De acuerdo con estudios llevados a cabo en modelos animales (ratón), la reducción de la reserva folicular se produce por un incremento en los niveles de gonadotropinas, como la hormona estimuladora de folículos (FSH) y la hormona luteinizante (LH), y de la proteína proapoptótica BMF (factor modificador de la BCL-2; Liew et al., 2017). Después de la pubertad, esta atresia folicular prosigue a lo largo de la vida reproductiva de la mujer con varios tipos de muerte celular en los ovarios, incluyendo la senescencia, la apoptosis y la necrosis. Cabe destacar que distintos estudios han puesto de manifiesto que determinados factores genéticos y proteicos, como el factor de transcripción p63 (TP63) y la ASH1L, una histona metiltransferasa involucrada en la modificación epigenética de la cromatina, inducen la apoptosis de los oocitos y pueden producir un envejecimiento prematuro del ovario (Zhang et al., 2022; Huang et al., 2023). A continuación, se describirán, sucintamente, las causas y características de la senescencia en el ovario, pues es una de las responsables de la disminución de la cantidad de oocitos y, en consecuencia, de la reducción de la fertilidad asociada al incremento de la edad reproductiva.

La senescencia en el ovario

De modo general, la senescencia es la detención permanente e irreversible del ciclo celular y tiene como objetivo impedir que las células envejecidas, que suelen acumular alteraciones de distinto tipo, proliferen (Hense et al., 2024). Estas altera-

ciones pueden ser inducidas por determinados factores, como el daño irreparable en el DNA, la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo. El número de células senescentes en los tejidos aumenta con la edad, y la inyección de estas células puede provocar disfunciones fisiológicas y una reducción en la tasa de supervivencia, tal y como se ha demostrado en investigaciones llevadas a cabo en ratones (Wang et al., 2009; Xu et al., 2018). Estas evidencias apoyan, en definitiva, el papel activo de la senescencia en el envejecimiento del organismo.

Las células senescentes secretan distintas moléculas que repercuten en las células vecinas (señalización paracrina) (Secomandi et al., 2022). De este modo, contribuyen al envejecimiento del organismo mediante su actividad metabólica y proinflamatoria, secretando citocinas inflamatorias, quimiocinas, factores de crecimiento y metaloproteinasas. Esta actividad secretora se denomina fenotipo SASP, del inglés *senescence-associated secretory phenotype* (Coppé et al., 2008; Secomandi et al., 2022). El fenotipo SASP contribuye al envejecimiento de otras células del organismo, pues induce la activación de vías de señalización en las células vecinas, lo que a su vez conduce a que éstas entren también en senescencia. Con todo, este mecanismo no es exclusivo de las células somáticas, sino que también ocurre en el ovario; en este caso, sin embargo, la edad del organismo a partir de la cual se activa la senescencia es muy inferior (Ovadya y Krizhanovsky, 2014; Di Micco et al., 2021).

Se ha sugerido que la senescencia celular y el fenotipo SASP desempeñan un papel relevante en la influencia de la edad de la mujer en la función ovárica, lo que no solo incluye la disminución de la reserva folicular, sino que también implica el envejecimiento de otros tipos celulares en dicho órgano, de modo que los efectos de este proceso no se agotan en las células germinales propiamente dichas, sino que afectan al tejido

ovárico en su totalidad. Cabe destacar que, tanto en estudios llevados a cabo con humano como en otros que han utilizado el ratón como modelo animal, se han hallado biomarcadores de senescencia celular y se ha visto un efecto de la edad materna en la expresión de estos biomarcadores. Asimismo, se ha determinado que la presencia de estos biomarcadores senescentes en el ovario ocurre mucho antes que en las células somáticas (Zhang et al., 2020; Ansere et al., 2021; Maruyama et al., 2023). Así, por ejemplo, investigaciones recientes que han empleado las modernas técnicas de secuenciación masiva del RNA en células individuales (*single-cell RNAseq*) han demostrado que la expresión de genes relacionados con la senescencia en el tejido ovárico es superior en las mujeres de más de 37 años, que en aquellas cuya edad es inferior a los 33 años (Zhou et al., 2024). Además, la aplicación de esta técnica en ratones ha revelado un aumento de la expresión de dos genes involucrados en la detención del ciclo celular (*CDKN1A* (*Cyclin dependent kinase inhibitor 1A*) y *CDKN2D* (*Cyclin dependent kinase inhibitor 2D*) en los ovarios de hembras de edad avanzada. De igual forma, se ha visto que la expresión de estos genes está correlacionada con la presencia de células del sistema inmunitario, lo que vendría a sugerir una relación causal entre la presencia de dichas células y la inducción del estadio de senescencia (Isola et al., 2024). Por otra parte, las investigaciones acerca de la senescencia celular en el ovario se han centrado mayoritariamente en las células somáticas y han dejado un poco más de lado a los oocitos. A pesar de ello, se ha observado que, en los ovarios de ratones hembra con una edad reproductiva avanzada, hay oocitos que se encuentran en estado quiescente, es decir, detenidos en profase I, lo que sugiere que la senescencia puede ocurrir también en los oocitos que no han reanudado la meiosis (Yan et al., 2024). Estos oocitos, que también expresan marcadores característicos del fenotipo SASP y, por lo tanto, repercuten en las células somáticas vecinas, podrían contribuir al envejecimiento prematuro del tejido ovárico

y podrían ser, asimismo, el principal factor desencadenante del envejecimiento en este tejido (Yan et al., 2024). Obviamente, el hecho de que los oocitos en estado quiescente puedan terminar entrando en el proceso de senescencia celular es una de las causas que explica la reducción de la reserva ovárica. Con todo, estos hallazgos son recientes y aun necesitan de estudios sucesivos que confirmen estas observaciones y ahonden en los mecanismos celulares y moleculares implicados. Dicho esto, es evidente que cualquier estrategia que tenga como objetivo mitigar los efectos de la edad materna en el tejido ovárico deberá considerar este papel fundamental de los oocitos en la inducción de la senescencia.



⌘ EFECTOS DE LA EDAD MATERNA EN LA CALIDAD DE LOS OOCITOS (I): EL MATERIAL GENÉTICO

Una vez descritos los problemas asociados con la reducción del número de oocitos que se produce con el aumento de la edad materna, procede ahora abordar otro aspecto que, sin bien con fines analíticos y de claridad expositiva se trata de modo separado, ocurre en paralelo a la disminución de la reserva ovárica: la reducción de la calidad y competencia de los oocitos. En las líneas que siguen se hará un intento de diseccionar las alteraciones que, en los niveles celular y molecular, se observan en los oocitos como resultado del incremento de la edad reproductiva.

La integridad del material genético

La reproducción y la herencia genética están estrechamente relacionadas, de modo que es fundamental que el DNA que se transmite a la descendencia no tenga alteraciones. Así pues, es necesario asegurar que tanto durante la producción de las células germinales mediante los procesos de oogénesis y espermatogénesis, cuanto durante el desarrollo embrionario, el DNA no resulta alterado. En las células somáticas, el envejecimiento celular está relacionado con el daño en el DNA y la erosión de los telómeros. En el caso de los oocitos, la integridad del DNA es uno de los factores que determinan si un oocito puede completar su maduración y puede llegar al estadio de metafase II o, por el contrario, se ve impelido a entrar en un proceso de muerte celular. Dicho esto, es de sobra conocido - puesto que éste es uno de los motores de la evolución - que los enzi-

mas implicados en la replicación del DNA cometen errores e introducen mutaciones. Por ello, es fundamental que el oocito disponga de mecanismos que reparen el posible daño en el DNA y, aun, los errores en la segregación de los cromosomas. El aumento en la edad reproductiva del organismo suele comportar una menor capacidad de estos mecanismos de reparar las alteraciones que se producen. Así, tanto el hecho de que el paso del tiempo y la exposición al ambiente incrementan la posibilidad de que ocurran roturas en el DNA, cuanto la circunstancia de que los mecanismos de reparación son menos capaces de resolver el daño, pueden explicar que los oocitos procedentes de organismos con edad maternal avanzada presentan un mayor número de lesiones en el DNA, incluidas las roturas de doble cadena (*double-strand DNA breaks*). Estas roturas de cadena doble, que se acumulan en los folículos primordiales con la edad, son posiblemente la forma más deletérea de alteraciones en el DNA debido a sus efectos adversos sobre la funcionalidad celular (Winship et al., 2018). Esta acumulación del daño, unida a la incapacidad de las células de repararlo, parece ser la causa de que se activen las vías de la apoptosis en algunos oocitos, y de que se reduzca la funcionalidad de los demás (Titus et al., 2013). De igual modo, esta acumulación de roturas de doble cadena en el DNA puede afectar a la integridad de la propia secuencia, tal y como demuestra el hecho de que se puedan acumular mutaciones de novo con el aumento de la edad (Goldmann et al., 2018).

Además de las roturas del DNA, se pueden producir otras alteraciones en el material genético. Estas alteraciones incluyen el acortamiento de los telómeros y la disfunción de la telomerasa, lo que deteriora aún más la integridad genómica de las células (Ozturk, 2024). Respecto a esta cuestión, cabe añadir que la telomerasa es el enzima que se ocupa de la replicación de los telómeros y que este enzima solo es activo en unos tipos

de células muy concretas, incluyendo las de la línea germinal, pero no en las adultas. Por lo tanto, la telomerasa debe estar activa en los oocitos, pues, si no lo está, los telómeros pueden terminar teniendo una longitud inferior y ello, a su vez, puede conducir a la detención de la oogénesis y, en última instancia, a la muerte del oocito.

Los mecanismos de reparación del DNA en el oocito

Las células somáticas disponen de distintos mecanismos de reparación del DNA, incluyendo la recombinación homóloga y la unión de extremos no homólogos. Como ya se ha mencionado, el aumento de la edad reproductiva reduce la capacidad de los oocitos de reparar el DNA, lo que contribuye a que se acumulen roturas de doble cadena y otras formas de daño (Winslip et al., 2018). Estos mecanismos de reparación del DNA dependen de numerosos genes y proteínas, cuya expresión se ve afectada con la edad. Así, por ejemplo, la expresión del gen *BRCA1* - que forma parte de los mecanismos de reparación del DNA y cuyas mutaciones, por otra parte, aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama, ovario y otros tipos de cáncer - disminuye con la edad (Titus et al., 2013). Ello puede contribuir a explicar los efectos del incremento de la edad materna en la capacidad de los oocitos de reparar su DNA y en la disminución de su calidad. Junto con esto, se ha demostrado que, en los oocitos, la expresión de la proteína WIP1, que es una fosfatasa que reprime la reparación del DNA, aumenta con la edad (Leem et al., 2021). Otro estudio que comparó oocitos jóvenes y envejecidos de ratón reveló que el aumento de la edad materna implica alteraciones en los distintos mecanismos de reparación del DNA y en los niveles de las proteínas reparadoras. Así, cuando se inhibe el mecanismo de reparación mediante la unión de extremos no homólogos, los oocitos envejecidos de ratón no pueden completar la reparación del DNA, mien-

tras que los oocitos jóvenes sí mantienen estos mecanismos de reparación (Sharma et al., 2024). Todas estas evidencias demuestran que el aumento de la edad reproductiva disminuye la capacidad de los oocitos de reparar el daño en el DNA, lo que puede afectar a la separación de los cromosomas durante la meiosis y conducir a la muerte celular. Precisamente, a los efectos de la edad materna en la segregación de los cromosomas y al posible aumento de la frecuencia de aneuploidías se dedica la sección siguiente.

Segregación cromosómica y aneuploidía

Una de las consecuencias del aumento de la edad reproductiva materna es el incremento de la tasa de aneuploidía, lo que a su vez tiene un efecto negativo en el desarrollo embrionario. La aneuploidía consiste en el número inapropiado de cromosomas de una célula y es el resultado de un conjunto de errores en la segregación cromosómica durante la división. En comparación con las células somáticas, los oocitos son, a cualquier edad, más susceptibles de presentar errores meióticos y, consecuentemente, de ser aneuploides, debido al hecho de que los husos acromáticos son más inestables y el punto de control de ensamblaje de éstos es más débil (Kyogoku y Kitajima, 2017; Lane y Jones, 2017; Simerly et al., 2018; Charalambous et al., 2023). A ello hay que añadir el hecho de que las tasas de aneuploidía en los oocitos que concluyen la maduración varían con la edad, de modo que éstas son muy bajas (2%) en oocitos de mujeres de 20 años y van incrementado hasta alcanzar el 50% en edades iguales superiores a los 40 años (Hassold et al., 2007; Huang et al., 2024).

En la metafase I, los cromosomas se deben alinear correctamente y el huso se tiene que ensamblar, pues de otro modo la meiosis no se produce de manera adecuada. Distintos estudios han

determinado que el número de errores en la segregación de los cromosomas de los oocitos aumenta con la edad reproductiva, y ello debido a los niveles reducidos de un complejo proteico conocido como cohesina y a las alteraciones en los cinetocoros. De hecho, este complejo proteico es esencial para la separación adecuada de los cromosomas. El aumento de la edad materna disminuye los niveles de las subunidades REC8 y SMC1B del complejo de la cohesina, así como de la proteína protectora de cohesina shugoshina 2 (SGO2), lo que se ha apuntado como una de las causas de esta mayor incidencia de aneuploidía (Tsutsumi et al., 2014; Mihalas et al., 2024). Además, y tal y como se ha observado en oocitos de ratón, el aumento de la edad materna lleva aparejada una reducción de la expresión de otras proteínas fundamentales para la meiosis como la securina. Dicha reducción se ha asociado con un incremento de la distancia entre los cinetocoros y una separación prematura de las cromátidas hermanas (Nabti et al., 2017). Otros estudios llevados a cabo en humanos han demostrado que el aumento de la edad materna incrementa los niveles de la proteína RAB9, que es una GTPasa intracelular que regula el tráfico de vesículas y disminuye los niveles de las proteínas chaperonas que forman parte del complejo TRiC. Este complejo juega un papel clave en el plegamiento proteico (Galatidou et al., 2024; Gao et al., 2024). Se ha sugerido que todas estas alteraciones contribuyen a errores meióticos y, en último término, aneuploidía.

Como se ha indicado previamente, el aumento de la edad reproductiva también afecta al ensamblaje del huso acromático de los oocitos, puesto que el crecimiento alterado de los microtúbulos genera husos multipolares y, como consecuencia de ello, las cromátidas hermanas no se segregan correctamente (Nakagawa y FitzHarris, 2017). En efecto, el punto de control de ensamblaje del huso meiótico tiene como misión comprobar que los cromosomas están bien alineados y que el huso

acromático se ha formado correctamente, pero su eficacia disminuye con la edad y ello resulta en la separación anormal de los cromosomas y aneuploidía. También se ha observado, en estudios llevados a cabo en las especies humana y equina, que los niveles y la localización de algunas proteínas del punto de control de ensamblaje del huso meiótico, como la serina/treonina quinasa del punto de control (BUB1 beta) y la proteína del huso monopolar (MPS1), se ven alterados con el aumento de la edad reproductiva (Lagirand-Cantaloube et al., 2017; Rizzo et al., 2021). A pesar de la posible disfunción de este punto de control del huso, la meiosis puede proseguir y dar lugar a oocitos aneuploides (Mihajlović et al., 2023). Estos oocitos aneuploides - más frecuentes en mujeres con una edad superior a los 35 años - están asociados con una menor competencia, viabilidad y desarrollo embrionarios y una tasa de aborto espontáneo mayor.

Epigenoma, transcriptoma y proteoma

El número de estudios que han analizado los efectos de la edad materna en el epigenoma, el proteoma y el transcriptoma de los oocitos no ha hecho sino aumentar en la última década. En el caso del epigenoma, se han observados cambios en el grado de metilación del DNA debidos a la edad en ratones y peces cebra (Guglielmino et al., 2011; Yue et al., 2012; Shimoda et al., 2014; Ge et al., 2015). También se han detectado variaciones en el grado de glicosilación de algunas proteínas. El aumento del grado de glicosilación de la catepsina L (CSTL), que es una proteína de la vía lisosomal, conlleva un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno y es una de las causas del deterioro mitocondrial que se observa en los oocitos de pacientes con edad reproductiva avanzada (Zhang et al., 2025). Además de la metilación del DNA, las modificaciones en las histonas son otro de los cambios epigenéticos y desempeñan un

papel crucial en la accesibilidad de la cromatina y la expresión génica. En oocitos de ratón, se ha descrito que el incremento de la edad está asociado con la disminución de las variantes específicas de la histona H3 (tanto las variantes dependientes, H3.1/H3.2, cuanto las independientes de la replicación, H3.3) (Mori et al., 2024).

Por otra parte - relacionado con lo anterior, aunque se trate de modo separado -, se ha comparado el transcriptoma de los oocitos a diferentes edades. En primer lugar, la mayor parte de estas diferencias se deben a la meiosis I, pues en esta etapa los oocitos son transcripcionalmente más activos que durante la meiosis II postovulatoria. El hecho de que el incremento de la edad materna esté asociado con cambios en la expresión de determinados genes puede ser una de las causas de las alteraciones en las proteínas que forman parte del complejo de la cohesina y que están involucradas en la separación de los cromosomas (Llouch et al., 2021).

Finalmente, el análisis de las proteínas del oocito siempre ha sido una cuestión compleja debido a cuestiones técnicas y a la imposibilidad de disponer de una cantidad mínima de especímenes para efectuar las evaluaciones. Sin embargo, los desarrollos tecnológicos más recientes permiten el análisis individual del proteoma de un oocito concreto. Estas evaluaciones han demostrado, respaldando las investigaciones centradas en el transcriptoma, que el aumento de la edad materna conlleva alteraciones en el proteoma del oocito, lo que se podría explicar, entre otros factores, por la reducción de las proteínas que forman el complejo del proteasoma, cuya función es la degradación de las proteínas dañadas o no necesarias (Galatidou et al., 2024).

Así pues, las estrategias para mitigar los efectos del aumento de la edad reproductiva en la competencia funcional del oocito

requieren un mejor conocimiento de los cambios en los niveles epigenético, transcriptómico y proteómico que se producen con la edad.



⊗ EFECTOS DE LA EDAD MATERNA EN LA CALIDAD DE LOS OOCITOS (II): ORGÁNULOS CELULARES Y CITOESQUELETO

Los oocitos humanos son las células más grandes del organismo y poseen un citoplasma abundante. Este citoplasma contiene varios orgánulos, siendo las mitocondrias unos de los más relevantes debido al papel que desempeñan en el metabolismo celular. No es por ello de extrañar que, cuando se analizan los efectos de la edad materna avanzada en la competencia del oocito, se haga especial hincapié en las mitocondrias.

Metabolismo y estrés oxidativo

Las mitocondrias producen ATP mediante la fosforilación oxidativa, de modo que las alteraciones en el funcionamiento de este orgánulo pueden ser perjudiciales para la competencia del oocito. Se ha observado que el aumento de la edad altera el potencial de membrana mitocondrial y reduce la producción de ATP, lo que puede deberse, en parte, a cambios en varias proteínas de la cadena de transporte de electrones (Ben-Meir et al., 2015; May-Panloup et al., 2016). Relacionado con esto, hay que añadir que la expresión de los genes *PDSS2* y *COQ6*, involucrados en producción de la coenzima Q o ubiquinona - un componente esencial de la cadena de transporte de electrones -, disminuye con la edad en los oocitos de humano y ratón (Ben-Meir et al., 2015). Esta no es la única variación de la expresión génica debida a la edad, sino que en estudios llevados a cabo en primates no humanos se ha observado que el incremento de la edad materna reduce los niveles de los transcritos correspon-

dientes a la translocasa ADP/ATP 1 (ANT1) y a proteínas ribosómicas mitocondriales (Wang et al., 2020; Bao et al., 2024).

Por otra parte, las especies reactivas de oxígeno (ROS) son uno de los subproductos de la actividad de la cadena de transporte de electrones que producen daño oxidativo y promueven el envejecimiento celular (Kobayashi et al., 2023). Este fenómeno se produce de modo natural, de modo que las células sintetizan moléculas con actividad antioxidante que tienen la misión de neutralizar estas ROS y mantener el equilibrio redox y la homeostasis en todas las células, también en los oocitos. Ahora bien, los oocitos procedentes de pacientes con edad reproductiva avanzada tienen mitocondrias alteradas que producen una cantidad mayor de ROS y, simultáneamente, disponen de una capacidad antioxidante menor, lo que produce estrés oxidativo y tiene efectos negativos en dichos gametos (Khan et al., 2023). Asimismo, hay varias proteínas cuya disminución debida al envejecimiento comporta un aumento de los niveles de ROS. Un ejemplo de ello son la proteasa LON1 dependiente de ATP mitocondrial (LONP1), un enzima clave que degrada proteínas oxidadas y dañadas y regula la producción de ROS, y la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), que también responde a las ROS (Sheng et al., 2022; Hu et al., 2024). De este modo, el incremento de la edad materna no solo está asociado con un aumento del estrés oxidativo - esto es, el desequilibrio entre la actividad oxidante y la capacidad antioxidante -, sino también con una menor cantidad de proteínas que desempeñan funciones relevantes y responden a las ROS.

Inicialmente, se pensaba que los oocitos de los folículos primordiales, dado el bajo número de mitocondrias y la menor actividad de la cadena de transporte de electrones mitocondrial, no llevaban a cabo la fosforilación oxidativa. Se creía que esta circunstancia podía ser una estrategia para evitar el estrés oxi-

dativo en cualquier momento de la vida del organismo (la mayor parte de los folículos se encuentran en este estadio durante muchos años). Sin embargo, esta creencia inicial se ha visto desmentida por estudios recientes que han demostrado que los oocitos de los folículos primordiales también pueden presentar altos niveles de ROS, lo que comporta daño oxidativo y disfunción mitocondrial (Smits et al., 2023). De igual manera, se ha sugerido que la acumulación de ROS en oocitos de ratón podría estar relacionada con cambios en el comportamiento y la funcionalidad de las mitocondrias en la descendencia, puesto que cuando los oocitos de ratón se incuban en un medio bajo en antioxidantes antes de la fecundación dan lugar a individuos que presentan estrés oxidativo en el hipocampo y muestran un comportamiento similar a la ansiedad (Xu et al., 2024).

El DNA mitocondrial

Las mitocondrias tienen, a diferencia de otros orgánulos, material genético propio: el DNA mitocondrial. Como se ha señalado, un aumento de la edad materna implica un aumento de la probabilidad de que se produzcan alteraciones en el genoma nuclear. Pues bien, hay una abundante literatura científica que demuestra que este aumento de la edad materna afecta también al genoma mitocondrial, pues conlleva un incremento de las mutaciones mitocondriales *de novo* en los oocitos, lo que puede afectar tanto la función mitocondrial cuanto la posibilidad de que estas mutaciones mitocondriales se hereden y tengan una repercusión en la descendencia (Arbeithuber et al., 2020; Arbeithuber et al., 2022). Además, el número de copias del genoma mitocondrial disminuye con la edad (Konstantinidis et al., 2014). En oocitos de ratón, se ha constatado que esta disminución en el número de copias del DNA mitocondrial reduce la competencia de los oocitos (Long et al., 2024). Concretamente, tanto en humanos como en ratones, el menor número de copias de DNA mitocondrial

en los oocitos de edad avanzada está asociado con disfunción mitocondrial y errores en la formación del huso acromático, lo que tiene efectos adversos en su maduración y en su capacidad fecundante (Pasquariello et al., 2019).

Mitofagia

La mitofagia es un mecanismo de las células que elimina las mitocondrias dañadas y permite reducir el estrés oxidativo. Se ha indicado que el aumento de la edad materna puede reducir la mitofagia en los oocitos, lo que supone un control de calidad mitocondrial deficiente (Cox et al., 2021). Aunque la investigación que se ha llevado a cabo en este campo es más bien escasa, sí se ha observado que determinadas proteínas como la GTPasa RAB7 desempeñan un papel regulador crucial, de modo que una disminución de los niveles de esta proteína puede afectar negativamente la funcionalidad mitocondrial y la estabilidad cromosómica (Jin et al., 2022). Con todo, parece razonable investigar más a fondo este proceso, pues es a todas luces indudable que tiene un papel clave para la función de las mitocondrias en el oocito. Dado que las alteraciones en las mitocondrias están asociadas con un ensamblaje anormal del huso acromático y con una mayor frecuencia de aneuploidías (Zhang et al., 2023), la investigación acerca de las mitocondrias de los oocitos es esencial si se quiere mejorar la fertilidad de las pacientes con edad reproductiva avanzada.

El retículo endoplasmático

El incremento de la edad materna también afecta a otro de los orgánulos citoplasmáticos de los oocitos: el retículo endoplasmático, tanto el rugoso como el liso. El retículo endoplasmático rugoso desempeña un papel crucial en el plegamiento de las proteínas que se sintetizan por la vía secretora, y su correcto

funcionamiento es crucial para mantener la homeostasis celular y evitar la apoptosis. Ahora bien, el estrés oxidativo también tiene un efecto adverso en este orgánulo, dado que compromete su funcionalidad (Harada et al., 2021). Una de las características del envejecimiento del oocito es la reducción de la expresión de genes que codifican por proteínas involucradas en la protección del retículo endoplasmático frente el estrés, como ADIPOR2, IRAK1, RCAN1 y MSRB1, y de otras que están reguladas por las ROS, como ERBB3, RCAN1, GSTO2 y MSRB1 (Zhang et al., 2019). En los casos en los que la función del retículo endoplasmático rugoso se ve comprometida por el estrés oxidativo, la vía de la respuesta a proteínas mal plegadas en el lumen del retículo está alterada (Karagöz et al., 2019), lo que puede tener como consecuencia que se induzca la apoptosis a través de la proteína homóloga a C/EBP (CHOP) y del receptor de la muerte 5 (DR5) (Maytin et al., 2001; Lu et al., 2014; Guzel et al., 2017). Por estas razones, el aumento del estrés en el retículo endoplasmático rugoso de los oocitos procedentes de pacientes con edad materna avanzada puede terminar desencadenando la muerte celular, contribuyendo así a la reducción de la reserva ovárica.

Por otra parte, el retículo endoplasmático liso tiene una función clave en la regulación de los niveles de calcio intracelular. La homeostasis de este mensajero secundario y la regulación precisa de los niveles citosólicos del mismo es fundamental durante la maduración de los oocitos, la activación del gameto femenino y la fecundación (Kang et al., 2023). Relacionado con ello, hay que mencionar que el estrés oxidativo que se observa en los oocitos envejecidos puede afectar a la capacidad del retículo endoplasmático liso de mantener los niveles apropiados de calcio, lo que explicaría que dicho estrés lleve aparejada una disminución de las tasas de fecundación y alteraciones en el desarrollo embrionario posterior (Takehara et al., 2020).

De todo lo dicho aquí, se infiere que el retículo endoplasmático es otro orgánulo citoplasmático vital para el mantenimiento de la calidad y la competencia de los oocitos, de modo que el incremento de la edad materna puede comprometer su funcionalidad, lo que a su vez contribuye a reducir la fertilidad de las pacientes.

El citoesqueleto

La disminución en la calidad y competencia de los oocitos que se observa en las pacientes con edad reproductiva avanzada también puede deberse a alteraciones en el citoesqueleto. El citoesqueleto de los oocitos, formado - entre otras proteínas - por actina y microtúbulos, es fundamental para la estructura y la organización de la célula durante la oogénesis y las primeras etapas del desarrollo embrionario (Dunkley et al., 2022). Sin embargo, el incremento de la edad del organismo puede conducir a la formación defectuosa de los microtúbulos, lo que a su vez puede provocar una segregación anormal de los cromosomas. Estos defectos en el ensamblaje de los microtúbulos aumentan la variabilidad de sus tasas de crecimiento y resultan en alteraciones en la unión de los microtúbulos con los cinetocoros durante la meiosis (Nakagawa y FitzHarris, 2017; Charalambous et al., 2023). Asimismo, la disfunción mitocondrial asociada al envejecimiento, que se ha abordado más arriba, implica una menor producción de ATP lo que es imprescindible para el ensamblaje de los componentes del citoesqueleto (Kim et al., 2020).



⊗ EFECTOS DE LA EDAD MATERNA EN LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN CELULAR

En las secciones previas, se han descrito los efectos del incremento de la edad en los oocitos (aumento en el porcentaje de oocitos aneuploides, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, alteraciones en los niveles intracelulares de calcio, así como del epigenoma, transcriptoma y proteoma...). Dado el papel que tiene el oocito después de la fecundación, estas alteraciones, además de reducir la calidad y competencia de los oocitos, pueden afectar al desarrollo embrionario. Asimismo, hay que tener presente que los oocitos no maduran aisladamente, sino que lo hacen en un microambiente muy bien regulado, formado por otras células. En efecto, es bien sabido que la maduración del oocito ocurre dentro de una estructura denominada folículo que también evoluciona a través de un proceso que se conoce como foliculogénesis. De este modo, la maduración y, en definitiva, la competencia de un oocito depende de un conjunto de vías de señalización que se activan en distintos tipos celulares del ovario.

Foliculogénesis, células del cúmulo y apoptosis

En un folículo maduro, el oocito está rodeado por las células del cúmulo, las cuales forman, junto con el oocito, el complejo células del cúmulo-oocito (COC). La comunicación entre el oocito y estas células, a través de la cual se transmiten varios factores de señalización, es fundamental para la maduración del gameto femenino. En efecto, las células del cúmulo actúan de soporte del oocito, pues sintetizan proteínas que permiten la expansión típica de la maduración y que son esenciales durante

la maduración de esta célula germinal. Prueba de ello es que la presencia de las células del cúmulo durante la fecundación *in vitro* incrementa el porcentaje de embriones en estadio de dos células. A pesar de esta función esencial de las células del cúmulo, el incremento de la edad de la mujer también tiene un efecto adverso en estas células. De hecho, estudios previos han sugerido que las células del cúmulo son las primeras que se ven afectadas por el incremento de la edad materna, y han hipotetizado que pueden ser responsables de la senescencia del oocito. El mecanismo a través del cual se produciría este efecto sería la liberación, por parte de las células del cúmulo, del ligando soluble de FAS (sFASL) que, a su vez, activaría el receptor FAS en los oocitos, lo que estimularía la NADPH oxidasa, que aumentaría los niveles de ROS. La activación del receptor FAS desencadenaría la liberación de calcio del retículo endoplasmático y activaría la vía intrínseca de la apoptosis, mediante la liberación del citocromo c de la mitocondria en el citosol. La activación de esta vía implicaría un conjunto de cambios que, en último término, conducirían a la fragmentación del oocito (Zhu et al., 2015).

También se ha observado que, con el aumento de la edad materna, las células del cúmulo activan la interacción entre la interleucina 1 (IL1) expresada en dichas células y el receptor de interleucina 1 tipo 1 (IL1R1) expresado en los oocitos, lo que resulta en la estimulación de la vía de señalización del factor nuclear kappa B (NF- κ B), lo que a su vez conduce al envejecimiento de los oocitos (Wen et al., 2023). Otros estudios han demostrado que la expresión de las proteínas involucradas en las vías de señalización PI3K-AKT y JAK2-MAPK3/1 también está alterada en los oocitos de ratones hembra con edad maternal avanzada (Kim y You, 2022; Luo et al., 2023). Estos estudios en modelos animales se han visto confirmados por otras investigaciones en la especie humana. Así, el incremento

de la edad reproductiva altera los niveles de RNAs codificantes y no codificantes (mRNA-miRNA-lncRNA) implicados en la regulación de las vías de señalización PI3K-Akt, FOXO y p53 en las células del cúmulo (Caponnetto et al., 2022). También el incremento de la edad materna reduce la actividad de la vía de señalización del factor de crecimiento de tumores beta (TGFβ) en las células del cúmulo (Al-Edani et al., 2014).

La mayoría de las investigaciones que se han llevado a cabo hasta ahora se han centrado en las células del cúmulo o en el oocito, pero no han examinado simultáneamente ambos tipos celulares, de modo que el conocimiento que se tiene acerca de los efectos de la edad maternal avanzada en los complejos COC es limitado.

Quinasa activada por mitógenos (MAPK)

Las quinasas son una familia de proteínas muy diversa que modifica de modo covalente (i.e., mediante fosforilación) otras proteínas, lo que es de suma relevancia para un amplio abanico de procesos celulares. Hasta el momento, se han identificado hasta 37 quinasas que juegan un papel relevante en el envejecimiento y senescencia celulares. Entre otros eventos, dichas quinasas están implicadas en la detección del daño en el DNA y su reparación, el acortamiento de los telómeros y la respuesta de las células al estrés oxidativo (Engin y Engin, 2021). Se ha constatado que estas quinasas también están vinculadas con la meiosis, la activación y el envejecimiento de los oocitos. Cabe destacar, entre otras, la quinasa activada por mitógenos (MAPK), que fosforila los residuos de serina y treonina de otras proteínas y que se encuentra directamente implicada en la organización del huso acromático, la condensación de la cromatina, la duplicación del DNA, y la detención y reanudación de la meiosis (Fan et al., 2002). Desafortunadamente, no

se dispone, en estos momentos, de datos sobre los efectos del envejecimiento en la vía de la MAPK en humanos, pero sí se ha investigado esta cuestión en ratones y en una especie de nemátodos: *Caenorhabditis elegans*. Se considera que esta última es un modelo adecuado para la investigación de los efectos del envejecimiento sobre las células germinales, pues presenta una oogénesis continua y algunas similitudes con la especie humana. En esta especie se ha determinado que el aumento de la edad de los individuos incrementa la actividad de la MAPK, lo que resulta en una mayor frecuencia de aneuploidía en los oocitos y un aumento de la apoptosis. Asimismo, el aumento de la actividad de esta vía debido al envejecimiento reduce el tamaño, la calidad y la competencia de los oocitos, así como la viabilidad de los embriones resultantes (Achache et al., 2021). De modo similar a lo observado en *C. elegans*, el incremento de la vía de señalización de la MAPK también se ha detectado en oocitos de ratón expuestos al envejecimiento postovulatorio (es decir, a una incubación prolongada), lo que podría contribuir a una reducción de su calidad (McGinnis et al., 2014). Por todo ello, se puede afirmar que, aunque el conocimiento acerca del papel de la vía de la MAPK en oocitos humanos es aún limitada, las investigaciones llevadas a cabo hasta el momento sugieren que ésta puede jugar un papel importante en los efectos del incremento de la edad materna en el gameto femenino.

La activación del oocito

Inmediatamente después de la fusión del oocito y el espermatozoide, se produce la activación del primero gracias a la acción que lleva a cabo una proteína específica del segundo: la fosfolipasa C zeta (PLC ζ). Dicha proteína moviliza el calcio del retículo endoplasmático liso del oocito, que actúa como un reservorio, y desencadena un patrón de oscilaciones de calcio que actúa como señal para la reanudación de la segunda división

meiótica del gameto femenino, que está detenido en metafase II (Saunders et al., 2002). Aunque activada por la mencionada proteína específica del espermatozoide, la activación del oocito depende de los componentes de esta célula, de modo que la respuesta a la presencia del espermatozoide puede verse afectada por los niveles de dichos componentes, entre los que se encuentran el inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) y su receptor (IP_3R1) y la MAPK, entre otras proteínas. Relacionado con esta cuestión, hay que mencionar que se ha observado que los oocitos de ratón procedentes de hembras con edad avanzada pueden expresar una forma truncada de la proteína IP_3R1 , lo que puede comportar que el oocito, aun en presencia del espermatozoide, no se active (Verbert et al., 2008).

Otras investigaciones también han demostrado que, tal y como se apuntaba más arriba, las alteraciones que la edad materna avanzada produce en el retículo endoplasmático liso pueden influir en la cantidad de calcio almacenado, lo cual es esencial para que la activación del oocito se produzca de manera adecuada. Asimismo, la maquinaria del oocito sobre la que reposa su activación depende de la función mitocondrial, pues se ha determinado que los niveles elevados de ROS que resultan de la disfunción mitocondrial asociada con la edad también pueden afectar la dinámica de oscilaciones en los niveles de calcio citosólico que se observan después de la fecundación (Takahashi et al., 2003). Esta circunstancia también puede afectar a otras proteínas de esta vía, como la proteína quinasa dependiente de calcio/calmodulina II (CaMKII), el inhibidor meiótico endógeno 2 (EMI2; un componente clave del factor citostático (CSF)), la quinasa dependiente de la ciclina 1 (CDK1) y el factor promotor de maduración (MPF) (Tang et al., 2013; Premkumar y Chaube, 2016; Yeste et al., 2023). Además, cabe destacar que la expresión de CALB1, una proteína involucrada en el mantenimiento de la homeostasis del calcio también se ve

afectada por el aumento de la edad materna (Han et al., 2025). De todo ello se desprende que, aun en el caso de que la calidad del oocito en metafase II sea razonable, ello no excluye que pueda haber alteraciones en sus componentes que dificulten la respuesta desencadenada por la PLC ζ y que ello concluya, en fin, en una deficiencia de la activación del oocito y en un fallo total de fecundación (*total fertilization failure*).

Las sirtuinas y la vía SIRT1-NRF2

Las sirtuinas son una familia de proteínas que juegan un papel fundamental en el envejecimiento celular. La sirtuína-1 desacetilasa dependiente del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD), también conocida como sirtuína 1 (SIRT1), es la proteína más estudiada de esta familia y lleva a cabo una función específica tanto en el desarrollo fetal cuanto en el envejecimiento del oocito (Vo et al., 2023). Dicha proteína repara el daño en el DNA, mejora la función mitocondrial y protege la célula frente al estrés oxidativo (Herranz et al., 2010; Price et al., 2012; Di Emidio et al., 2014). Cuando los niveles de SIRT1 son bajos, los mecanismos de reparación del DNA son menos eficientes y el estrés oxidativo es mayor (McBurney et al., 2003; Abdelmohsen et al., 2007; Wang et al., 2008). En oocitos envejecidos de ratón y en estadio de metafase-II, los niveles de esta proteína disminuyen. Sin embargo, la microinyección del RNA que codifica para esta proteína (cRNA-*SIRT1*) en estos oocitos envejecidos parece reducir los efectos de la edad materna avanzada. Así, entre otros, esta microinyección reduce el aumento de la acetilación de la lisina 9 de la histona 3 (H3K9) y de la metilación de la lisina 4 de la histona 3 (H3K4) asociados con la edad, además de disminuir los defectos del huso acromático, así como los niveles de especies reactivas de oxígeno (Xing et al., 2021). Además de la SIRT1, también parece que hay otras proteínas de la misma familia, como la SIRT2 y

la SIRT3, cuya expresión se ve disminuida en oocitos envejecidos de ratón tanto obtenidos in vivo como madurados in vitro (Zhang et al., 2016).

De modo parecido a lo que sucede en las células somáticas, la vía de señalización SIRT1-NRF2 también juega un papel relevante en los efectos del incremento de la edad materna en los oocitos. El factor nuclear tipo eritroide-2 (NRF2) es un factor de transcripción que contribuye a la protección de la célula frente al estrés oxidativo, pues induce la expresión de enzimas antioxidantes como la NAD(P)H:quinona oxidoreductasa 1 (NQO1) y la hemo-oxigenasa 1 (HO1) (Dinkova-Kostova y Talalay, 2010; Malhotra et al., 2010; Baird y Dinkova-Kostova, 2011). Los niveles de expresión del NRF2 en los oocitos también disminuyen con la edad; se ha observado que la reducción simultánea de los niveles de ambas proteínas suprime la expresión de Ciclina B1, lo que estaría relacionado con un incremento en el número de errores de la meiosis y en el porcentaje de oocitos aneuploides (Ma et al., 2018). Por ello, es razonable sugerir que, en el futuro, se debería profundizar en este campo de estudio, pues ello puede proporcionar nuevas estrategias que mitiguen el impacto del incremento de la edad materna en la competencia del oocito.

Factor de crecimiento transformante β

Otra vía que se ha investigado en *C. elegans* es la vía del factor TGF β , cuyo receptor fosforila las proteínas SMAD. Esta vía de transducción de la señal, que también se conoce con el nombre de vía del DBL1 debido a que el ligando DBL1 inicia la cascada de señalización (Yamamoto y Savage-Dunn, 2023), juega un papel importante en el metabolismo de los lípidos y en los procesos responsables del envejecimiento reproductivo (Mallo et al., 2002; Luo et al., 2009; Yu et al., 2017). En oocitos de

ratón -, y a pesar de lo que se ha dicho previamente acerca de las células del cúmulo -, el aumento de la edad implica un incremento de la actividad de esta vía (Hamatani et al., 2004). En mutantes de *C. elegans* en los que se disminuye la actividad de la vía TGF- β , se prolonga la ventana de fertilidad y se retrasa el envejecimiento reproductivo (Luo et al., 2009), lo que, entre otros factores, se explica por una mejora en la morfología oocitaria, la segregación cromosómica y los mecanismos de reparación del DNA (Luo et al., 2010). Como sucede en el caso de otras proteínas, no se dispone en estos momentos de estudios en humanos que confirmen lo observado en modelos animales. Dicho esto, los datos obtenidos hasta el momento sugieren que sería conveniente llevar a cabo estas investigaciones.

En definitiva, las vías de señalización proporcionan una información fundamental sobre las reacciones químicas y comunicaciones específicas que tienen lugar en las células del cúmulo y el oocito. Aunque las pesquisas efectuadas hasta el día de hoy han sido capaces de determinar las características de los oocitos envejecidos, el conocimiento de los mecanismos moleculares que subyacen estos cambios es más bien escaso, y lo poco que se sabe procede de estudios llevados a cabo en modelos animales. Con todo, y tal y como se ha mencionado, se han identificado varias vías de señalización celular que se ven afectadas por el aumento de la edad materna. Por ello, profundizar más en este campo puede abrir la puerta a estrategias dirigidas a mitigar los efectos del incremento de la edad materna en la calidad y la competencia de los oocitos.



❧ LA COMUNICACIÓN DEL COMPLEJO OOCITO-CÉLULAS DEL CÚMULO

Como se ha indicado previamente, la comunicación entre el oocito y las células del cúmulo es fundamental para la maduración del oocito y su calidad. La mayor parte de las comunicaciones entre ambos tipos celulares se produce a través de proyecciones transzonales, uniones gap y microvellosidades (Xie et al., 2023). En este contexto, es importante señalar que el incremento de la edad materna afecta también a estas comunicaciones. Así, se ha observado que el incremento del daño en el DNA mitocondrial y nuclear, y el deterioro de la función mitocondrial de las células del cúmulo asociado con la edad afecta a la competencia del oocito y al desarrollo embrionario (Babayev y Duncan, 2022; Morimoto et al., 2024). El envejecimiento también parece estar relacionado con una disminución de la cantidad de proyecciones transzonales, lo que afectaría a las vías de comunicación entre ambos tipos celulares (Bouckenheimer et al., 2018; Babayev et al., 2023; Yu et al., 2023). También se ha observado en ratones que los factores paracrinós resultantes de la apoptosis de las células del cúmulo pueden llegar al oocito a través de estas vías de comunicación, y acelerar su envejecimiento (Zhu et al., 2015). En definitiva, dado que la comunicación entre el oocito y las células del cúmulo desempeña un papel clave en la calidad y maduración de los oocitos, las investigaciones que se lleven a cabo en el futuro deben considerar también los efectos negativos del envejecimiento en dichas vías de comunicación.



⊗ EL PAPEL DE LAS HORMONAS

En la práctica clínica, a menudo se analizan los niveles hormonales de las pacientes con una edad superior a los 35 años. Es bien sabido que los niveles hormonales cambian a lo largo de la infancia, la pubertad y la vida reproductiva de la mujer, y que estas hormonas pueden influir en la calidad y competencia del oocito. Dos de las hormonas que, de modo más frecuente, se analizan son la hormona estimuladora de los folículos (FSH) y la hormona antimülleriana (AMH), que están relacionadas con la calidad oocitaria y la reserva ovárica (Harris et al., 2023). Los niveles de FSH aumentan con la edad y se ha demostrado que este incremento está relacionado con una reducción de la fertilidad en ratones hembra (McTavish et al., 2007). Asimismo, se ha determinado que, en humanos y otras especies de mamíferos, los niveles elevados de FSH pueden inhibir la maduración e inducir anomalías cromosómicas, además de alterar la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en el tejido ovárico (Roberts et al., 2005; Bernstein et al., 2024; Einenkel et al., 2024). La suplementación con FSH y LH recombinantes en ratones hembra con edad maternal avanzada parece revertir estos efectos, pues mejora la función mitocondrial de las células de la granulosa envejecidas de ratón y reduce la acumulación de especies reactivas de oxígeno en los oocitos (Lin et al., 2024). Con todo, y con el objetivo de revertir estos efectos de la edad materna en el oocito puede ser necesario ajustar esta suplementación a cada paciente, pues la FSH puede generar tanto efectos positivos como negativos.

Respecto a la AMH, sus niveles disminuyen con la edad y actualmente se considera como la mejor medida de la reserva

ovárica (Broer et al., 2014). En los folículos, la AMH inhibe el efecto negativo de la FSH en el complejo células del cúmulo-oocito. Por este motivo, se ha venido sosteniendo que la principal hormona en los folículos es la FSH, y que los niveles de AMH presentan una menor asociación con la calidad de los oocitos (Durlinger et al., 2001; Andersen y Byskov, 2006; Convissar et al., 2017; Buratini et al., 2022). Como quiere que sea, lo cierto es que se precisan más estudios que investiguen los mecanismos a través de los cuales las hormonas influyen en la calidad y competencia del oocito, pues ello puede contribuir a mitigar los efectos del incremento de la edad materna.



❧ LA INTERACCIÓN ENTRE EL ESPERMATOZOIDE Y EL OOCITO

El incremento de las tasas de fertilidad en las pacientes mayores de 35 años no depende solo de la cantidad y calidad de los oocitos, sino también de los espermatozoides que interaccionan con aquéllos. Una vez que atraviesa la barrera formada por las células del cúmulo, el espermatozoide entra en contacto con la zona pelúcida del oocito. La interacción del espermatozoide con los componentes de esta zona es fundamental para que la fecundación se produzca correctamente y para que, después de que el espermatozoide se haya fusionado con la membrana plasmática del oocito, la zona pelúcida se endurezca, impidiendo la polispermia (Moghadam et al., 2022). A pesar de ello, el envejecimiento modifica el grosor y la densidad de la zona pelúcida (Kilani et al., 2006; Yu et al., 2023; Ishikawa-Yamauchi et al., 2024).

Otro posible efecto del aumento de la edad materna es la menor capacidad del oocito de reparar el daño del DNA del espermatozoide. El DNA del espermatozoide puede presentar roturas de cadena sencilla o doble, pero esta célula germinal masculina no dispone de los mecanismos para repararlo. Por ello, los oocitos competentes y de buena calidad poseen la maquinaria necesaria para llevar a cabo la reparación de este daño una vez que el espermatozoide ha penetrado el oocito. Ahora bien, y tal y como se ha indicado previamente, el aumento de la edad reproductiva en las mujeres comporta un deterioro en los mecanismos de reparación del DNA del oocito, lo que también afecta a la capacidad de los mismos de remendar las alteraciones del DNA paterno. Así, en estudios llevados a cabo en ratones se ha

observado que, tras su fecundación con espermatozoides que presentan un nivel elevado de daño en el DNA, los oocitos envejecidos tienen una menor expresión de los genes implicados en la respuesta al daño en el DNA y en su reparación (*Rad51*, *Top3B* y *Slk*; Horta et al., 2020). Esta menor capacidad de los oocitos envejecidos de reparar el daño del paterno también se ha relacionado con una disminución de la calidad embrionaria y de las tasas de embarazo (Setti et al., 2021).

Por todo ello, se concluye que, dado que el éxito de la fecundación depende tanto de factores femeninos como masculinos, el envejecimiento materno también puede influir en la capacidad del oocito de interaccionar con los componentes del espermatozoide (p.ej., el DNA paterno).



⊗ ESTRATEGIAS PARA MITIGAR LOS EFECTOS DEL AUMENTO DE LA EDAD MATERNA EN LOS OOCITOS

Durante las últimas décadas, se han propuesto varias técnicas y tratamientos para mitigar los efectos del incremento de la edad materna en el oocito y mejorar la fertilidad de las pacientes. Como ocurre siempre, cada estrategia tiene sus ventajas e inconvenientes, si bien se producen continuamente mejoras gracias a la investigación que se está llevando a cabo en este campo.

Las técnicas de reproducción asistida

Los efectos adversos de la edad materna en la cantidad y la calidad de los oocitos hacen que muchas pacientes tengan dificultades a la hora de concebir de forma natural y decidan recurrir a las técnicas de reproducción asistida. Desde el nacimiento de Louise Brown, la primera bebé probeta, en 1978, las técnicas de reproducción asistida se han ido mejorando y su uso se ha expandido en todo el mundo. Algunos aspectos de estas técnicas se han podido adaptar a las necesidades de cada paciente, también las que tienen una edad reproductiva avanzada, y todo ello con el fin último de proporcionar un ambiente óptimo para la fecundación y el desarrollo embrionario (Carson y Kallen, 2021). Así, por ejemplo, se pueden realizar ajustes en los tratamientos para incrementar la respuesta ovárica, reducir riesgos y, en última instancia, mejorar las posibilidades de un desarrollo embrionario y embarazo saludables. Desafortunadamente, el uso de las técnicas de reproducción asistida no implica la eliminación de las alteraciones que presentan los oocitos con el incremento de la edad materna, de modo que,

incluso cuando se emplean estas técnicas, hay una reducción en la tasa de bebés nacidos vivos. Con todo, sí es cierto que el empleo de algunas técnicas permite mitigar los riesgos. Este es el caso de la biopsia embrionaria y el posterior diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A), cuyos resultados permiten seleccionar y transferir exclusivamente los embriones euploides, incrementando la tasa de los embarazos que llegan a término y dan como resultado el nacimiento de un bebé nacido vivo y reduciendo el riesgo de posibles abortos espontáneos (Adamyan et al., 2024). En los casos más extremos, otra posibilidad es recurrir a la utilización de oocitos donados por mujeres más jóvenes. Obviamente, esta decisión - como la de usar espermatozoides de donante - no es fácil para las parejas y depende de muchos factores.

Preservación de la fertilidad

La criopreservación de los oocitos se ha convertido en una opción a la que recurren las mujeres que desean preservar su fertilidad y mejorar la probabilidad de tener hijos, cuando, por motivos diferentes, deben o prefieren posponer la edad en la que quieren ser madres. Las tasas de embarazo de pacientes con edad reproductiva avanzada que utilizan oocitos vitrificados es superior, especialmente cuando dichos oocitos han sido criopreservados en edades más tempranas (Kakkar et al., 2023). Así, la tasa de nacidos vivos es del 37% en mujeres que criopreservan sus oocitos cuando tienen una edad inferior a los 40 años, y muy inferior (de hasta el 0%) en aquellas que tienen una edad igual o superior a los 40 años (Wennberg et al., 2019; Kasaven et al., 2022). Además, la criopreservación de los oocitos es un proceso complejo y costoso, dado que las pacientes se someten a tratamientos hormonales similares a los de la fecundación in vitro. Asimismo, hay otros aspectos económicos y sociales relacionados con la criopreservación de oocitos que requieren

de una mejor pedagogía de las ventajas e inconvenientes de esta estrategia de preservación de la fertilidad, especialmente en mujeres jóvenes que deciden retrasar la edad en la que quieren ser madres (Kasaven et al., 2023). Respecto a las posibilidades reales de recurrir a esta técnica, no se pueden olvidar tampoco las limitaciones económicas que hacen que no todas las pacientes puedan considerar esta posibilidad.

Por otro lado, la criopreservación del tejido ovárico también ha surgido como otra alternativa para la preservación de la fertilidad. Esta posibilidad se planteó por primera vez como estrategia para la preservación de la fertilidad en niñas prepúberes que padecían cáncer y que debían someterse a tratamientos oncológicos gonadotóxicos. La criopreservación de tejido ovárico consiste en la extracción mediante laparoscopia del tejido ovárico, su criopreservación y el posterior trasplante del tejido a la paciente. Esta técnica puede preservar con éxito la reserva de los folículos primordiales en mujeres jóvenes, evitando así las consecuencias deletéreas del aumento de la edad reproductiva en los oocitos. Hasta el momento, se han logrado varios cientos de nacimientos vivos tras la criopreservación de tejido ovárico, con una tasa media de nacidos vivos de hasta el 40% (Pacheco y Oktay, 2017; Shapira et al., 2020). Sin embargo, la criopreservación de tejido ovárico se asocia con cierto nivel de riesgo, incluyendo sangrado e infecciones, de modo que, aunque se está explorando como una posibilidad más para la preservación de la fertilidad de las mujeres que deciden posponer la maternidad, es preciso llevar a cabo más estudios antes de poder considerar la posibilidad de extender su uso (Kasaven et al., 2022).

Otras estrategias

La investigación sobre los efectos del incremento de la edad materna en los oocitos ha identificado varios tratamientos hor-

monales o enzimáticos que tienen el potencial de mejorar la fertilidad natural y los resultados de las técnicas de reproducción asistida. Así, por ejemplo, se ha demostrado que la administración de NAD puede mejorar la calidad, restaurar la función mitocondrial y reducir la acumulación de ROS en los oocitos envejecidos de ratón, mejorando así las tasas de maduración y fecundación (Bertoldo et al., 2020; Miao et al., 2020). También la administración de melatonina puede tener efectos positivos en el oocito, incluyendo una mejor comunicación con las células del cúmulo, un aumento de los niveles de ATP, una reducción del estrés oxidativo en el retículo endoplasmático, y una reducción en el daño en el DNA (Zhang et al., 2022). Otros tratamientos antioxidantes incluyen la coenzima Q10 (CoQ10) y el resveratrol (Ben-Meir et al., 2015; Okamoto et al., 2022). También se ha demostrado que la hormona del crecimiento reduce la aneuploidía en los oocitos envejecidos (Zhang et al., 2017; Luo et al., 2023), y se ha observado que la rapamicina puede preservar la reserva de folículos primordiales en roedores (Zhang et al., 2013; Dou et al., 2017). Por ello, se ha llevado a cabo un ensayo clínico en mujeres que ha permitido concluir que la rapamicina podría ralentizar el envejecimiento del ovario hasta en un 20% (Columbia University Department of Obstetrics and Gynecology, 2024). Cabe destacar, asimismo, que muchas de las moléculas mencionadas (NAD⁺, melatonina, CoQ, resveratrol y rapamicina) son también senolíticos, esto es, inhibidores del fenotipo SASP, lo que explicaría su potencial para disminuir la senescencia y tener un efecto positivo en el envejecimiento reproductivo (Secomandi et al., 2022). El principal inconveniente de estos hallazgos es que se han obtenido en investigaciones llevadas a cabo en modelos animales. Aun así, este conocimiento puede proporcionar información relevante para otros estudios en la especie humana y puede servir también para mitigar el daño iatrogénico que se genera como consecuencia de la exposición de los oocitos a las

condiciones de laboratorio durante las técnicas de reproducción asistida, lo que supone una especie de envejecimiento in vitro.



❧ CONCLUSIONES

En los últimos años, el porcentaje de mujeres que decide posponer el momento de ser madres no ha hecho sino aumentar, y ello a pesar del ineludible dictado del reloj biológico que conlleva una reducción de la cantidad y calidad de los oocitos a partir de los 35 años. En el momento del nacimiento, las mujeres tienen ya delimitada la reserva de oocitos de la que dispondrán durante toda su vida. Con la edad, ocurren en el ovario un conjunto de fenómenos (atrofia de los oocitos, atresia folicular y senescencia celular) que conducen a una reducción de la cantidad de oocitos de esta reserva. Asimismo, también se puede producir daño en los oocitos restantes, lo que se acelera con la edad y tiene como consecuencia una reducción de la calidad y la competencia del oocito. Estas alteraciones afectan, entre otros, al DNA, la segregación de los cromosomas, las mitocondrias, el citoesqueleto, la producción de radicales libres y las vías de señalización celular. El aumento de la edad materna también altera la producción de hormonas esteroideas y la comunicación entre el oocito y las células del cúmulo, además de disminuir la capacidad del oocito de reparar el daño en el DNA paterno. Con todo, el envejecimiento de los oocitos es un proceso complejo, que requiere de más investigación para poderlo comprender en todos los extremos.

La aparición de las técnicas de reproducción asistida ha permitido incrementar la fertilidad de las pacientes con una edad reproductiva avanzada. Especialmente importantes son los avances en las técnicas de diagnóstico genético preimplantacional que permiten detectar aneuploidías a partir de un blastómero, y seleccionar y transferir, después, los embriones euploides. A

pesar de estos avances en las técnicas de diagnóstico, lo cierto es que no se dispone de ningún tratamiento efectivo que elimine completamente los efectos adversos del incremento de la edad materna en los oocitos, pues, el envejecimiento, también el de las células germinales, no es sino una característica más del fenómeno de la vida.

Muchas gracias de nuevo a todos los presentes por su atención.



❧ REFERENCIAS

- Abdelmohsen K, Pullmann R, Jr., Lal A, Kim HH, Galban S, Yang X, Blethrow JD, Walker M, Shubert J, Gillespie DA *et al.* Phosphorylation of HuR by Chk2 regulates SIRT1 expression. *Molecular Cell* 2007;**25**: 543-557.
- Achache H, Falk R, Lerner N, Beatus T, Tzur YB. Oocyte aging is controlled by mitogen-activated protein kinase signaling. *Aging Cell* 2021;**20**: e13386.
- Adamyan L, Pivazyan L, Obosyan L, Krylova E, Isaeva S. Preimplantation genetic testing for aneuploidy in patients of different age: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology Science* 2024;**67**: 356-379.
- Al-Edani T, Assou S, Ferrières A, Bringer Deutsch S, Gala A, Lecellier CH, Aït-Ahmed O, Hamamah S. Female aging alters expression of human cumulus cells genes that are essential for oocyte quality. *Biomed Res Int* 2014;**2014**:964614.
- Andersen CY, Byskov AG. Estradiol and regulation of anti-Müllerian hormone, inhibin-A, and inhibin-B secretion: analysis of small antral and preovulatory human follicles' fluid. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;**91**: 4064-4069.
- Ansere VA, Ali-Mondal S, Sathiaseelan R, Garcia DN, Isola JVV, Henseb JD, Saccon TD, Ocañas SR, Tooley KB, Stout MB *et al.* Cellular hallmarks of aging emerge in the ovary prior to primordial follicle depletion. *Mechanisms of Ageing and Development* 2021;**194**: 111425.
- Arbeithuber B, Cremona MA, Hester J, Barrett A, Higgins B, Anthony K, Chiaromonte F, Diaz FJ, Makova KD. Advanced age increases frequencies of de novo mitochondrial mutations in macaque oocytes and somatic tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2022;**119**: e2118740119.
- Arbeithuber B, Hester J, Cremona MA, Stoler N, Zaidi A, Higgins B, Anthony K, Chiaromonte F, Diaz FJ, Makova KD. Age-related accumu-

- lation of de novo mitochondrial mutations in mammalian oocytes and somatic tissues. *PLoS Biology* 2020;**18**; e3000745.
- Babayev E, Duncan FE. Age-associated changes in cumulus cells and follicular fluid: the local oocyte microenvironment as a determinant of gamete quality. *Biology of Reproduction* 2022;**106**; 351-365.
- Babayev E, Suebthawinkul C, Gokyer D, Parkes WS, Rivas F, Pavone ME, Hall AR, Pritchard MT, Duncan FE. Cumulus expansion is impaired with advanced reproductive age due to loss of matrix integrity and reduced hyaluronan. *Aging Cell* 2023;**22**; e14004.
- Baird L, Dinkova-Kostova AT. The cytoprotective role of the Keap1–Nrf2 pathway. *Archives of Toxicology* 2011;**85**; 241-272.
- Bao S, Yin T, Liu S. Ovarian aging: energy metabolism of oocytes. *Journal of Ovarian Research* 2024;**17**; 118.
- Ben-Meir A, Burstein E, Borrego-Alvarez A, Chong J, Wong E, Yavorska T, Naranian T, Chi M, Wang Y, Bentov Y *et al.* Coenzyme Q10 restores oocyte mitochondrial function and fertility during reproductive aging. *Aging Cell* 2015;**14**; 887-895.
- Bernstein LR, Mackenzie ACL, Chaffin CL, Lee S-J, Kraemer DC, Merchantlaler I. Gonadotropin elevation is ootoxic to ovulatory oocytes and inhibits oocyte maturation, and activin decoy receptor ActRIIB:Fc therapeutically restores maturation. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2024;**22**; 52.
- Bertoldo MJ, Listijono DR, Ho WJ, Riepsamen AH, Goss DM, Richani D, Jin XL, Mahbub S, Campbell JM, Habibalahi A *et al.* NAD(+) Repletion Rescues Female Fertility during Reproductive Aging. *Cell Reports* 2020;**30**; 1670-1681.e1677.
- Bouckenheimer J, Fauque P, Lecellier CH, Bruno C, Commes T, Lemaître JM, De Vos J, Assou S. Differential long non-coding RNA expression profiles in human oocytes and cumulus cells. *Scientific Reports* 2018;**8**; 2202.
- Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian Aging: Mechanisms and Clinical Consequences. *Endocrine Reviews* 2009;**30**; 465-493.
- Broer SL, Broekmans FJM, Laven JSE, Fauser BCJM. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Human Reproduction Update* 2014;**20**; 688-701.

- Buratini J, Dellaqua TT, Dal Canto M, La Marca A, Carone D, Mignini Renzini M, Webb R. The putative roles of FSH and AMH in the regulation of oocyte developmental competence: from fertility prognosis to mechanisms underlying age-related subfertility. *Human Reproduction Update* 2022;**28**; 232-254.
- Caponnetto A, Battaglia R, Ferrara C, Vento ME, Borzi P, Paradiso M, Scollo P, Purrello M, Longobardi S, D'Hooghe T, Valerio D, Di Pietro C; Italian Society of Embryology, Reproduction, Research (SIERR). Down-regulation of long non-coding RNAs in reproductive aging and analysis of the lncRNA-miRNA-mRNA networks in human cumulus cells. *J Assist Reprod Genet* 2022;**39**: 919-931.
- Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *Journal of the American Medical Association* 2021;**326**; 65-76.
- Cavalcante GC, Schaan AP, Cabral GF, Santana-da-Silva MN, Pinto P, Vidal AF, Ribeiro-Dos-Santos Â. A Cell's Fate: An Overview of the Molecular Biology and Genetics of Apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences* 2019;**20**.
- Charalambous C, Webster A, Schuh M. Aneuploidy in mammalian oocytes and the impact of maternal ageing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2023;**24**; 27-44.
- Chua SJ, Danhof NA, Mochtar MH, van Wely M, McLernon DJ, Custers I, Lee E, Dreyer K, Cahill DJ, Gillett WR *et al*. Age-related natural fertility outcomes in women over 35 years: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Human Reproduction* 2020;**35**; 1808-1820.
- Convissar S, Armouti M, Fierro MA, Winston NJ, Scoccia H, Zamah AM, Stocco C. Regulation of AMH by oocyte-specific growth factors in human primary cumulus cells. *Reproduction* 2017;**154**; 745-753.
- Coppé JP, Patil CK, Rodier F, Sun Y, Muñoz DP, Goldstein J, Nelson PS, Desprez PY, Campisi J. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biology* 2008;**6**; 2853-2868.
- Cox RT, Poulton J, Williams SA. The role of mitophagy during oocyte aging in human, mouse, and Drosophila: implications for oocyte quality and mitochondrial disease. *Reproduction and Fertility* 2021;**2**; R113-r129.

- da Silva PFL, Schumacher B. Principles of the Molecular and Cellular Mechanisms of Aging. *Journal of Investigative Dermatology* 2021;**141**; 951-960.
- Di Emidio G, Falone S, Vitti M, D'Alessandro AM, Vento M, Di Pietro C, Amicarelli F, Tatone C. SIRT1 signalling protects mouse oocytes against oxidative stress and is deregulated during aging. *Human Reproduction* 2014;**29**; 2006-2017.
- Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2021;**22**; 75-95.
- Dinkova-Kostova AT, Talalay P. NAD(P)H:quinone acceptor oxidoreductase 1 (NQO1), a multifunctional antioxidant enzyme and exceptionally versatile cytoprotector. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2010;**501**; 116-123.
- Dou X, Sun Y, Li J, Zhang J, Hao D, Liu W, Wu R, Kong F, Peng X, Li J. Short-term rapamycin treatment increases ovarian lifespan in young and middle-aged female mice. *Aging Cell* 2017;**16**; 825-836.
- Driscoll A, Hamilton B. Effects of Age-specific Fertility Trends on Overall Fertility Trends: United States, 1990–2023. 2025. National Vital Statistics Reports.
- Duncan FE, Schindler K, Schultz RM, Blengini CS, Stein P, Stricker SA, Wessel GM, Williams CJ. Unscrambling the oocyte and the egg: clarifying terminology of the female gamete in mammals. *Molecular Human Reproduction* 2020;**26**; 797-800.
- Dunkley S, Scheffler K, Mogessie B. Cytoskeletal form and function in mammalian oocytes and zygotes. *Current Opinion in Cell Biology* 2022;**75**; 102073.
- Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, Rose UM, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA *et al.* Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology* 2001;**142**; 4891-4899.
- Einenkel R, Schallmoser A, Sängler N. High FSH levels impair VEGF secretion of human, frozen-thawed ovarian cortical tissue in vitro. *Scientific Reports* 2024;**14**; 3287.

- Engin AB, Engin A. Aging and Protein Kinases. In Engin AB and Engin A (eds) Protein Kinase-mediated Decisions Between Life and Death. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 1275. 2021. Springer International Publishing, Cham, Switzerland, pp.35-69.
- Eurostat. Fertility Statistics. 2025.
- Fan H, Tong C, Chen D, Sun Q. Roles of MAP kinase signaling pathway in oocyte meiosis. *Chinese Science Bulletin* 2002;**47**; 1157-1162.
- Galatidou S, Petelski AA, Pujol A, Lattes K, Latorraca LB, Fair T, Popovic M, Vassena R, Slavov N, Barragán M. Single-cell proteomics reveals decreased abundance of proteostasis and meiosis proteins in advanced maternal age oocytes. *Molecular Human Reproduction* 2024;**30**.
- Gao M, Wang F, Xu T, Qiu Y, Cao T, Liu S, Wu W, Zhou Y, Liu H, Liu F *et al.* Age-associated accumulation of RAB9 disrupts oocyte meiosis. *Aging Cell* 2024;**n/a**; e14449.
- Ge ZJ, Schatten H, Zhang CL, Sun QY. Oocyte ageing and epigenetics. *Reproduction* 2015;**149**; R103-114.
- Goldmann JM, Seplyarskiy VB, Wong WSW, Vilboux T, Neerincx PB, Bodian DL, Solomon BD, Veltman JA, Deeken JF, Gilissen C *et al.* Germline de novo mutation clusters arise during oocyte aging in genomic regions with high double-strand-break incidence. *Nature Genetics* 2018;**50**; 487-492.
- Guglielmino MR, Santonocito M, Vento M, Ragusa M, Barbagallo D, Borzì P, Casciano I, Banelli B, Barbieri O, Astigiano S *et al.* TAp73 is downregulated in oocytes from women of advanced reproductive age. *Cell Cycle* 2011;**10**; 3253-3256.
- Guzel E, Arlier S, Guzeloglu-Kayisli O, Tabak MS, Ekiz T, Semerci N, Larsen K, Schatz F, Lockwood CJ, Kayisli UA. Endoplasmic Reticulum Stress and Homeostasis in Reproductive Physiology and Pathology. *International Journal of Molecular Sciences* 2017;**18**.
- Hamatani T, Falco G, Carter MG, Akutsu H, Stagg CA, Sharov AA, Dudekula DB, VanBuren V, Ko MS. Age-associated alteration of gene expression patterns in mouse oocytes. *Human Molecular Genetics* 2004;**13**; 2263-2278.

- Han Y, Du Z, Wu H, Zhao R, Liu J, Gao S, Zeng S. CALB1 and RPL23 Are Essential for Maintaining Oocyte Quality and Function During Aging. *Aging Cell* 2025;**n/a**; e14466.
- Harada M, Takahashi N, Azhary JM, Kunitomi C, Fujii T, Osuga Y. Endoplasmic reticulum stress: a key regulator of the follicular microenvironment in the ovary. *Molecular Human Reproduction* 2021;**27**; gaaa088.
- Harper JC, Botero-Meneses JS. An online survey of UK women's attitudes to having children, the age they want children and the effect of the COVID-19 pandemic. *Human Reproduction* 2022;**37**; 2611-2622.
- Harris BS, Jukic AM, Truong T, Nagle CT, Erkanli A, Steiner AZ. Markers of ovarian reserve as predictors of future fertility. *Fertility and Sterility* 2023;**119**; 99-106.
- Hassold T, Hall H, Hunt P. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. *Human Molecular Genetics* 2007;**16**; R203-R208.
- Hense JD, Isola JVV, Garcia DN, Magalhães LS, Masternak MM, Stout MB, Schneider A. The role of cellular senescence in ovarian aging. *npj Aging* 2024;**10**; 35.
- Herranz D, Muñoz-Martin M, Cañamero M, Mulero F, Martinez-Pastor B, Fernandez-Capetillo O, Serrano M. Sirt1 improves healthy ageing and protects from metabolic syndrome-associated cancer. *Nature Communications* 2010;**1**; 3.
- HFEA. Fertility treatment 2022: preliminary trends and figures. 2024, Human Fertilisation and Embryology Authority
- Horta F, Catt S, Ramachandran P, Vollenhoven B, Temple-Smith P. Female ageing affects the DNA repair capacity of oocytes in IVF using a controlled model of sperm DNA damage in mice. *Human Reproduction* 2020;**35**; 529-544.
- Hu LL, Liao MH, Liu YX, Xing CH, Nong LL, Yang FL, Sun SC. Loss of AMPK activity induces organelle dysfunction and oxidative stress during oocyte aging. *Biology Direct* 2024;**19**; 29.
- Huang C, Zhao S, Yang Y, Guo T, Ke H, Mi X, Qin Y, Chen ZJ, Zhao S. TP63 gain-of-function mutations cause premature ovarian insufficiency by inducing oocyte apoptosis. *Journal of Clinical Investigation* 2023;**133**.

- Huang W, Li X, Yang H, Huang H. The impact of maternal age on aneuploidy in oocytes: Reproductive consequences, molecular mechanisms, and future directions. *Ageing Research Reviews* 2024;**97**; 102292.
- Ishikawa-Yamauchi Y, Emori C, Mori H, Endo T, Kobayashi K, Watanabe Y, Sagara H, Nagata T, Motooka D, Ninomiya A *et al.* Age-associated aberrations of the cumulus-oocyte interaction and in the zona pellucida structure reduce fertility in female mice. *Communications Biology* 2024;**7**; 1692.
- Isola JVV, Ocañas SR, Hubbart CR, Ko S, Mondal SA, Hense JD, Carter HNC, Schneider A, Kovats S, Alberola-Ila J *et al.* A single-cell atlas of the aging mouse ovary. *Nature Aging* 2024;**4**; 145-162.
- Jin X, Wang K, Wang L, Liu W, Zhang C, Qiu Y, Liu W, Zhang H, Zhang D, Yang Z *et al.* RAB7 activity is required for the regulation of mitophagy in oocyte meiosis and oocyte quality control during ovarian aging. *Autophagy* 2022;**18**; 643-660.
- Kakkar P, Geary J, Stockburger T, Kaffel A, Kopeika J, El-Toukhy T. Outcomes of Social Egg Freezing: A Cohort Study and a Comprehensive Literature Review. *Journal of Clinical Medicine* 2023;**12**.
- Kang X, Wang J, Yan L. Endoplasmic reticulum in oocytes: spatiotemporal distribution and function. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2023;**40**; 1255-1263.
- Karagöz GE, Acosta-Alvear D, Walter P. The Unfolded Protein Response: Detecting and Responding to Fluctuations in the Protein-Folding Capacity of the Endoplasmic Reticulum. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2019;**11**.
- Kasaven LS, Jones BP, Heath C, Odia R, Green J, Petrie A, Saso S, Serhal P, Nagi JB. Reproductive outcomes from ten years of elective oocyte cryopreservation. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2022;**306**; 1753-1760.
- Kasaven LS, Mitra A, Ostrysz P, Theodorou E, Murugesu S, Yazbek J, Bracewell-Milnes T, Ben Nagi J, Jones BP, Saso S. Exploring the knowledge, attitudes, and perceptions of women of reproductive age towards fertility and elective oocyte cryopreservation for age-related fertility decline in the UK: a cross-sectional survey. *Human Reproduction* 2023;**38**; 2478-2488.

- Kasaven LS, Saso S, Getreu N, O'Neill H, Bracewell-Milnes T, Shakir F, Yazbek J, Thum MY, Nicopoulos J, Ben Nagi J *et al.* Age-related fertility decline: is there a role for elective ovarian tissue cryopreservation? *Human Reproduction* 2022;**37**; 1970-1979.
- Katagiri Y, Jwa SC, Kuwahara A, Iwasa T, Ono M, Kato K, Kishi H, Kuwabara Y, Taniguchi F, Harada M *et al.* Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2022 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *Reproductive Medicine and Biology* 2024;**23**; e12620.
- Khan SA, Reed L, Schoolcraft WB, Yuan Y, Krisher RL. Control of mitochondrial integrity influences oocyte quality during reproductive aging. *Molecular Human Reproduction* 2023;**29**; gaad028.
- Kilani SS, Cooke S, Kan AK, Chapman MG. Do age and extended culture affect the architecture of the zona pellucida of human oocytes and embryos? *Zygote* 2006;**14**; 39-44.
- Kim J, You Y-J. Oocyte Quiescence: From Formation to Awakening. *Endocrinology* 2022;**163**; bqac049.
- Kim MJ, Choi KH, Seo DW, Lee HR, Kong HS, Lee CH, Lee WS, Lee HT, Ko JJ, Kim JH *et al.* Association Between Functional Activity of Mitochondria and Actin Cytoskeleton Instability in Oocytes from Advanced Age Mice. *Reproductive Sciences* 2020;**27**; 1037-1046.
- Kobayashi H, Yoshimoto C, Matsubara S, Shigetomi H, Imanaka S. Altered Energy Metabolism, Mitochondrial Dysfunction, and Redox Imbalance Influencing Reproductive Performance in Granulosa Cells and Oocyte During Aging. *Reproductive Sciences* 2023.
- Konstantinidis M, Alfarawati S, Hurd D, Paolucci M, Shovelton J, Fragouli E, Wells D. Simultaneous assessment of aneuploidy, polymorphisms, and mitochondrial DNA content in human polar bodies and embryos with the use of a novel microarray platform. *Fertility and Sterility* 2014;**102**; 1385-1392.
- Kyogoku H, Kitajima TS. Large Cytoplasm Is Linked to the Error-Prone Nature of Oocytes. *Developmental Cell* 2017;**41**; 287-298.e284.
- Lagirand-Cantaloube J, Ciabrini C, Charrasse S, Ferrieres A, Castro A, Anahory T, Lorca T. Loss of Centromere Cohesion in Aneuploid Human Oocytes Correlates with Decreased Kinetochores Localization of the Sac Proteins Bub1 and Bubr1. *Scientific Reports* 2017;**7**; 44001.

- Lane SIR, Jones KT. Chromosome biorientation and APC activity remain uncoupled in oocytes with reduced volume. *Journal of Cell Biology* 2017;**216**; 3949-3957.
- Leem J, Bai GY, Kim JS, Oh JS. Increased WIP1 Expression With Aging Suppresses the Capacity of Oocytes to Respond to and Repair DNA Damage. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2021;**9**; 810928.
- Lemseffer Y, Terret ME, Campillo C, Labrune E. Methods for Assessing Oocyte Quality: A Review of Literature. *Biomedicines* 2022;**10**.
- Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Human Reproduction* 2004;**19**; 1548-1553.
- Liew SH, Nguyen QN, Strasser A, Findlay JK, Hutt KJ. The ovarian reserve is depleted during puberty in a hormonally driven process dependent on the pro-apoptotic protein BMF. *Cell Death and Disease* 2017;**8**; e2971.
- Lin LT, Li CJ, Lee YS, Tsui KH. Recombinant Follicle-Stimulating Hormone and Luteinizing Hormone Enhance Mitochondrial Function and Metabolism in Aging Female Reproductive Cells. *International Journal of Molecular Sciences* 2024;**26**.
- Llonch S, Barragán M, Nieto P, Mallol A, Elosua-Bayes M, Lorden P, Ruiz S, Zambelli F, Heyn H, Vassena R *et al.* Single human oocyte transcriptome analysis reveals distinct maturation stage-dependent pathways impacted by age. *Aging Cell* 2021;**20**; e13360.
- Long S, Zheng Y, Deng X, Guo J, Xu Z, Scharffetter-Kochanek K, Dou Y, Jiang M. Maintaining mitochondrial DNA copy number mitigates ROS-induced oocyte decline and female reproductive aging. *Communications Biology* 2024;**7**; 1229.
- Lu M, Lawrence DA, Marsters S, Acosta-Alvear D, Kimmig P, Mendez AS, Paton AW, Paton JC, Walter P, Ashkenazi A. Opposing unfolded-protein-response signals converge on death receptor 5 to control apoptosis. *Science* 2014;**345**; 98-101.
- Luo S, Kleemann GA, Ashraf JM, Shaw WM, Murphy CT. TGF- β and insulin signaling regulate reproductive aging via oocyte and germline quality maintenance. *Cell* 2010;**143**; 299-312.

- Luo S, Shaw WM, Ashraf J, Murphy CT. TGF- β Sma/Mab Signaling Mutations Uncouple Reproductive Aging from Somatic Aging. *PLoS Genetics* 2009;**5**; e1000789.
- Luo Y-Y, Zeng X, Zhu L, Li C, Xie J, Dong Q, Sun Q-Y, Huang G-N, Li J-Y. Growth hormone reduces aneuploidy and improves oocytes quality by JAK2-MAPK3/1 pathway in aged mice. *Journal of Translational Medicine* 2023;**21**; 426.
- Ma R, Liang W, Sun Q, Qiu X, Lin Y, Ge X, Jueraitetibaik K, Xie M, Zhou J, Huang X *et al.* Sirt1/Nrf2 pathway is involved in oocyte aging by regulating Cyclin B1. *Aging (Albany NY)* 2018;**10**; 2991-3004.
- Malhotra D, Portales-Casamar E, Singh A, Srivastava S, Arenillas D, Happel C, Shyr C, Wakabayashi N, Kensler TW, Wasserman WW *et al.* Global mapping of binding sites for Nrf2 identifies novel targets in cell survival response through ChIP-Seq profiling and network analysis. *Nucleic Acids Research* 2010;**38**; 5718-5734.
- Mallo GV, Kurz CL, Couillault C, Pujol N, Granjeaud S, Kohara Y, Ewbank JJ. Inducible antibacterial defense system in *C. elegans*. *Current Biology* 2002;**12**; 1209-1214.
- Maruyama N, Fukunaga I, Kogo T, Endo T, Fujii W, Kanai-Azuma M, Naito K, Sugiura K. Accumulation of senescent cells in the stroma of aged mouse ovary. *Journal of Reproduction and Development* 2023;**69**; 328-336.
- May-Panloup P, Boucret L, Chao de la Barca J-M, Desquiret-Dumas V, Ferré-L'Hotellier V, Morinière C, Descamps P, Procaccio V, Reynier P. Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles. *Human Reproduction Update* 2016;**22**; 725-743.
- Maytin EV, Ubeda M, Lin JC, Habener JF. Stress-Inducible Transcription Factor CHOP/gadd153 Induces Apoptosis in Mammalian Cells via p38 Kinase-Dependent and -Independent Mechanisms. *Experimental Cell Research* 2001;**267**; 193-204.
- McBurney MW, Yang X, Jardine K, Hixon M, Boekelheide K, Webb JR, Lansdorp PM, Lemieux M. The mammalian SIR2alpha protein has a role in embryogenesis and gametogenesis. *Molecular and Cellular Biology* 2003;**23**; 38-54.

- McGinnis LK, Pelech S, Kinsey WH. Post-ovulatory aging of oocytes disrupts kinase signaling pathways and lysosome biogenesis. *Molecular Reproduction and Development* 2014;**81**; 928-945.
- McTavish KJ, Jimenez M, Walters KA, Spaliviero J, Groome NP, Themmen AP, Visser JA, Handelsman DJ, Allan CM. Rising Follicle-Stimulating Hormone Levels with Age Accelerate Female Reproductive Failure. *Endocrinology* 2007;**148**; 4432-4439.
- Miao Y, Cui Z, Gao Q, Rui R, Xiong B. Nicotinamide Mononucleotide Supplementation Reverses the Declining Quality of Maternally Aged Oocytes. *Cell Reports* 2020;**32**.
- Mihajlović AI, Byers C, Reinholdt L, FitzHarris G. Spindle assembly checkpoint insensitivity allows meiosis-II despite chromosomal defects in aged eggs. *EMBO Reports* 2023;**24**; e57227.
- Mihalas BP, Pieper GH, Aboelenain M, Munro L, Srsen V, Currie CE, Kelly DA, Hartshorne GM, Telfer EE, McAinsh AD *et al.* Age-dependent loss of cohesion protection in human oocytes. *Current Biology* 2024;**34**; 117-131.e115.
- Moghadam ARE, Moghadam MT, Hemadi M, Saki G. Oocyte quality and aging. *JBRA Assisted Reproduction* 2022;**26**; 105-122.
- Mori M, Koshiguchi M, Takenouchi O, Mukose MA, Takase HM, Mishina T, Mei H, Kihara M, Abe T, Inoue A *et al.* Aging-associated reduction of chromosomal histones in mammalian oocytes. *Genes to Cells* 2024;**29**; 808-819.
- Morimoto A, Rose RD, Smith KM, Dinh DT, Umehara T, Winstanley YE, Shibahara H, Russell DL, Robker RL. Granulosa cell metabolism at ovulation correlates with oocyte competence and is disrupted by obesity and aging. *Human Reproduction* 2024;**39**; 2053-2066.
- Nabti I, Grimes R, Sarna H, Marangos P, Carroll J. Maternal age-dependent APC/C-mediated decrease in securin causes premature sister chromatid separation in meiosis II. *Nature Communications* 2017;**8**; 15346.
- Nakagawa S, FitzHarris G. Intrinsically Defective Microtubule Dynamics Contribute to Age-Related Chromosome Segregation Errors in Mouse Oocyte Meiosis-I. *Current Biology* 2017;**27**; 1040-1047.
- Newman J, Kotevski D, Paul R, Chambers G. Assisted reproductive technology in Australia and New Zealand 2022. 2024.

- Okamoto N, Sato Y, Kawagoe Y, Shimizu T, Kawamura K. Short-term resveratrol treatment restored the quality of oocytes in aging mice. *Aging (Albany NY)* 2022;**14**; 5628-5640.
- Ovadya Y, Krizhanovsky V. Senescent cells: SASPected drivers of age-related pathologies. *Biogerontology* 2014;**15**; 627-642.
- Ozturk S. The close relationship between oocyte aging and telomere shortening, and possible interventions for telomere protection. *Mechanisms of Ageing and Development* 2024;**218**; 111913.
- Pacheco F, Oktay K. Current Success and Efficiency of Autologous Ovarian Transplantation: A Meta-Analysis. *Reproductive Sciences* 2017;**24**; 1111-1120.
- Park CJ, Oh JE, Feng J, Cho YM, Qiao H, Ko C. Lifetime changes of the oocyte pool: Contributing factors with a focus on ovulatory inflammation. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine* 2022;**49**; 16-25.
- Pasquariello R, Ermisch AF, Silva E, McCormick S, Logsdon D, Barfield JP, Schoolcraft WB, Krisher RL. Alterations in oocyte mitochondrial number and function are related to spindle defects and occur with maternal aging in mice and humans. *Biology of Reproduction* 2019;**100**; 971-981.
- Pastore LM, Christianson MS, Stelling J, Kearns WG, Segars JH. Reproductive ovarian testing and the alphabet soup of diagnoses: DOR, POI, POE, POR, and FOR. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2018;**35**; 17-23.
- Pinheiro RL, Areia AL, Mota Pinto A, Donato H. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis. *Acta Médica Portuguesa* 2019;**32**; 219-226.
- Premkumar KV, Chaube SK. Increased level of reactive oxygen species persuades postovulatory aging-mediated spontaneous egg activation in rat eggs cultured in vitro. *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal* 2016;**52**; 576-588.
- Price NL, Gomes AP, Ling AJ, Duarte FV, Martin-Montalvo A, North BJ, Agarwal B, Ye L, Ramadori G, Teodoro JS *et al.* SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. *Cell Metabolism* 2012;**15**; 675-690.

- Rizzo M, Stout TAE, Cristarella S, Quartuccio M, Kops G, De Ruijter-Villani M. Compromised MPS1 Activity Induces Multipolar Spindle Formation in Oocytes From Aged Mares: Establishing the Horse as a Natural Animal Model to Study Age-Induced Oocyte Meiotic Spindle Instability. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2021;**9**; 657366.
- Roberts R, Iatropoulou A, Ciantar D, Stark J, Becker DL, Franks S, Hardy K. Follicle-stimulating hormone affects metaphase I chromosome alignment and increases aneuploidy in mouse oocytes matured in vitro. *Biology of Reproduction* 2005;**72**; 107-118.
- Sasaki H, Hamatani T, Kamijo S, Iwai M, Kobanawa M, Ogawa S, Miyado K, Tanaka M. Impact of Oxidative Stress on Age-Associated Decline in Oocyte Developmental Competence. *Frontiers in Endocrinology* 2019;**10**.
- Saunders CM, Larman MG, Parrington J, Cox LJ, Royse J, Blayney LM, Swann K, Lai FA. PLC zeta: a sperm-specific trigger of Ca(2+) oscillations in eggs and embryo development. *Development* 2002;**129**; 3533-3544.
- Secomandi L, Borghesan M, Velarde M, Demaria M. The role of cellular senescence in female reproductive aging and the potential for senotherapeutic interventions. *Human Reproduction Update* 2022;**28**; 172-189.
- Setti AS, Braga DPdAF, Provenza RR, Iaconelli A, Jr., Borges E, Jr. Oocyte ability to repair sperm DNA fragmentation: the impact of maternal age on intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertility and Sterility* 2021;**116**; 123-129.
- Shapira M, Dolmans M-M, Silber S, Meirow D. Evaluation of ovarian tissue transplantation: results from three clinical centers. *Fertility and Sterility* 2020;**114**; 388-397.
- Sharma N, Coticchio G, Borini A, Tachibana K, Nasmyth KA, Schuh M. Changes in DNA repair compartments and cohesin loss promote DNA damage accumulation in aged oocytes. *Current Biology* 2024;**34**; 5131-5148.e5136.
- Sheng X, Liu C, Yan G, Li G, Liu J, Yang Y, Li S, Li Z, Zhou J, Zhen X *et al.* The mitochondrial protease LONP1 maintains oocyte development and survival by suppressing nuclear translocation of AIFM1 in mammals. *EBioMedicine* 2022;**75**; 103790.

- Shimoda N, Izawa T, Yoshizawa A, Yokoi H, Kikuchi Y, Hashimoto N. Decrease in cytosine methylation at CpG island shores and increase in DNA fragmentation during zebrafish aging. *Age (Dordr)* 2014;**36**; 103-115.
- Simerly C, Manil-Ségalen M, Castro C, Hartnett C, Kong D, Verlhac M-H, Loncarek J, Schatten G. Separation and Loss of Centrioles From Primordial Germ Cells To Mature Oocytes In The Mouse. *Scientific Reports* 2018;**8**; 12791.
- Smeenk J, Wyns C, De Geyter C, Kupka M, Bergh C, Cuevas Saiz I, De Neubourg D, Rezabek K, Tandler-Schneider A, Rugescu I *et al.* ART in Europe, 2019: results generated from European registries by ESHRE. *Human Reproduction* 2023;**38**; 2321-2338.
- Smits MAJ, Schomakers BV, van Weeghel M, Wever EJM, Wüst RCI, Dijk F, Janssens GE, Goddijn M, Mastenbroek S, Houtkooper RH *et al.* Human ovarian aging is characterized by oxidative damage and mitochondrial dysfunction. *Human Reproduction* 2023;**38**; 2208-2220.
- Stringer JM, Alesi LR, Winship AL, Hutt KJ. Beyond apoptosis: evidence of other regulated cell death pathways in the ovary throughout development and life. *Human Reproduction Update* 2023;**29**; 434-456.
- Takahashi T, Takahashi E, Igarashi H, Tezuka N, Kurachi H. Impact of oxidative stress in aged mouse oocytes on calcium oscillations at fertilization. *Molecular Reproduction and Development* 2003;**66**; 143-152.
- Takehara I, Igarashi H, Kawagoe J, Matsuo K, Takahashi K, Nishi M, Nagase S. Impact of endoplasmic reticulum stress on oocyte aging mechanisms. *Molecular Human Reproduction* 2020;**26**; 567-575.
- Tang DW, Fang Y, Liu ZX, Wu Y, Wang XL, Zhao S, Han GC, Zeng SM. The disturbances of endoplasmic reticulum calcium homeostasis caused by increased intracellular reactive oxygen species contributes to fragmentation in aged porcine oocytes. *Biology of Reproduction* 2013;**89**; 124.
- Terzi MY, Izmirli M, Gogebakan B. The cell fate: senescence or quiescence. *Molecular Biology Reports* 2016;**43**; 1213-1220.
- Titus S, Li F, Stobezki R, Akula K, Unsal E, Jeong K, Dickler M, Robson M, Moy F, Goswami S *et al.* Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Science Translational Medicine* 2013;**5**; 172ra121.

- Tsutsumi M, Fujiwara R, Nishizawa H, Ito M, Kogo H, Inagaki H, Ohye T, Kato T, Fujii T, Kurahashi H. Age-related decrease of meiotic cohesins in human oocytes. *PLoS One* 2014;**9**; e96710.
- Verbert L, Lee B, Kocks SL, Assefa Z, Parys JB, Missiaen L, Callewaert G, Fissore RA, De Smedt H, Bultynck G. Caspase-3-truncated type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor enhances intracellular Ca²⁺ leak and disturbs Ca²⁺ signalling. *Biology of the Cell* 2008;**100**; 39-49.
- Vo KCT, Sato Y, Kawamura K. Improvement of oocyte quality through the SIRT signaling pathway. *Reproductive Medicine and Biology* 2023;**22**; e12510.
- Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One* 2010;**5**; e8772.
- Wang C, Jurk D, Maddick M, Nelson G, Martin-Ruiz C, von Zglinicki T. DNA damage response and cellular senescence in tissues of aging mice. *Aging Cell* 2009;**8**; 311-323.
- Wang RH, Sengupta K, Li C, Kim HS, Cao L, Xiao C, Kim S, Xu X, Zheng Y, Chilton B *et al*. Impaired DNA damage response, genome instability, and tumorigenesis in SIRT1 mutant mice. *Cancer Cell* 2008;**14**; 312-323.
- Wang S, Zheng Y, Li J, Yu Y, Zhang W, Song M, Liu Z, Min Z, Hu H, Jing Y *et al*. Single-Cell Transcriptomic Atlas of Primate Ovarian Aging. *Cell* 2020;**180**; 585-600.e519.
- Wen X, Yang Q, Sun D, Jiang ZY, Wang T, Liu HR, Han Z, Wang L, Liang CG. Cumulus cells accelerate postovulatory oocyte aging through IL1-IL1R1 Interaction in Mice. *International Journal of Molecular Sciences* 2023;**24**; 3530.
- Wennberg AL, Schildauer K, Brännström M. Elective oocyte freezing for nonmedical reasons: a 6-year report on utilization and in vitro fertilization results from a Swedish centre. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2019;**98**; 1429-1434.
- WHO. Infertility prevalence estimates, 1990–2021. 2023.
- Winship AL, Stringer JM, Liew SH, Hutt KJ. The importance of DNA repair for maintaining oocyte quality in response to anti-cancer treatments, environmental toxins and maternal ageing. *Human Reproduction Update* 2018;**24**; 119-134.

- Xie J, Xu X, Liu S. Intercellular communication in the cumulus–oocyte complex during folliculogenesis: A review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2023;11.
- Xing X, Zhang J, Wu T, Zhang J, Wang Y, Su J, Zhang Y. SIRT1 reduces epigenetic and non-epigenetic changes to maintain the quality of post-ovulatory aged oocytes in mice. *Experimental Cell Research* 2021;399: 112421.
- Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, Weigand BM, Palmer AK, Weivoda MM, Inman CL, Ogrodnik MB, Hachfeld CM, Fraser DG et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nature Medicine* 2018;24: 1246-1256.
- Xu MT, Zhang M, Wang GL, Gong S, Luo MJ, Zhang J, Yuan HJ, Tan JH. Postovulatory Aging of Mouse Oocytes Impairs Offspring Behavior by Causing Oxidative Stress and Damaging Mitochondria. *Cells* 2024;13.
- Yamamoto KK, Savage-Dunn C. TGF- β pathways in aging and immunity: lessons from *Caenorhabditis elegans*. *Frontiers in Genetics* 2023;14.
- Yan H, Miranda EAD, Jin S, Wilson F, An K, Godbee B, Zheng X, Brau-Rodríguez AR, Lei L. Primary oocytes with cellular senescence features are involved in ovarian aging in mice. *Scientific Reports* 2024;14: 13606.
- Yeste M, Delgado-Bermúdez A, Jones C, Coward K. Chapter 21 - Functions and gene expression alterations of phospholipase C in gametes. In Chakraborti S (ed) *Phospholipases in Physiology and Pathology*. 2023. Academic Press, pp. 355-389.
- Yu I-Y, Chihiro E, Hideto M, Tsutomu E, Kiyonori K, Yuji W, Hiroshi S, Takeshi N, Daisuke M, Akinori N et al. Age-associated aberrations of cumulus-oocyte interaction and microfilamentous structure in the zona pellucida decline female fertility. *bioRxiv* 2023; 2023.2012.2030.573680.
- Yu Y, Mutlu AS, Liu H, Wang MC. High-throughput screens using photo-highlighting discover BMP signaling in mitochondrial lipid oxidation. *Nature Communications* 2017;8: 865.
- Yuan J, Ofengeim D. A guide to cell death pathways. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2023.

- Yue MX, Fu XW, Zhou GB, Hou YP, Du M, Wang L, Zhu SE. Abnormal DNA methylation in oocytes could be associated with a decrease in reproductive potential in old mice. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2012;29; 643-650.
- Zhang F-L, Li W-D, Zhu K-X, Zhou X, Li L, Lee T-L, Shen W. Aging-related aneuploidy is associated with mitochondrial imbalance and failure of spindle assembly. *Cell Death Discovery* 2023;9; 235.
- Zhang H, Li C, Wen D, Li R, Lu S, Xu R, Tang Y, Sun Y, Zhao X, Pan M et al. Melatonin improves the quality of maternally aged oocytes by maintaining intercellular communication and antioxidant metabolite supply. *Redox Biology* 2022;49; 102215.
- Zhang K, Xu R, Zheng L, Zhang H, Qian Z, Li C, Xue M, He Z, Ma J, Li Z et al. Elevated N-glycosylated cathepsin L impairs oocyte function and contributes to oocyte senescence during reproductive aging. *Aging Cell* 2025;24; e14397.
- Zhang T, Ren T, Lin H, Tong Y, Zhang J, Nie J, Zhu Y, Wang Y, Jin B, Zhang C et al. ASH1L contributes to oocyte apoptosis by regulating DNA damage. *American Journal of Physiology - Cell Physiology* 2022;323; C1264-c1273.
- Zhang T, Xi Q, Wang D, Li J, Wang M, Li D, Zhu L, Jin L. Mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress involved in oocyte aging: an analysis using single-cell RNA-sequencing of mouse oocytes. *Journal of Ovarian Research* 2019;12; 53.
- Zhang T, Zhou Y, Li L, Wang HH, Ma XS, Qian WP, Shen W, Schatten H, Sun QY. SIRT1, 2, 3 protect mouse oocytes from postovulatory aging. *Aging (Albany NY)* 2016;8; 685-696.
- Zhang X, Liu X, Chen L, Wu DY, Nie ZW, Gao YY, Miao YL. Caffeine delays oocyte aging and maintains the quality of aged oocytes safely in mouse. *Oncotarget* 2017;8; 20602-20611.
- Zhang XM, Li L, Xu JJ, Wang N, Liu WJ, Lin XH, Fu YC, Luo LL. Rapamycin preserves the follicle pool reserve and prolongs the ovarian lifespan of female rats via modulating mTOR activation and sirtuin expression. *Gene* 2013;523; 82-87.

Zhang Z, Schlamp F, Huang L, Clark H, Brayboy L. Inflammaging is associated with shifted macrophage ontogeny and polarization in the aging mouse ovary. *Reproduction* 2020;159: 325-337.

Zhou C, Guo Q, Lin J, Wang M, Zeng Z, Li Y, Li X, Xiang Y, Liang Q, Liu J et al. Single-Cell Atlas of Human Ovaries Reveals The Role Of The Pyroptotic Macrophage in Ovarian Aging. *Advanced Science* 2024;11: 2305175.

Zhu J, Zhang J, Li H, Wang T-Y, Zhang C-X, Luo M-J, Tan J-H. Cumulus cells accelerate oocyte aging by releasing soluble Fas Ligand in mice. *Scientific Reports* 2015;5: 8683.



Discurso de contestación

Excma. Sra. Dra. D.^a M. Àngels Calvo Torras

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Europea de Doctores, Dr. D. Alfredo Rocafort Nicolau,
Excmos. Sres. Académicos Autoridades
Familiares y amigos del recipiendario, Amigos todos.

Permítanme que inicie mi intervención en este solemne acto de ingreso del Excmo. Sr. Dr. Marc Yeste Oliveras, como Académico de Número, manifestando mi agradecimiento a la Junta de Gobierno de la Real Academia Europea de Doctores y en especial a su presidente, Excmo. Sr. Dr. D. Alfredo Rocafort Nicolau por haberme concedido el honor de dar la bienvenida al recipiendario en nombre de nuestra Corporación.

Quisiera comentar que el Dr. Marc Yeste, ingresó como Académico correspondiente el día el 19 de diciembre de 2023 como nos acaba de recordar y también en ese momento tuve el honor y el gozo de leer el discurso de respuesta. Por ello, hoy y mediante la lectura del discurso preceptivo volveré a compartir con ustedes, los méritos del recipiendario, aunque haciendo hincapié en sus méritos más relevantes y sus nuevos logros desde el día de su incorporación a esta docta Academia. Asimismo, y como se registra en nuestro Reglamento llevaré cabo una breve glosa del contenido de su brillante discurso que en esta ocasión ha titulado: “Influencia de la edad materna en la competencia funcional del oocito”.

El Dr. Marc Yeste Oliveras es Licenciado en Biología por la Universidad de Girona, Doctor Europaeus cum laude en Biología Celular, Licenciado en Ciencias Políticas y Sociología por la Universidad Nacional de Educación a Distancia (premio

extraordinario fin de carrera al mejor expediente de la promoción) y Graduado en Derecho.

Fue investigador visitante en el Institute of Zoology de Londres, investigador Juan de la Cierva en el Departamento de Medicina y Cirugía Animal de la Universidad Autónoma de Barcelona, investigador Marie Curie en el Nuffield Department of Women's and Reproductive Health de la Universidad de Oxford, e investigador Ramón y Cajal en el Departamento de Biología de la Universidad de Girona. Actualmente, es Investigador ICREA Academia y Profesor Titular de Biología Celular en las Facultades de Medicina y Enfermería de esta universidad, además de profesor del máster en Embriología Clínica de la Universidad de Oxford. También es Director del Instituto de Tecnología Agroalimentaria de la Universidad de Girona.

Su investigación se ha centrado en la biología de la reproducción de distintas especies de mamíferos, incluyendo la humana. Ha publicado más de 260 artículos y 20 capítulos de libro, y ha participado en más de 100 proyectos de investigación y contratos con empresas, siendo investigador principal en más de 40 y habiendo sido financiados por la Comisión Europea, un número significativo de ellos.

El beneficiario coordina el grupo consolidado de investigación UAB-UdG en "Biotecnología de la reproducción" de la Generalitat de Catalunya. Asimismo, ha dirigido 16 tesis doctorales enmarcadas en su líneas de investigación. Cabe destacar que entre las tesis la defendida por el Dr. Jaime Catalán, Bahamondes obtuvo el Premio en Honor del Dr. Josep Sèculi Brillas, otorgado por la Acadèmia de Ciències Veterinàries de Catalunya "A la mejor tesis doctoral en Veterinària de la Facultat de Veterinaria de la UAB del año 2021". El Dr. Yeste ha sido supervisor de la labor desarrollada por ocho investigadores

postdoctorales y cabe mencionar que ha dirigido o supervisado 40 trabajos de fin de Master y 50 de fin de Grado.

La labor como investigador del beneficiario ha sido reconocida a nivel internacional y por ello es Editor-in-Chief de *Animal Reproduction Science*, Editor Senior de *Scientific Reports*, y Editor Asociado de *BMC Biology*, *Reproduction, Fertility and Development*, y *Frontiers in Endocrinology*. El Dr. Yeste fue nombrado Fellow de la *Higher Education Academy*, de la *Royal Society of Biology*, y de la *Young Academy of Europe*, de la que también es secretario.

A nivel personal deseo destacar que el Dr. Yeste. posee una alta capacidad de liderazgo y de trabajo en equipo, siendo digna de especial mención su gran capacidad de escucha activa y su compromiso con sus alumnos y con los investigadores de su grupo.

A lo largo de su discurso titulado: “La influencia de la edad materna en la competencia funcional del oocito”, el beneficiario describe con detalle todos los aspectos relacionados con los cambios en la funcionalidad de los oocitos u ovocitos en función de la edad materna. Debemos recordar que “oocito” y “ovocito” son términos que hacen referencia a la misma célula, es decir a la célula germinal femenina inmadura que puede dar lugar a un óvulo maduro.

En el ámbito de la biología reproductiva, la competencia ovocitaria se define como la capacidad del ovocito para completar la meiosis, ser fecundado y originar un embrión viable que evolucione hacia el desarrollo adecuado del feto. Este proceso es absolutamente dependiente de la interacción sincronizada de componentes moleculares, estructurales y metabólicos, que funcionan con una gran precisión que, sin embargo, se altera irremediablemente con el paso de los años.

Como es bien sabido, la reserva ovárica es finita y no regenerativa. Todos los ovocitos de los que una mujer puede disponer a lo largo de su vida están ya presentes en el ovario en el momento de su nacimiento, en estado de detención meiótica. Con el paso de los años, se produce no sólo una disminución cuantitativa, sino que también se detecta un deterioro cualitativo de los ovocitos remanentes.

A partir de los 35 años (umbral ampliamente documentado en la literatura), se observa un incremento exponencial en la tasa de aneuploidías ovocitarias. Ello se atribuye, en gran parte, al fallo progresivo en los mecanismos de segregación cromosómica, particularmente por el debilitamiento del complejo de cohesinas y el deterioro del huso meiótico.

El envejecimiento ovocitario implica múltiples alteraciones interdependientes:

- 1.- Inestabilidad mitocondrial: Se ha documentado una disminución en el número, morfología y funcionalidad de las mitocondrias ovocitarias. Esto conlleva una menor disponibilidad de ATP, esencial para la maduración citoplasmática y la activación post-fecundación.
- 2.- Estrés oxidativo crónico: La acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) daña el ADN, las proteínas y las membranas lipídicas. La capacidad del ovocito envejecido para reparar tales daños es limitada, comprometiendo su integridad genómica.
- 3.- Alteración epigenética: Cambios en la metilación del ADN y en la modificación de histonas que pueden interferir con la correcta expresión génica durante las primeras divisiones embrionarias, afectando potencialmente al desarrollo fetal e incluso a la salud a largo plazo del descendiente.

Desde una perspectiva clínica, el deterioro funcional del ovocito con el incremento de la edad materna se traduce en:

- a.- Disminución de las tasas de fecundación in vitro.
- b.- Reducción en la probabilidad de implantación embrionaria.
- c.- Aumento del riesgo de abortos espontáneos precoces.
- d.- Mayor incidencia de anomalías cromosómicas como la trisomía 21.

Las consecuencias clínicas de este deterioro abarcan, por tanto, desde una menor tasa de éxito en tratamientos de reproducción asistida, hasta un aumento del riesgo de pérdida gestacional temprana y una mayor presencia de anomalías cromosómicas en la descendencia. Estos hallazgos están respaldados por estudios observacionales y metaanálisis robustos en cohortes humanas, además de modelos experimentales en mamíferos que reproducen el proceso de envejecimiento ovárico.

La comprensión de los mecanismos implicados en la pérdida de competencia ovocitaria asociada a la edad no solo es crucial para el diseño de estrategias terapéuticas, como la optimización del momento reproductivo, la criopreservación ovocitaria o la intervención farmacológica mitocondrial, sino que también plantea interrogantes bioéticos y sociales.

Por todo ello, podemos señalar que el impacto de la edad materna sobre la competencia funcional del ovocito constituye un claro ejemplo de cómo la biología molecular, la medicina reproductiva y la ética biomédica convergen en un reto multidimensional. El ovocito no solo envejece, sino que lo hace de forma estructurada, acumulando daños que alteran su potencial

generativo. El envejecimiento ovocitario no es únicamente una cuestión cronológica, sino también biológica y molecular, lo que abre la puerta a nuevas líneas de investigación orientadas al diagnóstico temprano y a la intervención terapéutica personalizada. Se están explorando, entre otras, estrategias de rejuvenecimiento mitocondrial, modulación epigenética y aplicación de inteligencia artificial para la evaluación predictiva de la calidad ovocitaria.

Conscientes de la trascendencia de este fenómeno, nuestra responsabilidad como científicos y académicos es avanzar en la elucidación de sus bases fisiopatológicas, promoviendo una medicina reproductiva personalizada, preventiva y éticamente sostenible. Se plantean retos no solo científicos, sino también bioéticos y sociales, particularmente en el contexto del retraso reproductivo voluntario y de la preservación de la fertilidad.

Enhorabuena, Excmo. Sr. Dr. D. Marc Yeste Oliveras, por su magnífica trayectoria y por su excelente discurso. Nuestra Academia, se honra y enriquece con su incorporación, ahora como Académico de Número. Esperamos y deseamos seguir contando con su asidua asistencia a los Actos de la Real Academia Europea de Doctores y a su activa participación en todos los proyectos en los que se encuentra inmersa nuestra Real Corporación, como bien sabe, su casa.

Muchas felicidades, Marc, querido amigo.

Muchas gracias a todos por su amabilidad al escucharme.



**PUBLICACIONES DE LA REAL ACADEMIA
EUROPEA DE DOCTORES**

Publicaciones



Revista RAED Tribuna Plural





Ma de los Ángeles Calvo Torras.

Licenciada y Doctor en Farmacia por la Universidad de Barcelona. Premio extraordinario de Licenciatura. Licenciada y Doctor en Veterinaria por la Universidad Complutense de Madrid. Diplomada en Sanidad y Especialista en Microbiología y Parasitología. Catedrática de Sanidad Animal (Universidad Autónoma de Barcelona) hasta 31 de agosto de 2023.

En la actualidad Catedrática emérita de la UAB.

Ha publicado más de 300 trabajos de investigación. Ha colaborado en la redacción de capítulos de libros de Micología y Microbiología y es co-editor de libros de diversa temática. Ha dirigido 28 tesis doctorales. Ha recibido 14 premios por su labor investigadora o docente.

Académica Numeraria de la Real Academia de Medicina de Cataluña, de la Real Academia de Doctores de España, de la Academia de Veterinaria de Cataluña, de la Real Academia Europea de Doctores, de la Real Academia de Farmacia de Cataluña, Académica Correspondiente de la Real Academia de Medicina de España, de la Academia Nacional de Medicina de Méjico, de la Academia Nacional de Veterinaria de Méjico y de la Academia de Ciencias, Ingeniería y Humanidades de Lanzarote. Académico Correspondiente extranjero electo de la Academia de Ciencias Farmacéuticas del del Brasil. Miembro de Honor del Instituto Médico-Farmacéutico, de la Sociedad Argentina de Veterinaria, de la Cofradía Internacional de Investigadores de Toledo, de la Cofradía de la Verge de la olivera y de la Compagnie des Mousquetaires d'Armagnac, así como de varias Sociedades científicas relacionadas con su ámbito de investigación.

Ha sido Miembro del Comité Científico de Nutrición Animal (SCAN), siendo en la actualidad Experto de la CE. Fue Vice-Decana y Decana de la Facultad de Veterinaria de la UAB.

Es Miembro del Consell Assessor de la Salut Publica Catalana. Presidenta de la Academia de Ciencias Veterinarias de Catalunya, Vicepresidenta de la Real Academia Europea de Doctores, Secretaria general adjunta de la Real Academia de Medicina de Catalunya y Secretaría general de la Real Academia de Farmacia de Catalunya. Vicepresidenta de la Fundación pro RAED y hasta 25 de marzo de 2025 de la Asociación Catalana de Ciencias de la Alimentación.

Asimismo, es miembro del Consejo Asesor de l'Institut de Recerca y Tecnologies Agroalimentaries de la Generalitat de Catalunya. Miembro y portavoz de la Comisión Una sola salud, del Consell de Col.legis Veterinaris de Catalunya.

Ha intervenido como perito en diversos juicios relacionados con temas de su especialidad.

Tiene reconocidos seis tramos de investigación y de docencia a nivel estatal y autonómico, es evaluadora de diferentes agencias nacionales e internacionales.

Ha sido elegida como mujer más influyente en el año 2024 en el ámbito de la salud animal y de la veterinaria de España.



«Ageing is so many different things, and cells being able to self-renew is part of the picture but not all of it».

Elizabeth Blackburn

«Dans la vie rien n'est à craindre tout est à comprendre».

Marie Curie

1914 - 2025

Colección Real Academia Europea de Doctores



**Generalitat
de Catalunya**

