

La yegua como biomodelo reproductivo para el estudio de la fertilidad en la mujer (*The mare as a reproductive biomodel for the study of women fertility*)

Victoria Luño ¹, Claudia Herrera¹ , Felisa Martínez ¹ 

¹ Departamento de Patología Animal, Universidad de Zaragoza, España; Instituto Universitario de Investigación Mixto Agroalimentario de Aragón (IA2), Universidad de Zaragoza, España.

Recibido: 15 de Noviembre de 2023.

Aceptado: 11 de Marzo de 2024.

Publicado online: 27 de Mayo de 2024.

[ARTÍCULO REVISION]

PII: S2477-9369(24)13001-R

Resumen(español)

El estudio del impacto del envejecimiento en la fertilidad humana es complejo debido al número limitado de muestras y a la falta de biomodelos similares. En la actualidad se emplean multitud de especies, principalmente roedores debido a su alta disponibilidad y primates por su similitud genética. No obstante, la yegua, presenta unas características que la convierten en una gran alternativa, ya que es una especie que puede llegar a una edad avanzada y tiene una larga vida reproductiva. La población equina es diversa, seleccionada por la capacidad de rendimiento, los rasgos de conformación o el éxito de la descendencia, por lo que el envejecimiento reproductivo varía entre las yeguas de manera consistente, paralelamente a lo que se observa en las mujeres. Además, las técnicas de reproducción asistida y la transferencia de embriones se usan ampliamente en mujeres y yeguas para combatir la infertilidad. Finalmente, ambas especies comparten similitudes en la dinámica folicular y en los cambios reproductivos asociados a la edad, obesidad y excesivo ejercicio. Por lo tanto, el estudio comparativo de ambas puede aportar conocimiento recíproco sobre los mecanismos fundamentales que subyacen al envejecimiento reproductivo y en un futuro poder desarrollar nuevos enfoques para prolongar la duración y la calidad de la vida reproductiva, lo que finalmente tendrá un impacto en la salud global.

Palabrasclave(español)

Biomodelo, yegua, mujer, fertilidad, envejecimiento.

Abstract(english)

The study of the impact of aging on human fertility is complex due to the lack of similar biomodels. Currently, many species have been used, mainly rodents and primates, due to high number or genetic similarity. However, the mare presents some features that make it a great alternative, since there is a great availability of elderly animals and they have a long reproductive lifespan. The equine population is diverse, selected for performance ability, conformation traits or offspring success, so reproductive aging varies between mares consistently, paralleling what is observed in women. In addition, assisted reproductive techniques and embryo transfer are widely used in women and mares to reduce infertility. Finally, both species share similarities in follicular dynamics and reproductive changes associated with age, obesity, and excessive exercise. Therefore, the comparative study of both can provide reciprocal knowledge about the fundamental mechanisms that

underlie reproductive aging and in the future be able to develop new approaches to prolong the length and quality of reproductive life, which will have an impact on one health.

Keywords(english)

biomodel, mare, women, fertility, aging.

Introducción

Los animales se han utilizado en investigación biomédica desde la antigüedad para la comprensión o estudio de procesos fisiológicos, anatómicos, patológicos y como línea base para estudios en humanos (1). Han permitido la obtención de conocimiento para la prevención, diagnóstico y tratamiento de diversas patologías que involucran la fisiología y homeostasis de diferentes sistemas, entre ellos el aparato reproductor.

En las sociedades de países desarrollados, la mujer retrasa cada vez más la reproducción debido a la búsqueda de una estabilidad financiera y al desarrollo de una carrera profesional. Detrás de una avanzada edad reproductiva, está la disminución de la reserva ovárica y el deterioro de la calidad ovocitaria, así como de alteraciones funcionales y hormonales que producen un aumento de las tasas de abortos espontáneos o de alteraciones cromosómicas (2). Es por ello, que se ha puesto de manifiesto la necesidad de estudiar los cambios en la fertilidad relacionados con la edad, la obesidad o la contaminación ambiental. Debido a que el estudio con muestras biológicas de mujeres es limitado, se ha recurrido al uso de modelos animales.

Se define como biomodelo animal a las especies, no humana, que se usan para investigaciones biomédicas que pueden replicar algunos aspectos de un proceso biológico o de una enfermedad presentes en los seres humanos (1). En el caso de la reproducción, se han utilizado diferentes modelos, desde animales de laboratorio hasta especies de producción, con mejores y peores resultados. Una alternativa de biomodelo reproductivo es la especie equina, ya que las yeguas se mantienen hasta una edad avanzada (> 20 años) como animales de compañía o de trabajo. Además, habitualmente los caballos se alojan en condiciones ambientales similares a las de los humanos por su mayor proximidad, estando expuestos a los mismos factores ambientales que pueden afectar a la reproducción y fertilidad. La anatomía de la yegua es muy adecuada para el estudio reproductivo ya que el tracto genital es muy accesible mediante palpación y ecografía, con facilidad para observaciones repetidas y manipulación folicular. Por último, presenta grandes similitudes en la fisiológica de la foliculogénesis y

luteolisis ovárica, lo que permite su uso en la investigación de diferentes patologías reproductivas y, por tanto, para conseguir una mayor comprensión de las causas y efectos de las enfermedades (3).

Similitudes reproductivas entre la mujer y la yegua

Características anatomofisiológicas. El ovario de la mujer es un órgano liso, mide unos 4 cm de largo y 2 cm de ancho. El tejido conectivo del estroma externo, llamado corteza, que contiene los folículos, se encuentra debajo del epitelio germinal superficial y la albugínea, mientras que el tejido conectivo central, llamado médula, está compuesto por una zona hiliar (que contiene vasos, nervios...), una zona parenquimatosa con tejido conectivo laxo atravesado por vasos en relación con la corteza y la rete ovarii (el hilio) (4). El ovario equino tiene aproximadamente un tamaño de 5 cm de largo y 3 cm de ancho, y una forma de riñón. La estructura interna consiste en una "corteza ovárica" central con folículos rodeados, excepto en el área de la fosa ovárica, por un tejido muy delgado que corresponde a la "médula" en otras especies animales y en humanos. La fosa ovárica, en la zona cóncava del ovario y es el único lugar donde se pueden producir la ovulación (5).

El desarrollo ovárico ocurre durante la vida fetal tanto en humanos como en équidos, ya que el desarrollo completo de folículos primordiales está presente antes del nacimiento y disminuye con el envejecimiento (4,6). El número de folículos primordiales en la mujer prepuberal es de 300.000, mientras que, en las yeguas de 2 a 4 años, el número medio de folículos primordiales se estima en 36.000 (7). Por lo tanto, aunque la vida reproductiva de la yegua es aproximadamente la mitad que la de la mujer, la yegua parece tener menos folículos preantrales, pero una progresión similar de agotamiento ovárico. El momento del cese de la actividad ovárica suele ocurrir alrededor de los 50 años de edad en las mujeres y después de los 20 años de edad en las yeguas (7).

Actividad folicular. Las mujeres y las yeguas desarrollan olas foliculares ovulatorias mayores y olas anovulatorias mayores y menores durante el ciclo estral y el ciclo menstrual, respectivamente. La incidencia de

olas anovulatorias mayores durante el intervalo interovulatorio es del 22 % en mujeres y del 24 % en yeguas (8). Las olas menores también se desarrollan en ambas especies y se caracterizan por un folículo grande que no alcanza el diámetro de un folículo dominante. En ambas especies, la única ola que se desarrolla consistentemente es la ola principal (ola mayor) que emerge durante el intervalo interovulatorio medio y da origen al folículo ovulatorio (8).

Las olas foliculares ováricas se han comparado entre yeguas y mujeres, encontrando una serie de similitudes relacionadas con el porcentaje de crecimiento de los folículos durante la fase folicular y la ratio de diámetro del folículo dominante ovulatorio de 2:1 para yegua y mujer (8). El desarrollo folicular y la desviación está asociada con cambios temporales de la concentración de hormona folículoestimulante (FSH) en ambas especies (9).

Las similitudes entre las yeguas y las mujeres destacadas en el estudio de (8), incluyeron: 1) aparición del futuro folículo dominante antes del futuro folículo subordinado más grande al inicio de la desviación (22,5 mm en yeguas y > 10 mm en mujeres), 2) intervalos de duración similar entre la aparición secuencial de folículos, 3) crecimiento porcentual similar de folículos durante la fase de crecimiento común, 4) mantenimiento relación yegua: mujer en diámetro del folículo dominante, 5) incidencia similar de folículos predesviación durante las ondas ovulatorias (los cuales no se han descrito previamente en otras especies), y 6) incidencia similar de olas anovulatorias mayores durante el intervalo interovulatorio.

Sin embargo, también existen diferencias entre yeguas y mujeres en la dinámica del desarrollo como: 1) una ola folicular ovulatoria más compleja en yeguas que en mujeres, debido a más folículos por ola; 2) mayor tasa de crecimiento del folículo dominante después de la desviación que antes de la desviación en mujeres pero no en yeguas (se desconoce el mecanismo subyacente); y por último 3) mayor tasa de regresión para folículos no dominantes en mujeres por lo que el día de inicio de la desviación es más pronunciado en las mujeres (se desconoce el mecanismo subyacente) (18). Además, (9) determinaron que el número de individuos con regresión tardía de folículos y folículos dominantes dobles es mayor en yeguas.

Por otra parte, el tiempo de la maduración ovocitaria in vivo es el mismo para mujeres y yeguas, lo que sugiere que la secuencia de eventos foliculares es comparable (10). El intervalo entre la administración de la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) y la ovulación es de aproximadamente 36-37 horas en ambas (11,12). Gracias a esto es posible realizar

estudios temporales comparativos de la maduración de los ovocitos usando como modelo a la yegua, ya que la obtención de ovocitos se puede realizar a intervalos específicos después de la administración de hormonas inductoras de la ovulación. Estos estudios podrían ayudar a distinguir las alteraciones asociadas a la edad en los folículos y sus ovocitos correspondientes (7).

Disfunciones ováricas. Las similitudes en la actividad folicular entre ambas especies antes descritas, hacen que los procesos de envejecimiento y disfunción reproductiva a nivel ovárico también tengan cierta semejanza, como por ejemplo el desarrollo de folículos luteinizados no ovulatorios (LUF) en la mujer y los folículos hemorrágicos anovulatorios (HAF) en el caso de la yegua.

El síndrome del folículo luteinizado no ovulatorio es una disfunción anovulatoria recurrente que afecta hasta el 23 % de las mujeres con ciclos menstruales regulares y hasta un 73 % de las mujeres con endometriosis (13). Las características morfológicas de la ecografía de los LUF naturales o inducidos son similares en mujeres y yeguas. En mujeres los LUF son altamente repetibles a lo largo de los ciclos (79 a 90 %), lo que resulta en una anovulación recurrente e infertilidad. En yeguas cíclicas, se ha determinado una incidencia del 5 % de HAF durante la temporada de reproducción temprana y de un 20 % durante la temporada de reproducción tardía (3). De manera similar, se ha demostrado que el síndrome HAF ocurre con mayor frecuencia en yeguas de mayor edad y es recurrente en algunos individuos, lo que da como resultado períodos anovulatorios e intervalos interovulatorios prolongados (14).

Se ha determinado que la formación de HAF está asociada al uso de inhibidores COX-2 (Flumixin Meglumine) que bloquean la función de las prostaglandinas intrafoliculares (PGF2 α , PGFm y PGE2) (15). (13) determinaron un aumento de la relación PGE2:PGF2 α intrafolicular en yeguas con HAF inducidas, asociándose esta alta relación con tasas de preñez más bajas (16). Estos hallazgos corroboran el papel de las prostaglandinas intrafoliculares reducidas en la formación de HAF. Además, se ha observado que un aumento de PGE2 en el líquido intrafolicular en yegua, de la misma manera, se han descrito concentraciones plasmáticas de PGE2 más altas en mujeres con LUF espontáneas (13). Estos resultados destacan la importancia de la yegua como posible modelo animal para estudiar el síndrome LUF en mujeres.

La yegua como modelo en la infertilidad relacionada con la edad

Efecto del envejecimiento en la actividad folicular. Las características del ciclo reproductivo cambian con la edad, reflejo de las alteraciones en la función ovárica. Al comparar las características del ciclo estral entre yeguas de mediana edad (15-19 años) y yeguas jóvenes (5-7 años) se ha determinado que la fase luteal y las concentraciones de progesterona se mantenían similares, pero que había una reducción de la duración de la fase folicular con un crecimiento folicular más lento y con una ovulación de folículos más pequeños en las hembras de mayor edad (17). Los cambios en los ciclos asociados a la edad están provocados por la variación en las concentraciones de FSH, que aumentan significativamente antes en la fase luteal y a niveles superiores en los animales de edad avanzada (17).

Así como en la yegua, (18), demostraron que la mujer también presenta cambios en el ciclo menstrual asociados a la edad, al comparar mujeres de 40-45 años con ciclos regulares con mujeres jóvenes de 20-25 años. Se observó una reducción de la duración del ciclo menstrual, lo que se asoció con una fase folicular más corta en las mujeres adultas frente a las jóvenes, aunque con fases luteales similares. Las concentraciones de FSH estaban elevadas en la fase luteal temprana, lo que se atribuía al desarrollo folicular con reclutamiento y selección de folículo dominante de forma temprana. No obstante, las concentraciones de la hormona luteinizante (LH) no se veían alteradas por la edad.

Las concentraciones elevadas de FSH, sin cambios concomitantes en las concentraciones de LH, parece ser el signo inicial del envejecimiento reproductivo en mujeres y yeguas (17,18). Los cambios cíclicos en hembras de edad avanzada de ambas especies demuestran características similares y sugieren una etiología similar del proceso. Se ha planteado la hipótesis de que los cambios de FSH reflejan secreciones ováricas alteradas de hormonas moduladoras de FSH, como estradiol, inhibina, activina y follistatina (17). El aumento en las concentraciones de FSH estimula una mayor proporción de folículos primordiales en crecimiento y puede causar un agotamiento acelerado de la reserva de folículos primordiales (18).

Antes del cese de la actividad folicular, se produce la aparición de fases foliculares prolongadas, observándose un crecimiento folicular intermitente. En mujeres y yeguas, se han determinado períodos de actividad ovárica mínima durante los cuales las concentraciones de gonadotropinas permanecen elevadas; mientras que, con el crecimiento de un

folículo, las concentraciones de gonadotropinas disminuyen (19). El alargamiento de la fase folicular con las concentraciones constantemente elevadas de gonadotropinas se asocia con un crecimiento folicular mínimo y se correlaciona con la senescencia reproductiva (20).

La edad promedio de inicio de la menopausia para las mujeres en los países occidentales es de aproximadamente 50 a 51 años (21), mientras que la senescencia reproductiva en las yeguas comienza aproximadamente a los 20 años; ya que hay ausencia de actividad ovárica en el 37 % de las yeguas de más de 24 años (22).

En los animales de producción, al igual que en los humanos, los niveles decrecientes de hormona antimülleriana (AMH) durante el envejecimiento se asocian con una disminución del rendimiento reproductivo (23). La AMH se utiliza como marcador del número de folículos restantes e indicador de la fertilidad potencial en varias especies, incluidos los équidos (24). Se secreta por las células de la granulosa de folículos en crecimiento no seleccionados y puede reflejar la senescencia ovárica en las yeguas después de los 20 años de edad, aunque es demasiado variable en los primeros 20 años de vida (23). En mujeres, es el mejor predictor disponible para conocer la reserva ovárica para la vida reproductiva y la disfunción o cirugía ovárica (Broer et al., 2014). Existe una relación positiva entre las concentraciones de AMH en el líquido folicular y las tasas de implantación de embriones, pero su correlación con los aspectos cualitativos del envejecimiento del folículo no está determinada (25).

Influencia de la edad en la calidad ovocitaria.

La calidad de los ovocitos es, en última instancia, el factor principal que afecta el rendimiento reproductivo en yeguas y mujeres, aunque no se han determinado las causas y el momento de la disminución de dicha calidad. Según (10), los resultados de los programas de donación de ovocitos demuestran que la reducción de su calidad debido a la edad es la causa principal del fracaso reproductivo en mujeres, ya que al transferir embriones de mujeres de < 35 años al útero de mujeres de hasta 59 años; el establecimiento del embarazo no se ve afectado por la edad de la receptora (26). Los resultados son similares en las yeguas cuando se utilizan procedimientos de transferencia de embriones. A diferencia del uso clínico de la donación de ovocitos en mujeres, donde la mujer mayor desea tener un embarazo, la transferencia de embriones en yeguas se ha utilizado para establecer preñeces en receptoras jóvenes utilizando los ovocitos de yeguas mayores valiosas (27). Al transferir embriones procedentes de

yeguas jóvenes (entre 6 y 10 años) y mayores (> 20 años) se observa una producción mayor de vesículas embrionarias (92 % y 31 %, respectivamente) en las primeras (10). La edad de la donante de ovocitos es determinante. Además, los embriones transferidos de yeguas más jóvenes tienen mayores tasas de gestación, ya que las tasas de aborto son un 60 % más altas en yeguas de 24 a 27 años que en yeguas de 3 a 13 años, lo que demuestra un efecto pronunciado de la edad materna en el potencial de desarrollo de los ovocitos (7). Ambos estudios demuestran que la disminución en la calidad de los ovocitos asociada con la edad es un factor principal en la reducción de la fertilidad en la yegua senil (10).

La edad de la mujer también produce modificaciones en las características morfológicas del ovocito. Se observan principalmente la presencia de vacuolas y agregaciones de retículo endoplásmico liso (Figura 1). El aumento de la vacuolización está correlacionado con la acumulación de daño molecular y en una disminución de las tasas de fecundación (25,28,29). Otros factores que limitan la calidad ovocitaria son las inclusiones, desechos, corpúsculos fragmentados y agrupamiento de orgánulos (30,31). Hay que tener en cuenta que más del 50 % de los ovocitos humanos muestran al menos una de estas características morfológicas anormales en el centro o en la periferia del ooplasma (33,32).

En el caso de la yegua, se ha observado que los ovocitos de animales viejos tienen un mayor número medio de vesículas grandes por ovocito, mayor espacio perivitelino y más anomalías morfológicas que aquellos de yeguas de < 20 años (34) (Figura 2). Las principales alteraciones que se han observado son a nivel mitocondrial, incluyendo hinchazón y pérdida de crestas (7). Además, en los ovocitos de las yeguas viejas, aunque el tamaño del ooplasma es similar, la zona pelúcida (ZP) es significativamente más delgada y el volumen interno y el espacio perivitelino es más grande (35). Un mayor endurecimiento de la ZP y un aumento del espacio perivitelino están asociados con una reducción del potencial de los ovocitos para dar lugar a una gestación (10). Las causas de los defectos morfológicos de los ovocitos debido a la edad aún se desconocen.

Las mutaciones en el ADN mitocondrial y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) tienen una mayor prevalencia en los ovocitos de mujeres mayores (36,37), produciendo alteraciones en la segregación cromosómica en el ovocito, al igual que sucede en yeguas (38,39). Las transferencias mitocondriales y ooplásmicas se han establecido como un método para mejorar la calidad de los ovocitos al

proporcionar una infusión saludable de estas estructuras (40,41). La mayor parte de la investigación en transferencias ooplásmicas se ha realizado en modelos de roedores, y su valor para los ovocitos de mujeres envejecidas no se ha determinado definitivamente. La investigación en esta área aún no se ha realizado en la yegua, aunque las técnicas requeridas están disponibles y el procedimiento tiene una relevancia clínica potencial.

Las capas de células del cúmulo (CCs) son un factor determinante en la calidad del ovocito (42). Los ovocitos con CCs compactas y citoplasma oscuro y moderadamente granular han demostrado tener una mejor capacidad de desarrollo (25) (Figura 3). Un microambiente folicular envejecido puede tener influencia en los perfiles de expresión génica de las CCs que son cruciales para la calidad y competencia de los ovocitos (43). Los genes implicados en la vía de señalización de TGF- β , como AMH, TGF- β 1, inhibina y receptor de activina están subexpresados en las CCs de ovocitos envejecidos (44).

El potencial de desarrollo de los ovocitos después de la fecundación requiere de propiedades moleculares y celulares, incluyendo factores específicos del ovocito que son esenciales para la coordinación de la maduración ovocitaria y folicular; así como para el inicio del crecimiento del folículo primordial (46). Los estudios moleculares y genéticos tienen el potencial de identificar las diferencias celulares asociadas con la competencia y el envejecimiento de los ovocitos, pero diferentes micromatrices podría afectar el uso de la yegua para perfiles de expresión génica global (47). Sin embargo, la yegua proporcionaría un excelente modelo para futuras investigaciones de alteraciones asociadas con la edad en la expresión del ARNm, después de la selección de genes utilizando otros modelos animales (10). Los estudios actuales en yeguas, incluyen el uso de los cambios de expresión de ARNm tanto a nivel folicular como ovocitario (48,49). Las desventajas de este método se deben al posible error asociado al pequeño tamaño de la muestra y a la variabilidad entre las yeguas, aunque este enfoque permite el estudio de los individuos. Debido a que las características foliculares y los perfiles hormonales se pueden monitorizar en las yeguas, se pueden usar criterios seleccionados para analizar yeguas en etapas diferentes de envejecimiento y correlacionar los aspectos moleculares y fisiológicos que sirvan como base para el estudio posterior en mujeres (10).

De acuerdo con la complejidad de la diversidad morfológica de los ovocitos, aún se requiere muchos estudios para detectar y reconocer aspectos asociados

al envejecimiento, y posteriormente determinar su importancia clínica (25).

Influencia de la edad en la maduración ovocitaria. Como hemos mencionado anteriormente, la maduración ovocitaria tiene lugar al mismo tiempo que el desarrollo folicular, siendo ambos procesos inducidos por cambios característicos en los niveles plasmáticos de las gonadotropinas. Así pues, la maduración nuclear y citoplasmática de los ovocitos ocurre durante el crecimiento folicular y la ovulación. Con el aumento de la edad en la mujer se han observado algunos cambios morfológicos nucleares como, por ejemplo, la descondensación de la cromatina, desalineación de los cromosomas, y anomalías en el huso meiótico (50). Este envejecimiento ooplasmático da lugar a aneuploidías ovocitarias. En consecuencia, el ovocito maduro de edad reproductiva avanzada tiene menores posibilidades de tener una maduración nuclear y citoplasmática que le permita un adecuado mantenimiento de la fecundación y posterior desarrollo embrionario (4).

La maduración normal de folículos y ovocitos depende de la presencia de la ZP (6). Esta juega un papel esencial en la interacción espermatozoide-ovocito, reacción acrosomal, bloqueo a la poliespermia, preimplantación de embriones y posteriores problemas en la progresión del desarrollo (32). En los ovocitos envejecidos la ZP se endurece y el tiempo para su disolución mediada por la quimotripsina aumenta notablemente, lo que se relaciona con peores tasas de fecundidad e implantación (25).

El estudio de eventos moleculares durante la maduración in vivo del folículo y del ovocito se pueden realizar con folículos de la especie equina debido al tamaño y la accesibilidad del aparato reproductor. El folículo equino tiene aproximadamente 45 mm de diámetro antes de la ovulación, y una larga fase folicular se asocia con una tasa de crecimiento promedio de 3 mm por día del folículo dominante (12). Comparado con muchas otras especies, el crecimiento folicular en la yegua se magnifica y es a cámara lenta. El folículo ovulatorio se puede identificar aproximadamente una semana antes de la ovulación y, debido a su gran tamaño y detección temprana, las observaciones y manipulaciones foliculares se realizan fácilmente.

Efecto del envejecimiento sobre las tasas de fertilidad. La fertilidad máxima en las yeguas ocurre aproximadamente a los 6-7 años de edad, y a partir de los 15 años empieza a descender y a aumentar la tasa de abortos (51). Una yegua joven y reproductivamente sana tiene entre un 50-60 % de posibilidades de quedarse gestante durante un ciclo estral (10). Por el

contrario, una yegua vieja tiene una probabilidad del 30-40 % de quedarse gestante, por lo que pueden necesitar ser inseminadas durante más ciclos estrales para quedar gestantes. Además, las yeguas seniles pueden desarrollar uno o más problemas clínicos que resulten adversos para la fertilidad, como una anatomía perineal deficiente, mayor predisposición a infecciones uterinas e inflamación persistente posterior al apareamiento, mayor depósito de tejido cicatricial uterino, formación de quistes endometriales y mayor incidencia de anovulación (52).

En mujeres, las tasas de embarazo disminuyen progresivamente con el aumento de la edad, siendo del 74 % para mujeres menores de 31 años, 62 % para mujeres de 31 a 35 años y al 54 % para mujeres mayores de 35 años (53). Además, (21) estudiaron que el comienzo de la subfertilidad ocurre unos 10 años antes del final de la fertilidad, esta misma progresión se observa en las yeguas (10).

Efecto del medio ambiente, obesidad y ejercicio físico en la reproducción. Las enfermedades endocrinas como la resistencia a la insulina y la obesidad asociadas a fallo reproductivo también son frecuentes en mujeres y yeguas siendo una causa importante de infertilidad. Por ejemplo, el síndrome de ovario poliquístico en la mujer, está asociado a la resistencia a la insulina, aunque en el caso de la yegua pocos estudios se han realizado en relación a este síndrome (3). El uso de la yegua como modelo animal para realizar experimentos controlados e investigar las interrelaciones entre el desarrollo folicular ovárico, la endocrinología reproductiva y el estado metabólico puede ser clave para conocer algunas de las causas y efectos del síndrome de ovario poliquístico en mujeres y de alteraciones ováricas en animales de producción (3).

Respecto a la obesidad, la incidencia del síndrome metabólico equino está aumentando en los últimos años, así como el sobrepeso en la población humana (5). Los efectos del exceso de peso corporal sobre la calidad de los ovocitos, las características de los ciclos foliculares y la inflamación del tracto reproductivo son similares entre las dos especies. Además, la obesidad y el síndrome metabólico se asocian a menudo con el envejecimiento en ambas especies.

En cuanto al exceso de ejercicio, el intenso entrenamiento de las yeguas de competición en sus primeros años de vida y su condición corporal excesivamente delgada en esta etapa también podrían usarse para evaluar los efectos del exceso de deporte o la alta competición en mujeres jóvenes. En particular,

en los équidos pueden estudiarse las consecuencias a largo plazo en los resultados reproductivos y los efectos epigenéticos derivados (5).

Conclusiones

El uso de modelos animales comparables es fundamental para comprender el envejecimiento reproductivo y desarrollar estrategias que permitan retrasar o prevenir la infertilidad. La yegua presenta grandes similitudes con la mujer en el proceso de foliculogénesis y luteólisis ovárica, con eventos de maduración folicular y ovocitaria comparables, lo que permite su uso en la investigación de diferentes patologías reproductivas asociadas a la edad, obesidad

y excesivo ejercicio. Además, los cambios en el ciclo reproductivo y la disminución de la fertilidad asociados con la edad se correlacionan con una calidad reducida de los ovocitos en ambas especies, debido a la modificación de las características morfológicas y moleculares del ovocito. Es por ello que ambas especies sirven como modelos complementarios que ayudan a comprender los mecanismos fundamentales que subyacen al envejecimiento reproductivo y permitirán desarrollar nuevos enfoques para aumentar la duración y la calidad de la vida reproductiva.

Conflictos de interés

Ninguna que declarar.

Referencias

1. Maldonado-Villamizar J. Experimentación con biomodelos animales en ciencias de la salud. *Avan Biomed*. 2016; 3: 173-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Lu H, Ma L, Zhang Y, Feng Y, Zhang J, Wang S. Current animal model systems for ovarian aging. *Aging Dis* 2021; 13: 1183-95. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Gastal EL, Gastal MO, Wischral A, Davis J. The Equine Model to Study the Influence of Obesity and Insulin Resistance in Human Ovarian Function. *Acta Sci Vet* 2011; 39: 57-70. [\[Google Scholar\]](#)
4. Vantman D, Vega M. Fisiología reproductiva y cambios evolutivos con la edad de la mujer. *RMCLC* 2010; 21: 348-62. [\[Google Scholar\]](#)
5. Benammar A, Derisoud E, Vialard F, Palmer E, Ayoubi JM, Poulain M, Chavatte-Palmer P. The Mare: A Pertinent Model for Human Assisted Reproductive Technologies? *Animals* 2021; 11: 2304. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Bergfelt R. *Equine Breeding Management and Artificial Insemination*. Ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2009.
7. Carnevale EM, Catandi G, Fresa K. Equine Aging and the Oocyte: A Potential Model for Reproductive Aging in Women. *JEVS* 2020; 89: 145-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Ginther OJ, Gastal EL, Gastal MO, Bergfelt DR, Baerwald AR, Pierson RA. Comparative study of the dynamics of follicular waves in mares and women. *Biol Reprod* 2004; 71: 1195–201. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Ginther OJ, Beg MA, Gastal EL, Gastal MO, Baerwald AR, Pierson RA. Systemic concentrations of hormones during the development of follicular waves in mares and women: a comparative study. *Reproduction* 2005; 130:379–88. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Carnevale EM. The mare model for follicular maturation and reproductive aging in the woman. *Theriogenology* 2008; 69: 23-30. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Edwards RG, Steptoe PC. Induction of follicular growth, ovulation and luteinization in the human ovary. *J Reprod Fertil* 1975; 22:121-63. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Ginther OJ. (1992). *Reproductive biology in the mare*. USA: Equiservices Cross Plains.
13. Bashir ST, Gastal MO, Tazawa SP, Tarso SGS, Hales DB, Cuervo-Arango J, Baerwald AR, Gastal EL. The mare as a model for luteinized unruptured follicle syndrome: intrafollicular endocrine milieu. *Reproduction* 2016; 151: 271-83. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Ginther OJ, Gastal EL, Gastal MO, Beg MA. Incidence, endocrinology, vascularity, and morphology of hemorrhagic anovulatory follicles in mares. *J Equine Vet Sci* 2007; 27:22–131. [\[Google Scholar\]](#)
15. Smith WL, Marnett LJ, DeWitt DL. Prostaglandin and thromboxane biosynthesis. *Pharmacol Ther* 1991; 49: 153-79.
16. Carnevale EM, Bergfelt DR, Ginther OJ. Aging effects on follicular activity and concentrations of FSH, LH, and progesterone in mares. *Anim Reprod Sci* 1993; 31: 287–99. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Soules MR, Battaglia DE, Klein A. *Female Reproductive Aging*. Ed. New York: The Parthenon Publishing Group, 2000.
18. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:231–7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Santoro N, Brown J, Adel T, Skurnick J. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1495–501. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Carnevale EM, Bergfelt DR, Ginther OJ. Follicular activity and concentrations of FSH and LH associated with senescence in mares. *Anim Reprod Sci* 1994; 35:231–46. [\[Google Scholar\]](#)
21. Te Velde ER, Scheffer GJ, Dorland M, Broekmans FJ, Fauser BCJM.

- Developmental and endocrine aspects of normal ovarian aging. *Molec Cell Endocrinol* 1998; 145:67–73. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Vanderwall DK, Woods GL. Age-related subfertility in the mare. En *Proc 35th Annual Conv American Assoc Equine Practitioners*, 1990.
23. Uliani RC, Conley AJ, Corbin CJ, Friso AM, Maciel LF, Alvarenga MA. Anti-Müllerian hormone and ovarian aging in mares. *J Endocrinol* 2019; 240: 147-56. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Claes A, Ball BA, Scoggin KE, Esteller-Vico A, Kalmar JJ, Conley AJ, Squires EL, Troedsson MH. The interrelationship between anti-Müllerian hormone, ovarian follicular populations and age in mares. *Equine Vet J* 2015; 47:537–41. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
25. Moghadam ARE, Moghadam MT, Hemadi M, Saki G. Oocyte quality and aging. *JBRA Assist Reprod* 2022; 26: 105-22. [\[PubMed\]](#)
26. Legro RS, Wong IL, Paulson RJ, Lobo RA, Sauer MV. Recipient's age does not adversely affect pregnancy outcome after oocyte donation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:96–100. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. Carnevale EM, Ginther OJ. Defective oocytes as a cause of subfertility in old mares. *Biol Reprod* 1995; 12:209–14. [\[Google Scholar\]](#)
28. Loutradis D, Drakakis P, Kallianidis K, Milingos S, Dendrinis S, Michalas S. Oocyte morphology correlates with embryo quality and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1999; 72: 240-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. De Bruin JP, Dorland M, Spek ER, Posthuma G, van Haaften M, Looman CWN. Age-related changes in the ultrastructure of the resting follicle pool in human ovaries. *Biol Reprod* 2004; 70:419–24. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Kahraman S, Yakin K, Dönmez E, Samli H, Bahçe M, Cengiz G, Sertyel S, Samli M, Imirzalioglu N. Relationship between granular cytoplasm of oocytes and pregnancy outcome following intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 2000; 15: 2390-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
31. Moussa M, Shu J, Zhang XH, Zeng F. Maternal control of oocyte quality in cattle "a review". *Anim Reprod Sci* 2015; 155: 11-27. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
32. Ebner T, Moser M, Sommergruber M, Puchner M, Wiesinger R, Tews G. Developmental competence of oocytes showing increased cytoplasmic viscosity. *Hum Reprod* 2003; 18: 1294-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Rienzi L, Balaban B, Ebner T, Mandelbaum J. The oocyte. *Hum Reprod* 2012; 27: 12-21. [\[Google Scholar\]](#)
34. Carnevale EM, Uson M, Bozzola JJ, King SS, Schmitt SJ, Gates HD. Comparison of oocytes from young and old mares with light and electron microscopy. *Theriogenology* 1999; 51:299.
35. Altermatt JL, Suh TK, Strokes JE, Carnevale EM. Effects of age and equine follicle-stimulating hormone (eFSH) on collection and viability of equine oocytes assessed by morphology and developmental competency after intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Reprod Fert Develop* 2009; 21:615-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
36. Keefe DL, Niven-Fairchild T, Powell S, Buradagunta S. Mitochondrial deoxyribonucleic acid deletions in oocytes and reproductive aging in women. *Fertil Steril* 1995; 64:577–83. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
37. Thouas GA, Trounson AO, Jones GM. Effect of female age on mouse oocyte developmental competence following mitochondrial injury. *Biol Reprod* 2005; 73:366–73. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
38. Tarin JJ, Vendrell FJ, Ten J, Cano A. Antioxidant therapy counteracts the disturbing effects of diamide and maternal ageing on meiotic division and chromosomal segregation in mouse oocytes. *Molec Human Reprod* 1998; 4:281–8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
39. Schon EA, Kim SH, Ferreira JC, Magelhaes P, Grace M, Warburton D. Chromosomal non-disjunction in human oocytes: is there a mitochondrial connection?. *Human Reprod* 2000; 15: 160–72. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
40. Van Blerkom J, Sinclair J, Davis P. Mitochondrial transfer between oocytes: potential applications of mitochondrial donation and the issue of heteroplasmy. *Hum Reprod* 1998; 13:2857–68. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
41. Malter HE. Ooplasmic transfer: animal models assist human studies. *Reprod Biomed Online* 2002; 5:26–35. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
42. Hemadi M, Abolhassani F, Akbari M, Sobhani A, Pasbakhsh P, Ahrlund-Richter L, Modaresi MH, Salehnia M. Melatonin promotes the cumulus-oocyte complexes quality of vitrified-thawed murine ovaries; with increased mean number of follicles survival and ovary size following heterotopic transplantation. *Eur J Pharmacol* 2009; 15:84-90. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
43. McReynolds S, Dzieciatkowska M, McCallie BR, Mitchell SD, Stevens J, Hansen K, Schoolcraft WB, Katz-Jaffe MG. Impact of maternal aging on the molecular signature of human cumulus cells. *Fertil Steril* 2012; 98: 1574-80.e5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
44. 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; 4: 964614. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
45. Goudet G, Bézard J, Duchamp G, Gérard N, Palmer E. Equine oocyte competence for nuclear and cytoplasmic in vitro maturation: effect of follicle size and hormonal environment. *Biol Reprod* 1997; 57: 232-45. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
46. Vitt UA, Hayashi M, Klein C, Hsueh A.J. Growth differentiation factor-9 stimulates proliferation but suppresses the follicle-stimulating hormone-induced differentiation of cultured granulosa cells from small antral and preovulatory rat follicles. *Biol Reprod* 2000; 62: 370-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
47. Albertini DF, Sanfins A, Combelles CM. Origins and manifestations of oocyte maturation competencies. *Reprod Biomed Online* 2003; 6: 410-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
48. Lindbloom SM, Farmerie TA, Clay CM, Seidel GE, Carnevale EM. Potential involvement of EGF-like growth factors and phosphodiesterases in initiation of equine oocyte maturation. *Anim Reprod*

- Sci 2008; 103:187–92. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
49. Campos-Chillon LF, Clay CM, Altermatt JL, Bouma GL, Carnevale EM. Differences in resumption of oocyte maturation in young and old mares. *Reprod Fertil Dev* 2008; 20: 81. [\[Google Scholar\]](#)
50. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 73-91. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
51. Madill S. Reproductive considerations: mare and stallion. *Vet Clin Equine* 2002; 18: 591–619. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
52. McCue PM. Breeding the Older Mare. *J Equine Vet Science* 1991; 11: 316-8.
53. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *N Engl J Med* 1982; 306:404-406. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo. Luño V, Herrera C, Martínez F. La yegua como biomodelo reproductivo para el estudio de la fertilidad en la mujer. *Avan Biomed* 2024; 13: 1-8



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://me-qr.com/J4v3WYCY>