

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

en

***Biología y Tecnología Aplicada a la
Reproducción Humana Asistida***

**Más allá del núcleo: cambios
citoplasmáticos en la maduración
ovocitaria**

Autor: Burillo Román, Laura

Tutor: Esbert Algam, Marga

Alcobendas, Septiembre 2025

Índice:

Resumen:	2
Introducción:	4
Objetivos:	5
Objetivo general:	5
Objetivos específicos:	5
Metodología:	5
Resultados:	6
Orgánulos citoplasmáticos:	7
Retículo endoplasmático:	7
Gránulos corticales:	7
Mitocondrias:	8
Aparato de Golgi (dictiosomas):	8
Lisosomas:	8
Citoesqueleto:	9
Proteínas en citoplasma.	10
Concentración de iones..	13
Zinc:	13
Calcio:	14
Comparación maduración in vivo con in vitro	15
Discusión:	17
Bibliografía:	20

Índice de figuras:

Figura 1. Estadios de la maduración ovocitaria.....	6
Figura 2. Distribución de orgánulos	9
Figura 3. Modificaciones citoesqueleto.....	10
Tabla 1. Expresión de proteínas.....	13
Figura 4. Cambios en el zinc.....	14
Figura 5. Actualidad de MIV.....	17

Resumen:

La maduración del ovocito es un proceso clave para ser fecundado y dar lugar a un embrión viable. Aunque la comunidad científica suele centrar su interés en los cambios a nivel nuclear, esta revisión se centra en lo que sucede en el citoplasma, un componente igualmente crucial. Para ello, se ha recopilado y analizado la evidencia científica más reciente, con especial atención a los cambios que experimentan los orgánulos, la expresión de proteínas, la concentración de ciertos iones, y las diferencias observables cuando la maduración ocurre *in vivo* o *in vitro*.

Entre los hallazgos más destacados en la bibliografía, se observa que tanto los orgánulos como el retículo endoplasmático (RE), las mitocondrias o los gránulos corticales (GC) cambian su número y localización a medida que el ovocito madura. También se identifican proteínas clave cuya presencia o ausencia puede marcar la diferencia en la competencia del ovocito. Además, se ha comprobado que iones como el zinc y el calcio juegan un papel activo y determinante durante el proceso.

Por otro lado, cuando se comparan los ovocitos madurados *in vitro* (MIV) con los madurados de forma natural, aparecen claras diferencias que podrían explicar por qué los resultados no siempre son óptimos en los tratamientos de reproducción asistida. A menudo, los ovocitos sometidos a MIV presentan una organización citoplasmática alterada y una menor calidad funcional.

En conjunto, esta revisión pone en valor la importancia de los cambios citoplasmáticos en la maduración ovocitaria y sugiere que mejorar nuestro conocimiento sobre ellos puede ayudar a optimizar las técnicas de reproducción asistida, reduciendo la tasa de ovocitos descartados y aumentando las probabilidades de éxito en los tratamientos.

Palabras clave: maduración ovocitaria, cambios citoplasmáticos, orgánulos ovocitarios, maduración ovocitaria *in vitro*.

Introducción:

El ovocito humano, al igual que en otros mamíferos, inicia la meiosis en el estadio embrionario y queda detenido en el estadio de diploteno de la profase I en el momento del nacimiento. La reanudación de la meiosis solo ocurre una vez se alcance la madurez sexual y en aquellos ovocitos que serán ovulados. En ese momento, se produce la ruptura de la membrana nuclear, la extrusión del primer corpúsculo polar y la progresión a la meiosis II, en la cual el ovocito se detiene nuevamente en metafase II hasta el momento de la fecundación. Una vez reanudada la meiosis II, se extruirá el segundo corpúsculo polar, completándose así el proceso de maduración ovocitaria (1)(2). Este procedimiento es fundamental, ya que solo los ovocitos que lo completan correctamente adquieren la competencia necesaria para ser fecundados y dar lugar a un desarrollo embrionario adecuado.

La maduración ovocitaria se encuentra inducida por la hormona luteinizante (2)(3). Un fallo en la reanudación de la meiosis puede deberse a una señalización deficiente de esta hormona o a factores intrínsecos al ovocito. En medicina reproductiva, la obtención de ovocitos maduros es crucial, pues solo aquellos en el estadio de metafase II contribuirán a una tasa de fecundación aceptable.

Trastornos en la maduración ovocitaria pueden observarse en patologías asociadas a infertilidad como el síndrome del ovario poliquístico. En estos casos, los ovocitos se encuentran detenidos en profase I, lo que impide una progresión adecuada a metafase II. También se ha visto un impacto en la maduración debido a alteraciones como insuficiencia ovárica prematura, endometriosis, obesidad y diabetes mellitus, entre otras (4).

Hasta la fecha, solo los ovocitos que tras la decumulación se encuentran en metafase II proveen tasas de fecundación aceptables. Se estima que entre el 10-30% de los ovocitos recuperados se encuentran en estadio de vesícula germinal y en metafase I en el momento de la recuperación tras punción folicular (5). Por este motivo el estudio de los procesos implicados en la maduración ovocitaria podría contribuir a optimizar este procedimiento, reduciendo el número de ovocitos descartados y aumentando la disponibilidad de gametos competentes para la fecundación.

Tanto los procesos que ocurren en el núcleo como aquellos que se desarrollan en el citoplasma son de suma importancia, pero esta revisión se centrará en describir los cambios a nivel citoplasmático. Estos incluirán los diferentes orgánulos, iones e incluso proteínas.

Objetivos:

Objetivo general:

Analizar la evidencia científica actual sobre los cambios citoplasmáticos que se producen en el ovocito durante su proceso de maduración, con el fin de comprender mejor los mecanismos que condicionan su competencia para la fecundación y el desarrollo embrionario.

Objetivos específicos:

- Describir las modificaciones que experimentan los principales orgánulos citoplasmáticos durante la maduración ovocitaria.
- Analizar los patrones de expresión y localización de proteínas clave implicadas en la maduración citoplasmática.
- Conocer los cambios de concentración de iones como el zinc y el calcio asociados al proceso de maduración citoplasmática.
- Comparar los cambios citoplasmáticos observados durante la maduración ovocitaria *in vivo* frente a los observados durante la MIV.

Metodología:

Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo recopilar y analizar la literatura científica disponible relacionada con los cambios citoplasmáticos que ocurren durante la maduración ovocitaria. La búsqueda bibliográfica se realizó en las siguientes bases de datos: PubMed, ScienceDirect, Scopus y Google Scholar. Se utilizó como estrategia principal de búsqueda los términos en inglés: “oocyte maturation AND cytoplasm”, “proteomics AND oocyte maturation”, “proteins AND oocyte maturation”, “organelle AND oocyte maturation”, “zinc AND oocyte maturation”, “calcium AND oocyte

maturation”, sin restricciones de idioma, con el fin de incluir la mayor cantidad de evidencia relevante disponible a nivel internacional. Se revisaron artículos publicados entre enero de 2015 y mayo de 2025, considerando tanto estudios en humanos como en modelos animales cuando estos ofrecían información aplicable al contexto de la maduración ovocitaria humana.

Los artículos seleccionados fueron organizados de acuerdo con los objetivos específicos de la revisión: modificaciones en orgánulos citoplasmáticos, patrones de expresión proteica, cambios en la concentración de iones y comparación entre maduración *in vivo* e *in vitro*. El análisis de los contenidos se realizó de forma cualitativa, con el objetivo de identificar hallazgos relevantes, tendencias en la investigación actual y posibles vacíos en el conocimiento sobre el tema.

Resultados:

Tras el proceso de decumulación, los ovocitos se categorizan en función de la presencia o ausencia de diferentes estructuras. En el caso de observarse nucleolo, nos encontraríamos ante un estadio de vesícula germinal (VG) y en ausencia de nucleolo, ante un estadio de metafase I (MI). Si se ha extruido el primer corpúsculo polar, ya se considera estadio de metafase II (MII). *Figura 1*.

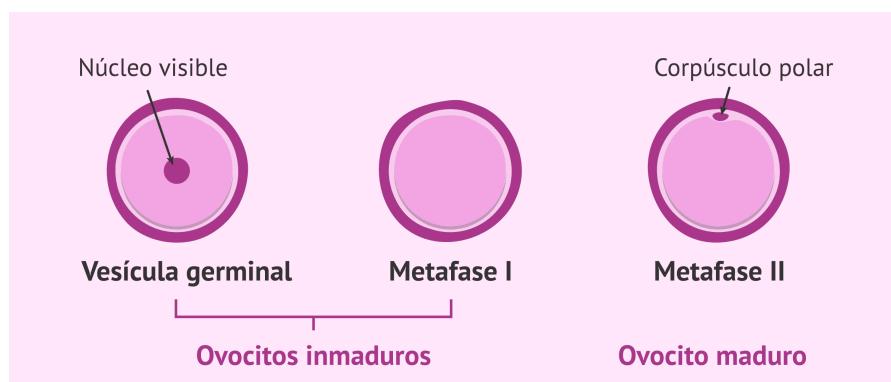


Figura 1. Estadios de maduración ovocitaria. Fuente:
www.reproducciónasistida.org

Orgánulos citoplasmáticos:Retículo endoplasmático:

El RE es un orgánulo que se encuentra en el citoplasma, cuya función es la síntesis de proteínas y otras sustancias. Principalmente, se divide en dos tipos, el RE rugoso (RER) y RE liso (REL). Las diferencias entre ambos se resumen en que el rugoso presenta ribosomas y el liso no. Por este motivo, el rugoso está involucrado en la síntesis de proteínas, mientras que el liso participa en la síntesis lipídica, el metabolismo de carbohidratos y el almacenamiento del calcio. Varios estudios concluyen que el tipo de orgánulo presente en mayor cantidad en el citoplasma del ovocito maduro es el REL. Ambos concluyen también, que no se encuentra RER en ellos (6)(7). Esto se debe a la baja síntesis de proteínas que se da en el ovocito maduro.

En cuanto a la localización del REL en el citoplasma, en *xenopus* se vio relacionado con el estadio de vesícula germinal, pues después de la rotura de esta se coloca bajo la membrana plasmática, es decir en una zona por la cual se introducirá el espermatozoide. Esta disposición se debe a la necesidad de una rápida liberación de calcio al entrar el espermatozoide, lo que conducirá a la activación del ovocito (8).

En humanos, en cambio, se observó que estaba distribuido de forma homogénea en el citoplasma y que disminuía durante la maduración (7). Concretamente, se vio que aumentaba su número al pasar del estadio VG a MI y que disminuía al llegar a MII.

Gránulos corticales:

Los GC son pequeñas vesículas que se liberan tras la fecundación para evitar la poliespermia. En modelo animal murino se demostró que durante la maduración, migran a la periferia de la célula (9), pues allí deben ejercer su función.

En humano ocurre algo similar a lo observado en modelo murino. Se vio que se originaban en el Aparato de Golgi durante el estadio VG, que aumentaban en el estadio de MI y que migraban hacia la superficie en MII (6)(10)(11). Esto concuerda con su utilidad, pues si tras la fecundación han de ser liberados, el ovocito maduro debe situarlos cerca de la membrana plasmática.

Mitocondrias:

Las mitocondrias son los orgánulos que producen la mayor parte de la energía que el ovocito necesita, por ese motivo cabe esperar variaciones en su número y actividad durante la maduración.

En un artículo sobre ovocitos humanos obtenidos de pacientes afectadas del síndrome de ovario poliquístico se observó que su patrón de distribución era más heterogéneo cuando el ovocito era inmaduro y que se volvía más homogéneo tras su maduración (12).

También se explicaba que aquellos ovocitos de menor diámetro solían ser más inmaduros. Además, aquellos ovocitos más pequeños solían tener una cromatina más dispersa y ser transcripcionalmente más activos. En el artículo destacaba que esto podría deberse a la separación antes de tiempo del cúmulo.

En humanos, otro estudio observó que las mitocondrias se encuentran cercanas a la vesícula germinal en el estadio de VG y que pasaban a una ubicación más homogénea durante la maduración. De hecho, se encontraban formando complejos con el REL en el córtex y subcórtez (7,11,12).

Aparato de Golgi (dictiosomas):

El aparato de Golgi es el orgánulo celular encargado de procesar proteínas y lípidos. Este se puede observar en VG pero disminuye en MI y se hace indetectable en MII (11). Este hallazgo podría significar que el aparato de Golgi se desintegra a medida que avanza la maduración. Dado que en el ovocito maduro la síntesis de proteínas está muy reducida, resulta lógico que este orgánulo desaparezca.

Lisosomas:

Los lisosomas son orgánulos que contienen enzimas de digestión. Su función es muy importante durante la vida del ovocito, ya que mantienen el citoplasma libre de todos los desechos celulares que se producen durante su parada celular.

Se observaron distribuidos homogéneamente durante todos los estadios, pero su número disminuía durante la maduración (7,11). *Figura 2.*

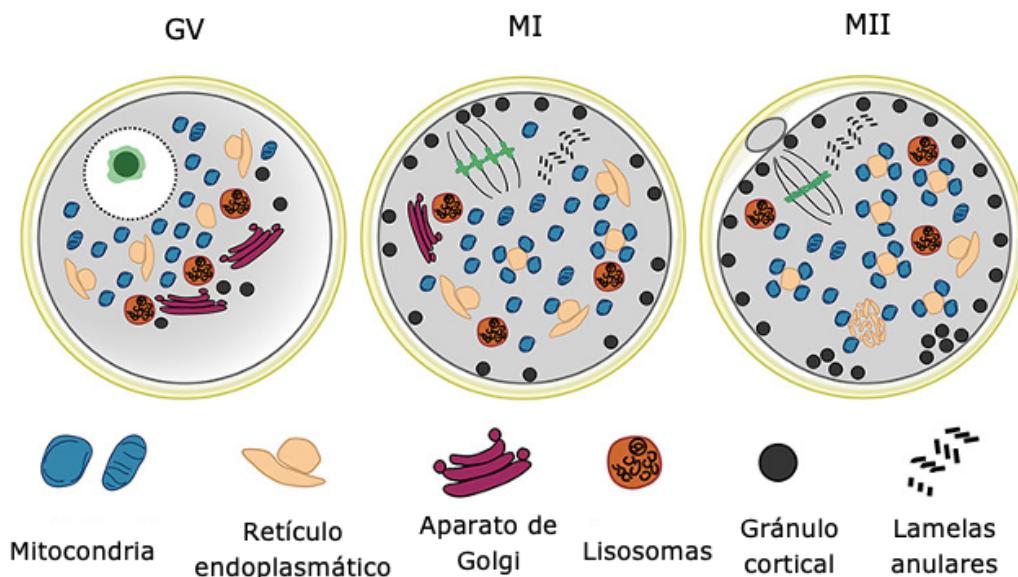


Figura 2. Descripción gráfica de la distribución de orgánulos durante la maduración. Traducida y modificada de Trebichalská, Z et al (2021). Cytoplasmic maturation in human oocytes: an ultrastructural study †. *Biology of reproduction*, 104(1), 106–116.

<https://doi.org/10.1093/biolre/ioaa174>

Citoesqueleto:

El citoesqueleto es aquella red proteica que se encuentra en el citoplasma. Sabiendo que la maduración es un momento de redistribución de diferentes orgánulos, cabe esperar que su correcta formación sea de suma importancia.

En humanos, un estudio sobre anomalías citoplasmáticas demostró la importancia de la correcta formación de los filamentos de actina, pues la inhibición de su polimerización afecta gravemente a la distribución de los orgánulos durante la maduración (12). *Figura 3.*

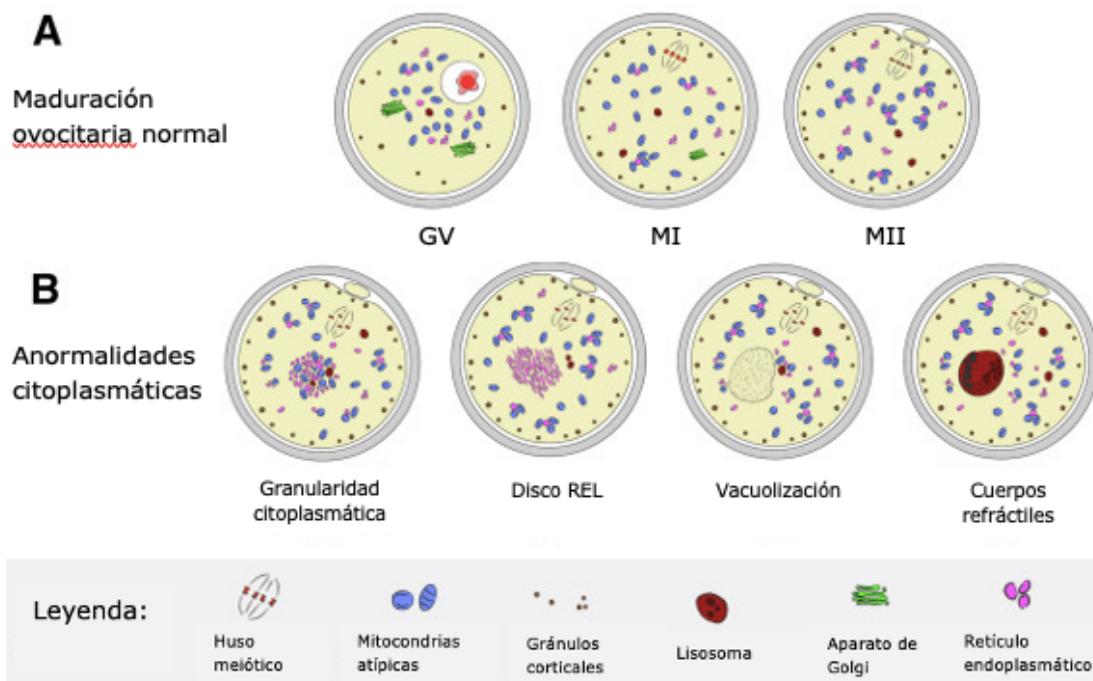


Figura 3. Descripción gráfica de las modificaciones del citoesqueleto durante la maduración. Traducida y modificada de Tatíčková, M. et al (2023). The ultrastructural nature of human oocytes' cytoplasmic abnormalities and the role of cytoskeleton dysfunction. *F&S science*, 4(4), 267–278. <https://doi.org/10.1016/j.xfss.2023.09.002>

Proteínas en citoplasma

Durante la maduración citoplasmática del ovocito muchos ácidos ribonucleicos mensajeros (ARNm) son degradados. Un estudio determinó la cantidad de ARNm presentes en un ovocito maduro, estimándola entre 0,3 y 0,5 ng. El mismo estudio comparó el perfil transcriptómico durante la maduración de ovocitos de ratón, cerdo y humanos. Sus resultados fueron que muy pocos transcritos eran similares entre las 3 especies y que estas mostraban un patrón de expresión diferente. Por este motivo remarcaron que quizás el ratón no era el mejor modelo para estudiar la maduración pues es el que difiere más del humano (13).

Antes de empezar la maduración, la transcripción aumenta notablemente hasta el final del proceso, punto en el cual cesa esta transcripción. La expresión genética se ve limitada a la traducción de ARNm y su degradación. En ratón se observó que, durante la vida del ovocito, las proteínas que se generan se almacenan en vesículas endoplasmáticas y que estas no son degradadas hasta la finalización de la maduración.

Eso se debe a que el proceso de degradación requiere energía y esta debe ser utilizada en las primeras divisiones celulares (14).

Para el estudio de los ARNm presentes en el ovocito durante la MIV, un artículo propuso medir la acumulación de un gen *reporter* previamente introducido en el ovocito usando microscopía time-lapse. Esta propuesta permitiría el estudio de la traducción de ARNm en ratón pudiendo, una vez optimizada la técnica, aplicarse a humanos (15).

En *xenopus* se observó que hay un cambio de solubilidad de los ARNm durante la maduración. Algunos pasaban de estado soluble a insoluble, como los ARNs de ciclinas. Estos podrían quedar recluidos en agregados de proteínas, promoviendo su degradación y por lo tanto su regulación post-transcripcional (8).

También basándose en el modelo de *xenopus*, se observó una asociación de los ARNm maternos con el RE, lo que le conferiría estabilidad a este ARNm y permitiría la regulación de la transcripción. Algunos de estos ARNm disminuyeron su asociación con el RE al madurar el ovocito (16).

En modelo bovino se demostró que existía una regulación post-traduccional de ARNm durante la maduración citoplasmática gracias a la poliadenilación de estos en su extremo 3' (17).

En un estudio en humanos compararon la expresión proteica de ovocitos en diferentes estadios de maduración con otras líneas celulares y vieron que las proteínas de defensa celular y homeostasis se encontraban más expresadas en los ovocitos, también aquellas relacionadas con el transporte lipídico y el metabolismo. Otras como ZP1-ZP4 y relacionadas con la reproducción (CD9, BMP15, GDF9) solo se encontraron presentes en los ovocitos y no en el proteoma de referencia. De la misma manera, vieron proteínas que se encontraban en el proteoma de referencia y que en el ovocito estaban ausentes. Las proteínas presentes tenían funciones relacionadas con el ciclo celular, procesamiento de ARN, organización de la cromatina, *splicing* alternativo y biogénesis de los ribosomas. Vieron también que el spliceoma y los ribosomas no se encontraban presentes en el ovocito pues en esos estadios de maduración el núcleo no es visible. En el mismo estudio compararon los proteomas de ovocitos inmaduros con maduros y

pudieron observar que la proteína más expresada en los MII era la *Wee1-like protein Kinase 2* (WEE2). WEE2 mantiene el bloqueo meiótico en GV y es necesaria en MII para salir de meiosis y promover la formación pronuclear. En los oocitos en estadio de VG fue la *Tudor and KH domain-containing protein* (TDRKH) (relacionada con la biogénesis de piARNs) y Caprin-2 (proteína de unión de ARNs).

Los autores del mismo estudio también compararon los proteomas de VG y MII y pudieron ver que algunas solo se encontraban en MII (PCNA, DNMT1, CKAP5, BUB1B y TACC3) todas ellas relacionadas con un control estricto del ciclo celular. Gracias a un marcaje con isótopos estudiaron cómo DNMT1 se encontraba localizada cercana al núcleo en el estadio de GV y luego se distribuía por el citoplasma en estadio MII (18). Sin embargo, cabe tener en cuenta que estos resultados fueron obtenidos con muestras muy pequeñas. En la Tabla 1 se pueden observar, a modo de resumen, las diferentes proteínas anteriormente presentadas.

En un estudio con ovocitos humanos cuantificaron el ARNm de proteínas de la zona pelúcida, como ZP1, ZP2, ZP3 y ZP4, durante la maduración ovocitaria. Concluyeron que en ese proceso la cantidad de ARNm de ZP1/2/4 disminuye, mientras que en ZP3 no se observan diferencias durante la maduración. Además, también vieron que las cantidades eran superiores para ZP2 y ZP3 pues son estas el componente principal de la zona pelúcida (19).

Proteína	Estadio al que afecta		Función
	VG	MII	
Wee2 (<i>Wee1-like protein Kinase 2</i>)		La más expresada	Mantenimiento bloqueo meiótico
TDRKH (<i>Tudor and KH domain-containing protein</i>)	La más expresada		Regulación ARN
Caprin-2	La más expresada		Regulación ARN
PCNA (<i>Proliferating cell nuclear antigen</i>)		Solo en MII	Auxiliar en replicación ADN
DNMT1 (<i>DNA (cytosine-5)-methyltransferase 1</i>)		Solo en MII	Mantenimiento de la metilación
CKAP5 (<i>Cytoskeleton-associated protein 5</i>)		Solo en MII	Organización de microtúbulos
BUB1B (<i>Mitotic checkpoint serine/threonine-protein kinase BUB1 beta</i>)		Solo en MII	Regulación de mitosis
TACC3 (<i>Transforming acidic coiled-coil-containing protein 3</i>)		Solo en MII	Organización de microtúbulos
ZP1/2/3/4 (<i>Zona pellucida sperm-binding protein 1/2/3/4</i>)	Expresión aumentada	Disminuye expresión (excepto ZP3)	Formación zona pelúcida

Tabla 1. Proteínas expresadas en el ovocito durante su maduración.

Concentración de iones

Zinc:

En modelo murino se demostró que durante la maduración citoplasmática debe acumularse zinc (Zn^{2+}) para que se forme correctamente el citoesqueleto de actina y se dé una división asimétrica correcta. Además una disminución de los niveles de Zn^{2+} puede suponer la no maduración del ovocito (20).

En humanos se observó una reducción del número total de ovocitos maduros en aquellos grupos de pacientes con deficiencia en Zn^{2+} . Esto puede deberse a que la deficiencia de Zn^{2+} sea disruptiva para la actividad mitocondrial. Por este motivo, se propuso la administración de suplementos de Zn^{2+} en pacientes con deficiencia alimentaria (21).

Otro estudio en modelo murino y humano demuestra la estrecha relación entre los iones de Zn^{2+} , los GC y el citoesqueleto del ovocito. Durante la activación del ovocito, ocurre una exocitosis de Zn^{2+} que se realiza junto a los GC que a su vez necesitan el citoesqueleto de actina y miosina para su migración hacia la membrana. Si uno de estos elementos no funciona correctamente, se ve afectada la maduración ovocitaria, la fecundación y los primeros estadios embrionarios (22). *Figura 4.*

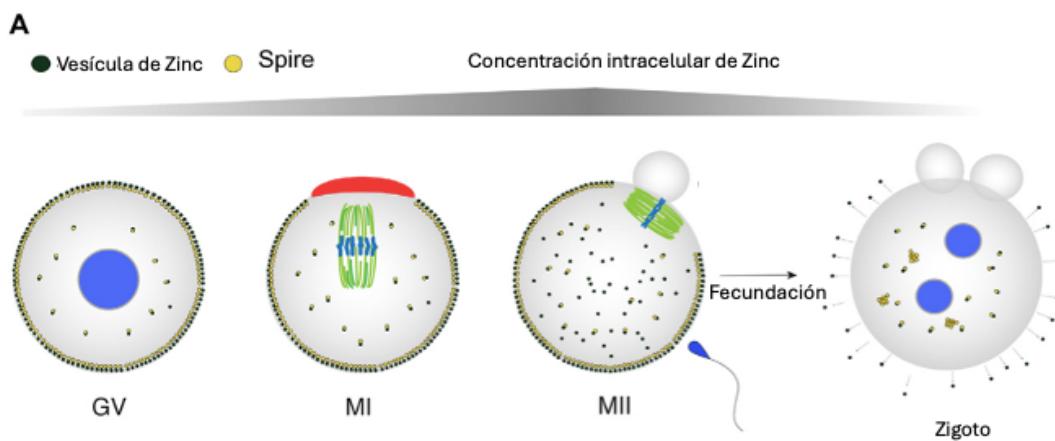


Figura 4. Descripción gráfica de los cambios en el Zinc durante la maduración. Traducida y modificada de Jo, Y. J. et al (2019). Spire localization via zinc finger-containing domain is crucial for the asymmetric division of mouse oocyte. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 33(3), 4432–4447.
<https://doi.org/10.1096/fj.201801905R>

Calcio:

El calcio (Ca^{2+}) es un segundo mensajero muy importante para la maduración ovocitaria. Tanto sus concentraciones como las oscilaciones que presenten impactan en el proceso. Se observó que durante el paso del estadio de VG a MII hay un aumento de la concentración intracitoplasmática del Ca^{2+} y que ello estaba relacionado con la extrusión del primer corpúsculo polar (23).

En modelo murino, observaron que este Ca^{2+} puede encontrarse en el RE acumulado pero una vez empieza el proceso de maduración, gracias al aumento de los canales IP3R1, este calcio es liberado al citoplasma para que actúe como segundo mensajero (24).

Por otro lado, también podemos encontrar Ca^{2+} en las mitocondrias, de hecho, se vio también en ratón, que su concentración es superior en aquellas mitocondrias más cercanas al núcleo durante el estadio de vesícula germinal (25).

Además, en ratón se estudió la importancia de mantener unos niveles correctos de calcio y evitar la deficiencia de vitamina D. En ratones, han demostrado que tanto la sobredosis de vitamina D con niveles normales de calcio como la falta de vitamina D junto con hipocalcemia pueden afectar a la fertilidad. De aquí denota la importancia de este ion para la fertilidad femenina (26).

Comparación maduración *in vivo* con *in vitro*:

Tras la decumulación de los ovocitos, en el caso de encontrarnos ante ovocitos en VG y MI, se puede intentar hacer que maduren *in vitro*, procedimiento conocido como rescate de la maduración *in vitro*.

Algunos investigadores han intentado estudiar las principales diferencias entre los ovocitos rescatados y los obtenidos en estadio de Metafase II, mayoritariamente utilizando modelos animales.

En un estudio realizado en rata, se observó que la redistribución de los GC se da de forma más lenta en MIV (9). En este mismo estudio, en el que se comparaban diferentes métodos de MIV, concluyeron que el medio que mejor resultados obtenía era aquel suplementado con hormonas (LH, FSH, y estradiol, nucleósidos y vitaminas).

En modelo murino, se demostró que la suplementación del medio de MIV con zinc puede ayudar a la correcta división asimétrica (20).

En modelo bovino, se observaron diferencias entre la maduración *in vivo* e *in vitro* de ovocitos. Estas diferencias se encontraban en la abundancia de proteínas como peroxiredoxin 1 (Prdx1), *heat shock protein 70.1* (Hsp70.1), *growth and differentiation factor 9* (Gdf9) y el *maternal antigen that embryo requires* (Mater). También se observó que la poliadenilación de los ARNm disminuye haciendo que aquellos ovocitos que fueron sometidos a un proceso de MIV sean menos competentes. En los genes asociados

a apoptosis (Bax y BCL-2) no se encontraron diferencias. Por lo tanto, concluyeron que la MIV puede alterar la transcripción a proteína (17).

En humanos, un artículo que comparaba la MIV con la maduración *in vivo* concluyó que en el procedimiento *in vitro* se alteraba el potencial de membrana mitocondrial, el RE y el citoesqueleto de actina (27). El presente artículo comparó la maduración *in vivo* de ovocitos con su cultivo en dos medios comerciales. El número de grupos de RE se vio disminuido si comparaban los ovocitos madurados *in vivo* con los *in vitro*. Los filamentos de actina también se vieron afectados por el proceso *in vitro*. En el caso de las mitocondrias, su actividad se vio aumentada en aquellos sometidos a MIV, esto puede deberse a la composición de los medios de cultivo, con altos contenidos de glucosa y aminoácidos (27).

Un estudio con el objetivo de determinar cómo afecta el medio de cultivo *in vitro* a los ovocitos de tejido ovárico de pacientes con cáncer prepuberales sugirió que son los cambios citoplasmáticos lo que afectan gravemente a la fecundación de los ovocitos y no tanto los nucleares. Observaron una agrupación anormal de los GC en MIV y un aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) (28).

En un estudio con ovocitos humanos sometidos a MIV, que fueron incubados en un medio suplementado con melatonina y estudiados mediante tinción fluorescente y microscopía confocal se observaron diferentes marcadores de función mitocondrial (potencial de membrana mitocondrial, ROS y niveles de calcio). Para medir el potencial de membrana y las ROS utilizaron kits comerciales y para medir el calcio una tinción fluorescente. Concluyeron que la función mitocondrial se veía reducida en comparación con los madurados *in vivo*. Esto podría implicar que aquellos ovocitos sometidos a MIV eran menos competentes (29).

Otro estudio en humanos concluyó que MIV afecta a la heterogeneidad de la distribución citoplasmática de las mitocondrias (10). *Figura 5.*

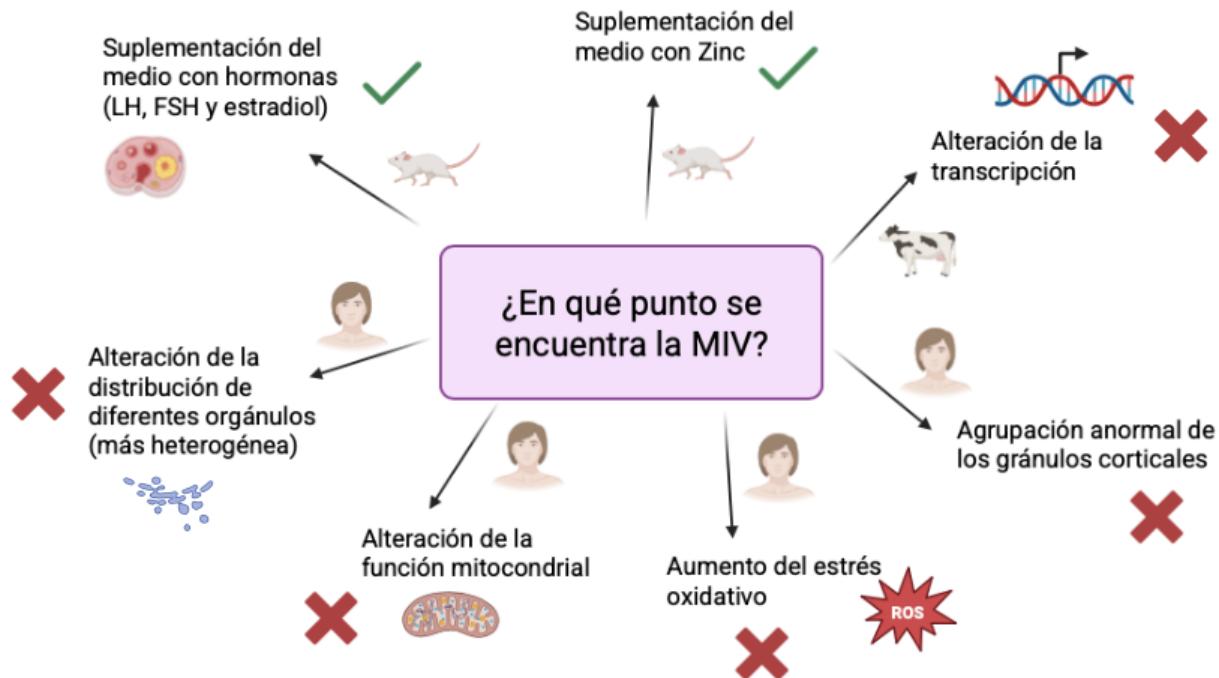


Figura 5. Mapa conceptual sobre la actualidad de MIV. Creado con BioRender.com

Discusión:

La maduración ovocitaria es un proceso complejo que no solo implica cambios en el núcleo, sino también transformaciones importantes en el citoplasma. En esta revisión se abordan cuatro áreas clave: los cambios en los orgánulos citoplasmáticos, el control de la síntesis de proteínas, la fluctuación en la concentración de iones y la comparación entre la maduración en condiciones naturales (*in vivo*) y en laboratorio (*in vitro*).

Varios estudios coinciden en que tanto la reubicación como la organización de estructuras como las mitocondrias, el RE y los GC son esenciales para preparar al ovocito para la fecundación. En cuanto al RE parece estar claro que disminuye su número y que su distribución pasa a ser más homogénea. Sin embargo, sobre las mitocondrias existen algunas contradicciones. Aun así, los resultados más novedosos indican un cambio de localización más cercana al núcleo en VG y más homogénea en MII. Respecto a los GC, como cabría esperar por su función, se localizan mayoritariamente bajo la membrana plasmática.

En cuanto a la síntesis de proteínas, se ha observado que el ovocito depende en gran medida del ARNm almacenado durante su desarrollo previo, ya que en las últimas etapas se reduce considerablemente la actividad de transcripción. Por ello, el control de la traducción a nivel post-traduccional cobra una importancia clave. No obstante, las diferencias entre especies y entre métodos experimentales dificultan establecer reglas generales aplicables a todos los casos.

El manejo de los niveles de ciertos iones, sobre todo zinc y calcio, también resulta fundamental. Las variaciones en el calcio están asociadas con la activación del ovocito, mientras que el zinc parece intervenir en fases específicas de su maduración. Estas observaciones podrían aprovecharse para optimizar los procedimientos de MIV.

Al comparar ovocitos que han sido madurados *in vivo* con *in vitro*, se ha visto que esta última presenta varios inconvenientes, como una menor coordinación de los eventos celulares y una calidad citoplasmática inferior. La falta del ambiente folicular y de ciertas señales que normalmente lo acompañan puede afectar la distribución de orgánulos, el equilibrio iónico y, en general, la capacidad del ovocito para desarrollarse con éxito. Aunque se han logrado avances importantes, todavía es complicado imitar por completo las condiciones reales del ovario.

Además, al revisar la bibliografía disponible, surgen varias limitaciones que dificultan hacer comparaciones directas entre estudios. Por ejemplo, muchas investigaciones utilizan ovocitos de mujeres con problemas de fertilidad, mientras que otras recurren a donantes sanas. Esta diferencia en el origen de las muestras puede generar sesgos. A esto se suma el tamaño reducido de las cohortes y los problemas éticos que conlleva la experimentación en humanos. Otro punto que considerar es la dependencia de modelos animales, especialmente del ratón, ya que se ha visto que no sería el mejor modelo porque puede ser no extrapolable al humano. También resulta fundamental revisar los criterios utilizados para decidir qué ovocitos consideramos maduros y cuales no, pues tras la decumulación lo único que se evalúa es la maduración nuclear y ya hay estudios que indicarían como problemas de maduración un desajuste entre maduración nuclear y citoplasmática.

En resumen, los cambios en el citoplasma son tan determinantes como los nucleares para que el ovocito adquiera la capacidad de ser fecundado. Sin embargo, las limitaciones actuales resaltan la necesidad de utilizar modelos más representativos y de establecer criterios de análisis más uniformes. En el futuro, combinar nuevas tecnologías como la transcriptómica de célula única, la proteómica funcional y herramientas avanzadas de imagen, con estudios cuidadosamente diseñados y basados en muestras humanas más amplias, podría ofrecer una comprensión más clara de este proceso clave para la medicina reproductiva. Conocer mejor el proceso de maduración ovocitaria permitiría desarrollar nuevas técnicas que optimicen el proceso *in vitro* y, en consecuencia, incrementar el número de ovocitos disponibles.

Bibliografía:

1. Anderson RA, Marston AL, Telfer EE. Oocyte development: it's all about quality. *Reprod Biomed Online.* abril de 2025;50(4):104804.
2. Sen A, Caiazza F. Oocyte maturation: a story of arrest and release. *Front Biosci Sch Ed.* 1 de enero de 2013;5(2):451-77.
3. Verschueren H, Laenen A, Debrock S, Tomassetti C, Lie Fong S. Luteinizing hormone profiles during ovarian stimulation in assisted reproductive treatment. *Front Endocrinol.* 2024;15:1481546.
4. Bilgic BE, Kurek Eken M, Ayla Ş, Kose A, Kutlu T, İlhan G. The rate of oocytes with granular cytoplasm is higher in women with endometrioma in ICSI cycles. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* abril de 2022;42(3):467-71.
5. Braga DP de AF, Zanetti BF, Setti AS, Iaconelli A, Borges E. Immature oocyte incidence: Contributing factors and effects on mature sibling oocytes in intracytoplasmic sperm injection cycles. *JBRA Assist Reprod.* 30 de enero de 2020;24(1):70-6.
6. Santos T, Pires-Luís AS, Alves Â, Oliveira E, Leal C, Fernandes M, et al. All that glitters is not gold: a stereological study of human donor oocytes. *Zygote Camb Engl.* junio de 2023;31(3):253-65.
7. Santos T, Pires-Luís AS, Calado AM, Oliveira E, Cunha M, Silva J, et al. Stereological study of organelle distribution in human mature oocytes. *Sci Rep.* 28 de octubre de 2024;14(1):25816.
8. Hwang H, Chen S, Ma M, Divyanshi null, Fan HC, Borwick E, et al. Solubility phase transition of maternal RNAs during vertebrate oocyte-to-embryo transition. *Dev Cell.* 4 de diciembre de 2023;58(23):2776-2788.e5.
9. Jiao GZ, Cui W, Yang R, Lin J, Gong S, Lian HY, et al. Optimized Protocols for In Vitro Maturation of Rat Oocytes Dramatically Improve Their Developmental Competence to a Level Similar to That of Ovulated Oocytes. *Cell Reprogramming.* febrero de 2016;18(1):17-29.
10. Sánchez F, Romero S, De Vos M, Verheyen G, Smitz J. Human cumulus-enclosed germinal vesicle oocytes from early antral follicles reveal heterogeneous cellular and molecular features associated with in vitro maturation capacity. *Hum Reprod Oxf Engl.* junio de 2015;30(6):1396-409.
11. Trebíčalská Z, Kyjovská D, Kloudová S, Otevřel P, Hampl A, Holubcová Z. Cytoplasmic maturation in human oocytes: an ultrastructural study †. *Biol Reprod.* 4 de enero de 2021;104(1):106-16.
12. Tatíčková M, Trebíčalská Z, Kyjovská D, Otevřel P, Kloudová S, Holubcová Z. The ultrastructural nature of human oocytes' cytoplasmic abnormalities and the role of cytoskeleton dysfunction. *FS Sci.* noviembre de 2023;4(4):267-78.

13. Zhou N, Wang X, Xia Y, Liu Z, Luo L, Jin R, et al. Comparatively profiling the transcriptome of human, Porcine and mouse oocytes undergoing meiotic maturation. *BMC Genomics.* 12 de marzo de 2025;26(1):236.
14. Zaffagnini G, Cheng S, Salzer MC, Pernaute B, Duran JM, Irimia M, et al. Mouse oocytes sequester aggregated proteins in degradative super-organelles. *Cell.* 29 de febrero de 2024;187(5):1109-1126.e21.
15. Costermans NGJ, Daldello EM, Marathe RJ, Conti M. Defining the Program of Maternal mRNA Translation during In vitro Maturation using a Single Oocyte Reporter Assay. *J Vis Exp JoVE.* 16 de junio de 2021;(172).
16. Hwang H, Yun S, Arcanjo RB, Divyanshi null, Chen S, Mei W, et al. Regulation of RNA localization during oocyte maturation by dynamic RNA-ER association and remodeling of the ER. *Cell Rep.* 13 de diciembre de 2022;41(11):111802.
17. Camargo LSA, Munk M, Sales JN, Wohlres-Viana S, Quintão CCR, Viana JHM. Differential gene expression between in vivo and in vitro maturation: a comparative study with bovine oocytes derived from the same donor pool. *JBRA Assist Reprod.* 31 de enero de 2019;23(1):7-14.
18. Virant-Klun I, Leicht S, Hughes C, Krijgsveld J. Identification of Maturation-Specific Proteins by Single-Cell Proteomics of Human Oocytes. *Mol Cell Proteomics MCP.* agosto de 2016;15(8):2616-27.
19. Canosa S, Adriaenssens T, Coucke W, Dalmasso P, Revelli A, Benedetto C, et al. Zona pellucida gene mRNA expression in human oocytes is related to oocyte maturity, zona inner layer retardance and fertilization competence. *Mol Hum Reprod.* 1 de mayo de 2017;23(5):292-303.
20. Jo YJ, Lee IW, Jung SM, Kwon J, Kim NH, Namgoong S. Spire localization via zinc finger-containing domain is crucial for the asymmetric division of mouse oocyte. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* marzo de 2019;33(3):4432-47.
21. Liu WJ, Li LS, Lan MF, Shang JZ, Zhang JX, Xiong WJ, et al. Zinc deficiency deteriorates ovarian follicle development and function by inhibiting mitochondrial function. *J Ovarian Res.* 28 de mayo de 2024;17(1):115.
22. Lee HC, Edmonds ME, Duncan FE, O'Halloran TV, Woodruff TK. Zinc exocytosis is sensitive to myosin light chain kinase inhibition in mouse and human eggs. *Mol Hum Reprod.* 24 de abril de 2020;26(4):228-39.
23. Méduri G, Charnaux N, Driancourt MA, Combettes L, Granet P, Vannier B, et al. Follicle-stimulating hormone receptors in oocytes? *J Clin Endocrinol Metab.* mayo de 2002;87(5):2266-76.
24. Fissore RA, Longo FJ, Anderson E, Parys JB, Ducibella T. Differential distribution of inositol trisphosphate receptor isoforms in mouse oocytes. *Biol Reprod.* enero de 1999;60(1):49-57.

25. Wang F, Meng TG, Li J, Hou Y, Luo SM, Schatten H, et al. Mitochondrial Ca²⁺ Is Related to Mitochondrial Activity and Dynamic Events in Mouse Oocytes. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:585932.
26. Safari H, Hajian M, Nasr-Esfahani MH, Forouzanfar M, Drevet JR. Vitamin D and calcium, together and separately, play roles in female reproductive performance. *Sci Rep.* 21 de junio de 2022;12(1):10470.
27. Ferrer-Vaquer A, Barragán M, Rodríguez A, Vassena R. Altered cytoplasmic maturation in rescued in vitro matured oocytes. *Hum Reprod Oxf Engl.* 4 de junio de 2019;34(6):1095-105.
28. Lee J, Kim EJ, Kong HS, Youm HW, Kim SK, Lee JR, et al. Comparison of the Oocyte Quality Derived from Two-Dimensional Follicle Culture Methods and Developmental Competence of In Vitro Grown and Matured Oocytes. *BioMed Res Int.* 2018;2018:7907092.
29. Li X, Mu Y, Elshewy N, Ding D, Zou H, Chen B, et al. Comparison of IVF and IVM outcomes in the same patient treated with a modified IVM protocol along with an oocytes-maturing system containing melatonin: A pilot study. *Life Sci.* 1 de enero de 2021;264:118706.