



BASES MOLECULARES DE LA IMPLANTACIÓN

MOLECULAR BASES OF THE HUMAN IMPLANTATION

Autores: Annie García de la Rosa¹, Sady Novoa Casales², Yareisy Torres Delgado³

¹ Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral, especialista de Primer Grado en Embriología. Profesora asistente. Departamento de las Ciencias Básicas Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. José Assef Yara". Ciego de Ávila, Cuba. <http://orcid.org/0000-0002-5373-5823>

² Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral, especialista de Primer Grado en Embriología. Profesora asistente. Departamento de las Ciencias Básicas Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. José Assef Yara". Ciego de Ávila, Cuba. <http://orcid.org/0000-0002-0360-688X>

³Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral, Especialista de Primer Grado en Fisiología normal y patológica. Profesora asistente. Departamento de las Ciencias Básicas Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. José Assef Yara". Ciego de Ávila, Cuba <http://orcid.org/0000-0002-9816-4630>

Autor para la correspondencia: annir.garces@infomed.sld.cu.

RESUMEN

Introducción: La implantación es el proceso por el que el embrión, en etapa de blastocisto, se introduce en el endometrio. **Objetivo:** describir las bases moleculares de la implantación. **Método:** Se realizó una revisión bibliográfica entre los años 2003-2020-de las bases de datos MEDLINE, Clinical key, Lilasc y PubMed. Se tomaron artículos originales y de revisión de revistas médicas **Desarrollo:** Durante la implantación humana se genera una interacción entre el endometrio y el trofoblasto, con la participación de moléculas reguladoras de proliferación y diferenciación. **Conclusiones:** los conocimientos actualizados de las bases moleculares de la implantación permitan al profesional de la salud trazar estrategias para prevenir



trastornos de la implantación y elevar la calidad del tratamiento en parejas con trastornos de la fertilidad.

Palabras claves: bases moleculares; implantación; receptividad endometrial; endometrio; trofoblasto.

INTRODUCCIÓN

Un embarazo exitoso requiere de una serie de interacciones mediadas por factores hormonales, moleculares y fenómenos de inmunomodulación. Una de estas interacciones es la que ocurre entre el endometrio y el blastocito, previo y durante el proceso de implantación.¹

El endometrio corresponde a la capa más interna del útero, la cual a su vez se subdivide en la capa basal ("stratum basalis") y en la capa funcional ("stratum functionalis"). Ambas capas están similarmente compuestas por células epiteliales embebidas en un estroma, sin embargo, estas tienen funciones diametralmente distintas. Las células de la capa funcional responden a los estímulos hormonales del ciclo menstrual mediante la especialización en el tejido glandular y epitelial responsable de la interacción con el embrión. Este tejido especializado se pierde durante la menstruación y es nuevamente originado en la fase proliferativa por las células de la capa basal, la cual no se pierde durante la menstruación.²

El endometrio es el escenario sobre el cual se desarrollan una compleja serie de eventos cíclicos interrelacionados que permiten la implantación del embrión y el desarrollo del embarazo, estos eventos se conocen globalmente como el ciclo menstrual y son vitales para la reproducción humana.²

Durante este ciclo el endometrio está en constante cambio debido al efecto (directo o indirecto) de distintas hormonas sexuales, sin embargo, es posible distinguir tres fases distintas dependiendo del estado en el que se encuentra la capa funcional del endometrio: (a) la fase menstrual (días 05), (b) la fase proliferativa (días 5-14) y (c) la fase secretora (días 14 a 28).

La función principal del ciclo menstrual es la de preparar la capa funcional del endometrio para interactuar con el trofoblasto, permitiendo la implantación del



embrión.² Proceso que está regulado por la acción de múltiples bases moleculares. Conocer cuáles son estas bases moleculares permitan al profesional de la salud trazar estrategias para prevenir trastornos de la implantación aspecto que nos motivó a realizar la siguiente investigación con el objetivo de describir las bases moleculares de la implantación.

MÉTODO

Para la realización de esta revisión bibliográfica se examinaron las fuentes de información disponibles en la Biblioteca Virtual de Salud de Infomed, Clinical Key, Lilacs, entre otras. La estrategia de búsqueda utilizada se basó en trabajos originales, artículos de revisión, monografías, guías de práctica clínica y libros de texto en español e inglés. Los términos o descriptores utilizados fueron "implantación", "receptividad endometrial", "ventana de implantación", "blastocisto", "regulación molecular"

DESARROLLO

La implantación es el proceso por el que el embrión, en etapa de blastocisto, se introduce en el endometrio. Después de la fecundación, el embrión es transportado a través de las tubas uterinas y llega a la cavidad del útero donde hace contacto con el revestimiento epitelial del endometrio, que expresa integrinas, que favorecen la adhesión del blastocisto a los seis o siete días pos fertilización. Enseguida el producto se introduce en el estroma endometrial y el sitio inicial de penetración es recubierto por epitelio.³ En condiciones normales, el blastocisto se implanta en el endometrio, en la parte superior de las paredes anterior o posterior del cuerpo del útero.⁴

Una implantación bien sucedida depende de dos factores importantes: la calidad del embrión y la receptividad del endometrio, ambos responsables por la interacción materno-embriónica necesaria para la adhesión e invasión del blastocisto en el endometrio.⁵ La calidad embrionaria es el potencial del embrión para implantarse en el útero, y dar lugar a un embarazo que llegue a término con un bebé sano. Este potencial de implantación se expresa en probabilidades, de modo que un embrión de



buena calidad, tendrá mayor probabilidad de originar un embarazo, que otro de calidad inferior.^{6,7}

La receptividad endometrial puede ser definida como la capacidad de la mucosa uterina de facilitar una implantación embrionaria con suceso. El endometrio humano está receptivo a la implantación del blastocisto apenas durante un breve período de tiempo en la fase lútea media del ciclo menstrual, que comienza aproximadamente seis a siete días después de la oocitación y que no dura más que dos a cuatro días. A este período se le conoce como “ventana de implantación” y corresponde a un período de máxima receptividad uterina para la implantación.^{3,8}

Este proceso está gobernado por factores moduladores endocrinos, paracrinos, y autocrinos, tanto de origen materno como embrionario.⁽⁸⁾ Hasta la fecha, un gran número de mediadores moleculares, incluyendo moléculas de adhesión, citocinas, mucinas y prostaglandinas están involucrados en la receptividad endometrial.⁹

Algunos de los marcadores de la ventana de implantación más mencionados en la literatura y aceptados son el factor inhibidor de leucemia (LIF), la caja de entrada A-10 (HOXA-10), el factor de crecimiento vascular endotelial A (VEGF_A) y el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1).¹⁰ La ventana de implantación transcurre en el período de la fase de secretora, donde el endometrio se vuelve receptivo, lo que permite la adhesión del embrión. Esta receptividad puede durar entre 12 horas y 2 días.¹¹

En la fase secretora se lleva a cabo el proceso denominado decidualización, que corresponde a una transformación morfológica y funcional del estroma, necesaria para el control de la invasión embrionaria, durante la cual los fibroblastos del estroma endometrial se transforman en células deciduales, proporcionando una matriz nutritiva esencial para la implantación. Este cambio morfológico es en parte mediado por quinasas ligadas a integrinas (ILK), las cuales participan en la transformación morfológica de las células del estroma endometrial (ESC) a través de la organización del citoesqueleto.¹²

Dentro de los morfógenos involucrados durante la fase secretora y de decidualización



endometrial se describe la participación de Nodal (morfógeno de la superfamilia del factor de crecimiento transformante b), con un rol dinámico en el ciclo endometrial. LEFTYA es otro morfógeno, descrito como antagónico a Nodal, que actúa como mediador de enzimas proteolíticas denominadas metaloproteinasas (MMP1, MMP3 y MMP9), que se relacionan con la degradación de la función uterina. De esta manera ambos morfógenos se ven expresados a lo largo del ciclo endometrial en distintas concentraciones, con participación antagónicas durante este proceso. ¹³

El AMPc, nucleótido y segundo mensajero de gran importancia, es una de las moléculas más estudiadas por su participación en el proceso de decidualización, en conjunto con la enzima Proteína Quinasa A (PKA), que depende de la expresión del primero para su acción. Así, la expresión de AMPc y su interacción AMPc / PKA, al igual que los mecanismos moleculares subyacentes a la decidualización, son de interés en el ámbito de la investigación. En este contexto, estudios recientes indican la presencia de una fosfolipasa para la diferenciación de las HESCs a través de la inducción y expresión de AMPc. ¹⁴⁾

Los factores hormonales presentes en el proceso de decidualización endometrial corresponden principalmente a la progesterona y a la gonadotropina coriónica humana (hCG). Ésta última es producida por el trofoblasto, con acción directa en el endometrio y contribuye a que éste adquiera un fenotipo receptivo. Una molécula estudiada es la galectin-3, que podría estar regulada por hCG en la preparación del endometrio, participando en procesos celulares de proliferación y apoptosis, necesarios para una exitosa implantación. ¹⁵

Cuando el endometrio se encuentra en fase receptiva expresa moléculas de adhesión como mucinas, cadherinas e integrinas. Además, posee receptores para colágeno, laminina, fibronectina, ácido hialurónico y heparán sulfato; que se unirán a las integrinas del trofoblasto. Las integrinas secretan hCG, la cual favorece la secreción de progesterona desde el cuerpo lúteo, procesos que facilitan la interacción entre el trofoblasto y el epitelio endometrial. Esta interacción se desarrolla a través de las siguientes etapas: aposición, adhesión, migración e invasión, donde participan distintos factores moleculares y hormonales que regulan cada uno de ellas. ¹⁶



La aposición es un proceso dinámico durante el cual el blastocisto, que flota libremente en el útero, y el endometrio receptivo comienzan a interactuar.¹⁷ Es aquí donde se describen citocinas como las quimiocinas, que actúan como quimios atrayentes, siendo las primeras en aparecer durante la aposición, entre las que destaca es la IP-10, observándose la expresión de receptores para IP-10 en el trofoectodermo, como el CXCR3. Además, se ha descrito a la familia de IL-6, un tipo de citoquinas, que participan en las primeras etapas de la implantación, la IL-11 y LIF que estimulan a las moléculas de adhesión, creando gradientes que atraen al blastocisto al lugar de implantación.¹⁸

Aquí juegan un papel muy importante los llamados pinópodos: unas proyecciones citoplasmáticas de las células epiteliales endometriales que ayudan al blastocisto a entrar en contacto. Está comprobado que estos pinópodos son claros marcadores morfológicos de la receptividad endometrial y sólo aparecen durante la ventana de implantación, desapareciendo alrededor del día 24 del ciclo.

La Adhesión está dada por la interacción blastocisto endometrio y en ella juegan un papel fundamental las Moléculas de Adhesión Celular (CAM). La familia de moléculas de adhesión celular está compuesta por cuatro miembros: las integrinas, las cadherinas, las selectinas y las inmunoglobulinas.¹⁹ La L-selectina de las células trofoblásticas y sus receptores de carbohidratos del epitelio uterino participan en la adherencia inicial del blastocito al útero. Las selectinas son proteínas que se unen a los carbohidratos que intervienen en las interacciones entre leucocitos y células endoteliales que permiten "capturar" los leucocitos del flujo sanguíneo. Hoy se propone un mecanismo similar en la "captura" del blastocito en la cavidad uterina por el epitelio del útero.²⁰

Tras la captura mediante las selectinas, la adherencia e invasión del trofoblasto empiezan a usar las integrinas, expresadas por el trofoblasto y las moléculas de la matriz extracelular: la laminina y la fibronectina. Los receptores de integrina para laminina inducen la adherencia, en tanto que la fibronectina estimula la migración. Estas moléculas también interactúan en las vías de transducción de señales para



regular la diferenciación del trofoblasto, de manera que la implantación es resultado de la acción conjunta del trofoblasto y el endometrio. Así pues, al final de la primera semana de desarrollo el cigoto humano pasó ya por las fases de mórula y de blastocito e inició la implantación en la mucosa uterina.²⁰

Otros agentes que participan en esta interacción blastocisto-endometrio son los exosomas, que corresponden a pequeñas vesículas con contenido heterogéneo y que poseen una carga exosómica específica, que es regulada hormonalmente por estrógenos y progesterona, y al aproximarse a las células del trofoblasto, favorecen la capacidad adhesiva para iniciar una implantación exitosa. Estos exosomas no solo intervienen en la presente etapa de interacción, sino que su acción se extiende a etapas posteriores.²¹ De esta forma, los exosomas a través de su contenido intervienen en el proceso de adhesión en el endometrio, aunque también inducen cambios en el blastocisto. Inclusive, son capaces de regular parcialmente la adherencia de células a través de la señalización adhesión FAK (focal quinasa activa).

21

La migración se puede dividir en cuatro pasos discretos: Protrusión de un segmento de la membrana, adhesión del segmento a la matriz extracelular, generación de tracción mediante el emparejamiento del flujo retrogrado de la actina con las adhesiones focales y desensamblaje de las adhesiones focales posteriores. Este proceso permite al sinciotrofoblasto y al trofoblasto extravelloso invadir y migrar a través del tejido endometrial hasta alcanzar las arterias espirales, luego de lo cual estas son remodeladas mediante mecanismos angiogénicos.^{22,23}

La invasión es el paso final de la implantación, durante el cual el trofoblasto rompe el revestimiento epitelial del útero y penetra en el estroma endometrial.²⁴ Después de la unión del epitelio endometrial al trofoblasto, éste altera e invade la decidua hasta el tercio proximal del miometrio. Se sabe que un mecanismo para la destrucción de las células epiteliales es la apoptosis, durante la invasión del trofoblasto. La Sdc-1 (Syndecan-1) miembro de la familia de proteoglicanos de heparán sulfato (HS) que



se encuentra en la superficie celular, cumple un papel fundamental en la interacción blastocisto-endometrio, especialmente en el proceso de apoptosis. La Sdc1 parece ser un factor importante que influye en la profundidad de la invasión, mediante la regulación de la apoptosis en las células endometriales maternas. ²⁵⁾

Se ha descrito que la hCG secretada por el embrión, modula la respuesta inmune en el endometrio. Ya que esta hormona regula el aumento de C3 (proteína central del complemento) en zonas específicas del endometrio, así como en otras zonas impide su sobre acción. Todo esto trae como consecuencia que la hCG module la interacción del embrión con el endometrio, por medio de la regulación del sistema inmune. ²⁶

Dentro del proceso de invasión del trofoblasto en la decidua, se destaca el comportamiento móvil de las células estromales endometriales deciduales (CEED). Éstas se consideran de importancia crítica para la implantación embrionaria y la programación de la gestación humana, debido a que la regulación de la motilidad de las CEED puede ser un mecanismo importante en el proceso normal de implantación embrionaria. Esta acción de la motilidad está promovida por la hormona liberadora de gonadotropina tipo II (GnRH-II) que es un agonista de las CEED. ²⁷

La GnRH-II tiene además efectos significativos sobre la invasión y migración de las CEED, ya que provocaría la estimulación directa de dichos procesos mediante el aumento de la expresión y actividad proteolítica de MMP-2 y MMP-9, quienes degradan de forma específica a la membrana basal, validando la inducción de la motilidad de CEED por parte de la GnRH-II. ²⁷

Se describe que existen más de 14 tipos de canales iónicos que se expresan en el endometrio o células de origen endometrial. Lo más relevante en el presente proceso de invasión, es la participación de varios canales iónicos en la regulación de la expresión de genes asociados con la implantación. Se señala, además, que la expresión anormal de canales iónicos se asocia de manera importante con la falla de implantación. ²⁸



CONCLUSIONES

Los mecanismos moleculares de la implantación requieren la sincronización entre el blastocisto infiltrante y un endometrio receptor. Diversas moléculas intervienen en la implantación embrionaria entre las que se destacan Integrinas, MUC 1, COX-2, Calcitonina. Participan Marcadores moleculares de receptividad endometrial y Moléculas de Adhesión Celular. Los conocimientos actualizados de las bases moleculares de la implantación permitan al profesional de la salud trazar estrategias para prevenir trastornos de la implantación y elevar la calidad del tratamiento en parejas con trastornos de la fertilidad.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moore, K. L.; Persaud, T. V. N. & Torchia, M. G. Embriología Clínica. 10a ed. Barcelona, Elsevier, 2016.
2. Jones R.E & Kristin H. Lopez (2014). Human Reproductive Biology (fourth edition). Academic Press, Elsevier.
3. Obiala ER. Falla de implantación: madre o embrión. Reproducción 2018 enero; 9(1): 5-16
4. Schoenwolf, G. C.; Bleyl, S. B.; Brauer, P. R. & Francis-West, P. H. Larsen's Human Embryology. Philadelphia, Elsevier/Churchill Livingstone, 2015.
5. Fatemi HM, Popovic Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. Reproductive BioMedicine Online 2013; 27(5): 530-538.
6. Bentle GR, Mascie-Taylor CGN. Infertility in the modern World: present and future prospect. Cambridge: University Press; 2007. p. 1-13.
7. Gerris JM. Single embryo transfer and IVF/ICSI outcome: a balanced appraisal. Hum Reproduc. 2005; 11:105-21.
8. Devesa Rodríguez de la Rúa M. Factores asociados a la falla de la implantación: factor embrionario en edad materna avanzada. [Tesis Doctoral]. Barcelona:



Universidad autónoma de Barcelona; 2015. Disponible en:
<https://www.tdx.cat/handle/10803/384479>

9. Andreatta E, Elena AC, Distilo CR, Landi G, Machado CE, Pené AI, Pirrotta NA. Receptividad endometrial: La ecografía Doppler y la aplicación de sildenafil ofrecen mejores resultados en pacientes con fracasos en los tratamientos de fertilización in vitro. Resultados preliminares. *Reproducción* 2015; (30): 63-71

10. Valdez-Morales F.J, Armando Gamboa-Domínguez, Victor S. Vital-Reyes, Juan C. Hinojosa Cruz, Jesús Chimal-Monroy, Yanira Franco-Murillo and Marco Cerbón (2015). Changes in receptivity epithelial cell markers of endometrium after ovarian stimulation treatments: its role during implantation window. *Reproductive Health* 12:45.

11. Franasiak, J. M.; Ruiz-Alonso, M.; Scott, R. T. & Simón, C. Both slowly developing embryos and a variable pace of luteal endometrial progression may conspire to prevent normal birth in spite of a capable embryo. *Fertil. Steril.*, 105(4):861-6, 2016.

12. Yen, C. F.; Kim, S. H.; Liao, S. K.; Atabekoglu, C.; Uckac, S.; Arici, A.; Arlier, S.; Lee, C. L.; Wang, H. S. & Kayisli, U. A. Increased expression of integrin-linked kinase during decidualization regulates the morphological transformation of endometrial stromal cells. *Fertil. Steril.*, 107(3):803-12, 2017

13. Park, C. B. & Dufort, D. NODAL signaling components regulate essential events in the establishment of pregnancy. *Reproduction*, 145(2): R55-64, 2013

14. Lee, S. Y.; Lee, Y. Y.; Choi, J. S.; Yoon, M. S. & Han, J. S. Phosphatidic acid induces decidualization by stimulating Akt-PP2A binding in human endometrial stromal cells. *F. E. B. S. J.*, 283(22):4163-75, 2016.

15. Yang, H.; Lei, C. X. & Zhang, W. Human chorionic gonadotropin (hCG) regulation of galectin-3 expression in endometrial epithelial cells and endometrial stromal cells. *Acta Histochem.*, 115(1):3-7, 2013

16. Cuman, C.; Menkhorst, E.; Winship, A.; Van Sinderen, M.; Osianlis, T.; Rombauts, L. J. & Dimitriadis, E. Fetal-maternal communication: the role of Notch signalling in embryo implantation. *Reproduction*, 147(3): R75-86, 2014

17. Gnainsky, Y.; Dekel, N. & Granot, I. Implantation: mutual activity of sex steroid



hormones and the immune system guarantee the maternalembryo interaction. *Semin. Reprod. Med.*, 32(5):337-45, 2014

18. Van Sinderen, M.; Menkhorst, E.; Winship, A.; Cuman, C. & Dimitriadis, E. Preimplantation human blastocyst-endometrial interactions: the role of inflammatory mediators. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 69(5):427-40, 2013.

19. Cavagna M, Mantese J. Biomarkers of endometrial receptivity –A review. *Placenta* 2003; 24(Suppl B): S39-S47.

20. Langman. *Embriología Médica*. 13a ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2016.

21. Greening, D. W.; Nguyen, H. P.; Elgass, K.; Simpson, R. J. & Salamonsen, L. A. Human endometrial exosomes contain hormonespecific cargo modulating trophoblast adhesive capacity: Insights into endometrial-embryo interactions. *Biol. Reprod.*, 94(2):38, 2016.

22 Tessier Daniel R., Yockell-Lelièvre Julien, Gruslin Andrée (2014). Uterine Spiral Artery Remodeling: The Role of Uterine Natural Killer Cells and Extravillous Trophoblasts in Normal and High-Risk Human Pregnancies. *J Reprod Immunol* 2015; 74: 1-11.

23. Juneo F Silva & Rogéria Serakides (2016): Intrauterine trophoblast migration: a comparative view of humans and rodents, *Cell Adhesion & Migration*.

24. Gnainsky, Y.; Dekel, N. & Granot, I. Implantation: mutual activity of sex steroid hormones and the immune system guarantee the maternal embryo interaction. *Semin. Reprod. Med.*, 32(5):337-45, 2014

25. Boeddeker, S. J.; Baston-Buest, D. M.; Altergot-Ahmad, O.; Kruessel, J. S. & Hess, A. P. Syndecan-1 knockdown in endometrial epithelial cells alters their apoptotic protein profile and enhances the inducibility of apoptosis. *Mol. Hum. Reprod.*, 20(6):567-78, 2014

26. Palomino, W. A.; Argandoña, F.; Azúa, R.; Kohen, P. & Devoto, L. Complement C3 and decay-accelerating factor expression levels are modulated by human chorionic gonadotropin in endometrial compartments during the implantation window. *Reprod. Sci.*, 20(9):1103-10, 2013



**Segundo Congreso Virtual de
Ciencias Básicas Biomédicas en Granma.
Manzanillo.**



27. Wu, H. M.; Huang, H. Y.; Lee, C. L.; Soong, Y. K.; Leung, P. C. & Wang, H. S. Gonadotropin-releasing hormone type II (GnRH-II) agonist regulates the motility of human decidual endometrial stromal cells: possible effect on embryo implantation and pregnancy. *Biol. Reprod.*, 92(4):98, 2015
28. Ruan, Y. C.; Chen, H. & Chan, H. C. Ion channels in the endometrium: regulation of endometrial receptivity and embryo implantation. *Hum. Reprod. Update*, 20(4):517-29, 2014