

THE ROLE OF CYTOKINES IN EMBRYO IMPLANTATION

Andressa Rossi Junkes
andressarossijunkes@gmail.com
Camila Moraes Marques
camilam14@gmail.com
Rogerio Saad Vaz
rogerio.vaz@fpp.edu.br

PALAVRAS-CHAVE: cytokines, embryo implantation, immunology.

INTRODUÇÃO: A implantação embrionária é um notável evento biológico, o qual depende de um desenvolvimento adequado do embrião ao estágio de blastocisto, de um endométrio que seja receptivo ao embrião, e, ao mesmo tempo, de vias de interações moleculares sincronizadas e bidirecionais entre ambos nas quais as citocinas possuem papel essencial. Sendo assim, a implantação é considerada um processo vulnerável durante o qual as chances de complicações e de perda da gestação aumentam, de tal forma que aproximadamente apenas 60% dos embriões que implantam sobrevivem além da segunda semana.

PERCURSO TEÓRICO REALIZADO: O contato entre o embrião e o tecido materno após a fertilização cria uma interação entre ambos que leva o endométrio a sofrer uma transformação, cuja função é primariamente torná-lo apto à implantação de um feto vivo e viável. Nessa transformação, diversas citocinas produzidas pelo endométrio atuam juntamente com leucócitos locais, protegendo o blastômero em desenvolvimento de estresse celular e apoptose, para promover a implantação. Dentre a gama de citocinas encontram-se: a Granulocyte-macrophage colony-stimulating fator (GM-CSF), Granulocyte colony-stimulating fator (G-CSF), Leukemia inhibitory fator (LIF), interleukin-6 (IL-6), insulin-like growth fator 1 (IGF-1) e IGF-2. Outros estudos ainda descrevem que o embrião, sob estímulo, também produz citocinas atuantes na implantação. Isso inclui o sistema interleukin-1 (IL-1), interleukin-10 (IL-10), interleukin-11 (IL-11), IL-6 e LIF já mencionadas.

A Leukemia inhibitory fator é uma citocina que, no período pré-implantação, sinaliza através de um complexo receptor heterodimérico LIF receptor, formado pelo LIFR α e gp130 [(LIFR α)/gp130] que ativa a translocação nuclear do transdutor de sinal e ativador de transcrição 3 (STAT3), cuja desregulação está associada a falha na implantação. Propõe-se que a LIF também possa exercer funções mediadas por ações do sistema IL-1 e da família epidermal growth factor (EGF), como função nidatória em sinergismo com outras citocinas.

Sobre o sistema IL-1, sua importância tem se demonstrado a partir de experimentos com murinos, nos quais ele promove estímulo a produção de integrinas endometriais, como a maior expressão da subunidade β 3 dessas integrinas, na superfície do epitélio luminal, o que facilita o processo de adesão. Esse evento ocorre de tal forma que a deficiência do sistema IL-1, assim como a ativação exacerbada do IL-1ra, são suficientes para impedir a implantação do blastocisto.

A IL-6 é produzida no endométrio predominantemente da metade ao estágio tardio da fase secretória. Os estudos com ratos sugerem que esta citocina seja um preditor de qualidade dos embriões, de tal forma que na sua deficiência a implantação pode ocorrer normalmente, porém o embrião torna-se subdesenvolvido.

A IL-10 é uma citocina chave na fase inicial da gestação, pois tem ação imunossupressora reguladora do balanço da sinalização pró-inflamatória e anti-inflamatória do sistema imunológico favorecendo um desenvolvimento e manutenção adequados da gravidez, assim como remodelação e crescimento placentário. Essa citocina exerce efeito protetor inibindo a secreção de outras citocinas inflamatórias, como TNF- α e INF- γ , que poderiam provocar rejeição da implantação e, conseqüentemente, o aborto. E, juntamente com IL-4, IL-13, parece modular a invasão trofoblástica. Ainda em relação ao trofoblasto, a IL-10 induz as suas células à produção do fator de crescimento endotelial C (VEGF-C) e ao sistema de aquaporinas 1 (AQP1), os quais estimulam a angiogênese placentária.

A IL-11 pertence a superfamília da IL-6 e possui grande espectro de atividade em diversas células, por meio de sinalização decorrente da ativação seu receptor IL11 α e co-receptor gp-130. Em estudos mais avançados demonstrou-se uma importância crucial de sua atividade na regulação de funções do endométrio, trofoblasto, e de células epiteliais e estromais, pelo fato de baixas concentrações terem sido encontradas em biópsias endometriais de pacientes com infertilidade comparadas com as de mulheres férteis. Em pesquisas com ratos, os que possuem defeitos no seu receptor IL11R α tem uma decidualização deficiente e, conseqüentemente, a fertilidade menor.

A G-CSF, de acordo com os estudos, pode aumentar a taxa de implantação em mulheres com histórico de falha recorrente nesse processo ao iniciar uma relação benéfica entre o endométrio e o blastocisto. Essa citocina parece demonstrar atividade antiabortiva ao alterar a expressão endometrial de genes relacionados aos mecanismos de adesão celular, e por meio de estímulo a implantação nas fases de rolamento, aposição, implantação e invasão do endométrio pelo embrião.

A GM-CSF é uma citocina essencial para o desenvolvimento normal do blastocisto e viabilidade fetal subsequente, e tem como alvo o embrião pré-implantação. A atividade dessa molécula consiste em atuar promovendo a formação do blastocisto, aumentando o número de blastômeros viáveis por meio da supressão da resposta inflamatória ao estresse e da apoptose, e facilitando a captação de glicose.

O sistema IGF, composto por IGF-1 e IGF-2, participa do processo de implantação modulando a relação entre o embrião e o endométrio. O IGF-1 medeia os estímulos do estrogênio à proliferação endometrial na fase proliferativa do ciclo, enquanto o IGF-2 modula os efeitos da progesterona no ciclo endometrial preparando o ambiente para a recepção do conceito. Acredita-se, por meio de outros estudos, que o IGF-2 também favoreça a implantação e a invasão do blastocisto, pois durante a decidualização o trofoblasto produz um IGF-2 pró-invasivo.

CONCLUSÃO: A literatura descreve inúmeras funções para as citocinas no processo de implantação. Essas funções dependem do equilíbrio das interações entre o embrião e endométrio, para que essas moléculas possam exercer sua função moduladora e estabelecer um diálogo positivo entre ambos. Por conseguinte, entende-se que as citocinas são indispensáveis e cruciais ao processo de implantação, como promotoras da nidação e redução da possibilidade de aborto. Portanto, compreende-se que um aprofundamento nas suas atividades é fundamental para a produção de resultados mais consistentes que beneficiem os campos científicos que envolvem a fertilização e os estudos sobre desenvolvimento embrionário e gestação.

REFERÊNCIAS

1. Aplin, J. D. & Ruane, P. T. Embryo–epithelium interactions during implantation at a glance. *J. Cell Sci.* 130, 15–22 (2017).
2. Brogin Moreli, J., Cirino Ruocco, A. M., Vernini, J. M., Rudge, M. V. C. & Calderon, I. M. P. Interleukin 10 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Pregnancy: Aspects of Interest in Clinical Obstetrics. *ISRN Obstet. Gynecol.* 2012, 1–5 (2012).
3. Brännert, D. et al. Thrombin stimulates gene expression and secretion of IL-11 via protease-activated receptor-1 and regulates extravillous trophoblast cell migration. *J. Reprod. Immunol.* 132, 35–41 (2019).
4. Bulun, S. E. Steroids, Cytokines, and Implantation. *158*, 1575–1576 (2017).
5. Davari-tanha, F., Tehraninejad, E. S. & Ghazi, M. The role of G-CSF in recurrent implantation failure: A randomized double blind placebo control trial. *Int. J. Reprod. Biomed.* 14, 737–742 (2016).
6. Di Pietro, C. et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 69, 509–517 (2013).
7. Dimitriadis, E. et al. Blocking Endogenous Leukemia Inhibitory Factor During Placental Development in Mice Leads to Abnormal Placentation and Pregnancy Loss. *Sci. Rep.* 5, 1–15 (2015).
8. Griffith, O. W. et al. Embryo implantation evolved from an ancestral inflammatory attachment reaction. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 114, E6566–E6575 (2017).
9. Kim, S. & Kim, J. A Review of Mechanisms of Implantation. *Dev. Reprod.* 21, 351–359 (2017).
10. King, A. E. & Critchley, H. O. D. Oestrogen and progesterone regulation of inflammatory processes in the human endometrium. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 120, 116–126 (2010).
11. Koot, Y. E. M., Teklenburg, G., Salker, M. S., Brosens, J. J. & Macklon, N. S. Molecular aspects of implantation failure. *BBA - Mol. Basis Dis.* 1822, 1943–1950 (2012).
12. Matsumoto, H., Fukui, E. & Yoshizawa, M. Molecular and cellular events involved in the completion of blastocyst implantation. 53–58 (2016). doi:10.1007/s12522-015-0222-8
13. Pelzer, E. S., Huygens, F. & Beagley, K. W. Steroid Hormone Dependent Inflammation and Regulation in the Endometrium in Women with Dysfunctional Menstrual Cycles: Is There a Role for Toll-Like Receptor Activation via PAMPs and DAMPs? *Microb. Biochem. Technol. Steroid Horm. Depend. Inflamm. Regul. Endometrium Women with Dysfunctio* 8, 344–357 (2016).
14. Raheem, K. A., King, A. E. & Critchley, H. O. D. Cytokines, growth factors and macromolecules as mediators of implantation in mammalian species. *Int. J. Vet. Sci. Med.* 6, S6–S14 (2018).
15. Robertson, S. A., Chin, P. Y., Glynn, D. J. & Thompson, J. G. Peri-conceptual cytokines—setting the trajectory for embryo implantation, pregnancy and beyond. *Am. J. Reprod. Immunol.* 66 Suppl 1, 2–10 (2011).
16. Rosario, G. X. & Stewart, C. L. The Multifaceted Actions of Leukaemia Inhibitory Factor in Mediating Uterine Receptivity and Embryo Implantation. *Am. J. Reprod. Immunol.* 75, 246–255 (2016).
17. Rosario, G. X. et al. The LIF-Mediated Molecular Signature Regulating Murine Embryo Implantation 1. 91, 1–18 (2014).

18. Singh, M., Chaudhry, P. & Asselin, E. Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors. *J. Endocrinol.* 210, 5–14 (2011).
19. Thouas, G. A. et al. Soluble Ligands and Their Receptors in Human Embryo Development and Implantation. 36, 92–130 (2015).