

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığında hücre adezyon moleküllerinin rolü

The role of cell adhesion molecules in recurrent implantation failure

Rasim Hamutoğlu , Berna Özdenoğlu Kutlu , Tuğba Dağdeviren , Hüseyin Eray Bulut 

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Öz

Endometrium insan vücudundaki en dinamik ve en büyüleyici dokulardan biridir. Tek amacı, menstrual döngüde nispeten kısa bir zaman aralığında "implantasyon penceresi" bir embriyonun implantasyonunu sağlamaktır. Blastosist implantasyonu ve gebeliğin başarılı bir şekilde gerçekleşmesi, embriyo ve maternal çevre arasında hassas etkileşimler gerektirir. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (RIF), *in vitro* fertilizasyon (IVF) tedavi sikluslarını takiben iyi kalitedeki embriyoların implantasyonları başarısız olduklarında belirlenir. İmplantasyon başarısızlığı, maternal faktörler veya embriyonik nedenlerle ilişkilidir. Bu karmaşık süreçte endometrial integrinler, hücre dışı matriks molekülleri ve adezyon molekülleri gibi birçok moleküler faktör rol oynamaktadır. Hücre yüzeyinde bulunan hücre adezyon molekülleri, hücrelerin birbirlerine ve ekstraselüler matrikse bağlanmasını sağlayan protein molekülleridir. Üreme fizyolojisinde çeşitli aşamalarda hücre adezyon moleküllerinin rolü olduğu saptanmıştır. Son yıllarda, implantasyonun endometrial integrin ve selektinleri içeren tüm adezyon molekülleri yardımıyla başladığı kabul edilmektedir. $\alpha\beta3$ integrini, L-selektin ve E-kadherinin tek başına veya birlikte endometrial ekspresyonundaki azalma, tekrarlayan implantasyon başarısızlığına katkıda bulunabilir ve bu moleküller infertilitenin potansiyel moleküler belirteçleri olarak değerlendirilebilir. İmplantasyonda oldukça kapsamlı rolleri olan hücre adezyon moleküllerinin biyolojik ve patolojik durumlarda daha detaylı araştırılması gerekmektedir. Bu derlemede, uterus epitelinin plazma membranında oluşan morfolojik değişiklikleri ve implantasyon sırasında erken embriyo ile endometrium arasındaki iletişimi kontrol eden moleküler mekanizmalar konusundaki güncel bilgilerimizi gözden geçirmeyi amaçlıyoruz.

Anahtar sözcükler: Hücre adezyon molekülleri; endometrium; implantasyon; tekrarlayan implantasyon başarısızlığı.

ABSTRACT

The endometrium is one of the most dynamic and fascinating tissues in the human body. Its sole purpose is to enable implantation of an embryo during a relatively short time period 'the implantation window' in the menstrual cycle. Blastocyst implantation and successful establishment of pregnancy require delicate interactions between the embryo and the maternal environment. Recurrent implantation failure (RIF) is determined when embryos of good quality fail to implant following several *in vitro* fertilization (IVF) treatment cycles. Implantation failure is related to either maternal factors or embryonic causes. A multitude of molecular factors have been implicated in this complex process, including endometrial integrins, extracellular matrix molecules and adhesion molecules. Cellular adhesion molecules found on the surface of cells are protein molecules which provide cell-cell and cell-extracellular matrix interaction. Cellular adhesion molecules have been identified in virtually all tissues associated with reproductive physiology. In recent years, it is accepted that implantation begins with the help of all adhesion molecules including epithelium integrins and selectins. Reduced in endometrial expression of $\alpha\beta3$ integrin, L-selectin and E-kadherin alone or together may contribute to recurrent implantation failure and these molecules could account as the potential molecular markers of infertility. Cell adhesion molecules, which have a very extensive role in implantation, need to be investigated in more detail in biological and pathological situations. In this review, we aim to provide an overview of our current understanding of the morphological changes which occur to the plasma membrane of the uterine endothelium, and the molecular mechanisms that control communication between the early embryo and the endometrium during implantation.

Keywords: Cell adhesion molecules; endometrium; implantation; recurrent implantation failure.

İmplantasyon süreci, implantasyon potansiyeline sahip olması gereken 'sağlıklı bir embriyo' ile implantasyonu mümkün kılacak bir 'reseptif endometrium' olmak üzere iki ana bileşen içer-

mektedir. Başarılı bir implantasyon ve ardından normal plasantasyon için embriyo ile endometrium arasındaki "çapraz etkileşim" in nihayetinde embriyoların apozisyon, adezyon ve invazyonuna

Geliş tarihi: 13 Şubat 2018 **Kabul tarihi:** 16 Mart 2018

İletişim adresi: Dr. Rasim Hamutoğlu, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, 58140 Sivas, Türkiye.
Tel: 0505 - 554 55 03 e-posta: rasim.hamutoglu@gmail.com

yol açması zorunludur. Bu olaylar embriyonun yanı sıra endometriumdan kaynaklanan ve maternal immünolojik sistemi de içeren birçok süreci bir arada içermektedir.^[1-3] Apozisyon esnasında uterus yüzey epitelinin apikalinde uterodom (veya pinopod) olarak adlandırılan çok sayıda küçük çıkıntılar gelişir ve daha sonra apikal sitotrofoblast üzerinde yüzey mikrovilliler aracılığıyla blastosist ile inter-digitasyonlar oluşur.^[4,5] Embriyo endometriumu yerleştikten sonra, uterin epitel ile daha kararlı yapışma sağlamak için bir dizi etkileşim gerçekleşir. Luminal epitel ile blastosist tutunması başarılı implantasyon için gerekli olan endometrial stromanın desidualizasyonu ile örtülür. Adezyon tamamlandıktan sonra trofoblast; sinsityotrofoblast ve sitotrofoblasta farklılaşır. Embriyonun endometrial tarafında yer alan iç hücre kitlesi, uterin epitel ve altta yatan bazal membran yoluyla sinsityotrofoblasta nüfuz eder. Sonunda, iç hücre kitlesi endometrial stromayı maternal damarlarla etkileşime girmek için invaze eder.^[6,7]

Gelişmekte olan embriyoda, olgunlaşmanın, maternal hormonal değişikliklerin ve bağışıklık tepkilerinin senkronize edilmesini gerektiren karmaşık bir süreç bulunmaktadır.^[8] İnsan endometriumu, her menstrual döngüde proliferatif ve sekretuar değişimlerin kompleks bir dizilimine girerek “implantasyon penceresi” olarak bilinen kısa bir reseptif (alıcı) dönem sergiler.^[9] İmplantasyon penceresi boyunca endometrial reseptiviteye neden olan endometrial gelişme, çok sayıda faktörün detaylı bir işbirliğini gerektirir.^[11] Reseptif hale gelebilmek için luminal ve glandular epitel, özellikle sekretuar kapasite ve adezyon moleküllü ekspresyonuna göre önemli değişiklikler geçirmektedir,^[10] bu durum blastosist trofoektodermi ve uterin luminal epitel olan iki epitel yüzeyin yapışmasını kolaylaştırır. Endometrial reseptivite hakkındaki bilgiler sınırlı olmasına karşın, kadın infertilitesinin tedavisinde önemli ilerlemeler sağlayabilir.

Daha önce de belirtildiği gibi, “implantasyon penceresi”, maternal bağışıklık sistemi, endometrium ve embriyo kaynaklı yoğun biyolojik aktiviteyle ilişkili endometriumun morfolojik ve histolojik değişiklikleri ile karakterizedir. Peri-implantasyon periyodu sırasında endometrium ve gelişmekte olan embriyo arasındaki çapraz-etkileşim; integrinler, selektinler, immünglobülinler ve kadherinler gibi hücre adezyon moleküllerinin yanı sıra metalloproteinler, büyüme faktörleri, prostaglandinler, sitokinler (IL1, IL6 ve kendi ürünü olan LIF) ve

hCG gibi hormonlar da dahil olmak üzere birçok biyolojik belirteç apozisyon, adezyon ve invazyon sürecini destekleyen birçok madde tarafından yönlendirilmektedir,^[1,8,11] bu da bir blastosistin alınmasını ve implantasyonun gerçekleşmesini sağlar. Bu sinyallerin geniş bir dizisi göz önüne alındığında, burada dikkat edilmesi gereken nokta, implantasyon alanından salınan maddeler ve özellikle de trofoblastın farklılaşmasında ve invazyonun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayacak olan hücre adezyon molekülleridir.

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

Açıklanamayan infertilite, Amerikan Üreme Sağlığı Kurumu Uygulama Komitesi (ASRM) tarafından “bir çiftin en az 12 ay süreyle gebe kalamaması, standart kısırlık değerlendirmesinin başarısız olması” olarak tanımlanmıştır.^[12] Açıklanamayan infertilitenin yaygınlığı yaklaşık olarak %15 ilâ %30 arasında olduğu tahmin edilmektedir.^[12] Açıklanamayan infertiliteden sorumlu olabilecek çeşitli potansiyel faktörler vardır ve implantasyon kusurları bu faktörlerden biridir. Başarılı bir implantasyon işlemi için gelişmekte olan embriyo ve reseptif endometrium arasındaki hassas etkileşim gereklidir. Bu hassas etkileşim, embriyonik ve maternal dokular arasında uyumlu bir diyalog gerektirir.^[13]

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (RIF), yeterli miktarda embriyo transferi sonrasında klinik bir gebelik elde etmek için tekrarlanmış başarısızlık olarak tanımlanmaktadır.^[14] Araştırmacılar arasında RIF için fikir birliği bulunmamasına rağmen, Polanski ve ark.^[15] RIF’yi, iki ardışık *in vitro* fertilizasyon (IVF) döngüsü, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) veya dondurulmuş embriyo transfer döngüleri sonrasında embriyonun uterus duvarına implante edilememesi olarak tanımlamayı önermiştir.

Bununla birlikte, başarısız döngü sayısını veya bu IVF denemelerinde aktarılan toplam embriyo sayısını tanımlayan resmi bir kriter bulunmamaktadır. Buna göre, IVF uygulayan farklı merkezler RIF için farklı tanımlar kullanabilir.^[16]

Anormal uterus anatomisi, non-reseptif endometrium ve annenin tıbbi durumu (trombofili ve anormal immünolojik yanıt vb.) gibi konak ortamdan kaynaklanan sorunlar, embriyo ile

endometrium arasındaki çapraz-etkileşimi olumsuz şekilde etkilemektedir, bu da başarılı bir implantasyon için çok önemlidir.^[1-3,17]

Embriyoların %25'i IVF'yi takiben başarılı bir şekilde implante olurken, insanlarda implantasyon başarısızlığı oranını doğru bir şekilde belirlemek mümkün değildir, çünkü pre-implantasyon dönemi değerlendirmek için yeni tekrarlanabilir yöntemler geliştirilmelidir.^[11,18,19]

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığının, endometrial reseptivite ile ilgili moleküler ve hücre biyolojik belirteçlerdeki bozukluklardan kaynaklandığı ileri sürülmüştür.^[20] Bu bağlamda, $\beta 3$ integrin, $\alpha v\beta 3$, E-kadherin, L-selektin gibi hücre adezyon moleküllerinin yanı sıra Musinler, Galektin-7 ve trofonin gibi moleküller potansiyel endometrial reseptör belirteçleri olarak önerilmiştir.

HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Canlılarda hücre birlikteliğini gerçekleştiren özelleşmiş yapıştırıcı moleküller 'Hücre Adezyon Molekülleri' olarak bilinirler. Bu moleküller hücrelerin yüzey kısımlarında yapısal olarak yer alırlar ve bazı uyarılar ile hücre-matriks ve hücre-hücre etkileşiminde rol alırlar.^[21,22] Organizmalarda büyüme, çoğalma, farklılaşma ve göç gibi hücresel olayların kontrolünü sağlayarak hücrelerarası bağlantılar oluştururlar.^[23] Adezyon molekülleri hücre içerisinde granüler halde depo edilirler ya da o moleküle ihtiyaç duyulduğu anda hızlıca hücre membranında yer alırlar ya da yeniden hücreler tarafından sentezlenirler. Hücre adezyon moleküllerinin birçok görevi vardır; kanser gelişmesi, embriyonal gelişim, morfogenez, endotel hasarında ve enflamasyon bunlardan bazılarıdır.^[24,25] Bu fonksiyonların yanı sıra yara iyileşmesi, kollajen doku hastalıkları, tümör büyümesi gibi birçok olayda da görevlidirler.^[26,27] Hücreler arası yapışma bazen aynı türde iki hücre arasında gerçekleşirken (homofilik), bazen farklı iki hücre arasında da (heterofilik) olaylanabilir. Bu ise ekstraselüler bir bağlayıcı tarafından gerçekleştirilir.^[28]

ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Adezyon molekülleri yapısal ve fonksiyonel özelliklerine göre sınıflandırılır. Bu sınıflandırmaya göre dört büyük adezyon molekülü ailesi vardır.^[22,29,30]

- İntegrinler
- Selektinler
- Kadherinler
- İmmünoglobülinler

İntegrinler

İntegrin ailesi kalsiyum-bağımlı hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşiminden sorumlu heterodimerik bir yüzey membran proteindir. Ekstraselüler ve intraselüler matriksler arasında integrasyondan sorumlu bu proteinlerin tümör ilişkili özellikleri de bildirilmiştir.^[31] İntegrinler alfa (α) ve beta (β) olmak üzere iki heterodimerik alt gruba ayrılırlar. Bunlardan 14 tane alfa ve 8 tane beta zinciri farklı kombinasyonlar göstererek toplamda 20 adet integrini oluşturmaktadır.

- *Beta-1 integrinler:* Bu grubun en geniş üyeleridir. Lenfosit yüzeyinde aktivasyona bağlı olarak iki ya da dört hafta gibi bir sürede ortaya çıktıklarından bunlara 'Very Late Activation Antigen' (VLA) adı verilir. Bu grup proteinler ekstraselüler matriks proteinlerine bağlanarak yara iyileşmesinde önemli rol alırlar. T lenfositlerin göçünde ekstraselüler matrikse tutunarak reseptör görevi üstlenirler. Beta-1 grup üyelerinden sadece VLA-4, immunoglobulin süper ailesinden VCAM-1'e bağlanır.^[32]
- *Beta-2 integrinler:* Lökositlerin adezyonundan sorumludur. Lökosit hücrelerinin endotele ya da diğer immün hücrelere bağlanmasını gerçekleştirir. Üç heterodimerik alt gruba sahiptir. Bunlar; LFA-1 (lymphocyte function associated molecule-1), Mac-1 ve p150/95'dir.^[25,33] Bu grup integrinlerin immunoglobulin süper ailesinden ICAM molekülleriyle bağlantı kurarak T lenfositlerin hedef hücreleri öldürmesine yardımcı olurlar.^[32,34]
- *Beta-3 integrinler (sitoadezinler):* Bu grup integrinler inflamasyon meydana gelen bölgelerde, vasküler hasarın olduğu alanlarda nötrofillerle trombositlerin birlikte hareket etmesini sağlar. Beta-3 integrinlerin glikoprotein 26/3a kompleksi içeren grupları trombosit ve megakaryositlerde bulunurken, mezenşim hücrelerinde ise vitronektin reseptörü içeren integrinler yer alır.^[25,33]

Selektinler

Selektin grubu ailesi içerdiği hücre çeşidine göre üçe ayrılır; L-selektin (lökosit), P-selektin (trombosit) ve E-selektin (endotelyal). Endotel hücrelerinde ve lökositlerde yüzey bölgesinde yer alan transmembran glikoproteinleridir. Selektin grubu diğer adezyon moleküllerinden farklı olarak karbonhidratlara da bağlanabilirler.^[34-36] Lökositlerin erken dönemlerinde enflamasyon bölgesinde lökositlerin damara yapışma ve geçişten önce yavaşlayarak yuvarlanma hareketinden sorumludur.^[22,37]

- **L-SELEKTİN (CD62L):** Selektin ailesinin ilk tanımlanmış grubudur. Yapısal olarak lökositlerde bulunarak endotel hücresinde kendi ligandı ile etkileşirler.^[35] Bu hücreler kemik iliğinden, protimosit natural T ve B hücrelerinin bir alt grubu olan granülositler ve monositler üzerinden eksprese edilirler.^[35]
- **P-SELEKTİN (CD62P):** Trombositler ve endotel hücreleri üzerinde bulunurlar. E-selektinlerle birlikte lökositlerin endotel üzerinde tutunmalarını sağlarlar.^[25] En büyük selektin grubudur. P-selektin hücrelerinin sentezi bittikten sonra endotel hücrelerinin Weibel-Pallade cisimciklerinde ve trombosit hücrelerinin alfa gruplarında depolanırlar.^[38] Lökositler, trombositler ve endotel hücreleri arasında adezyonu gerçekleştirirler. Monositler, bellek T hücrelerinin bir alt grupları, nötrofiller ve meme ve kolon kaynaklı farklı karsinomlar P-selektini bağlayan ligandlar tarafından eksprese edilirler.^[38]
- **E-SELEKTİN (CD62E):** Henüz aktive olmamış endotel hücreleri üzerinde yer almazlar. Kronik enflamasyon bölgelerinde E-selektin eksprese edilebilir.^[39] Esas olarak bu hücrelerin eksprese edilmesi endotoksin, Tümör Nekrozis Faktör (TNF) ya da İnterlökin-1 uyarısı sonucunda gerçekleşir.^[40,41]

Kadherinler

Kadherinler, molekül ağırlıkları ortalama 120.000-140.000 kDa arasında değişkenlik gösteren, yapı ve işlevleri açısından kalsiyuma bağımlı bunun yanı sıra çoğunlukla 110 aminoasitten oluşan transmembran proteinleridir.^[42] Adezyon bölgesi ve kalsiyum bağlayıcı bölgeleri bulunur ve yapısal olarak kalsiyum içerdiklerinden bu

ismi almaktadırlar.^[43] Embriyo içerisinde özgün adezyon moleküllerinin ekspresyonu, hücre göçü ayrıca doku diferansiyasyonu için kadherinler gerekmektedir. Bunun yanı sıra morfogenez ve farklılaşmanın hızını artırıcı yönde de etki gösterebilmektedirler.^[44]

Kadherinlerin yapısına bakıldığında iki bölgeden oluştuğu görülmektedir. Bu bölgeler N ve C terminal bölgeleridir. C terminal bölgesi öteki adezyon moleküllerinden farklı olarak kateninlerle olan ilişkisini sağlayacak özellikte farklılaşmıştır.^[45] Sitoplazmik taraf ise α , β ve γ katenin proteinleri ile ilişkilidir.^[46] Kadherinlerin görevlerini gerçekleştirebilmesi için sitoplazmik proteinlerle ilişki kurmaları gerekmektedir ve bu moleküller hücrelerin birbirlerine bağlantı kurdukları bölgelerde daha fazla bulunabilmektedirler.^[43] Germinal hücrelerde, oositte, testiste ve ejaküle olmuş spermatozoada kadherinler ve kadherinlere eşlik eden moleküller bulunmuştur. Buna bağlı olarak da oosit ve sperm ilişkisinin kadherinler aracılığıyla olabileceği düşünülmüştür.^[47]

Kalsiyum bağımlı hücre-hücre adezyon ilişkisinden sorumlu bir glikoprotein grubu olan kadherinler buldukları doku grubuna göre üç başlık altında toplanmaktadırlar. Bunlar, E- (epithelial), P- (placental) and N- (neural) kadherinler şeklindedir.^[48,49] Sitoplazma içerisinde oldukça az miktarda gösterilebilen bu moleküller plazma membranında buna zıt yönlü olarak fazla miktarda tespit edilebilmiştir.^[50] Morula safhasındaki embriyoda, blastomerler arası ilişkilerin sağlanması ile hücresele bütünlüğün korunması özellikle E-kadherin tarafından gerçekleştirilmektedir.^[44] Kadherinler epitelyal hücrelerde intersellüler birleşkenin meydana gelmesinde etkin bir role sahiptirler. E-kadherin ve E-kadherin-mRNA'sı pre-implantasyon sürecinde endometrium kısmında eksprese olmaktadır.^[51] Menstrual siklus dönemi sürecinde, endometrial stroma üzerinde farklı şekillerde Kadherin-6 ve Kadherin-11 ekspresyonu görülmektedir. Kadherin-11'in mRNA düzeyinin erken gebelik desiduasında maksimum düzeyde olduğu saptanmış ama termde yoğun olmadığı söylenmiştir. Ayrıca placentada ekstrasvillöz sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast tabakalarında Kadherin-11'in eksprese olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra Kadherin-6 ise yoğun şekilde invazif ekstrasvillöz sitotrofoblastlarda predominant kadherinin sub-tipi şeklinde bulunmaktadır. Bunlara bağlı olarak Kadherin-6

ve Kadherin-11'in insan presentası ve endometriumunda formasyon ve organizasyonda etkin rol oynayabileceği belirlenmiştir.^[52]

İmmünoglobulin Süper Ailesi

Molekül çeşitliliği açısından oldukça zengin olan 'İmmünoglobulin Süper Ailesi' immünoglobulinlere benzerlik açısından bu adı almıştır. Etkileşimleri heterofilik ve homofiliktir. Bağlantıları disülfid bağları ile gerçekleştirilmektedir. Yapısına bakıldığı zaman transmembran kısmı ve sitoplazmik kuyruk kısmından oluştuğu görülmektedir. Bu aile sistemik ve nöral spesifik olarak iki başlık altında gösterilmektedir.^[22] Buldukları hücre tipine göre ise; bu immünoglobulin süper ailesi, sinirsel hücre adezyon molekülleri, hücreler arası adezyon molekülleri, vasküler adezyon molekülleri, L1-hücre adezyon molekülleri, lökosit fonksiyonlu adezyon molekülleri ve son olarak da trombosit endotelial hücre adezyon molekülleri şeklinde altı alt grupta incelenmektedir.^[53,54]

İmmünoglobulinler; endometrium tabakasının epitelial hücrelerinden ve stromadan salındıklarından dolayı patofizyoloji için önem taşımaktadırlar.^[48] İmmünoglobulin ailesi üyeleri, viral ya da paraziter proteinler için bir reseptör şeklinde görev yaparken bir taraftan da enflamasyon, hemostaz, immünite ve morfogenez esnasında hücrelerin tanınabilmesinde oldukça etkin role sahiptirler.^[34,55] Bu ailenin üyelerinin ortak özellikleri arasında, 90-100 aminoasitten oluşması ve immünoglobulin formatında disülfid bağlarıyla stabilize olmuş domain yapısına sahip olmaları gelmektedir. Bu ailenin üyeleri oldukça kalabalık olup üyelerinden hafif ve ağır zincirleri, T hücresinin antijen reseptörü (TCR), CD8, CD4, MHC-I ile -II molekülleri immün sistemin antijeni tanıyabilmesinde rol oynamaktadır.

Normal immün ile enflamatuvar reaksiyonların meydana gelmesinde hücre-hücre etkileşimlerinde görev alan öteki önemli üyeler ICAM-1 (hücre arası adezyon molekülü), VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü), ve LFA-3 (lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen) ile CD2 (LFA-2) olarak tanımlanmaktadır.^[56] Bu ailenin bütün üyeleri vasküler endotel içerisinde yer almaktadır. VCAM-1'in altı, ICAM-1'in beş alt grubu bulunmaktadır. Mukoza lenf nodlarında bulunan Mad CAM-1'in ise altı alt grubu bulunan karışık bir molekül olarak tanımlanmaktadır.^[24] Lökosit integrin adezyon reseptörlerinin ligandı olma ve hücre adezyon

fonksiyonlarını gerçekleştirme görevleri arasındadır. Bu ailenin diğer bir üyesi olarak PECAM-1 molekülü de tanımlanmaktadır.^[25]

İMLANTASYONDA ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Blastosist implante olmaya başladığı esnada endometriumda ve blastosist yüzeyinde moleküller değişiklikler meydana gelir. Endometriumda en bol olan adezyon molekülleri integrinlerdir. Proliferatif ve luteal faz döneminde bazı integrinler endometrial hücreler tarafından sentezlenirler.^[57] Beta-1 integrinlerden $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 3\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$ bez epitelinde ve lümen epitelinde yer alır. $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$ integrinlerinin ekspresyonu ise stromal hücreler tarafından olmaktadır.^[58] Proliferatif endometriumda $\alpha 4\beta 1$ integrini yer almazken ovulasyonun 14. gününde bez epitelinde görülmeye başlar. Yirmi dördüncü güne geldiğinde tamamen kaybolduğu izlenmektedir.

$\alpha 4\beta 1$ integrini fibronektini bağlayıcı özelliği sahiptir. Bu özelliğinden dolayı trofoblast bölgesinde de yer alır. $\alpha 4$ 'ün bez ve lümen epitelindeki eksikliği embriyonun tanınmasını engelleyici bir neden oluşturmaktadır.^[59] Yapılan çalışmalarda sıçan deneylerinde gebeliğin 4. gününde laminin reseptörü olan integrin $\beta 4$ luminal ve bez epiteli çevresinde yoğun halde bulunurken, desidual reaksiyonun çok yoğun olduğu bölgelerde etkinliğini azaltmıştır.^[59] $\alpha 5$ integrini desidual reaksiyonun olduğu bölgelerde luminal epitelde oldukça fazla bulunur. Desidual reaksiyonun olmadığı alanlarda ise oldukça az aktivite göstermiştir.^[59] İnsanlarda ise implantasyon penceresi açıldıktan 19 gün sonra $\alpha v\beta 3$ integrini ekspresyonu bez epitelinde eksprese olmaya başlar. Yirmi dördüncü günde luminal epitelde $\alpha v\beta 3$ integrini ilk kez görülmeye başlanır. On beşinci ve 28. günlerde $\alpha 1\beta 1$ sentezlenir. Yiminci ve 24. günler arasında $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 4\beta 1$ ve $\alpha v\beta 3$ integrinlerinin üçü birlikte kısa bir süre izlenir. $\alpha 4\beta 1$ ve $\alpha 5\beta 3$ sentezlenmediği durumda ya da yetersiz sentezlenmesi durumunda düşükler, endometriozis, luteal defektler ve bunlarla beraber implantasyon başarısızlıkları görülür.^[60]

TEKRARLAYAN İMLANTASYON BAŞARISIZLIĞI VE ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Hormonlar, proteinler ve immünoglobulin gibi birçok faktör, implantasyon için endometriumun

hazırlanmasına yardımcı olur. Proteinlerin, peptitlerin ve integrin, selektin gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonu, luteal implantasyon fazında endometrial reseptivite için biyolojik belirteç olarak görev yaparken saptanabilir.^[61] Endometrial hücreler hem intraselüler hem de ekstraselüler sinyallere yanıt olarak adezyon, göç ve invazyon dahil bir dizi hücresel sürece aracılık ettiği bilinen geniş bir integrin serisine ev sahipliği yapar.^[57,61]

Luminal ve glandular endometrial epitelde çok çeşitli integrinler tanımlanmıştır.^[57] Bazı integrinler lümen epitelinde yapısal olarak ifade edilirken, diğerleri uterusu bulan menstrual siklus boyunca uzaysal ve zamansal bir tarzda düzenlenir.^[61,62] İntegrinlerin ekspresyonu, implantasyonun gerçekleşmesi beklendiğinde mid-luteal fazda karakteristik olarak artış gösterir. Bu nedenle integrinler implantasyon penceresi için işaretleyiciler olarak önerilmektedir.^[63] Dikkat çekici olarak, $\alpha\beta3$ integrini embriyonik bağlanma için potansiyel bir reseptif olarak önerilmiştir.^[64] İmplantasyon kusurları olan hastalarda endometrial $\alpha\beta3$ integrin ekspresyonunda azalma görülme sıklığı daha yüksektir.^[65]

Trofoblast epitelin içine girdiğinde ve altta yatan ekstraselüler matriksle etkileşime geçmeye başladığında, integrin- $\beta1$ 'den yoksun farelerden kaynaklanan embriyolar, büyük oranda endometriumun bazal membranına tutunamadıkları veya invaze olamadıkları için implantasyon başarısız olur.^[66,67] Ayrıca, integrin- αv geninden yoksun fare embriyoları, defektif vaskülogenez ve anjiyogenez nedeniyle ölürlür.^[68]

$\alpha1\beta1$, $\alpha6\beta1$ ve $\alpha7\beta1$, embriyonik invazyon sırasında egemen olma eğilimi gösterirken,^[62] $\alpha5\beta1$, $\alpha\beta3$, $\alpha\beta5$ ve $\alpha\beta6$ erken apozisyon ve adezyon sırasında trofoektoderm tarafından eksprese edilir.^[69,70] Erken blastosistlerde $\alpha5\beta1$ başlangıçta iç hücre kütle ve blastosol boşluğu arasında bulunan hücreler tarafından eksprese edilir. Fakat trofoektoderm farklılaştıkça, $\alpha5\beta1$ uterusu temas eden ilk hücreler olan trofoblast hücrelerinin apikal yüzeyine translokasyona uğrar.^[71]

İntegrin $\alpha4\beta1$ 'in başarılı implantasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Birinci kanıt, endometrial stromada azalmış $\alpha4\beta1$ ekspresyonu, tekrarlayan düşük ile ilişkilendirilmiştir.^[72] İkinci kanıt ise, $\alpha4\beta1$ 'e karşı geliştirilmiş spesifik bir antikör kullanarak intrauterin blokaj, direkt olarak

implantasyonun başarısız olmasına veya gecikmiş implantasyona yol açmıştır.^[73]

Epitelyal $\alpha\beta3$ ekspresyonunun implantasyon penceresiyle ilişkili olduğunu ve bazı infertilite^[57,74] olgularında endometriumun bu özel integrini içermediğini bildiren birtakım çalışmalar göstermektedir. Yirmi birinci gündeki integrin $\beta3$ 'ün mRNA seviyesi, Asiste Reprodüktif Teknikler (ART)'i takiben başarı oranları tahmin etmenin olası bir göstergesi olarak öne sürülürken $\alpha\beta3$, insan implantasyonu için bir klinik biyolojik belirteç olarak değerlendirilmiştir.^[75] Veriler, epiteldeki maternal siklus-bağımlı $\alpha\beta3$ ekspresyonunun endometrial reseptivite için bir ön koşul olabileceğini ve embriyo kaynaklı sinyaller, implantante embriyo ve epitel arasındaki lokal hücre-hücre etkileşiminin arabuluculuğu için gerekli faktörler olabileceğini düşündürmektedir.

Kadherin ailesi üyelerinden biri olan E-kadherin, endometrial reseptivitede de önemli rol oynamaktadır. Hayvan çalışmaları, pre-implantasyon ve peri-implantasyon aşamalarında E-kadherin ekspresyonunun fare uterusu epitel hücrelerinin apikal membranlarında belirgin şekilde arttığını öne sürmektedir.^[76] Farelerde E-kadherin fonksiyonu bozulmuş embriyoların, kusurlu pre-implantasyon gelişimi ve daha sonra implantasyon başarısızlığı sergilediği belirtilmektedir.^[77] İnsanlarda E-kadherin trofoblastta tespit edilmiştir ve sitotrofoblast ile endometrium arasındaki homofilik etkileşime aracılık ettiği düşünülmektedir. Bu durum, embriyo implantasyonunun ilk bağlanmasında, E-kadherinin tutulumuna işaret edebilir.^[78] Buna uygun olarak, E-kadherin'den yoksun (Cdh1) farelerdeki postnatal bezin kusurlu gelişimi implantasyonun başarısız olmasına neden olmaktadır.^[79-81]

İnfertilitenin ve gebelik kaybının birçok ve çeşitli nedenleri göz önüne alındığında, selektin yapışma sistemindeki kusurların, tekrarlayan üreme başarısızlıklarının bir kısmını oluşturabileceği üzerinde durulmaktadır. Foulk ve ark.^[82] endometrium üzerinde yer alan L-selektin ligandı MECA-79'un yokluğunun, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (RIF) olan kadınlarda daha sık ortaya çıkıp çıkmadığı ve endometrial L-selektin ligandının eksikliğinin başarısız implantasyon ile uyumlu (korele) olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları bazı önemli etkilere sahiptir. Birincisi, kadınlarda mid-luteal fazdaki endometrial

biyopsi örneğinde L-selektin ligandı MECA-79'un eksikliğinin sonucunda gebeliğin çok düşük veya hiç olmama olasılığını göstermiştir. Sonuç olarak, birden fazla başarısız implantasyona sahip hastalarda L-selektin ligandının yokluğunun, implantasyona yönelik başka girişimlerde başarısız olmaya devam edeceğini göstermektedir. Klinik olarak da, implantasyon etkinliği için bir işaretleyici olarak L-selektin ligandının kullanılabilirliği düşünülmektedir.^[82]

TARTIŞMA

Sonuç olarak, reseptif endometrium, başarılı embriyo implantasyonunda kilit rol oynamaktadır.^[83] En önemli endometrial değişiklikler implantasyon işlemi sırasında ortaya çıkmaktadır. İmplantasyon sürecinde endometrial adeziv moleküllerin asıl rolü tartışmalıdır ve üreme tıbbı alanında modern araştırmalar için önemli bir soru oluşturmaktadır. Endometrial reseptivitenin artırılmasında integrinlerin rolüyle ilgili bilgilerin büyük kısmı, fertil ve infertil kadınların ya da tekrarlayan düşük yaşayan kadınların endometriumundaki integrinlerin kantitatif ve nitel statüsünü araştıran çalışmalardan gelmektedir.^[84] Ayrıca yapılan sistematik bir gözden geçirme, implantasyon başarısızlığı insidansı yüksek olan hastalarda endometrial $\alpha\beta3$ integrin ekspresyonu ile ilgili açık veriler göstermiştir.^[85] $\alpha\beta3$ integrini, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olgularında endometriumda belirgin olarak daha düşüktür; bu da, insan endometriumundaki $\alpha\beta3$ integrinin aşırı ifade edilmemesinin, defektif uterin reseptivitesiyle bağlantılı olabileceğini ve bu kadın popülasyonunda infertilitenin tanınmayan bir nedeni olarak rol oynayabileceğini düşündürülebilir.

Bozulmuş endometrial reseptivitenin, gebeliğin başarısızlığının önemli bir nedeni olduğuna inanılmaktadır.^[86] İmplantasyona katılan birkaç endometrial büyüme faktörü ve adezyon moleküllerinin iyi anlaşılması ve buna bağlı süreçler, gebelik oranlarını artırmak ve endometrium reseptivitesini geliştirmek için yararlı olabilir.^[13]

Embriyo-endometrium etkileşimlerinin *in vitro* modelleri önümüzdeki yıllarda genişleme potansiyeline sahiptir. Kırılgan ve karmaşık implantasyon sürecindeki önemli moleküler evrelerin derinlemesine mekansal ve zamansal analizi, spesifik evreler ve hastalıkta yer alan moleküler mekanizmaları belirlemek için çok yararlı olacaktır.

Embriyo-endometrium implantasyonunun sağlam *in vitro* modelleri, infertilite ve hamilelik yetmezliği sorunlarını çözmek için önemli ipuçları öneren, implantasyonun görünmeyen mekanizmalarının araştırılmasına izin veren üreme araştırmalarında önemli bir kilometre taşı oluşturabilir ve belki de yeni prognostik/tanısal biyolojik belirteçler veya terapötik hedefler üretebilir.

In vitro modeller kullanılarak yapılan çalışmalar, desidualize endometriumun kaliteli embriyolar seçebileceğini ve daha önemlisi yetersiz embriyoları reddetme yeteneğine sahip olduğunu düşündürmektedir. Gelecekteki araştırmalar, endometrial biyopsilerdeki ve sekresyonlardaki gen ve protein ekspresyonu çalışmalarından elde edilen verileri, klinik önemi olan belirteçleri belirlemek için birleştirmeye odaklanmalıdır. Bunun yanında, *in vitro* modellerin kullanımı, RIF'yi ve gebelik başarısızlığını azaltmak için tasarlanmış olası müdahalelerin araştırılmasında embriyo-endometrial etkileşimleri sorgulamak için umut verici gelişmeler olarak görülmektedir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. Hum Reprod Update 2006;12:731-46.
2. Fukui A, Funamizu A, Yokota M, Yamada K, Nakamura R, Fukuhara R, et al. Uterine and circulating natural killer cells and their roles in women with recurrent pregnancy loss, implantation failure and preeclampsia. J Reprod Immunol 2011;90:105-10.
3. Gonen-Gross T, Goldman-Wohl D, Huppertz B, Lankry D, Greenfield C, Natanson-Yaron S, et al. Inhibitory NK receptor recognition of HLA-G: regulation by contact residues and by cell specific expression at the fetal-maternal interface. PLoS One 2010;5:8941.
4. Bentin-Ley U, Sjögren A, Nilsson L, Hamberger L, Larsen JF, Horn T. Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation *in vitro*. Hum Reprod 1999;14:515-20.
5. Lopata A, Bentin-Ley U, Enders A. "Pinopodes" and implantation. Rev Endocr Metab Disord 2002;3:77-86.

6. Bentin-Ley U, Lopata A. In vitro models of human blastocyst implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:765-74.
7. Carson DD, Bagchi I, Dey SK, Enders AC, Fazleabas AT, Lessey BA, et al. Embryo implantation. *Dev Biol* 2000;223:217-37.
8. Fox C, Morin S, Jeong JW, Scott RT Jr, Lessey BA. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? *Fertil Steril* 2016;105:873-84.
9. Strowitzki T, Germeyer A, Popovici R, von Wolff M. The human endometrium as a fertility-determining factor. *Hum Reprod Update* 2006;12:617-30.
10. Salamonsen LA, Nie G, Hannan NJ, Dimitriadis E. Society for Reproductive Biology Founders' Lecture 2009. Preparing fertile soil: the importance of endometrial receptivity. *Reprod Fertil Dev* 2009;21:923-34.
11. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med* 2012;18:1754-67.
12. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2006;86(5 Suppl 1):S111-4.
13. Aghajanova L, Hamilton AE, Giudice LC. Uterine receptivity to human embryonic implantation: histology, biomarkers, and transcriptomics. *Semin Cell Dev Biol* 2008;19:204-11.
14. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demiroglu A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online* 2014;28:14-38.
15. Polanski LT, Baumgarten MN, Quenby S, Brosens J, Campbell BK, Raine-Fenning NJ. What exactly do we mean by 'recurrent implantation failure'? A systematic review and opinion. *Reprod Biomed Online* 2014;28:409-23.
16. Shufaro Y, Schenker JG. Implantation failure, etiology, diagnosis and treatment. *Int J Infertil Fetal Med* 2011;2:1-7.
17. Margalioth EJ, Ben-Chetrit A, Gal M, Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Hum Reprod* 2006;21:3036-43.
18. Diedrich K, Fauser BC, Devroey P, Griesinger G. The role of the endometrium and embryo in human implantation. *Hum Reprod Update* 2007;13:365-77.
19. de Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferraretti AP, Korsak V, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2010;25:1851-62.
20. Sharkey AM, Smith SK. The endometrium as a cause of implantation failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:289-307.
21. Barlow JZ, Huntley GW. Developmentally regulated expression of Thy-1 in structures of the mouse sensory-motor system. *J Comp Neurol* 2000;421:215-33.
22. Ergüler G, Demir N, Demir R. Adezyon moleküllerinin yapısal özellikleri ve fonksiyonları. *T Klin J Med Sci* 2002;22:313-27.
23. Sakisaka T, Takai Y. Biology and pathology of nectins and nectin-like molecules. *Curr Opin Cell Biol* 2004;16:513-21.
24. Feldmann M. Intercellular adhesion molecules. In: Roitt I, Brastaffl J, Male D, editors. *Immunology*. Barcelona: Mosby; 1996. p. 143-5.
25. Haznedaroğlu IC, Benekli M. Adezyon molekülleri. *Türk Hematoloji - Onkoloji Dergisi* 1998;4:252-4.
26. Rahman J, Meilsp J. Dynamic exercise leads an to increase in circulating ICAM-1 further evidence per adrenergic modulation of cell adhesion. *Brain. Benav - Immun* 1997;11:343-51.
27. Saygılı Ö, Gültekin F. Hücre adezyon molekülleri. *T Klin Tıp Bilimleri* 1999;19:362-65.
28. Cooper GM. *The Cell*. New York: Oxford University Press; 1997. p. 12:510.
29. Kasper C, Rasmussen H, Kastrup JS, Ikemizu S, Jones EY, Berezin V, et al. Structural basis of cell-cell adhesion by NCAM. *Nat Struct Biol* 2000;7:389-93.
30. Bauer ME, Perks P, Lightman SL, Shanks N. Are adhesion molecules involved in stress-induced changes in lymphocyte distribution? *Life Sci* 2001;69:1167-79.
31. Çavusoglu T, Uyanikgil Y, Kiliç KD, Turgut M. Integrins as a critical target in determining metastasis and growth of brain tumor. *J Brain Tumors Neurooncol* 2016;1:105.
32. Horstman LL, Jy W, Jimenez JJ, Ahn YS. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction. *Front Biosci* 2004;9:1118-35.
33. Önder MR, Nalbantgil I. Hücre adezyon molekülleri endotel ve fonksiyonları. *Bristol-Myers Squibb* 1997;33-44.
34. Terekeci H, Şahan B, Top C. Hücre adezyon molekülleri. *Nobel Med* 2008;10:1-7.
35. Ehrhardt C, Kneuer C, Bakowsky U. Selectins-an emerging target for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2004;56:527-49.
36. Mousa SA. Cell adhesion molecules: potential therapeutic and diagnostic implications. *Methods Mol Med* 2004;93:157-74.
37. Murohara T, Delyani JA, Albelda SM, Lefer AM. Blockade of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 protects against myocardial ischemia and reperfusion injury in cats. *J Immunol* 1996;156:3550-7.
38. Önder MR, Barutçuoğlu B. *Endotel. 1. Basım*, İstanbul: İbrahim Ethem Ulagay İlaç Sanayi; 2005. s. 68-71.
39. Mulvihill NT, Foley JB, Crean P, Walsh M. Prediction of cardiovascular risk using soluble cell adhesion molecules. *Eur Heart J* 2002;23:1569-74.
40. Fassbender K, Mössner R, Motsch L, Kischka U, Grau A, Hennerici M. Circulating selectin- and immunoglobulin-type adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Stroke* 1995;26:1361-4.

41. Somay G., Bulkan M., Mısırlı H. Akut serebral iskemili hastalarda E-selektin ve Hs Crp'nin serum seviyeleri. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi* 2007;13:41-9.
42. Behrens J. Cadherins as determinants of tissue morphology and suppressors of invasion. *Acta Anat (Basel)* 1994;149:165-9.
43. Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991;251:1451-5.
44. Crockard AD, Boylan MT, Droogan AG, McMillan SA, Hawkins SA. Methylprednisolone-induced neutrophil leukocytosis--down-modulation of neutrophil L-selectin and Mac-1 expression and induction of granulocyte-colony stimulating factor. *Int J Clin Lab Res* 1998;28:110-5.
45. Wilson GA. Cell adhesion molecules fundamental facts. R&D Systems; 1996.
46. Kemler R. Classical cadherins. *Semin Cell Biol* 1992;3:149-55.
47. Goodwin LO, Karabinus DS, Pergolizzi RG. Presence of N-cadherin transcripts in mature spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 2000;6:487-97.
48. Defrère S, Van Langendonck A, Moulin P, Befahy P, Gonzalez D, Martinez-Madrid B, et al. Human endometrial epithelial cells (EEC) constitutively express more intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 than endometrial stromal cells (ESC) in culture. *Am J Reprod Immunol* 2005;54:5-12.
49. Alattia JR, Tong KI, Takeichi M, Ikura M. Cadherins. *Methods Mol Biol* 2002;172:199-210.
50. Rufas O, Fisch B, Ziv S, Shalgi R. Expression of cadherin adhesion molecules on human gametes. *Mol Hum Reprod* 2000;6:163-9.
51. Dawood MY, Lau M, Khan-Dawood FS. E-cadherin and its messenger ribonucleic acid in periimplantation phase human endometrium in normal and clomiphene-treated cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:996-1001.
52. MacCalman CD, Getsios S, Chen GT. Type 2 cadherins in the human endometrium and placenta: their putative roles in human implantation and placentation. *Am J Reprod Immunol* 1998;39:96-107.
53. Abbas AK, Lichtman AH. Maturation, activation and regulation of lymphocytes. In: *Cellular and Molecular Immunology*. 5th ed. London: WB Saunders Company; 2003. p. 127-241.
54. Güç D. Adezyon molekülleri. *Astım Allerji İmmünoloji* 2004;2:95-102.
55. Behar E, Chao NJ, Hiraki DD, Krishnaswamy S, Brown BW, Zehnder JL, et al. Polymorphism of adhesion molecule CD31 and its role in acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1996;334:286-91.
56. Cook-Mills JM. VCAM-1 signals during lymphocyte migration: role of reactive oxygen species. *Mol Immunol* 2002;39:499-508.
57. Lessey BA, Damjanovich L, Coutifaris C, Castelbaum A, Albelda SM, Buck CA. Integrin adhesion molecules in the human endometrium. Correlation with the normal and abnormal menstrual cycle. *J Clin Invest* 1992;90:188-95.
58. Kimber SJ. Molecular interactions at the maternal-embryonic interface during the early phase of implantation. *Semin Reprod Med* 2000;18:237-53.
59. Kayışlı UA, Asar M, Demir R. Distributions and possible roles of laminin, fibronectin and their receptor subunits integrin b4 and a5 in remodelling of extracellular matrix during decidualization in rats. *Turk J Biol* 2000;24:379-95.
60. Klentzeris LD. The role of endometrium in implantation. *Hum Reprod* 1997;12:170-5.
61. Singh H, Aplin JD. Adhesion molecules in endometrial epithelium: tissue integrity and embryo implantation. *J Anat* 2009;215:3-13.
62. Bowen JA, Hunt JS. The role of integrins in reproduction. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223:331-43.
63. Lessey BA, Castelbaum AJ, Wolf L, Greene W, Paulson M, Meyer WR, et al. Use of integrins to date the endometrium. *Fertil Steril* 2000;73:779-87.
64. Lessey BA. Two pathways of progesterone action in the human endometrium: implications for implantation and contraception. *Steroids* 2003;68:809-15.
65. Surrey ES, Minjarez DA, Schoolcraft WB. The incidence of aberrant endometrial alpha5beta3 vitronectin expression in a high risk infertility population: could prolonged GnRH agonist therapy play a role? *J Assist Reprod Genet* 2007;24:553-6.
66. Stephens LE, Sutherland AE, Klimanskaya IV, Andrieux A, Meneses J, Pedersen RA, et al. Deletion of beta 1 integrins in mice results in inner cell mass failure and peri-implantation lethality. *Genes Dev* 1995;9:1883-95.
67. Brakebusch C, Hirsch E, Potocnik A, Fässler R. Genetic analysis of beta1 integrin function: confirmed, new and revised roles for a crucial family of cell adhesion molecules. *J Cell Sci* 1997;110:2895-904.
68. McCarty JH, Monahan-Earley RA, Brown LF, Keller M, Gerhardt H, Rubin K, et al. Defective associations between blood vessels and brain parenchyma lead to cerebral hemorrhage in mice lacking alpha5 integrins. *Mol Cell Biol* 2002;22:7667-77.
69. Sutherland AE, Calarco PG, Damsky CH. Developmental regulation of integrin expression at the time of implantation in the mouse embryo. *Development* 1993;119:1175-86.
70. Bloor DJ, Metcalfe AD, Rutherford A, Brison DR, Kimber SJ. Expression of cell adhesion molecules during human preimplantation embryo development. *Mol Hum Reprod* 2002;8:237-45.
71. Clark K, Pankov R, Travis MA, Askari JA, Mould AP, Craig SE, et al. A specific alpha5beta1-integrin conformation promotes directional integrin translocation and fibronectin matrix formation. *J Cell Sci* 2005;118:291-300.
72. Skrzypczak J, Mikolajczyk M, Szymanowski K. Endometrial receptivity: expression of alpha3beta1,

- alpha4beta1 and alphaVbeta1 endometrial integrins in women with impaired fertility. *Reprod Biol*.2001;1:85-94.
73. Basak S, Dhar R, Das C. Steroids modulate the expression of alpha4 integrin in mouse blastocysts and uterus during implantation. *Biol Reprod* 2002;66:1784-9.
 74. Castelbaum AJ, Wheeler J, Coutifaris CB, Mastroianni L Jr, Lessey BA. Timing of the endometrial biopsy may be critical for the accurate diagnosis of luteal phase deficiency. *Fertil Steril* 1994;61:443-7.
 75. Elnashar AM, Aboul-Enein GI. Endometrial receptivity. *Middle East Fertility Society Journal* 2004;9:10-24.
 76. Jha RK, Titus S, Saxena D, Kumar PG, Laloraya M. Profiling of E-cadherin, beta-catenin and Ca(2+) in embryo-uterine interactions at implantation. *FEBS Lett* 2006;580:5653-60.
 77. Riethmacher D, Brinkmann V, Birchmeier C. A targeted mutation in the mouse E-cadherin gene results in defective preimplantation development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:855-9.
 78. Coutifaris C, Kao LC, Sehdev HM, Chin U, Babalola GO, Blaschuk OW, et al. E-cadherin expression during the differentiation of human trophoblasts. *Development* 1991;113:767-77.
 79. Dunlap KA, Filant J, Hayashi K, Rucker EB, Song G, Deng JM, et al. Postnatal deletion of Wnt7a inhibits uterine gland morphogenesis and compromises adult fertility in mice. *Biol Reprod* 2011;85:386-96.
 80. Gendron RL, Paradis H, Hsieh-Li HM, Lee DW, Potter SS, Markoff E. Abnormal uterine stromal and glandular function associated with maternal reproductive defects in Hoxa-11 null mice. *Biol Reprod* 1997;56:1097-105.
 81. Reardon SN, King ML, MacLean JA, Mann JL, DeMayo FJ, Lydon JP, et al. CDH1 is essential for endometrial differentiation, gland development, and adult function in the mouse uterus. *Biol Reprod* 2012;86:141.
 82. Foulk RA, Zdravkovic T, Genbacev O, Prakobphol A. Expression of L-selectin ligand MECA-79 as a predictive marker of human uterine receptivity. *J Assist Reprod Genet* 2007;24:316-21.
 83. Revel A. Defective endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2012;97:1028-32.
 84. Chung TW, Park MJ, Kim HS, Choi HJ, Ha KT. Integrin $\alpha V\beta 3$ and $\alpha V\beta 5$ are required for leukemia inhibitory factor-mediated the adhesion of trophoblast cells to the endometrial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;469:936-40.
 85. Tei C, Maruyama T, Kuji N, Miyazaki T, Mikami M, Yoshimura Y. Reduced expression of alphavbeta3 integrin in the endometrium of unexplained infertility patients with recurrent IVF-ET failures: improvement by danazol treatment. *J Assist Reprod Genet* 2003;20:13-20.
 86. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev* 2006;27:170-207.