

## Invasión trofoblástica en el embarazo normal (I): Placentación inicial (Trophoblastic invasion in normal pregnancy (I): Initial placentation)

Eduardo Reyna-Villasmil<sup>1</sup>✉, Carlos Briceño Pérez<sup>2</sup>, Joel Santos-Bolívar<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Estado Zulia. <sup>2</sup> Departamento de Obstetricia y Ginecología. Unidad Docente Hospital Chiquinquirá. Universidad del Zulia. Maracaibo. Estado Zulia

[ARTÍCULO DE REVISION]

Recibido: 13 de Febrero de 2014. Aceptado: 09 de Mayo de 2014.

### Resumen

Durante la embriogénesis y el desarrollo, el feto obtiene oxígeno y nutrientes de la madre a través de la microcirculación placentaria. La placenta es un órgano especial que se desarrolla y diferencia por sí sólo, y que organiza el crecimiento fetal y la condición materna durante la duración completa del embarazo. El conocimiento del flujo sanguíneo útero-placentario temprano suministra un contexto fisiológico para el proceso de invasión de las arterias espirales y la remodelación asociada, evidenciándose una asociación cercana entre el incremento del flujo y los primeros pasos de la remodelación vascular.

### Palabras clave

*Lecho placentario; Invasión trofoblástica; Remodelación arterias espirales*

### Abstract

During embryogenesis and development, the fetus obtains oxygen and nutrients from the mother through placental microcirculation. The placenta is a special organ that develops and differentiates per se, and that organizes fetal growth and maternal condition in the entire course of gestation. Knowledge of early uteroplacental blood flow has provided a physiological context for the processes of spiral artery invasion and associated remodeling, revealing a closely timed relationship between increasing flow and early steps in vascular remodeling.

### Keywords

*Placental bed; Trophoblast invasion; Spiral artery remodeling.*

### Introducción

La placenta inicia la organogénesis en una etapa muy temprana del desarrollo embrionario, comanda el crecimiento fetal y determina su propio destino inmediatamente después del parto. La perfusión placentaria es mantenida por dos sistemas vasculares distintos: flujo sanguíneo materno y circulación fetal. Por lo tanto, la fisiopatología de la placentación está claramente asociada tanto con las condiciones maternas como con el desarrollo fetal.

Una amplia variedad de moléculas angiogénicas y enzimas proteolíticas representan un papel crítico en el establecimiento de la placentación

y desarrollo del sistema circulatorio placentario (1-4). Por ejemplo, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), y el factor de crecimiento placentario (PIGF), son indispensables durante toda la gestación (5,6) y en fases más tardías del embarazo, el trofoblasto veloso y los vasos sanguíneos del lado fetal de las velosidades terminales forman una red vascular diferenciada que aporta al feto cantidades suficientes de oxígeno y sustancias para su crecimiento exponencial (2). La circulación arterial en la placenta carece de inervación autonómica y es regulada por

factores locales como la presión y el flujo (7). Si el proceso de implantación no se completa en forma exitosa, la placenta sufre de una perfusión insuficiente y secreta varias moléculas pro-inflamatorias que dañan las células endoteliales (ECs) maternas y, en consecuencia, se incrementa la resistencia vascular que posteriormente afecta los órganos maternos por la hipertensión, al igual que agrava la circulación feto-placentaria (8,9).

Se considera que la respuesta inflamatoria sistémica y la disfunción de las ECs maternas representan el esquema patológico de la preeclampsia (8-10). Varias citocinas/péptidos pro-inflamatorios incluyendo la forma soluble del receptor de VEGF-1 o kinasa de tirosina soluble similar al FMS soluble (sFlt1) y la forma soluble del CD105, también conocida como forma soluble de endoglina, están elevadas en la el suero de las preeclámpticas y estos factores anti-angiogénicos juegan papeles críticos en la disfunción de las ECs (10,11). Por otra parte, aún es poco comprendido el curso patológico de la placenta y los mecanismos que llevan a la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino del feto (RCIU). Con relación a la disfunción placentaria, los análisis están basados principalmente en los estudios Doppler y sobre los estudios patológicos de placentas a término (12), por lo que la dinámica de las señales vasoactivas en la placenta durante la aparición de la hipertensión continúa siendo un enigma.

El objetivo de la presente revisión una visión general de la implantación normal y de los diferentes mecanismos implicados en la implantación, placentación inicial y regulación de la invasión trofoblástica.

### Estructura de la red vascular placentaria

La placenta normal a término está dividida en tres capas: 1) Membrana basal en la superficie materna y las vellosidades de anclaje, en las extensiones más distales de las vellosidades primarias, que interactúan directamente con el endometrio materno. 2) Unidad vellosa terminal donde ocurre en forma activa el intercambio de gas y nutrientes. 3) Lámina coriónica en la superficie fetal y las vellosidades que se mezclan en un tejido conectivo denso que contienen vasos fetales. El amnios y el corión son membranas que cubren la lámina coriónica y el cordón umbilical recoge la sangre de las arterias y venas coriónicas sobre la lámina coriónica generalmente en vasos propios en su parte central (5).

La estructura fundamental de la placenta se establece durante la primera mitad del embarazo (5). En la placenta humana, la unidad vellosa terminal (vellosidades terciarias que se desarrollan de las secundarias) está compuesta principalmente de capilares del lado fetal alineados con ECs, colágeno mesenquimal y rodeado por sinciotrofoblasto. En estadios tempranos, el citotrofoblasto se alinea por debajo del sinciotrofoblasto y a medida que progresa el embarazo, las láminas del citotrofoblasto se vuelven indetectables y los capilares fetales se colocan en cercana proximidad a la circulación intervellosa materna, con el objetivo de hacer más eficiente el intercambio de nutrientes y gases. Los espacios con sangre materna están directamente alineados por el sinciotrofoblasto diferenciado terminal y no por las ECs en la interfase hemocorial (13).

El peso fetal se incrementa casi dos veces durante la etapa final del embarazo. Sin embargo, el peso de la placenta no se incrementa significativamente. Por el contrario, las redes vasculares en las vellosidades terminales se diferencian aún más se incrementa la capacidad funcional tanto en los capilares del lado fetal como los sinusoides sanguíneos maternos (2, 14). En el RCIU, la diferenciación de las vellosidades terminales generalmente está alterada, y se hace evidente la falta de crecimiento de las vellosidades distales. El flujo sanguíneo del cuerpo fetal en condiciones de hipoxia se acumula en los órganos más críticos como el cerebro y corazón. Esta redistribución reduce el flujo e incrementa la resistencia vascular (15).

### Zona de unión del miometrio

Tanto el endometrio como la zona de unión del miometrio (ZUM) se derivan de los conductos paramesonéfricos embrionarios, mientras que el miometrio exterior es de origen diferente (16). El hecho que la porción interna del miometrio humano constituye una entidad separada dentro de la musculatura uterina tiene más de un siglo de antigüedad, y ha sido descrita como "arquimiometrio" (17). A pesar de esta descripción temprana, fue con la disponibilidad de la ecografía de alta resolución y la resonancia magnética que finalmente se confirmó que el miometrio interno es una estructura distinta, no solo por su origen embrionario sino también desde el punto de vista de sus funciones especializadas (18). En las imágenes de resonancia magnética, la zona de unión representa una banda de baja densidad, ubicada entre el miometrio exterior y el endometrio cíclico.

También se ha descrito como “una banda de unión de baja densidad” (19).

Existe una considerable variación en el grosor y la apariencia de la ZUM, no solo entre individuos sino según el estado hormonal (menarquía, menopausia, fase del ciclo menstrual y uso de anticonceptivos orales), lo que hace difícil definir una zona anatómica uterina “normal” en la resonancia magnética (20). Inicialmente se pensó que la ZUM podría corresponder al “estrato basal” del endometrio (21), debido a que es un área de perfusión aumentada; sin embargo, esto también fue una explicación inadecuada debido a que la ZUM permanecía visible en úteros recién extraídos (22). El único análisis morfométrico e inmunohistoquímico fue realizado a finales del siglo pasado en el que se encontró que los miocitos tenían una mayor relación núcleo-citoplasma, comparado con los músculos lisos de la zona miometrial externa, junto con una intensa coloración con el marcador endotelial vascular CD31, reflejando una mayor vascularidad o un mayor nivel de “activación” del endotelio (23). Esta arquitectura celular sugiere que el contenido general de agua es relativamente más bajo, lo cual altera la impedancia acústica y explica su apariencia en la ecografía.

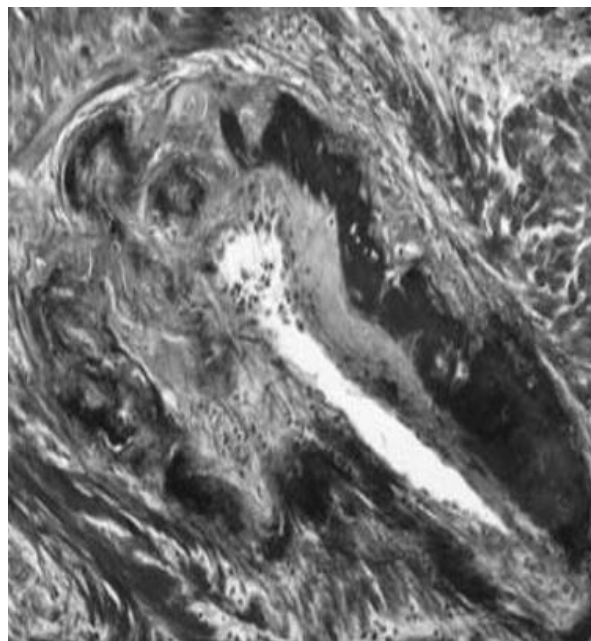
La ZUM muestra un patrón cíclico de expresión de receptores de estrógenos y progesterona, similar al del endometrio, sufriendo cambios cíclicos en el grosor, los cuales son similares, pero menos pronunciados que los observados en el endometrio (24). Los avances en la ecografía han demostrado que las contracciones miometriales en el útero no gestante se originan exclusivamente de la ZUM y son dependientes de la fase del ciclo menstrual. Una baja frecuencia de contractilidad de la ZUM antes de la transferencia de embriones se asocia con una mayor tasa de implantación y de embarazos (25). Todo lo anterior indica que mientras la ZUM es morfológicamente similar al miometrio exterior, pero es funcionalmente más parecida al endometrio, especialmente en función de los cambios dinámicos en respuesta a las variaciones de las hormonas ováricas.

### Flujo sanguíneo útero-placentario

#### *Remodelación de las arterias espirales.*

Después que se identificaron los cambios fisiológicos de las arterias espirales, se propuso que estos eran el resultado de la acción destructiva del trofoblasto sobre la vasculatura muscular y la membrana elástica (figura 1). Sin embargo,

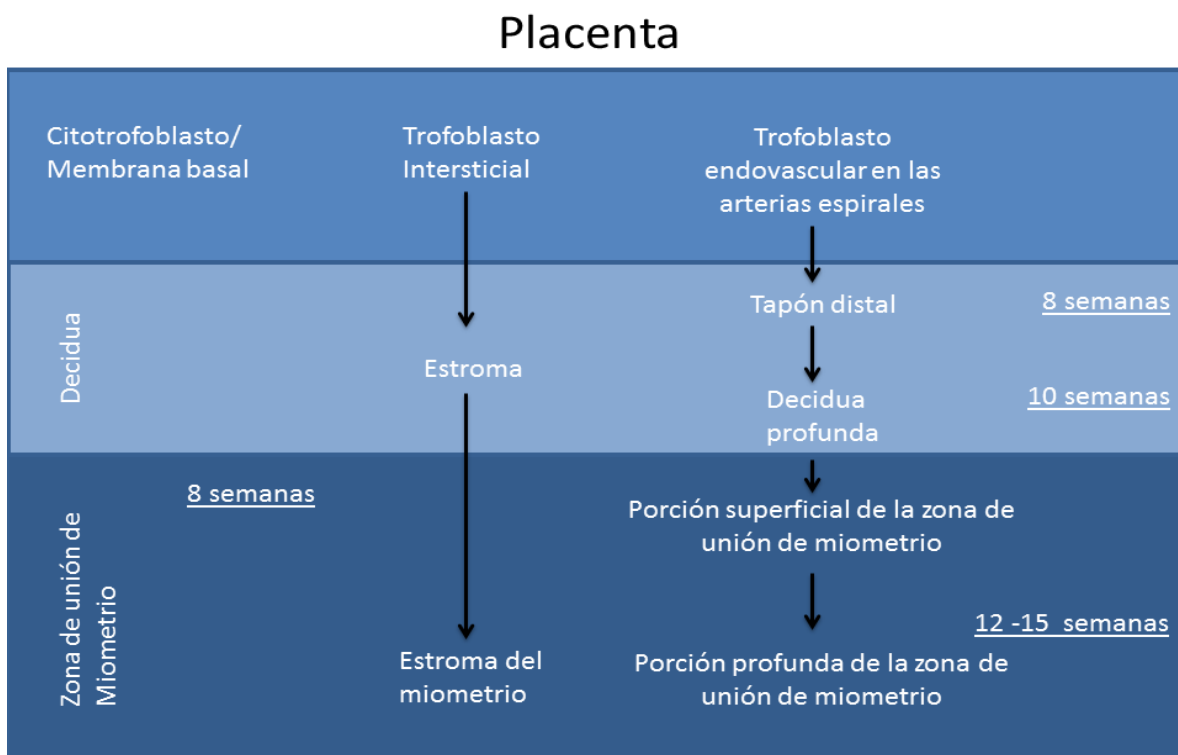
posteriormente se observó que los cambios asociados con la invasión del trofoblasto eran precedidos por



**Figura 1.** Arteria uteroplacentaria con marcada distensión y reemplazo del tejido muscular y elástico de la pared por fibrinoide y trofoblasto invasor.

edema de la pared y cambios en las células musculares lisas con pérdida del núcleo y miofibrillas, cuerpos densos y acumulación de glicógeno (26).

Investigaciones con muestras de tejido obtenidas de histerectomías entre 8-18 semanas de embarazo llevaron a dos hallazgos importantes (27,28). Primero, los cambios vasculares que incluyen desorganización de la pared muscular no pueden contribuir exclusivamente a la actividad del trofoblasto, ya que se ha descrito que el músculo liso vascular se desorganiza antes de la llegada del trofoblasto endovascular; sin embargo, esta desorganización es acentuada por la presencia del trofoblasto intersticial. El segundo hallazgo fue la aparente presencia de invasión endovascular en la ZUM, lo cual fue considerado la segunda “oleada” de la invasión trofoblástica, la cual ocurre después de un periodo de 4 semanas del trofoblasto dentro de la decidua. Aunque el “concepto de dos oleadas” no es aceptado en forma universal (29), suministra un modelo valioso para considerar los posibles mecanismos responsables para la alteración de la placentación profunda. La representación de los periodos de la invasión intersticial y endovascular del trofoblasto a la decidua y a la zona de unión del miometrio se muestra en la figura 2.



**Figura 2.** Representación de los periodos de la invasión intersticial y endovascular del trofoblasto a la decidua y a la zona de unión del miometrio

Un aspecto clave es la contribución relativa del trofoblasto y la decidua en la remodelación vascular de las arterias espirales. Craven y col. (30) compararon las características histológicas de las arterias espirales en la fase secretora del ciclo menstrual usando muestras de biopsias endometriales y arterias deciduales de pacientes sometidas a terminación electiva del embarazo y concluyeron que las fases iniciales de los cambios fisiológicos de las arterias espirales ocurren sin la presencia de invasión trofoblástica. Sin embargo, Herr y col. (31) describieron que la “necrosis fibrinoide” de la pared no ocurre en ausencia de trofoblasto. Kam y col. (32) compararon los vasos sanguíneos de los sitios de implantación en embarazos tempranos con muestras en las cuales el trofoblasto está ausente. Los resultados confirmaron que la verdadera transformación fisiológica de las arterias espirales ocurre solo en presencia del trofoblasto. Una investigación que examinó las muestra de decidua basal (8-12 semanas de gestación) utilizando inmunohistoquímica y se observó que las células natural killer uterinas (uNK o también llamadas

células natural killer deciduales) y los macrófagos participan en la remodelación a través de la inducción de apoptosis o degradación de la matriz extracelular y en fases tempranas, las células del músculo liso vascular muestran una dramática alteración y desorganización antes de la presencia de trofoblasto endovascular (28).

#### *Placentación profunda.*

Dos factores determinan el flujo de sangre materno hacia la placenta. El primero es el tamaño del lecho placentario, el cual está determinado por el número de arterias espirales que se comunican con el espacio intervelloso. En una investigación en la cual se reconstruyó la membrana basal de las placentas de embarazadas normales, se encontró una distribución irregular de las aperturas arteriales en el espacio intervelloso y encontraron que estaban reunidas en grupos de 2-3, en cercana proximidad al septo placentario (33). En un estudio posterior se encontró que cada apertura correspondía a una densidad de 1 arteria por cada 2 cm<sup>2</sup> de la membrana basal. Los cortes seriados de muestras de histerectomías demostraron que las arterias radiales se dividían

aproximadamente a 0,5 centímetros más allá del endometrio en 2-3 arterias con cambios o transformación fisiológica.

El segundo factor es el que la profundidad de la transformación fisiológica de las arterias espirales es mayor en el centro del lecho placentario que en la periferia (28,34). Esto es consistente con las observaciones que el grado de invasión trofoblástica es menor en la periferia que en el centro del lecho placentario, demostrando que el trofoblasto intersticial está ausente o es escaso en la periferia, y la transformación fisiológica del segmento miometrial de las arterias espirales es parcial o está ausente, aún en el embarazo normal. Sin embargo, tal fenómeno involucra aproximadamente el 10% de las arterias espirales del lecho placentario (33).

Los estudios de las biopsias del lecho placentario confirman que la mayoría de las arterias espirales muestran transformación completa en la ZUM. Estos hallazgos son consistentes con las observaciones reportadas por ultrasonido. Los estudios con ecografía Doppler realizados durante el segundo trimestre del embarazo han demostrado una más baja impedancia del flujo sanguíneo del área central del lecho placentario que de la periferia (35).

#### **Fase temprana del embarazo: transformación epitelial endotelial**

Es bien conocido que durante la implantación el trofoblasto extravascular invade el endometrio y también el tercio interno del miometrio (36). Para establecer un flujo sanguíneo suficiente desde la circulación materna, el trofoblasto sufre una especialización similar a ECs y expresa algunos marcadores de ECs como por ejemplo CD31, VCAM-1 e integrina  $\alpha\beta 3$  (37). Además de la integrina  $\alpha\beta 3$ , este regula la expresión de las integrinas  $\alpha 5\beta 1$  y  $\alpha 1\beta 1$  y disminuye la expresión de la integrina  $\alpha 6\beta 4$  (38). Este proceso es llamado "transformación epitelial-endotelial" o "pseudovasculogénesis" (39). Un proceso similar de remodelación vascular ha sido reportado en varios tipos de neoplasias, como el melanoma agresivo, carcinomas prostático, ovárico y mamario, las células tumorales producen sinusoides sanguíneas (6). Las células tumorales que forman esta red vascular alternativa expresan ciertos marcadores de ECs y moléculas relacionadas con la vasculogénesis embrionaria como caderina-VE, CD34 y CD105 (40). La invasión cancerígena es destructiva y desorganizada, mientras que la invasión trofoblástica es finamente

controlada por microambientes proinflamatorios locales bajo condiciones fisiológicas. Las células deciduales e inmunes gobiernan las interacciones no solo al aceptar células "alógenas", sino al restringir la invasión excesiva

#### **Papel de las células inmunes locales en la determinación de la respuesta hormonal**

Existe evidencia que la polarización del endometrio y el miometrio es efectuado a través de la interacción entre las hormonas ováricas y factores liberados localmente (41). Las citocinas y los factores de crecimiento liberados por las células inmunes (incluyendo células T, células uNK, neutrófilos polimorfonucleares, macrófagos y monocitos) juegan un papel primordial en el establecimiento de microambientes específicos de las láminas endometrial superficial y basal (42,43). Se considera que el interferón gamma secretado por los agregados linfocitarios en la lámina endometrial basal contribuye a la baja actividad apoptótica y proliferativa en estas láminas y esto puede llevar a un aumento en la expresión local de sustancias dependientes del interferón gamma, como los antígenos del complejo de histocompatibilidad mayor clase II y la proteína 70 de choque de calor (42). También regula los genes involucrados en la proliferación y contractilidad del músculo liso como la sintetasa inducible de óxido nítrico y endotelina 1. Por lo tanto, parece posible que el interferón gamma producido en la ZUM está dirigido a los miocitos de esta área. Comparado con el endometrio exterior, un gran número de mastocitos están presentes y producen una amplia variedad de moléculas reguladoras, como histamina, serotonina, heparina, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1, proteasas específicas y tripsina, que son capaces de participar en varias funciones biológicas incluyendo la remodelación de la matriz extracelular, angiogénesis, quimiotaxis y diferenciación del músculo liso (44).

La distribución espacio-temporal de las células inmunes uterinas está controlada por las hormonas ováricas. Los agregados linfocitarios en la membrana basal son pequeños durante la fase proliferativa temprana pero aumentan en forma significativa durante la segunda mitad del ciclo (45). Durante la fase proliferativa, la lámina endometrial superficial contienen solo unas pocas células uNK, macrófagos y células T dispersa en el estroma y glándulas. Después de la ovulación, el número de células uNK (pero no las células T y los macrófagos) aumentan dramáticamente hasta unos días antes de la menstruación (43). En el

embarazo temprano, 30% de las células del estroma decidual son leucocitos, de los cuales aproximadamente 70% son células NK y 30% son macrófagos (46). Aunque la función de las células uNK no está completamente descrita, se piensa que representan un papel importante en la reacción decidual, remodelación de las arterias espirales en la decidua y regulación inmune de la invasión trofoblástica (47,48).

### Aspectos moleculares de la implantación

La implantación exitosa es el resultado final de un diálogo molecular complejo, entre un útero modificado por el efecto hormonal y un blastocisto activo y maduro. Aunque los mecanismos celulares y moleculares responsables de la implantación no son bien conocidos, está claro que son necesarias múltiples señales para sincronizar la maduración del blastocisto y la receptividad uterina, incluyendo hormonas esteroideas y peptídicas, factores de crecimiento, citoquinas y factores inmunológicos. Un resumen de estos factores en estudios en animales y en humanos, in vitro e in-vivo, se presenta en la tabla 1 y 2 (49,50). Las alteraciones en uno o más de estos factores pueden llevar a la pérdida del embarazo (aborto espontáneo) o defectos de la implantación que se traduce en complicaciones clínicas como la preeclampsia o el parto pretérmino.

### Papel de las prostaglandinas en la implantación y placentación

Las concentraciones de prostaglandinas endógenas en la decidua humana son menores en el embarazo temprano que en el endometrio en cualquier fase del ciclo menstrual (49,50), debido principalmente a la disminución de la síntesis de prostaglandinas y al mantenimiento del metabolismo (50). La administración de prostaglandinas exógenas (intravenosa, intraamniótica o vaginal) en cualquier momento de la gestación temprana induce la pérdida

del embarazo. Más aún, la incapacidad de suprimir las prostaglandinas deciduales en el momento de la implantación se ha asociado con pérdida temprana del embarazo. Todos estos datos en conjunto sugieren que el embarazo es mantenido por un mecanismo que suprime la síntesis de prostaglandinas uterinas. Debido a que la producción de prostaglandinas endometriales está disminuida en el embarazo ectópico (49), parece posible que estén involucrados factores sistémicos más que locales. La candidata más probable para esta regulación es la progesterona.

Los antagonistas de los receptores de progesterona (como el RU-486) inducen el aborto si se administra antes de las 7 semanas de embarazo (51). En forma similar, la remoción quirúrgica del cuerpo lúteo, la fuente de progesterona durante el primer trimestre, produce pérdida espontánea del embarazo (52). Estos datos sugieren que la producción adecuada de progesterona es crítica para el mantenimiento del embarazo hasta que la placenta comienza a funcionar alrededor de las 7-9 semanas. El mecanismo de acción de la progesterona no es bien comprendido, pero parece que es parcialmente independiente a la interacción con los receptores de progesterona o glucocorticoides, pero es posible que actúe disminuyendo la producción de prostaglandinas endometriales, directamente inhibiendo la liberación de ácido araquidónico de las células endometriales (53,54) e indirectamente aumentando la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (50). La progesterona también puede actuar alterando la actividad de los receptores de prostaglandinas. En los ratones con ausencia del gen HOXA-10, por ejemplo, tienen un fenotipo reproductivo caracterizado por anomalías de la decidualización e implantación que ha sido relacionada con modificaciones en la expresión de dos subtipos de receptores de prostaglandinas reguladas por la progesterona, EP3 y EP4, en el estroma decidual (55). Se ha identificado la presencia en la decidua de dos inhibidores endógenos: componente secretor y proteína A surfactante de la producción de prostaglandinas que pueden ser importantes en la implantación (50).

**Tabla 1.** Características generales de los pacientes con anemia hemolítica hereditaria estudiados.

Factor	Nombre	Papel sugerido
Citosinas y Factores de crecimiento	Interleucina 1	Facilitar la comunicación entre el blastocisto y el útero, promoción de la proliferación y diferenciación endometrial y regulación de la angiogénesis endometrial y permeabilidad vascular.
	Interleucina 2	
	Factor inhibidor de la leucemia	
	Factor de crecimiento similar a la insulina I y II	
	Factor I estimulante de colonias	
	Factor transformante y de desarrollo	
	Factor de crecimiento de hepatocitos	
	Factor de crecimiento de fibroblastos	
	Factor de crecimiento epidérmico unido al heparan	
Hormonas esteroideas	Factor I inhibidor de la hipoxia	Proliferación y diferenciación de las células epiteliales uterinas
	Factor de crecimiento vascular endotelial	
	Estradiol-17	
Hormonas esteroideas	Progesterona	Proliferación y diferenciación de las células del estroma endometrial
	Catecolestrogénos	Un metabolito del estrógeno que activa el blastocistos en preparación para la implantación
	Factores inmunológicos	Interleucina 10
indolamina 2,3-dioxigenasa		Una enzima que degrada el triptófano el cual es esencial para la acción de los macrófagos
Crry (regulador complementario)		Inmunosupresión
Cambios en el epitelio luminal	Pinopodos	Pueden ser importantes para el reconocimiento y adhesión del blastocisto
	Muc-1	
	Glicodelina	
	Integrina $\alpha\beta 3$	
	Calcitonina	
Factores de transcripción	Mash-2	Definición de los mecanismos moleculares por los cuales los factores reguladores ejercen su efecto a nivel celular
	Hand-1	
	Inhibidores de las proteínas de unión del ADN	
	Factor 4 de transcripción de octameros	
	Receptores de estrógeno	
	Receptor activado de proliferación de peroxisomas	
Otros factores	Hoxa 10 y Hoxa-11	Genes que se expresan en las células del estroma endometrial al momento de la implantación
	Ciclooxigenasa 2	Regulación la producción de prostaglandinas
	Tensión de oxígeno	Facilitar la invasión vascular trofoblástica al afectar la expresión de las integrinas

El paso limitante por la tasa de la síntesis de prostaglandinas de la serie 2 es la hidrólisis de ácido araquidónico no esterificado (libre) de los fosfolípidos de la membrana, la cual es mediada por las enzimas

de la familia de la fosfolipasa, principalmente por la fosfolipasa A2 (PLA2). En 1985, se identificó un inhibidor endógeno de la PLA2 en el líquido amniótico durante el tercer trimestre del embarazo, un

**Tabla 2.** Factores ovulares asociados a la implantación y el mantenimiento del embarazo temprano.

Factor	Nombre	Papel sugerido
Citosinas y factores de crecimiento	Interleucina 1	Facilitar la comunicación entre el blastocisto y el útero, puede promover la diferenciación e invasión trofoblástica
	Interleucina 6	
	Factor inhibidor de la leucemia	
	Factor transformante y de crecimiento	
	Factor II similar a la insulina	
	Factor I estimulante de colonias	
Proteinasas e inhibidores	Metaloproteinasas de la matriz 9/ inhibidor tisular de la metaloproteinasa 3	Regulación la invasión del trofoblasto
	Activador del plasminógeno tipo urocinas/ inhibidor 4 del activador del plasminógeno	Facilitar la invasión vascular del trofoblasto
Hormonas	Captésina B y L	Regulación la invasión del trofoblasto Mantenimiento de la liberación de progesterona del cuerpo lúteo
	Gonadotropina coriónica humana	
Factores inmunológicos	HLA-G	Puede prevenir el rechazo inmune al aloinjerto fetal
Expresión de moléculas de adhesión	Integrina $\alpha 6\beta 4$ E-caderina	Promoción de la diferenciación e invasión trofoblástica
	Integrina $\alpha 1v3\beta 3$ VE-caderina	
Otros factores	Prostaglandina E2	Promoción de la apoptosis endometrial
	Factor activador de plaquetas	Estimulación de la producción de prostaglandinas uterinas
	Ciclooxigenasa 2	Regulación la producción de prostaglandinas
	Tensión de oxígeno	Facilitar la invasión vascular trofoblástica al afectar la expresión de las integrinas

compuesto llamado “gravidina”, pero posteriormente se ha que es un homólogo fetal al componente secretor del adulto de las inmunoglobulinas poliméricas (56). El componente secretor es una glicoproteína de 58 kD que se une a la inmunoglobulina (Ig) A y M sobre la superficie luminal de las células glandulares epiteliales, transportados a través de las glándulas y liberados en las secreciones exocrinas unidos en forma covalente a la inmunoglobulina. En su forma no unida (libre) dentro de las células glandulares endometriales el componente secretor, al igual que la gravidina, es capaz de inhibir la actividad de la PLA2 (56). La producción del componente secretor y prostaglandinas ha sido localizada principalmente en las células epiteliales glandulares en la decidua y se ha demostrado que la progesterona estimula la expresión de componente secretor en estas células produciendo una rápida y marcada disminución en la

liberación de ácido araquidónico y la producción de prostaglandinas (50). Debido a que la producción de progesterona por el cuerpo lúteo es mantenida por la liberación de la gonadotropina coriónica por el sinciotrofoblasto, este puede ser el mecanismo por el cual el blastocisto mantiene el embarazo en fases tempranas.

Por su parte, el surfactante es un complejo de lipoproteína compartimentalizado producido por los neumocitos tipo II en el pulmón y que actúa disminuyendo la tensión superficial evitando el colapso alveolar y contiene varias glicoproteínas asociadas. Las proteínas B y C del surfactante son críticas para la función pulmonar; las proteínas A y D, por otro lado, son lectinas tipo C (colectinas) y son importantes reguladores del sistema inmune innato. La proteína A ha sido identificada también en tejidos extra-pulmonares, incluyendo el tracto reproductivo femenino (57). Se ha demostrado que las altas dosis de



proteína A (100 µg/mL) inhiben selectivamente la producción de prostaglandinas por las células estromales deciduales in vitro sin afectar la producción de otros mediadores inflamatorios y factores angiogénicos. Además, parece ejercer sus efectos por la unión directa a la proteína citoplasmática peroxiredonina 6, la cual tienen una actividad endógena sobre la PLA2 (50,58). El papel de la proteína A en la implantación no ha sido completamente delineado.

### Microambiente proinflamatorio en el sitio de implantación

Los microambientes de la unión útero-placentario son cruciales para el proceso de inflamación y desarrollo fetal durante el embarazo. En respuesta a la aparición de la gonadotropina coriónica (hCG), el endometrio sufre cambios deciduales (59) y las células mononucleares se acumulan en el endometrio decidualizado. Las uNK son células inmunes CD45+/CD69+/CD56/CD16- que representan la mayoría de los leucocitos en el sitio de implantación (47,60,61).

En el embarazo en humanos, el trofoblasto expresa antígenos leucocitarios humanos (HLA) del

tipo C, E y G, un repertorio único de ligandos para los receptores de las células uNK (47,61,62). Las HLA-A y HLA-B, moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) con los polimorfismos que inician el rechazo de los aloinjertos, no se expresan en el trofoblasto vellosos y tampoco se expresan las moléculas clase II del MHC (47). Es también de hacer notar que en el sitio feto-placentario, el sincitiotrofoblasto no expresa antígenos MHC en la superficie celular (61).

Existe más de una vía de control de la función de las células uNK. Tienen receptores de superficie tanto estimuladores como inhibidores incluyendo los de la familia NKG2 (CD94), 2B4 (CD244) y NKp46 (CD335) (60,63). El HLA-E del trofoblasto interactúa con los receptores NKG2A de las células uNK (62), lo cual explica en parte el mecanismo de supresión de la citotoxicidad de las células uNK contra el trofoblasto invasor. Es necesaria la activación cruzada entre el trofoblasto invasor y las células uNK. Como se mencionó anteriormente, las moléculas clase I HLA-A y HLA-B del MHC no se expresan en el trofoblasto extravellosos, pero otra molécula clase I clásica, HLA-C, está presente en el primer trimestre (63).

### References

1. Kharfi A, Giguère Y, Sapin V, Massé J, Dastugue B, Forest JC. Trophoblastic remodeling in normal and preeclamptic pregnancies: implication of cytokines. *Clin Biochem.* 2003; 36: 323-31. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Reynolds LP, Borowicz PP, Caton JS, Vonnahme KA, Luther JS, Buchanan DS, Hafez SA, Grazul-Bilska AT, Redmer DA. Uteroplacental vascular development and placental function: an update. *Int J Dev Biol.* 2010; 54: 355-66. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Hemberger M, Nozaki T, Masutani M, Cross JC. Differential expression of angiogenic and vasodilatory factors by invasive trophoblast giant cells depending on depth of invasion. *Dev Dyn.* 2003; 227: 185-91. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Jebbink J, Keijsers R, Veenboer G, van der Post J, Ris-Stalpers C, Afink G. Expression of placental FLT1 transcript variants relates to both gestational hypertensive disease and fetal growth. *Hypertension.* 2011; 58: 70-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Reynolds LP, Borowicz PP, Vonnahme KA, Johnson ML, Grazul-Bilska AT, Wallace JM, Caton JS, Redmer DA. Animal models of placental angiogenesis. *Placenta.* 2005; 26: 689-708. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Reyna-Villasmil E, Briceño-Pérez C, Torres-Cepeda D. Vasculogénesis y angiogénesis durante el embarazo normal y en la preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2010; 70: 265-79. [[Google Scholar](#)]
7. Wadsack C, Desoye G, Hiden U. The feto-placental endothelium in pregnancy pathologies. *Wien Med Wochenschr.* 2012; 162: 220-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Redman CW, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2010; 63: 534-43. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Wang K, Ahmad S, Cai M, Rennie J, Fujisawa T, Crispi F, Baily J, Miller MR, Cudmore M, Hadoke PW, Wang R, Gratacós E, Buhimschi IA, Buhimschi CS, Ahmed A. Dysregulation of hydrogen sulfide producing enzyme cystathionine γ-lyase contributes to maternal hypertension and placental abnormalities in preeclampsia. *Circulation.* 2013; 127: 2514-22. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294: H541-H50. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Xu B, Thornton C, Tooher J, Ogle R, Lim S, Makris A, Hennessy A. Effects of anti-hypertensive drugs on production of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin from human normal and pre-eclamptic placentas in vitro. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009; 36: 839-42. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

12. Harrington K, Fayyad A, Thakur V, Aquilina J. The value of uterine artery Doppler in the prediction of uteroplacental complications in multiparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 23: 50-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Gasperowicz M, Otto F. The notch signalling pathway in the development of the mouse placenta. *Placenta.* 2008; 29: 651-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Furuya M, Ishida J, Inaba S, Kasuya Y, Kimura S, Nemori R, Fukamizu A. Impaired placental neovascularization in mice with pregnancy-associated hypertension. *Lab Invest.* 2008; 88: 416-29. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Axt-Fliedner R, Wiegank U, Fetsch C, Friedrich M, Krapp M, Georg T, Diedrich K. Reference values of fetal ductus venosus, inferior vena cava and hepatic vein blood flow velocities and waveform indices during the second and third trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2004; 270: 46-55. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Leyendecker G, Kunz G, Kissler S, Wildt L. Adenomyosis and reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20: 523-46. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Brosens I, Pijnenborg R, Benagiano G. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis. *Placenta.* 2013; 34: 100-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. Fusi L, Cloke B, Brosens JJ. The uterine junctional zone. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006; 20: 479-91. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Takeuchi M, Matsuzaki K. Adenomyosis: usual and unusual imaging manifestations, pitfalls, and problem-solving MR imaging techniques. *Radiographics.* 2011; 31: 99-115. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Kido A, Koyama T, Kataoka M, Yamamoto A, Saga T, Turner R, Togashi K. Physiological changes of the human uterine myometrium during menstrual cycle: preliminary evaluation using BOLD MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2007; 26: 695-700. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Hauth EA, Jaeger HJ, Libera H, Lange S, Forsting M. MR imaging of the uterus and cervix in healthy women: determination of normal values. *Eur Radiol.* 2007; 17: 734-42. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Scutt LM, Flynn SD, Luthringer DJ, McCauley TR, McCarthy SM. Junctional zone of the uterus: correlation of MR imaging and histologic examination of hysterectomy specimens. *Radiology.* 1991; 179: 403-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
23. Ng EH, Yeung WS, Ho PC. Endometrial and subendometrial vascularity are significantly lower in patients with endometrial volume 2.5 ml or less. *Reprod Biomed Online.* 2009; 18: 262-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Richards PA, Tiltman AJ. Anatomical variation of the oestrogen receptor in normal myometrium. *Virchows Arch.* 1995; 427: 303-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
25. Fanchin R, Ayoubi JM, Righini C, Olivennes F, Schönauer LM, Frydman R. Uterine contractility decreases at the time of blastocyst transfers. *Hum Reprod.* 2001; 16: 1115-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
26. Lyall F. Priming and remodelling of human placental bed spiral arteries during pregnancy--a review. *Placenta.* 2005; 26: S31-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. Blaschitz A, Hutter H, Dohr G. HLA Class I protein expression in the human placenta. *Early Pregnancy.* 2001; 5: 67-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
28. Ball E, Bulmer JN, Ayis S, Lyall F, Robson SC. Late sporadic miscarriage is associated with abnormalities in spiral artery transformation and trophoblast invasion. *J Pathol.* 2006; 208: 535-42. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. Lyall F. The human placental bed revisited. *Placenta.* 2002; 23: 555-62. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Craven CM, Morgan T, Ward K. Decidual spiral artery remodelling begins before cellular interaction with cytotrophoblasts. *Placenta.* 1998; 19: 241-52. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
31. Herr F, Baal N, Zygmunt M. Studies of placental vasculogenesis: a way to understand pregnancy pathology? *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2009; 213: 96-100. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
32. Kam EP, Gardner L, Loke YW, King A. The role of trophoblast in the physiological change in decidual spiral arteries. *Hum Reprod.* 1999; 14: 2131-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Huppertz B. The anatomy of the normal placenta. *J Clin Pathol.* 2008; 61: 1296-302. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
34. Zybina TG, Frank HG, Biesterfeld S, Kaufmann P. Genome multiplication of extravillous trophoblast cells in human placenta in the course of differentiation and invasion into endometrium and myometrium. II. Mechanisms of polyploidization. *Tsitologiia.* 2004; 46: 640-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
35. Daniel-Spiegel E, Weiner Z, Weiner E, Shalev E. Umbilical-placental blood flow gradient during the early second trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005; 17: 133-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
36. Lyall F. Development of the utero-placental circulation: the role of carbon monoxide and nitric oxide in trophoblast invasion and spiral artery transformation. *Microsc Res Tech.* 2003; 60: 402-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
37. Zhou Y, McMaster M, Woo K, Janatpour M, Perry J, Karpanen T, Alitalo K, Damsky C, Fisher SJ. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol.* 2002; 160: 1405-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
38. Simpson H, Robson SC, Bulmer JN, Barber A, Lyall F. Transforming growth factor beta expression in human placenta and placental bed during early pregnancy. *Placenta.* 2002;23: 44-58. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
39. Castejón O, Scucces M, Rivas A, Vilchez R. Vasculogénesis en la vellosidad placentaria humana de nueve semanas. *Gac Med Caracas.* 2002;110: 504-11. [\[Google Scholar\]](#)
40. Hess AR, Margaryan NV, Seftor EA, Hendrix MJ. Deciphering the signaling events that promote melanoma tumor cell vasculogenic mimicry and their link

- to embryonic vasculogenesis: role of the Eph receptors. *Dev Dyn.* 2007; 236: 3283-96. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Buchanan DL, Setiawan T, Lubahn DB, Taylor JA, Kurita T, Cunha GR, Cooke PS. Tissue compartment-specific estrogen receptor- $\alpha$  participation in the mouse uterine epithelial secretory response. *Endocrinology.* 1999; 140: 484-91. [[PubMed](#)]
42. Christian M, Marangos P, Mak I, McVey J, Barker F, White J, Brosens JJ. Interferon- $\gamma$  modulates prolactin and tissue factor expression in differentiating human endometrial stromal cells. *Endocrinology.* 2001; 142: 3142-51. [[PubMed](#)]
43. Blois SM, Klapp BF, Barrientos G. Decidualization and angiogenesis in early pregnancy: unravelling the functions of DC and NK cells. *J Reprod Immunol.* 2011; 88: 86-92. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Chegini N, Rhoton-Vlasak A, Williams RS. Expression of matrix metalloproteinase-26 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-3 and -4 in endometrium throughout the normal menstrual cycle and alteration in users of levonorgestrel implants who experience irregular uterine bleeding. *Fertil Steril.* 2003; 80: 564-70. [[PubMed](#)]
45. Yeaman GR, Collins JE, Fanger MW, Wira CR, Lydyard PM. CD8+ T cells in human uterine endometrial lymphoid aggregates: evidence for accumulation of cells by trafficking. *Immunology.* 2001; 102: 434-40. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Szekeres-Bartho J. Immunological relationship between the mother and the fetus. *Int Rev Immunol.* 2002; 21: 471-95. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Moffett A, Loke C. Immunology of placentation in eutherian mammals. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6: 584-94. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Pijnenborg R, Vercruyssen L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta.* 2006; 27: 939-58. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Weems YS, Kim L, Tsuda V, Yin C, Weems CW. What regulates placental steroidogenesis in 90-day pregnant ewes? Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2007; 84: 54-65. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Norwitz ER, Wilson T. Secretory component: a potential regulator of endometrial-decidual prostaglandin production in early human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183: 108-17. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Creinin MD, Schwartz JL, Pymar HC, Fink W. Efficacy of mifepristone followed on the same day by misoprostol for early termination of pregnancy: report of a randomised trial. *BJOG.* 2001; 108: 469-73. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. McCracken JA, Custer EE, Lamsa JC. Luteolysis: a neuroendocrine-mediated event. *Physiol Rev.* 1999;79: 263-323. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Shao R, Egecioglu E, Weijdegård B, Ljungström K, Ling C, Fernandez-Rodriguez J, Billig H. Developmental and hormonal regulation of progesterone receptor A-form expression in female mouse lung in vivo: interaction with glucocorticoid receptors. *J Endocrinol.* 2006; 190: 857-70. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Periwal SB, Farooq A, Bhargava VL, Bhatla N, Vij U, Murugesan K. Effect of hormones and antihormones on phospholipase A2 activity in human endometrial stromal cells. *Prostaglandins.* 1996; 51: 191-201. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Gillio-Meina C, Phang SH, Mather JP, Knight BS, Kennedy TG. Expression patterns and role of prostaglandin-endoperoxide synthases, prostaglandin E synthases, prostacyclin synthase, prostacyclin receptor, peroxisome proliferator-activated receptor delta and retinoid x receptor alpha in rat endometrium during artificially-induced decidualization. *Reproduction.* 2009; 137: 537-52. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Crocker IP, Wellings RP, Hayman RG, Fletcher J, Baker PN. The role of the endogenous anti-inflammatory compound gravidin in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179: 1305-11. [[PubMed](#)]
57. Floros J, Wang G, Mikerov AN. Genetic complexity of the human innate host defense molecules, surfactant protein A1 (SP-A1) and SP-A2--impact on function. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2009; 19: 125-37. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Wu YZ, Manevich Y, Baldwin JL, Dodia C, Yu K, Feinstein SI, Fisher AB. Interaction of surfactant protein A with peroxiredoxin 6 regulates phospholipase A2 activity. *J Biol Chem.* 2006; 281: 7515-25. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Perrier d'Hauterive S, Berndt S, Tsampalas M, Charlet-Renard C, Dubois M, Bourgain C, Hazout A, Foidart JM, Geenen V. Dialogue between blastocyst hCG and endometrial LH/hCG receptor: which role in implantation? *Gynecol Obstet Invest.* 2007; 64: 156-60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. El Costa H, Tabiasco J, Berrebi A, Parant O, Aguerre-Girr M, Piccinni MP, Le Bouteiller P. Effector functions of human decidual NK cells in healthy early pregnancy are dependent on the specific engagement of natural cytotoxicity receptors. *J Reprod Immunol.* 2009; 82: 142-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Moffett A, Hiby SE. How Does the maternal immune system contribute to the development of pre eclampsia? *Placenta.* 2007; 28: S51-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. King A, Allan DS, Bowen M, Powis SJ, Joseph S, Verma S, Hiby SE, McMichael AJ, Loke YW, Braud VM. HLA-E is expressed on trophoblast and interacts with CD94/NKG2 receptors on decidual NK cells. *Eur J Immunol.* 2000; 30: 1623-31. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. King A, Burrows TD, Hiby SE, Bowen JM, Joseph S, Verma S, Lim PB, Gardner L, Le Bouteiller P, Ziegler A, Uchanska-Ziegler B, Loke YW. Surface expression of HLA-C antigen by human extravillous trophoblast. *Placenta.* 2000; 21: 376-87. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

**Como citar este artículo:** Reyna-Villasmil E, Briceño Pérez C, Santos-Bolívar J. Invasión trofoblástica en el embarazo normal (I): Placentación inicial. *Avan Biomed* 2014; 3: xx-xx.