

Fisiología del envejecimiento ovárico

M. GRAÑA BARCIA

Introducción	3
Fase reproductiva	3
Fase premenopáusica	4
Fallo ovárico prematuro	5
Fase menopáusica y FOP	6
Tipos y causas de FOP	9

INTRODUCCIÓN

Entre la 3.^a y 4.^a semana del desarrollo embrionario humano se produce una diferenciación celular en la pared dorsocaudal del saco vitelino y el mesénquima que rodea la alantoides, para formar las «células germinales primordiales». A partir de la 5.^a semana migran a través del mesenterio dorsal, mediante movimientos ameboides, y alcanzan las crestas gonadales situadas a ambos lados del mesonefros¹. Los mecanismos intrínsecos en este proceso migratorio no son bien conocidos.

Estas células germinales, en número de 2.000 a 10.000, se rodean de células mesenquimales constituyendo el folículo primordial. Hacia la 8.^a semana, mediante divisiones mitóticas, aumenta el número de ovogonias hasta unas 600.000, momento a partir del cual se inician procesos simultáneos de mitosis, meiosis y atresia que determinarán el número máximo de células germinales en la semana 20.^a de la gestación, que asciende a 6-7 millones. En este momento, un tercio de las células reproductoras son todavía ovogonias, que perderán su capacidad de división meiótica hacia el 7.^o mes, y aquellas que todavía no hayan iniciado la meiosis sufrirán atresia. Estos procesos son los responsables de que al nacimiento la niña disponga solamente de 2 millones de ovocitos, lo que se conoce como «dotación genética oocítica», y de 300.000 a 500.000 en la menarquia.

El ovocito primario se detiene en la profase de diplotene de la primera división meiótica y permanece en este estado hasta el momento de la ovulación, para completar la primera meiosis.

FASE REPRODUCTIVA

Durante la etapa reproductiva de la mujer, en cada ciclo menstrual se establecen fenómenos de reclutamiento de un número determinado de folículos (*pool*) para seleccionar, entre ellos, el destinado a ovular, mientras el resto desaparecerán por un proceso de atresia por apoptosis o muerte celular, de modo que en todo el período reproductivo tan sólo de 400 a 500 ovocitos alcanzarán la ovulación.

El conjunto de folículos primordiales y preovulatorios existentes en el ovario constituye la «reserva ovárica folicular» que está genéticamente programada y es un factor determinante en la edad de aparición del fallo ovárico. Se ha comprobado que las mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) disponen de una mayor dotación folicular ovárica, en el momento del nacimiento, que las que tienen ovarios normales² y, por ende, no suelen presentar fallo ovárico prematuro. Existen otras situaciones en las que la dotación de células germinales del ovario se encuentra disminuida y se asocian generalmente a un importante componente genético relacionado con anomalías cromosómicas en su cariotipo, especialmente con alteraciones en el cromosoma X, y que se manifiestan en mayor grado en las disgenesias gonadales.

Diferentes factores pueden acelerar el ritmo de pérdida de la dotación folicular y adelantar la aparición del fallo gonadal. La exposición a productos tóxicos, tratamientos de quimioterapia o radioterapia, anti-depresivos, estrés, tabaco, enfermedad inflamatoria pélvica y cirugía ginecológica por procesos benignos como la endome-

triosis, se han relacionado con el fallo ovárico prematuro. La ooforectomía unilateral adelanta la aparición de la menopausia en 1-2 años, y lo mismo sucede tras la histerectomía simple.

FASE PREMENOPÁUSICA

La depleción folicular ovárica fisiológica es un proceso continuo, lento e irregular en el tiempo. La asincronía del envejecimiento de los diferentes compartimentos celulares que configuran la estructura funcional del folículo ocasiona cambios hormonales y altera la calidad del ovocito. La pérdida funcional del folículo lleva a un período de subfertilidad y, posteriormente, de esterilidad que caracteriza esta etapa.

Observaciones en la biología reproductiva refuerzan la hipótesis de que el intervalo de tiempo entre el declinar de la reserva ovárica y la menopausia está prefijado. Aproximadamente, unos 13 años antes de la aparición de la menopausia, cuando la dotación folicular es de unos 25.000 ovocitos, se produce una aceleración de la pérdida folicular que conlleva el declinar de la fertilidad. Esto supone que en una mujer que tendrá la menopausia a los 45 años, se iniciará el descenso de la fertilidad a los 32 años³.

Los cambios hormonales se caracterizan por un discreto incremento de los niveles circulantes de hormona foliculoestimulante (FSH), disminución de la inhibina B y del factor de crecimiento IGF-I. Este aumento de la FSH es consecuencia de una menor producción de inhibina y estradiol debido a la reducción del número y de la actividad hormonal de los folículos existentes, lo que

induce una pérdida del *feedback* negativo sobre la parte central del eje reproductor.

La persistente elevación de la FSH determina una «aceleración» de la maduración de los folículos, que se traduce, clínicamente, en un acortamiento de la fase folicular y, por ende, del ciclo menstrual, pero se mantiene la ovulación y una fase lútea normal. Se ha comprobado que la duración media de los ciclos a los 40 años es de 26 días⁴. Más adelante, cuando se instauran los ciclos anovulatorios, la falta de progesterona, junto con los niveles bajos de estrógenos, modifica los pulsos de secreción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) hipotalámica (GnRH I), aumentando la frecuencia y disminuyendo la amplitud, lo que induce una mayor síntesis de FSH⁵.

Es característica de la pérdida de la reserva folicular la asociación entre el incremento aislado de FSH y la disminución de los niveles circulantes de inhibinas ováricas, una situación endocrina que refleja la disminución, en número y actividad de los folículos primordiales disponibles para el reclutamiento folicular, en mujeres de edad reproductiva avanzada⁶. Está demostrado que la cohorte de folículos disponibles en cada ciclo menstrual decrece en función del tiempo y, paralelamente, con la disminución de la reserva ovárica⁷. Estudios realizados con ecografía confirman esta observación⁸. A pesar de un *pool* folicular más pequeño, la elevación de la FSH debe entenderse como un mecanismo compensador que permite la maduración folicular, la ovulación y el rescate del potencial reproductivo para afrontar el reducido aporte de folículos y ovocitos existentes en esta etapa. Este hecho conlleva que folículos destinados a la atre-

sia continúen su proceso madurativo y se incrementa el número de abortos espontáneos, gestaciones de embriones aneuploides, con trisomías y otras aberraciones cromosómicas.

Es sabido que el principal factor relacionado con anomalías cromosómicas numéricas en la descendencia es la edad materna, debido a la degradación en la formación del huso mitótico lo que dificulta la disyunción de cromosomas homólogos. Las no disyunciones cromosómicas relacionadas con la edad materna más frecuentes son las trisomías de los pares 13, 15, 16, 18 y 21, en las que el cromosoma supernumerario es de origen materno secundario a una alteración en el proceso de separación cromosómica.

Los niveles séricos de la hormona anti-mülleriana (AMH), producida en las células de la granulosa de los folículos preantrales o antrales pequeños, disminuyen con la edad, mucho antes de la elevación de la FSH. Esta situación es habitual encontrarla entre mujeres con baja respuesta folicular cuando son sometidas a ciclos de fecundación *in vitro* (FIV), por lo que podría convertirse en un indicador de la edad ovárica⁹.

FALLO OVÁRICO PREMATURO

Desde el punto de vista hormonal, no existen diferencias entre las mujeres afectadas de fallo ovárico prematuro (FOP) y aquellas mujeres con menopausia natural, apreciándose en ambas una disminución en la producción de andrógenos, particularmente de testosterona y androstendiona. Sin embargo, algunas mujeres pueden alcanzar un avanzado desarrollo folicular, pero con

tendencia a la síntesis androgénica. Este exceso de andrógenos, condicionado por los niveles elevados de hormona luteinizante (LH), junto con un déficit de la actividad aromatasa folicular, podría favorecer la atresia del folículo¹⁰.

Cuando esta depleción folicular sucede antes de los 40 años o existe un defecto ovárico primario, caracterizado por la ausencia de menarquia (amenorrea primaria), recibe el nombre de fallo ovárico prematuro, y se acompaña de amenorrea hipoestrogénica (< 30-50 pg/ml) con elevación de los niveles de la FSH (> 40 UI/l), por lo que se conoce también como amenorrea o hipogonadismo hipergonadotrópico.

Clásicamente, se ha considerado que la dotación de células reproductoras ováricas y la desaparición de las células madre (oogonias) está determinada antes del nacimiento, por lo que ésta sería la causa de la aparición de la menopausia al no existir la posibilidad de recuperar la neofoliculogénesis. Sin embargo, esta teoría clásica se está cuestionando en los últimos años al haberse comprobado la existencia de «células madre» en el ovario, así como la posibilidad de neoformación folicular a partir de células epiteliales superficiales ováricas¹¹ o de la médula ósea¹². Esta neoformación de oocitos es habitual en algunos vertebrados y, experimentalmente, pudo comprobarse en ratonas sometidas a depleción folicular mediante tratamiento con citostáticos, y en las que se lograba la «recuperación» folicular después de un trasplante de médula ósea o de sangre periférica de diferentes donantes. Pero estos hallazgos no son demostrativos de estas nuevas hipótesis sobre el origen de las células germinales en humanos, ya que esta implantación de

células heterólogas en la rata podría estar favorecida por la propia inmunosupresión que determina el tratamiento citostático a que fueron sometidas¹³.

Por lo tanto, si todo ello sucede como resultado de una pérdida programada de un limitado número de folículos, la menopausia se puede predecir utilizando modelos matemáticos basados en el recuento de folículos totales en diferentes edades de la vida^{14,15}. Se estima que la pérdida de oocitos se produce de forma exponencial a partir de los 25.000, considerando como «nivel crítico» los 37,5 años de edad. Es precisamente el número de oocitos, y no la edad, el factor que más influye en el ritmo de disminución de los folículos ováricos, además de la exposición a tóxicos, etc. La reducción folicular del 50% antes de los 30 años sitúa el umbral de la menopausia a los 44 años, con retrasos de 0,6 años por cada año subsiguiente hasta los 37,5 años. La reducción del 90% antes de los 14 años puede dar lugar a la menopausia sobre los 27 años.

Es posible que el FOP no sea igual a la menopausia natural establecida, que sucede tras el agotamiento de la reserva folicular, ya que en el FOP pueden persistir folículos ováricos y, por lo tanto, posibilidades de reversibilidad con recuperación de la fertilidad, aunque esto sea excepcional.

Además de los problemas de fertilidad que se plantean, el FOP tiene importantes repercusiones sobre la salud de la mujer, como consecuencia del hipoestronismo durante un período largo de la vida.

Es importante señalar que existe un grupo de mujeres que presentan una «baja respuesta ovárica» cuando son sometidas a tratamientos estimuladores del ovario con

gonadotropinas (Gns) en tratamientos de fertilidad, o que muestran niveles basales de FSH discretamente elevados el día 3.º del ciclo (12-15 UI/l) pero con valores adecuados de estradiol, situación que se debe a una disminución de los niveles de inhibina folicular circulantes en plasma.

FASE MENOPÁUSICA Y FOP

El FOP representa la etapa final de una variedad de alteraciones que concluyen en la pérdida de los folículos ováricos, antes de la cuarta década de la vida de la mujer. Dependiendo de la edad de la paciente en el momento de su presentación, se podrá sospechar de una causa genética, autoinmune o idiopática.

Los antecedentes genealógicos de mujeres con fallo ovárico prematuro y menopausia prematura indican que existe una distribución familiar. La diferencia existente entre mujeres con FOP verdadero (antes de los 40 años) y las que presentan menopausia prematura (antes de los 45 años) puede ser, simplemente, por el momento de la expresión del síndrome¹⁶.

Se piensa que los factores genéticos ejercen una importante función en la aparición de la menopausia precoz ya que parece existir mayor incidencia de antecedentes familiares de FOP entre estos grupos. La forma familiar de FOP no es frecuente y representa entre el 4 y el 31% de los casos^{17,18}. Se ha comprobado que las mujeres con menopausia idiopática prematura (entre 40 y 45 años) tienen un patrón genético similar a las que sufren FOP, lo que apoya la hipótesis de la existencia de factores genéticos comunes

subyacentes. Sin embargo, y aunque se han realizado estudios en gemelos que reafirmarían el factor hereditario en la etiología del FOP, una reciente publicación sobre la recuperación de la función ovárica en una mujer de 24 años con FOP desde los 14 años, mediante el trasplante de tejido ovárico de su hermana gemela monocigótica, cuestiona este factor¹⁹.

Parece ser imprescindible la existencia de dos cromosomas X para el desarrollo y función normal del ovario. La relación del FOP con *alteraciones del cromosoma X* está bien documentada, como sucede en la asociación entre la disgenesia gonadal y la ausencia completa o casi completa de uno de los cromosomas X (síndrome de Turner) que representa los dos tercios de las causas de amenorrea primaria debida a fallo ovárico²⁰. En este síndrome se produce la forma más grave e irreversible de FOP, con alteraciones somáticas características que frecuentemente permiten su diagnóstico ya antes de la menarquia y en el que se da una situación clínica peculiar al presentarse la menopausia antes de la aparición de la menarquia.

Menos frecuentes son los casos de amenorrea secundaria con cariotipo 46,XX o 46,XXX (síndrome triple X).

Se sabe que en diferentes regiones del cromosoma X existen genes relacionados con el determinismo ovárico en los que se han identificado deleciones o translocaciones. El estudio de una familia con varias mujeres afectadas de FOP permitió identificar deleciones de uno o varios genes relacionados con la función ovárica localizados en la región Xq27.2/Xq27.3, conocida como región «FOP 1». Se sugiere la existencia de una segunda región relacionada con el FOP

(«FOP 2») a partir de estudios de familias con translocaciones a nivel de Xq22, aunque se ha cuestionado su importancia en el síndrome.

Una alteración del cromosoma X relacionada con el FOP es el síndrome del X frágil, una enfermedad dominante ligada al X y originada por alteraciones en el gen (*FMR1*) localizado en Xq27.3 de la región FOP 1.

Existe otro gen relacionado con la función ovárica, que se localiza en el otro brazo del cromosoma X (Xp11.2), que se postula como el primer gen del cromosoma X para la determinación ovárica²¹. Se observó que mutaciones heterocigóticas en el gen de la proteína 15 morfogenética del hueso (BMP15) se asocian a FOP²². La BMP15 es un factor de crecimiento/diferenciación que pertenece a la superfamilia del factor de crecimiento transformador beta (TGF- β), y diversos estudios funcionales demostraron que la BMP15 estimula el crecimiento de las células de la granulosa y promueve la progresión de la foliculogénesis desde los estadios primarios al estadio FSH-dependiente²³.

La BMP15 es uno de los factores de crecimiento fundamentales y se encuentra alterada en la disgenesia gonadal 45,X0 (síndrome de Turner)²⁴. Existen al menos *cinco locus* en *cromosomas autosómicos* que desempeñan una función importante en el desarrollo ovárico, si bien el grupo de pacientes con FOP que presentan mutaciones en estos genes es reducido. Entre éstos se incluyen:

- *Mutaciones en el gen del receptor de FSH:* son las responsables de un tipo de hipogonadismo hipergonadotrópico autosómico recesivo. Se trata de mujeres que

presentan amenorrea primaria, ausencia de desarrollo mamario y ovarios con folículos primordiales o síndrome de ovario resistente (síndrome de Savage)²⁵.

- *Mutaciones en el gen del receptor de LH*: se presenta, clínicamente, con amenorrea primaria u oligomenorrea, pero con mamas desarrolladas y cariotipo normal (46,XX). El patrón hormonal muestra elevación de ambas gonadotropinas, aunque algunas pueden presentar niveles elevados de LH y bajos o normales de FSH, y por ello difieren del cuadro típico de FOP²⁶.
- *Mutaciones en el gen regulador de la autoinmunidad (gen AIRE)*: ocasiona la poliendocrinopatía tipo I, también conocida como poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED). Se trata de una dolencia autosómica recesiva que cursa con fallo ovárico, y que fue la primera enfermedad inmune en la que se identificó una base molecular²⁷.
- *Mutaciones en el gen FOXL2*: dan lugar al síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicantus (BPES), una enfermedad autosómica dominante que puede asociarse a fallo ovárico (BPES tipo I) o no (BPES tipo II).
Las mutaciones en los genes que codifican los receptores de las gonadotropinas no son frecuentes, y las mutaciones del gen *AIRE* o del *FOXL2* suelen estar presentes en el FOP con la correspondiente anomalía asociada.
- *Mutaciones en los genes que regulan el metabolismo de la galactosa (galactosemia)*: se asocian a la aparición del FOP. De los tres genes implicados en este pro-

ceso metabólico, el más frecuentemente relacionado con el FOP es la galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa, y su incidencia es muy baja. Desafortunadamente, el tratamiento con dietas bajas en galactosa no protege de la aparición del fallo ovárico prematuro en las mujeres afectadas. Otras alteraciones que pueden formar parte del síndrome son las mutaciones descritas en mujeres afectadas de ovario-leucodistrofia, una enfermedad autosómica recesiva que cursa con alteraciones neurológicas y fallo ovárico prematuro.

Tradicionalmente, se ha considerado que la base fisiopatológica del FOP radica en el «envejecimiento ovárico» caracterizado por el agotamiento de la «reserva folicular» o «reserva ovárica» como se denomina al conjunto de todos los folículos presentes en el ovario, independientemente del estado de maduración en que se encuentren. La pérdida de esta «reserva ovárica» constituye el mecanismo primario del envejecimiento ovárico. No obstante, y pese a lo irrefutable de esta realidad, estudios experimentales realizados en roedores demostraron que los cambios relacionados con la edad ocurren simultáneamente en los diferentes niveles del eje hipotálamo-hipófiso-ovario^{28,29}.

El tejido ovárico tiene actividad telomerasa. Los telómeros localizados en el extremo distal de los cromosomas humanos y que repiten la secuencia de aminoácidos TTAGG tienen una importante función en el mantenimiento de la estructura del cromosoma. Los telómeros son llamados el «reloj mitótico» porque se acortan con cada división celular y, por lo tanto, su longitud indica la reserva en la capacidad proliferativa de las

células. El ADN telomérico se alarga por acción de la telomerasa, una enzima ribonucleoproteica³⁰.

Se ha observado que los ovarios fetales tienen una importante actividad telomerasa y no así los oocitos adultos no fertilizados, por eso se cree que la actividad telomerasa está localizada, básicamente, en los folículos primordiales.

TIPOS Y CAUSAS DE FOP

Después del nacimiento hay dos períodos en los que la pérdida folicular sucede muy rápidamente, después del nacimiento y después de los 37,5 años.

Se pueden considerar dos tipos de FOP, la «disfunción folicular» y la «depleción folicular»³¹.

Las causas de FOP son muy heterogéneas y se resumen en la tabla 1-1.

Las formas adquiridas pueden producirse como consecuencia de tratamientos oncológicos o enfermedades autoinmunes³².

Se estima que existe una fuerte asociación del 30-50 % entre el FOP y alteraciones inmunológicas como el lupus, artritis reumatoide, asma, enfermedad de Crohn y otras (v. **capítulo 4**). En estas pacientes se han detectado anticuerpos circulantes contra estructuras del ovario (células de la teca, granulosa) y contra las gonadotropinas. Las fluctuaciones en los niveles de anticuerpos

Tabla 1-1 Factores etiológicos relacionados con el fallo ovárico prematuro (FOP)

<i>latrogénicos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía • Quimioterapia • Radioterapia
<i>Autoinmunes</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome pluriglandular autoinmune • Poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED)
<i>Infecciones</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Herpes zóster • Citomegalovirus
<i>Defectos del cromosoma X</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Defectos numéricos (síndrome de Turner, 47,XXX) • Mutaciones o premutaciones (síndrome de X frágil)
<i>Defectos monogénicos</i>	Sindrómicos: <ul style="list-style-type: none"> • Defectos de glucosilación proteica • Metabolismo de la galactosa (galactosemia) • Síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicantus (BPES) • Seudohiperparatiroidismo tipo Ia
	Defectos aislados: <ul style="list-style-type: none"> • Mutaciones del gen de FSH • Mutaciones del gen de LH • Mutaciones del gen <i>FOXL2</i> • Mutaciones de la proteína 15 morfogenética del hueso (BMP15)
<i>Idiopático</i>	

circulantes podrían explicar el carácter reversible de algunos FOP³³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baker TO, Franchi LL. The fine structure of oogenesis and oocytes in human ovaries. *J Cell Sci.* 1967;2:213-24.
2. Franks S, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *Int J Androl.* 2006;29(1):278-85.
3. Nikolaou D, Templeton A. Early ovarian ageing. *Eur J Gynecol Reprod Biol.* 2004;113(2):126-33.
4. Treolar AE. Menstrual cyclicity and the pre-menopause. *Maturitas.* 1981;3:249-64.
5. Neal-Perry G, Santoro NF. Aging in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. En: Neill JD, editor. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction.* 3ª ed. St. Louis: Elsevier AP; 2006. p. 2729-55.
6. Burger HG, Dudley ED, Hopper JL, Groome N, Guthrie JR, Green A, et al. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibin during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:4025-30.
7. Faddy MJ, Gosden RG. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. *Hum Reprod.* 1995;10(4):770-5.
8. Flaws JA, Langenberg P, Babus JK, Hirshfield AN, Sahara FL. Ovarian volume and antral follicle counts as indicators of menopausal status. *Menopause.* 2001;8:175-80.
9. Van Rooij IAJ, Broekmans FJM, te Velde ER, Fauser BCJM, Banest LFJMM, de Jong FH, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2002; 17(12):3065-71.
10. Bachelot A, Meduri G, Massin N, Misrahi M, Kuttann F, Touraine P. Ovarian steroidogenesis and serum androgen levels in patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90: 2391-6.
11. Bukovsky A, Caudle MR, Svetlikova M, Wimalasena J, Ayala, ME, Domínguez R. Oogenesis in adult mammals, including humans. *Endocrine.* 2005;26(3):310-16.
12. Johnson J, Bagley J, Skaznik-Wikiel M, Adams GB, Niikura Y, Tschudy KS, et al. Oocyte generation in adult mammalian ovaries by putative germ cells in bone marrow and peripheral blood. *Cell.* 2005;122:303-15.
13. Bukovsky A. Can ovarian infertility be treated with bone marrow –or ovary– derived germ cells? *Reprod Biol Endocrinol.* 2005;3:36-8.
14. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod.* 1992;7(10): 1342-6.
15. Faddy MJ, Gosden RG. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. *Hum Reprod.* 1995;10(4):770-5.
16. Santoro N. Mechanisms of premature ovarian failure. *Ann Endocrinol. (París).* 2003;64(2): 87-92.
17. Conway GS, Kaltsas G, Patel A, Davies MC, Jacobs HS. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 1996;64:337-41.
18. Torgerson D, Thomas RE, Reid DM. Mothers and daughters menopausal here a link? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;74:63-6.
19. Silber SJ, Lenahan KM, Levine DJ, Pineda JA, Gorman KS, Friez MJ, et al. Ovarian transplantation between monozygotic twins discordant for premature ovarian failure. *N Engl J Med.* 2005; 353(1):58-63.
20. Reindollar RH, Byrd JR, McDonough PG. Delayed sexual development: study of 252 patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140:371-80.
21. Layman LC. (Editorial). BMP-15. The first true ovarian determinant gene on the X-chromosome? *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1673-8.
22. Di Pasquale E, Rossetti R, Marozzi A, Bodega B, Borgato S, Cavallo L, et al. Identification of new variants of human BMP15 gene in a large cohort of women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1976-9.
23. Otsuka F, Yao Z, Lee TH, Yamamoto S, Erickson GH, Shimasaki S. Bone morphogenetic protein-15: identification of target cells and biological functions. *J Biol Chem.* 2000;275:39523-8.
24. Di Pasquale E, Beck-Peccoz P, Persani L. Hypergonadotropic ovarian failure associated with an inherited mutation of human morphogenetic protein-15 (BMP15) gene. *Am J Hum Genet.* 2004; 75:106-11.

25. Doherty E, Pakarinen P, Tiitinen A, Kiilavuori A, Huhtaniemi I, Forrest S, et al. A novel mutation in the FSH receptor inhibiting signal transduction and causing primary ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1151-5.
26. Arnold IJ, Latronico AC, Batista MC, Mendonca BB. Menstrual disorders and infertility caused by inactivating mutations of the luteinizing hormone receptor gene. *Fertil Steril.* 1999;71:597-61.
27. Consortium F-GA. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet.* 1997;17:399-403.
28. Granholm NH, Dickens GA. Effects of reciprocal ovary transplantation on reproductive performance of lethal yellow mice (*Ay/a; C57BL/6*). *J Reprod Fertil.* 1986;78:749-53.
29. Peng MT, Huang HH. Aging of hypothalamic-pituitary-ovarian function in the rat. *Fertil Steril.* 1972;23:535-42.
30. Kinugawa C, Murakami T, Okamura K, Yajima A. Telomerase activity in normal ovaries and premature ovarian failure. *Tohoku J Exp Med.* 2000;190:231-8.
31. Anasti JN. Premature ovarian failure: An update. *Fertil Steril.* 1998;70:1-15.
32. Santoro N. Mechanisms of premature ovarian failure. *Ann Endocrinol. (Paris).* 2003;64:87-92.
33. Documentos SEGO: Climaterio: encrucijada en la salud de la mujer. Madrid: Edit. Meditex; 2004. p. 14-32.