La infertilidad afecta al 15% de las mujeres en edad reproductiva. Una de sus principales causas es el retraso del momento en el cual las mujeres llevan a cabo su proyecto reproductivo, pues tanto la calidad como la cantidad de óvulos disponibles disminuye con la edad. El **envejecimiento ovárico** se caracteriza por una disminución de la fertilidad a partir de los 35 años, que deriva en un fallo ovárico alrededor de los 50 en los mejores casos. Durante este proceso, el tejido ovárico se vuelve fibroso, pierde vascularización y agota la reserva ovárica.

La **reserva ovárica** se define como el número y calidad de los folículos restantes en el ovario y es determinante de la función ovárica. El problema de la baja reserva ovárica no se asocia únicamente a la edad. El **fallo ovárico precoz** (FOP) afecta al 1% de la población y se caracteriza por la aparición de amenorrea debido a una pérdida de la función ovárica antes de los 40 años. Las causas del FOP incluyen defectos genéticos, patología autoinmune, radio- y quimioterapia, infecciones, cirugía y otras causas idiopáticas sin identificar. Estas pacientes tienen unas tasas de gestación muy reducidas (0-18%) y la donación de ovocitos es la única solución práctica. Por tanto, representan un reto clínico y es importante desarrollar aproximaciones que optimicen su escasa reserva y aumenten el éxito de TRA.

La dotación de folículos en el ovario es finita e imposible de recuperar una vez agotada. Mecanismos intraováricos activan cada mes unos 1000 folículos primordiales durmientes para iniciar su crecimiento; la depleción folicular tiene lugar durante la menopausia cuando quedan menos de 1.000. Estos folículos residuales son incapaces de crecer debido a que el ovario ha envejecido, modificando el nicho donde deberían desarrollarse. La importancia del nicho queda patente tras los nacimientos descritos mediante uso de activación in vitro y fragmentación ovárica que ha permitido recuperar estos folículos durmientes en casos como el FOP. Clínicamente, el rescate folicular mediante el rejuvenecimiento del nicho podría ser la explicación a los casos de recuperación espontánea de la fertilidad tras el trasplante de médula ósea (MO) en pacientes con FOP debido a quimioterapia.

El trasplante de células madre movilizadas desde la MO (BMDSC) ha sido aplicado con éxito en la regeneración de otros órganos y tejidos promoviendo la proliferación celular y la angiogénesis . Parte del equipo investigador de este proyecto ha desarrollado un estudio experimental, donde el trasplante de BMDSC aumenta el número de folículos antrales, tasa de ovulación, vascularización y proliferación del estroma ovárico en ratones con FOP inducido por quimioterapia. Estos resultados se han reproducidos en tejido ovárico humano xenotrasplantado en ratones immunodeprimidos, donde la inyección celular estimuló el desarrollo folicular y la angiogénesis. De hecho, el trasplante autólogo de BMDSC ovario, está siendo evaluado por nuestro grupo como una alternativa clínica para regenerar el nicho ovárico de pacientes bajas respondedoras. Este tratamiento mejora en un 85% la función ovárica, y se han conseguido 5 embarazos en 15 pacientes cuya única opción era la ovodonación.

Por ello, y tras los resultados obtenidos en los modelos animales, proponemos validar la eficacia de la técnica descrita en una población de mujeres con FOP (que representan el peor escenario reproductivo posible, donde no hay folículos antrales y cualquier mejora supondría una oportunidad para estas pacientes de ser madres con sus propios óvulos). Identificaremos los mecanismos responsables del efecto, así como las dianas terapéuticas. Conocer estos mecanismos permitirá diseñar una técnica menos invasiva, más eficaz y enfocada al uso del tipo celular y/o factor(es) de crecimiento responsables del efecto regenerador. La obtención del perfil transcriptómico y proteómico de las células involucradas será vital en la identificación de posibles moléculas candidatas. Además, realizaremos dicho análisis in situ sobre el tejido ovárico a través de las células de la granulosa. Por último, las potenciales dianas serán validadas en modelos animales donde además se valorará el uso de otros tipos y orígenes celulares, así como el plasma enriquecido en factores de crecimiento secretados por estas células madre**.**