

# Biología de la Reproducción

## La receptividad del endometrio humano: de las ciencias básicas a la clínica

### *Human endometrium receptivity: from basic science to clinic*

Navarro J<sup>1</sup>, Rosenwaks Z<sup>2</sup>, Levy D<sup>3</sup>, Remohí J<sup>4</sup>, Prado N<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IVI-Sevilla, Sevilla, España.

<sup>2</sup>The Center for Reproductive Medicine and Infertility,  
New York, NY, EE.UU.

<sup>3</sup>Service de Gynécologie, Hotel Dieu de Paris,  
París, Francia.

<sup>4</sup>IVI-Valencia. Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina  
de Valencia; Valencia, España.

#### **Resumen**

*Nuestro conocimiento de los mecanismos moleculares que regulan la implantación humana es aún muy limitado. Por un lado, la mayoría de la información disponible proviene de la observación y experimentación en roedores y primates; por otro, la lista de factores potencialmente implicados en los procesos de reconocimiento, adhesión e invasión de la pared uterina está en continuo crecimiento. La plasticidad del endometrio es tal, que si buscamos la expresión de una determinada molécula, es muy probable que la encontremos en algún momento del ciclo menstrual, en uno de los compartimentos celulares presentes en el endometrio. Sin embargo, la atribución de un papel relevante a una proteína en la cronología in vivo de la implantación, constituye una difícil tarea. Es, todavía, imposible citar un solo gen cuya expresión sea esencial para la consecución óptima de la implantación de un embrión humano. La hipótesis más actual es que diferentes sistemas paralelos, pero independientes, actúan de forma simultánea. Las estrategias celulares de implantación, entre las diferentes especies animales, son tan radicalmente diferentes que podrían justificar la existencia y mantenimiento de mecanismos moleculares redundantes. En cualquier caso, las conclusiones de los estudios en implantación realizado en ratones deberán ser cuidadosamente escrutados antes de ser extrapolados a otras especies.*

**Palabras Clave:** Endometrio. Implantación. Embrión.

---

**Correspondencia:** Dr. José Navarro  
Avda. República Argentina, 58  
41011 Sevilla

## Summary

*Our understanding of the molecular mechanisms controlling the implantation of the human embryo is still very limited. The great majority of the available data has been derived from observations and experimentations on rodents, or primates. The list of factors potentially involved in the embryo recognition, adhesion, and invasion of the uterine wall is endlessly growing. The plasticity and remodeling capacities of the endometrial organ are such that if the expression of a given molecule is searched for, it is very likely to be found at one point of the menstrual cycle, in one of the cell compartments present in the endometrial lining. However, the attribution to a protein of a functional role in the in vivo implantation chronology remains a difficult task. It is still almost impossible to cite one gene the expression of which is essential to the successful implantation of the human embryo. The prevailing idea is that several independent parallel systems operate at all times. That markedly different cellular strategies of implantation are at work among different mammalian species might account for the existence and maintenance of redundant molecular mechanisms. In any case, conclusions drawn from the study of implantation in the mouse will have to be carefully examined before being extrapolated to other species.*

**Key words:** Endometrium. Implantation. Embryo.

## INTRODUCCIÓN

Se han usado principalmente dos estrategias para detectar los mecanismos de la implantación. Primero, el uso de roedores “*knock-out*” de los genes que codifican COX2, LIF, HOXA-10 y 11, y las integrinas- $\alpha_v$  y  $-\beta_3$  produce fenotipos con defectos de implantación. Estos fenotipos han permitido el aislamiento y caracterización de la expresión y regulación hormonal de estas moléculas en el endometrio humano. Segundo, la búsqueda sistemática en el endometrio humano de genes regulados por esteroides ha permitido el aislamiento de participantes potenciales en la implantación embrionaria, como son: la calcitonina, la trofinina y tastina, la  $\alpha$ -crystalina B, HB-EGF y varias moléculas de adhesión.

Las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) han mostrado los límites de nuestros conocimientos y la dificultad de superar el endometrio como factor limitante, pero también han permitido comprender mejor su papel en la implantación. Las aplicaciones clínicas de los avances moleculares en la investigación de implantación son numerosos y prometedores. Las manipulaciones farmacológicas de la receptividad endometrial *in vivo*, la contracepción que permite la intercepción del embrión en el endometrio sin interferencia con el ciclo menstrual, la mejora de las condiciones de cultivo *in vitro* de los embriones, así como la implantación de los embriones transferidos, son ahora accesibles, lo que nos permite el diseño de modelos experimentales.

## BREVE DESCRIPCIÓN MOLECULAR DEL ENDOMETRIO HUMANO

En este apartado, describiremos algunas de las recientes moléculas aisladas en el endometrio humano y sus expresiones diferenciales durante el ciclo menstrual.

**1/ Genes Homeóticos:** HOXA-10 y 11. Fueron identificados por primera vez en la *Drosophila*. Es una secuencia de ADN agrupados en “*clusters*” en los cromosomas de la mayoría de las especies donde han sido aislados. La homeobox se conservan virtualmente idénticas a lo largo de la evolución y codifica una secuencia de 60 aminoácidos, que forman el homeodominio. Es decir, codifican factores de transcripción que activan cascadas genéticas específicas que determinan durante el desarrollo de un animal la identidad de las regiones en el eje ántero-posterior. El primer “*cluster*” que se encontró en humanos y roedores, fueron los genes *Hox* (rata)/ *HOX* (humano). Recientemente se ha descrito que el bloqueo de *Hoxa-10* induce un fenotipo infértil debido a un fallo de implantación (1). Los homocigóticos para el *Hoxa-10*  $-/-$  ovulan y producen ovocitos fertilizables, pero los embriones resultantes nunca implantan. Sin embargo, la implantación de los embriones *Hoxa-10*  $-/-$  si sucede en un útero subrogado. Se han identificado diversos defectos moleculares en el endometrio de estos ratones sin *Hoxa-10*. Por ejemplo, la repuesta proliferativa del estroma, secundaria a la acción de los esteroides, es anormal (2). Se ha observado la misma clase de fenotipo infértil en los ratones sin

Hoxa-11 (3). Estos resultados han provocado el desarrollo de investigaciones encaminadas al estudio de la expresión de estos dos genes en el endometrio humano adulto. Interesantemente, ambos se expresan cíclicamente en el epitelio de superficie y en las células del estroma. HOXA-10 predomina en las células del epitelio, mientras que HOXA-11 se expresa mayoritariamente en el estroma (3, 4). La expresión es baja en la fase folicular y fase lútea temprana, pero aumenta progresivamente hasta conseguir un máximo en mitad de la fase lútea y se mantiene hasta la menstruación. El estradiol y la progesterona estimulan la expresión de ambos HOXA-10 y 11.

Los genes homeobox, HOXA-9 y 13, controlan la morfogénesis del útero y de las trompas de Falopio durante la décima semana de gestación (5). Estos genes continúan expresándose en el aparato genital adulto, donde se ha observado que controlan el remodelamiento y la diferenciación del endometrio durante cada ciclo menstrual y el embarazo (Tabla 1). La diana de estos genes HOX no ha sido aún identifica-

sivamente en el epitelio de superficie, mientras que otras están confinadas en las células epiteliales del compartimiento glandular. Se ha observado que su localización en la membrana celular varía durante el ciclo. De tal manera que, por ejemplo,  $\alpha_6\beta_1$  que habitualmente se expresa a lo largo de la membrana basal, se re-localiza en la región ápico-lateral en el momento de la implantación (8). Igualmente,  $\alpha_v\beta_3$  se re-localiza de la región baso-lateral a la región apical en el momento en que el endometrio es receptivo (9).

Así, mas que la síntesis *de novo*, es la distribución a lo largo de la membrana celular la que tiene un significado funcional en la adquisición de la receptividad en el endometrio. Las técnicas de inmunohistoquímica, las cuales han sido extensamente utilizadas para definir el perfil de expresión molecular de las integrinas en el endometrio, no son capaces de diferenciar la localización sub-celular de estas moléculas. Las técnicas de inmunofluorescencia son más adecuadas para la localización molecular de las integrinas de membrana.

**Tabla 1**

*Expresión de los genes Hoxa/HOXA en el aparato genital.*

Especie	Embrión de roedor (J15)	Ratón adulto	Mujer adulta
Trompas	HOXA 9, 10, 11, 13	9	9
Útero	HOXA 9, 10, 11, 13	10,11	10, 11
Cérvix	HOXA 9, 10, 11, 13	11, 13	11, 13
Vagina	HOXA 9, 10, 11, 13	13	13

Adaptado de Taylor, 1997 (5).

da; sin embargo, las regiones promotoras de los genes de algunas moléculas de adhesión incluyen secuencias con capacidad de unión a los dominios homeodominios (6).

## 2/ Moléculas de adhesión y de comunicación célula-a-célula.

*a/ Las integrinas.* Recientemente, se ha publicado una extensa descripción de la expresión de las integrinas en las células epiteliales del endometrio humano (7). Hasta el momento, se han identificado más de 20 heterodímeros, y a las integrinas se les han atribuido papeles diferentes en casi todos los puntos clave de la reproducción, desde la fertilización al nacimiento. En el endometrio, algunas integrinas son constitutivamente expresadas, mientras que otras son reguladas por la acción de los esteroides y varían durante el ciclo menstrual. Algunas moléculas se expresan exclu-

*b/ Las caderinas.* Pertenecen a una amplia superfamilia de moléculas glicoproteicas de adhesión que aseguran la adhesión célula-a-célula por un mecanismo dependiente del calcio. De este grupo de moléculas, la E-caderina es una de las mejor caracterizadas. Esta molécula es la responsable del mantenimiento de la polaridad celular en las células del epitelio, y su dominio intracelular ha mostrado la capacidad de unir moléculas del citoesqueleto, entre las que se encuentra la  $\beta$ -catenina. La expresión de la E-caderina coincide con los estados de diferenciación de las células epiteliales: la transformación maligna se caracteriza por una pérdida de expresión de la E-caderina. Resulta interesante que la E-caderina se expresa en la superficie y en el compartimiento glandular de las células epiteliales del endometrio humano, y su nivel de expresión no se modifica durante el ciclo menstrual (10). De nuevo, tenemos otro ejemplo en el que más que los niveles absolutos de expresión, lo realmente

crítico es la distribución en la membrana y la estabilidad de los complejos caderina-catenina, que son afectados por los esteroides ováricos (11, 12). Sin embargo, esta afirmación aún requiere la confirmación con técnicas de inmuno-fluorescencia en endometrio humano normal.

*c/ Las conexinas.* Los “*gap junctions*” permiten la comunicación directa entre células epiteliales vecinas, permitiendo la transferencia de pequeñas moléculas e iones de una célula a otra. Cada unión está constituido por la asociación de 12 moléculas de conexinas (Cx), de las cuales 15 han sido identificados hasta ahora. El nivel de expresión de Cx-26 y 43 varían durante el ciclo menstrual (13). Cx-26 está localizada en las células epiteliales, mientras que Cx 43 se expresa exclusivamente en el estroma. Sus niveles de expresión son máximos durante la fase folicular, y decrecen progresivamente bajo la influencia de la progesterona, hasta ser indetectables en el momento de máxima receptividad endometrial (14). La administración de la RU486 induce la reaparición de Cx-26 y 43 en el endometrio de la rata y el conejo (15). De hecho, la desaparición Cx-26 en las células epiteliales podría ser un marcador óptimo de la adquisición del fenotipo de endometrio receptivo.

### **3/ La historia de la trofinina, tastina, y bistina.**

Estas tres moléculas son uno de los más interesantes y recientes descubrimientos: novedosas por su modo de aislamiento y por los mecanismos moleculares que ilustran. Su aislamiento es el resultado del cribado sistemático de una genoteca de ADN complementario, buscando moléculas con capacidad para conferir un fenotipo de adhesión al endometrio humano y a las células trofoblásticas. La trofinina parece ser una molécula de adhesión, con un largo dominio de membrana expuesto al ambiente extra-celular y un dominio en el citoplasma que contiene lugares de fosforilación (16). La tastina es una molécula completamente intra-celular que interactúa con la trofinina para producir un endometrio con un fenotipo adhesivo a las células endometriales epiteliales. Cuando ambas son transferidas unidas al interior de la célula, un grupo de moléculas de trofinina manifiestan unos lugares multivalentes de adhesión en la superficie de la membrana. Cuando la trofinina es transferida sola, las moléculas se desperdigán por toda la superficie de la membrana. Cuando la tastina es transferida sola, también manifiesta una distribución difusa en el citoplasma. Curiosamente, estas dos moléculas han sido aisladas en el endometrio humano durante un período de tiempo extremadamente breve, entre el día 16º y el

día 17º del ciclo menstrual. Las moléculas de trofinina son entonces detectables en la cavidad uterina y, de este modo, probablemente secretadas, comenzando en el día 20º del ciclo (17). La trofinina es capaz de formar adhesiones homofílicas entre células, puesto que puede funcionar como su propio receptor. Las moléculas de trofinina han sido también aisladas en el sincitiotrofoblasto humano, lo que permite especular sobre un factor potencial de adhesión a la placenta. Poco después, una tercera molécula fue identificada formando un puente molecular entre la trofinina y la tastina. Esta molécula es la homóloga humana del gen *bys* de la *Drosophila*, denominada bistina (18). Este modelo, constituido por una molécula de adhesión de membrana y dos moléculas citoplasmáticas, forman el típico complejo para la comunicación del fenotipo de adhesión dentro-y-fuera. Es exquisitamente regulado durante el ciclo menstrual para formar agrupamientos de lugares de adhesión en la superficie de las células epiteliales y con la capacidad potencial (sitios de fosforilación) de transmitir información al interior de la célula. Este modelo sugiere también que la historia de las integrinas en el endometrio humano, desde que los actores intra-celulares que aún son desconocidos (o desaparecidos), en el momento de la implantación, es aún incompleto.

**4/ Calcitonina.** Un descubrimiento reciente es el papel de la calcitonina como marcador específico de la receptividad del endometrio humano (19). Inicialmente aislada en el endometrio de rata, donde se expresa muy temprano en el proceso de implantación, su expresión en el endometrio humano es máxima entre el día 19º y el día 21º del ciclo menstrual. Es completamente indetectable durante la fase folicular hasta el día 16º del ciclo, y desaparece después del día 25º del ciclo menstrual normal. La expresión de la calcitonina está exclusivamente localizada en el epitelio glandular y controlada estrictamente por la progesterona a través de su receptor. La calcitonina es secretada en la cavidad uterina y puede ser detectada en lavados uterinos entre los días 3º y 5º de gestación en los roedores. Este tipo de estudio no ha sido aún realizado en humanos. El otro aspecto único es que la expresión del gen de la calcitonina ha mostrado ser exactamente similar durante el pseudo-embarazo de rata; de hecho, el control molecular y hormonal de la expresión de calcitonina es exclusivamente materna, independiente del blastocisto, en roedores (20). Finalmente, una corta administración de calcitonina en el medio de cultivo acelera el desarrollo del embrión de roedor, ya que existen grandes cantidades de receptores de calcitonina en la superficie de un em-

brión de 8 células (21). El mismo equipo demostró que la administración de oligonucleótidos anticalcitonina directamente en la cavidad uterina, suprime la transcripción de calcitonina. Ésto podría reducir de un 50% a un 80% el número de zonas de implantación embrionaria (22). Debemos reseñar que estas últimas experiencias no se han realizado con embriones humanos y, de hecho, no podemos extrapolar estos hallazgos al proceso de implantación humana.

**5/ Los receptores de esteroides: RPA, RPB, RE- $\alpha$ , RE- $\beta$ .** La descripción inicial del perfil de los RP en las células epiteliales del endometrio humano no incluyó la expresión diferencial de las dos isoformas identificadas en la actualidad. Este estudio mostró una expresión máxima en la ovulación, con una disminución gradual durante la primera mitad de la fase lútea, hasta ser prácticamente o difícilmente detectable tras el día 20° del ciclo menstrual (23). Debido a que numerosos “genes de la implantación” expresados en el epitelio eran regulados por la progesterona, y que se demostró un nivel máximo de expresión en la mitad de la fase lútea, la ausencia virtual de RP en estas células en este momento fue difícil de comprender. La hipótesis fue que la progesterona estaba actuando de una forma paracrina desde las células del estroma (donde la expresión de los RP fue relativamente constante durante el ciclo) a las del epitelio. Recientemente, se ha mostrado que las dos isoformas se coexpresan en las células epiteliales a niveles altamente variables durante el ciclo, dependiendo del tipo celular. Durante la primera mitad de la fase lútea, la expresión de ambos RPA y RPB disminuye, lo que es particularmente marcado en el epitelio glandular. Este

fenómeno sugiere una heterogeneidad de expresión en el interior de las células glandulares. En la mitad de la fase lútea, los RPB se hacen predominantes en la inmensa mayoría de las células. Este fenómeno coincide con el segundo pico de estradiol. Al final de la fase lútea, la expresión global de los RP es extremadamente baja, pero la determinación posterior de los RPB demuestran que aún son visibles (24). Esta descripción responde numerosos interrogantes sobre los efectos de la progesterona sobre las células epiteliales. Los RPB son, con mucho, los más potentes activadores de la transcripción de las dos isoformas y probablemente responsables para la regulación de la expresión génica. La proporción RPA/RPB en una célula determinada es el determinante de la acción de la progesterona en el endometrio, en una forma dependiente del tipo celular. Otra información interesante es que el epitelio endometrial es un compartimento muy heterogéneo con, probablemente, numerosas y diferentes unidades funcionales.

Ambas isoformas de los RE son expresados en el endometrio humano (25). El RE- $\alpha$  es la isoforma predominante durante todo el ciclo menstrual. El RE- $\beta$  se expresa mayoritariamente en el epitelio glandular y en el momento de la implantación. El significado funcional de este dato no es aún conocido. Sin embargo, el puzzle de la regulación esteroidea se hace cada vez más complejo. Cada célula endometrial puede potencialmente expresar las cuatro isoformas de receptores, en cantidad variable durante el ciclo, interactuando y compartiendo co-activadores/co-represores en el interior de la misma célula (25). El perfil molecular de las células epiteliales durante el ciclo menstrual humano se resume en la Tabla 2.

**Tabla 2**  
*Perfil molecular de las células epiteliales durante el ciclo menstrual humano*

FASE PROLIFERATIVA	14	16	18	19	20	21	22	23	24	26	28
			CALCITONINA								
RP (A+B)			RPB								
			RE $\beta$								
CONNEXINA + 26		CX-26									
NOXA 10 Y 11						NOXA-10 Y 11					
E-CADHERINA											
TROPONINA											
TASTINA											

## DESCRIPCIÓN ANALÍTICA DEL ENDOMETRIO HUMANO

En esta sección, se analizarán las moléculas descritas anteriormente, así como sus potenciales papeles funcionales y repercusiones para la práctica clínica. Plantearemos diversos modelos hipotéticos.

**1/ El modelo embriogénico.** El ejemplo de la familia HOXA sugiere una tentadora hipótesis. Estos genes gobiernan finamente la morfogénesis uterina, determinando la identidad tisular en espacio y función, y su expresión persiste durante la vida adulta. Numerosos autores han comparado los cambios en la morfología epitelial observados durante la adquisición de la receptividad a la transformación mesenquimal del epitelio descritos durante la embriogénesis (26). La regulación genética de estos dos fenómenos podrían ser similares. Los genes HOXA y la E-caderina, son determinantes esenciales de la embriogénesis uterina y del remodelamiento del ciclo menstrual. Cada ciclo menstrual podría ser la repetición de la morfogénesis uterina.

**2/ La polaridad celular, el modelo del fenotipo de adhesión.** Las células epiteliales en el endometrio están típicamente polarizadas en la forma de un epitelio simple: los microvillis localizados en el ápex, perfil cilíndrico con núcleos basales y organelas apicales, “*tight y gap junctions*” distribuidas en la zona ápico-lateral de la membrana, “*adherens junctions*” distribuidas en la zona baso-lateral de la célula, filamentos de actina localizados en las vellosidades y a lo largo de la pared lateral caracteriza el estado diferenciado/polarizado de la célula. La adquisición del fenotipo adhesivo coincide con la aparición de los pínopodos, y la morfología y polaridad de las células cambia dramáticamente. Las células epiteliales pierden su perfil habitual, tornándose circulares, las “*tight junctions*” desaparecen, los complejos moleculares formando las “*adherens junctions*” (E-cadherin/ $\beta$ -catenin) están disociados, y los filamentos de actina se distribuyen difusamente en la célula. Estas modificaciones morfológicas y celulares se asemejan a los cambios observados en las transformaciones malignas de las células epiteliales. De la misma manera que los genes determinan la transformación maligna de las células epiteliales, también podrían ser esenciales para la adquisición de la receptividad endometrial. El gen de la apoptosis Bcl-2, por ejemplo, se expresa de forma cíclica en el endometrio humano, sugiriendo una regulación hormonal y un papel potencial, no solamente en la tumorigénesis, sino también en la remodelación del endometrio secretor (27).

**3/ Los marcadores secretados.** De los marcadores descritos previamente, dos son secretados en la cavidad uterina tras su aparición en la célula. La calcitonina es detectable tras el día 19° en las células epiteliales glandulares, cuando es segregada en la cavidad, como ha sido cuantificada en el lavado de la cavidad uterina de roedores (20). Debido a que este marcador se expresa casi al inicio del período de receptividad endometrial, y porque su importancia funcional ha sido claramente demostrada durante el proceso de implantación, su cuantificación en la cavidad podría constituir una herramienta útil y no invasiva para la determinación del intervalo de óptima receptividad (22). Sin embargo, la calcitonina puede ya determinarse en las secreciones uterinas antes de la implantación y el pico de su concentración, incluso correspondiéndose con el momento de máxima receptividad endometrial, podría ser muy difícil de definir. La trofinina es secretada muy brevemente en la cavidad uterina humana, comenzando el día 20° (17). Curiosamente, no se ha determinado que la trofinina esté presente en la cavidad antes de este momento, y su detección, incluso a niveles muy bajos, podría ser otro método de determinación de la ventana de receptividad endometrial.

En otras palabras, el marcador clínico ideal debería ser una molécula ubicua que se expresase en una amplio grupo de pacientes, secretada *de novo* en la cavidad uterina, permitiendo una determinación segura en las secreciones uterinas. Esta determinación debería ser sensible y reproducible, facilitando, de acuerdo a los resultados biológicos, una modificación inmediata de la actitud clínica. Finalmente, este marcador debe ser no invasivo, permitiendo una transferencia embrionaria inmediata y efectiva, sin modificar la arquitectura endometrial.

**4/ La ventana de implantación y su manipulación.** La receptividad endometrial clásicamente se corresponde a la denominada “ventana de implantación”. Este concepto es una interpretación de la extrapolación directa de un modelo diseñado en roedores (28), y su verificación jamás ha sido formalmente demostrada en humanos. La duración de este putativo modelo no ha sido claramente definido, pero parece durar de 2 a 7 días, dependiendo de los autores (29). Se cree que la existencia de la ventana está gobernada por una panoplia de genes esenciales para establecer un complejo diálogo entre el blastocisto y el endometrio (30). Nosotros debemos admitir, sin embargo, que la mayoría de estos datos son puramente descriptivos y que el significado funcional de este modelo, en humanos, es altamente especulativo.

La aparición de los pinópodos, alrededor del día 20° del ciclo menstrual en humanos, ha sido propuesto como un marcador que indica la apertura de la “ventana de implantación”. Sabemos que esta dramática transformación morfológica del epitelio de superficie de las membranas apicales tiene una vida breve, que no excede las 48 horas en el ciclo humano, presentando un desarrollo completo durante sólo 24 horas (31). Su aparición está bajo el estricto control de la progesterona. Se ha descrito una variación de 1 a 3 días en el tiempo de aparición de los pinópodos en el ciclo humano normal (31). La Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) puede inducir, incluso, una mayor variabilidad inter-individual en la formación de los pinópodos, del día 20° al día 24° del tratamiento con progesterona. Cuando la THS se asocia con un “down-regulation” con agonistas de la GnRH, esta variación es de sólo 3 días. Durante la estimulación de un ciclo de fertilización *in vitro* (FIV), los pinópodos aparecen entre los días 18° y 20°, dependiendo de la paciente (32). Si los pinópodos son marcadores de la receptividad endometrial, el tiempo durante el cual un embrión puede implantar es muy corto (no más que 48 horas); si ellos sólo marcan cuando se abre la ventana de implantación, entonces esta ventana es altamente variable (al menos 3 días) de una paciente a otra. El modelo de TRA elegantemente sugiere que tras la estimulación ovárica o la administración de THS, la implantación ocurre antes del día 17° o después del día 19° (33). Hablando estrictamente, la existencia de la ventana de implantación en humanos nunca ha sido demostrada. En este contexto, la frase de Tabibzadeh es sumamente irónica cuando afirma que: “De acuerdo con los datos actuales, nosotros podemos concluir que la ventana de implantación se

abre varios días después de la ovulación, y se cierra varios días antes de la menstruación” (29).

### ¿EXISTEN ESTRATEGIAS CLÍNICAS QUE PERMITAN MEJORAR LA RECEPTIVIDAD ENDOMETRIAL?

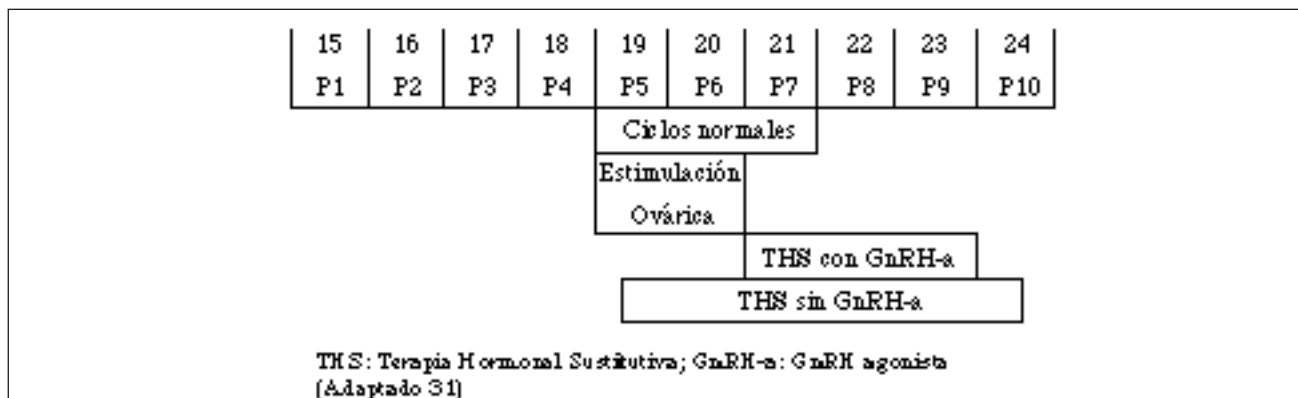
En este apartado enumeraremos algunas de las posibles estrategias clínicas que tienen como objetivo aumentar la receptividad endometrial durante las TRA.

**1/ Individualización de la transferencia embrionaria.** Para los clínicos, el largo catálogo de moléculas presentes en el endometrio humano, en el momento de la implantación, podrían dar respuesta al interrogante del endometrio como factor limitante para conseguir tasas más elevadas de gestación. El momento de óptima receptividad endometrial ha demostrado ser extremadamente variable de una mujer a otra. La estrategia más obvia podría ser la determinación para cada paciente del momento en el que se abre su “ventana de implantación”. Esto se ha realizado, determinando la histología endometrial o la morfología por microscopía electrónica, durante el ciclo de prueba de una receptora bajo THS (30). Lo ideal sería la determinación de un marcador bioquímico, obtenido de forma no-invasiva, que permitiese cuantificar la receptividad endometrial en la cavidad uterina, como ya hemos sugerido previamente.

Si el embrión es transferido en el momento de máxima receptividad endometrial, podemos empezar a soñar en la transferencia de un único blastocisto durante un ciclo natural.

**Tabla 3**

*Formación de pinópodos en la superficie del epitelio de superficie: variaciones según sea el ciclo normal o estimulado*



**3/ Transferencia de blastocisto.** Es una alternativa prometedora para incrementar las tasas de implantación tras la TRA. Esta estrategia promueve la auto-selección del embrión de mejor calidad. También permitiría una mejor sincronización entre el embrión y el endometrio. De esta forma, el embrión es transferido en un ambiente más adecuado para su estadio de desarrollo (34). El principal obstáculo a la transferencia de blastocisto son los sistemas de cultivo, ya que requieren unos medios altamente sofisticados o de varias estrategias de cocultivo con células de diferentes orígenes. A primera vista, esta estrategia tiene el objetivo de mejorar el proceso de implantación exclusivamente desde el lado embrionario: transfiriendo el embrión más óptimo, teóricamente aumentaremos su capacidad para transformar la línea endometrial. El endometrio, en tal caso, sería un actor flexible y relativamente pasivo del diálogo embrión-endometrio.

**4/ Estimulación Ovárica Mínima.** En la última década, los protocolos de estimulación ovárica se han ido convirtiendo en estrategias cada vez más agresivas, con la idea de obtener tantos ovocitos como sea posible, y aumentar las tasas de gestación. Algunos autores han sugerido, con diversos modelos clínicos, que los altos niveles séricos obtenidos con la hiperestimulación ovárica controlada tienen una acción nociva sobre la receptividad endometrial (35); sin embargo, este efecto deletéreo de las elevadas concentraciones de estradiol sérico sobre el endometrio no ha sido demostrado. Probablemente las ventajas de la estimulación ovárica mínima no sólo sean evitar los teóricos efectos nocivos de las drogas que se emplean en TRA, sino evitar los efectos colaterales de estas técnicas, como es el caso del Síndrome de Hiperestimulación Ovárica y las gestaciones múltiples. Por otro lado, la introducción clínica de los antagonistas de la GnRH en los protocolos habituales de estimulación ovárica proporciona una oportunidad novedosa de individualizar los tratamientos de FIV para cada paciente (36).

## CONCLUSIONES

En el escenario de la implantación, los papeles respectivos de endometrio y el embrión aún son controvertidos. Si alguien cree que la embriogénesis realmente se inicia con la oogénesis, y que el endometrio es un actor plástico y relativamente pasivo, entonces nuestros esfuerzos deben enfocarse en la mejora del proceso de foliculogénesis. Sin embargo, los huma-

nos y los primates son las únicas especies en las que el endometrio está preparado para la implantación en cada ciclo, tanto si ha existido fertilización como si no. Es posible que el papel específico del endometrio se subestime en los humanos. Las investigaciones más importantes en endometrio han sido realizadas en animales (especialmente en roedores), y han sido extrapolados directamente a los humanos. Esta extrapolación es una aproximación superficial, y la implantación en humanos debería ser reorientada desde un punto de vista clínico. Las investigaciones en implantación representa un espacio paradigmático para un productivo diálogo entre la orilla de las ciencias básicas y clínicas de la fisiología endometrial. Esta es la única estrategia que parece tener sentido si queremos desentrañar los complejos mecanismos moleculares de la implantación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Benson GV, Lim H, Paria BC, Satokata I, Dey SK, Mass RL.:** Mechanisms of reduced fertility in Hoxa-10 mutant mice: uterine homeosis and loss of maternal Hoxa-10 expression. *Development* 1996; 122: 2687-96.
2. **Lim H, Ma L, Ma W-g, Maas RL, Dey SK.:** Hoxa-10 regulates uterine stromal cell responsiveness to progesterone during implantation and decidualization in the mouse. *Mol Endocrinol* 1999; 13:1005-16.
3. **Taylor HS, Igarashi P, Olive DL, Arici A.:** Sex steroids mediate HOXA11 expression in the human peri-implantation endometrium. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84:1129-35.
4. **Taylor HS, Arici A, Olive D, Igarashi P.:** HOXA10 is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human endometrium. *Journal of Clinical Investigation* 1998; 101:1379-84.
5. **Taylor HS, Heuvel GBV, Igarashi P.:** A conserved Hox axis in the mouse and human female reproductive system: late establishment and persistent adult expression of the Hoxa cluster genes. *Biol Reprod* 1997; 57:1338-45.
6. **Goomer RS, Holst BD, Wood IC, Jones FS, Edelman GM.:** Regulation in vitro of L-CAM enhancer by homeobox genes HoxD9 and HNF-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1994; 91:7985-9.
7. **Lessey BA, Damjanovich L, Coutifaris C.:** Integrin adhesion molecules in the human endometrium. Correlation with the normal and abnormal menstrual cycle. *Journal of Clinical Investigation* 1992; 90:188-95.
8. **Albers A, Thie M, Hohn H-P.:** Differential expression and localization of integrins and CD44 in the membra-

- ne domains of human uterin cells during the menstrual cycle. *Acta Anat* 1995; 153:12-9.
9. **Sulz L, Valenzuela JP, Salvatierra AM, Ortiz ME, Croxatto HB.:** The expression of alpha-v and beta-3 integrin subunits in the normal human Fallopian tube epithelium suggests the occurence of a tubal implantation window. *Hum Reprod* 1998; 13:2916-20.
  10. **Linden PJQvd, Goeij AFPMd, Dunselman GAJ, Erkens HWH, Evers JLH.:** Expression of cadherins and integrins in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Fertil Steril* 1995; 63:1210-6.
  11. **Fujimoto J, Ichigo S, Hori M, Morishita S, Tamaya T.:** Progestins and danazol effect on cell-to-cell adhesion, and E-cadherin and alpha- and beta-catenin mRNA expressions. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1996; 57:275-82.
  12. **Thie M, Fuchs P, Butz S, et al.:** Adhesiveness of the apical surface of the uterine epithelial cells: the role of the junctional complex integrity. *European Journal of Cell Biology* 1996; 70:221-32.
  13. **Grummer R, Chwalisz K, Mulholland J, Traub O, Winterhager E.:** Regulation of connexin26 and connexin43 in rat endometrium by ovarian steroid hormones. *Biol Reprod* 1994; 51:1109-16.
  14. **Grummer R, Winterhager E.:** Regulation of gap junction connexins in the endometrium during early pregnancy. *Cell Tissue Research* 1998; 293:189-194.
  15. **Roblero LS, Croxatto HB.:** Effect of RU486 on development and implantation of rat embryos. *Mol Reprod Dev* 1991; 29:342-46.
  16. **Fukuda MN, Sato T, Nakayama J, et al.:** Trophinin and tastin, a novel cell adhesion molecule complex with potential involvement in embryo implantation. *Genes & Development* 1995; 9:1199-1210.
  17. **Suzuki N, Nakayama J, Shih I-M, Aoki D, Nozawa S, Fukuda MN.:** Expression of trophinin, tastin, and bystin by trophoblast and endometrial cells in human placenta. *Biol Reprod* 1999; 60:621-27.
  18. **Suzuki N, Zara J, Sato T, et al.:** A cytoplasmic protein, bystin, interacts with trophinin, tastin, and cyto-keratin and may be involved in trophinin-mediated cell adhesion between trophoblast and endometrial epithelial cells. *Proceedings of the National Academy of Science* 1998; 95:5027-32.
  19. **Kumar S, Zhu L-J, polihronis M, et al.:** Progesterone induces calcitonin gene expression in human endometrium within the putative window of implantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4443-50.
  20. **Zhu L-J, Cullinan-Bove K, Polihronis M, Bagchi MK, Bagchi IC.:** Calcitonin is a progesterone-regulated marker that forecasts the receptive state of endometrium during implantation. *Endocrinology* 1998; 139:3923-34.
  21. **Wang J, Rout UK, Bagchi IC, Armant DR.:** Expression of calcitonin receptors in mouse preimplantation embryos and their function in the regulation of the blastocyst differentiation by calcitonin. *Development* 1998; 125:4293-302.
  22. **Zhu L-J, Bagchi MK, Bagchi IC.:** Attenuation of calcitonin gene expression in pregnant rat uterus leads to a block in embryonic implantation. *Endocrinology* 1998; 139:330-9.
  23. **Garcia E, Bouchard P, Brux JD, Berdah J, Frydman R, Schaison G.:** Use of immunohistochemistry of progesterone and estrogen receptors for endometrial dating. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:80-7.
  24. **Mote PA, Balleine RL, McGowan EM, Clarke CL.:** Colocalization of progesterone receptors A and B by dual immunofluorescent histochemistry in human endometrium during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2963-71.
  25. **Matsuzaki S, Fukaya T, Suzuki T, Murakami T, Sasano H, Yajima A.:** Oestrogen receptor alpha and beta mRNA expression in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod* 1999; 5:559-64.
  26. **Denker H-W.:** Implantation: a cell biological paradox. *The Journal of Experimental Zoology* 1993; 266:541-58.
  27. **Gompel A, Sabourin J, Martin A, et al.:** Bcl-2 expression in normal endometrium during the menstrual cycle. *American Journal of Pathology* 1994; 144:1195-1202.
  28. **Psychoyos A.:** Hormonal control of ovoimplantation. *Vitam Horm* 1973; 31:201-56.
  29. **Tabibzadeh S.:** Implantation: from basics to the clinic. *Annals of the New York Academy of Medicine* 1997; 828:131-6.
  30. **Simon C, Moreno C, Pellicer A.:** The implantation process: lessons from ART. In: Shoham Z, Howles CM, Jacobs HS, eds. *Female Infertility Therapy: Current Practice*. Malden: Martin Dunitz, 1999 :394-406.
  31. **Nikas G, Psychoyos A.:** Uterine pinopodes in peri-implantation human endometrium: clinical relevance. *Annals of the New York Academy of Science* 1997; 816:129-42.
  32. **Devlioglu OH, Hsiu J-G, Nikas G, Toner J, Oehninger S, Howard W. Jones J.:** Endometrial estrogen and progesterone receptor and pinopode expression in stimulated cycles of oocyte donors. *Fertil Steril* 1999; 71:1040-7.
  33. **Navot D, Scott RT, Droesch K, Veeck LL, Liu H-C, Rosenwaks Z.:** The window of embryo transfer and the efficiency of human conception in vitro. *Fertil Steril* 1991; 55:114-8.
  34. **Gardner DK.:** Improving embryo culture and enhan-

cing pregnancy rate. In: Shoham Z, Howles CM, Jacobs HS, eds. Female Infertility Therapy: Current Practice. Malden: Martin Dunitz, 1999: 283-299.

35. **Simon C, Cano F, Valbuena D, Remohi J, Pellicer A.:** Clinical evidence for a detrimental effect on uteri-

ne receptivity of high serum estradiol levels in high and normal responder patients. Hum Reprod 1995; 10.

36. **Fauser BC, Devroey P, Yen SS, et al.:** Minimal ovarian stimulation for IVF: appraisal of potential benefits and drawbacks. Hum Reprod 1999; 14:2681-2686.