

P R A C E P O G L Ą D O W E
ginekologia

Regulacja apoptozy w procesie przygotowania *endometrium* do menstruacji lub implantacji zarodka

Regulation of apoptosis in *endometrium* preparation for menstruation or embryo implantation

Szmidt Maciej¹, Sysa Paweł¹, Niemiec Tomasz², Urbańska Kaja¹, Bartyzel Bartłomiej¹

¹ Katedra Nauk Morfologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

² Wydział Nauk o Zwierzętach Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

Streszczenie

Badania ostatnich lat wskazują na apoptozę jako na kluczowy mechanizm biorący udział w przebudowie endometrium prowadzącej do menstruacji bądź przygotowującej ją na implantację zarodka.

Czynniki regulujące apoptozę błony śluzowej macicy decydują więc o jej prawidłowym przygotowaniu na przyjęcie blastocysty. Wśród tych czynników kluczową rolę odgrywa nie tylko progesteron ale również związki pochodzenia zarodkowego (gonadotropina kosmówkowa) jak i te produkowane przez endometrium w następstwie oddziaływania blastocysty (prolaktyna, IGFBP-1).

Słowa kluczowe: **apoptoza / endometrium / menstruacja /**

Abstract

Recent studies have presented apoptosis as the key mechanism of endometrial tissue reconstruction. Regulation of apoptosis leads to the menstruation or prepare the mucose layer for the implantation of the embryo.

Thus, the factors controlling apoptosis determine proper endometrial preparation for blastocyst implantation. Among these factors, not only the progesterone but also embryonic factors (chorion gonadotropin) and those produced by endometrium affected by interaction with blastocyst (prolactin, IGFBP-1) plays the pivotal role.

Key words: **endometrium / apoptosis / menstruation /**

Adres do korespondencji:

Maciej Szmidt
Katedra Nauk Morfologicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnych,
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego
02-787 Warszawa, ul. Nowoursynowska 166
tel: +48 22-5936213, 668436110; fax: +48 22-5936219
e-mail: mszmidt@yahoo.com

Otrzymano: **20.04.2009**
Zaakceptowano do druku: **30.09.2010**

Wstęp

W błonie śluzowej macicy, w przebiegu cyklu płciowego, zachodzą przemiany i procesy przygotowujące *endometrium* do przyjęcia zarodka i jego implantacji. W przypadku cyklu nieplodnego następuje intensywny wzrost błony śluzowej, jej różnicowanie, złuszczenie się i następnie regeneracja. To specyficzne zjawisko cyklicznej przebudowy *endometrium* w życiu naczelnymi zachodzi około 400 razy i jest unikalne w stosunku do jakiegokolwiek innej tkanki organizmu. Badania ostatnich lat sugerują, że apoptoza jest kluczowym mechanizmem biorącym udział w przebudowie tkanki *endometrium*, nasilającym się w końcowej fazie cyklu płciowego. Apoptoza będąca złożonym procesem, w warunkach fizjologicznych jest regulowana przez wiele czynników takich jak interleukiny czy hormony sterydowe [1]. W końcowym okresie fazy wydzielniczej cyklu płciowego, komórki zrębu łącznotkankowego ulegają przemianom albo w kierunku apoptozy prowadzącej do menstruacji, bądź ulegają procesowi decidualizacji, prowadzącemu do transformacji komórek i ich przetrwania [2].

Proces ten przygotowuje błonę śluzową macicy do zagnieżdżenia się blastocysty. W świetle najnowszych badań wydaje się, że wpływ na los tkanki endometrialnej mają progesteron, a także czynniki zarówno te wysyłane przez blastocystę jak i produkowane przez błonę śluzową macicy pod wpływem sygnałów zarodkowych.

Bax, Bcl-2, Fas i FasL

Po raz pierwszy apoptoza w *endometrium* została opisana przez Hopwooda i Levison [3]. Poziom apoptozy w błonie śluzowej macicy człowieka wzrasta w trakcie cyklu płciowego od fazy proliferacyjnej poprzez sekrecyjną i osiąga maksimum podczas fazy menstruacji [4]. Wykazano, że poziom ekspresji białek związanych z apoptozą jest powiązany z cyklicznymi zmianami zachodzącymi w *endometrium*. Immunohistochemiczne oznaczenia tkanek *endometrium* przy pomocy przeciwciał przeciwko Bcl-2 i Bax określiło profil ekspresji obu czynników, ściśle związanych z procesem apoptozy [5].

Poziom ekspresji antyapoptotycznego białka Bcl-2 jest najwyższy w późnej fazie proliferacyjnej, następnie drastycznie spada w końcowej fazie sekrecyjnej, prawdopodobnie umożliwiając komórkom wejście na drogę apoptozy w fazie menstruacji. Profil ekspresji proapoptotycznego białka Bax wygląda przeciwnie. Maksimum ekspresji wykazują komórki będące w końcowej fazie sekrecyjnej. Po fazie menstruacji poziom Bax zaczyna spadać, aż osiąga minimum w fazie proliferacyjnej [6]. Również inne, aktualne prace wskazują na zmiany ekspresji białek, zarówno Bax i Bcl-2 jak i innych czynników takich jak Fas czy FasL (ligand Fas), w okresie cyklu płciowego i podczas ciąży naczelnymi [7]. Wyniki te wskazują na znaczną ekspresję tych czynników w komórkach nabłonkowych *endometrium* i potwierdzają wcześniejsze doniesienia opisujące zmiany w ekspresji tych czynników podczas cyklu płciowego. Czynniki Fas i FasL regulujące proces apoptozy zostały w *endometrium* opisane przez Yamashite [8, 9]. Wykazał on, że związki te w fazie wzrostu *endometrium* występują w organellach komórkowych, natomiast w fazie sekrecyjnej transportowane są do błony komórkowej, gdzie pełnią aktywną rolę. Sugeruje się, że to FasL determinuje aktywację apoptotycznej ścieżki Fas-FasL. Właśnie FasL podlega cyklicznym zmianom w ekspresji podobnym do zmiennego poziomu białka Bax,

występując w przewodzie w fazie sekrecyjnej [7]. Wśród czynników regulujących ścieżkę Fas-FasL wymienia się TGFβ, PDGF czy IL-8 [10, 11, 12, 13]. Regulacja cyklicznych zmian polegających na wzroście *endometrium* a następnie warunkowanej przez apoptozę, regresji tkanki błony śluzowej macicy, może przebiegać więc pod precyzyjną kontrolą czynników apoptotycznych, pozostających pod wpływem m.in. hormonów sterydowych [7].

Progesteron

Produkcja progesteronu przez komórki luteinowe ciała żółtego rozpoczyna się w następstwie owulacji. W cyklu nieplodnym ciało żółte ulega degeneracji i przestaje wytwarzać progesteron. W przypadku, gdy dochodzi do zapłodnienia, hCG produkowany przez trofoblast, zapobiega regresji komórek luteinowych i stymuluje je do produkcji progesteronu. Hormon ten indukuje proces decidualizacji komórek zrębu i przygotowuje *endometrium* do implantacji [14]. Uważa się, że to właśnie progesteron w znacznej mierze decyduje o losie komórek *endometrium*, a obniżenie się jego stężenia, prowadzi do apoptozy i w następstwie do menstruacji [15]. Brosens i wsp. wskazują na dwa czynniki transkrypcyjne aktywowane przez progesteron, odgrywające kluczową rolę w kierowaniu komórek endometrialnych, bądź na drogę apoptozy, bądź w kierunku różnicowania się w komórki decidualne. Wykazano, że progesteron powoduje masową ekspresję czynnika transkrypcyjnego PLZF (*promyelocytic leukemia zinc finger*) w komórkach *endometrium*, który *in vivo* akumuluje się w jądrach komórek błony śluzowej w fazie wydzielania [15, 16]. Może on wpływać na hamowanie procesów apoptotycznych m.in. przez transkrypcyjną inhibicję ekspresji genów proapoptotycznych białek z rodziny Bcl-2 [17].

Drugim czynnikiem transkrypcyjnym pełniącym istotną rolę w regulacji czynności *endometrium* jest białko FOXO1 (*Forkhead box O1*). Odgrywa ono kluczowe znaczenie w procesie decidualizacji. FOXO1 reguluje geny białek będących markerami procesu decidualizacji, takich jak prolaktyna i IGFBP-1 [18]. Promuje on procesy apoptotyczne także poprzez wpływ na ekspresję genów białek Bcl-2 [19]. Ostatnie badania wskazują na to, że obniżenie się stężenia progesteronu powoduje gwałtowną akumulację FOXO1 w jądrze komórkowym, co prowadzi do ekspresji białek BIM z rodziny Bcl-2 i apoptozy. Prowokowane wyciszenie ekspresji FOXO1, w obecności niskiego stężenia progesteronu nie prowadzi jednak śmierci komórkowej, świadcząc o decydującej roli tego czynnika [20].

Zarówno FOXO1 jak i PZLF decydują więc o śmierci lub przeżyciu komórek zrębu *endometrium*. W przypadku obniżenia się stężenia progesteronu dochodzi więc do zmniejszenia się ekspresji PZLF i aktywacji FOXO1, co prowadzi do apoptozy i menstruacji błony śluzowej macicy [21]. Istnieją również dowody na to, że obniżenie stężenia progesteronu prowadzi do menstruacji w następstwie wywołania reakcji typu zapalnego w *endometrium*, aktywacji komórek i czynników układu immunologicznego [22]. Critchley i wsp. sugerują, że obniżenie stężenia progesteronu prowadzi do wzrostu obecności mediatorów zapalnych takich jak MCP-1 i IL-8. Przyczyniają się one do napływu makrofagów czy granulocytów obojętnochłonnych, a także wzrostu stężenia cyklooksygenazy (COX-2) i obniżenia się stężenia dehydrogenaz prostaglandyn (PGDH), co prowadzi do wzrostu produkcji prostaglandyn. Napływające leukocyty produkują metaloproteiny (MMP), które dzięki oddziaływaniu komórek zrębu i nabłonka

Regulacja apoptozy w procesie przygotowania *endometrium* do menstruacji lub implantacji zarodka.

endometrium, ulegają aktywacji [22]. Aktywne metaloproteiny degradujące istotę międzykomórkową i prostaglandyny wpływające na przepuszczalność naczyń krwionośnych przyczyniają się w istotnej mierze do złuszczenia się *endometrium*.

Gonadotropina kosmówkowa (CG)

Najnowsze doniesienia wskazują na to, że hamowanie apoptozy i procesu menstruacji związane jest nie tylko ze zmianą poziomu progesteronu we krwi, ale także, a może przede wszystkim, z wpływem czynników produkowanych i wysyłanych przez implantujący się zarodek oraz komórki endometrialne, regulowane przez sygnały zarodkowe. Sugeruje się, że czynnikiem wpływającym na zatrzymanie procesu apoptozy i stymulację decidualizacji jest gonadotropina kosmówkowa wydzielana przez obecny w macicy, zarodek [23].

Precyzyjna interakcja pomiędzy rozwijającym się zarodkiem pojawiającym się w jamie macicy, a odpowiednio przygotowanym *endometrium*, zachodząca przy pomocy wysyłanych przez obie strony czynników, jest niezbędna dla rozpoczęcia procesu implantacji [24]. Białko oraz mRNA gonadotropiny kosmówkowej wykryto w medium hodowlanym zarodka zarówno na etapie wczesnych blastomerów jak i blastocysty [25]. Po zagnieżdżeniu się zarodka gonadotropina kosmówkowa wydzielana jest przez syncytiotrofoblast, warstwę zewnętrzną trofoblastu.

W badaniach prowadzonych w warunkach *in vivo* dowiedziono, że gonadotropina kosmówkowa wpływa bezpośrednio na *endometrium*, powodując zahamowanie procesu apoptozy [22]. W badaniach wykonanych na pawianach wykazano również, że gonadotropina kosmówkowa ma bezpośredni wpływ na komórki zrębu błony śluzowej macicy i powoduje zmiany w cytoszkieletcie tych komórek [26]. Zmiany te mogą mieć ogromne znaczenie gdyż, cytoszkielet pełni bardzo istotną funkcję w wielu procesach życiowych komórki. Odgrywa on ważną rolę w podziale mitotycznym i wzroście komórkowym, wpływa na ruchliwość komórek oraz uczestniczy w regulacji apoptozy [23, 27]. Zniszczenie cytoszkieletu komórek zrębu błony śluzowej macicy spowodowało drastyczny wzrost liczby komórek, w których zainicjowany został proces apoptozy [23]. Gonadotropina kosmówkowa w obecności hormonów steroidowych, spowodowała całkowite zahamowanie procesu apoptozy. Autorzy wykazali, że pod wpływem działania CG, następuje wyraźny spadek koncentracji proapoptotycznego białka Bax przy równoczesnym wzroście koncentracji antyapoptotycznego białka Bcl-2. W badaniach przeprowadzonych na pawianach, którym w okresie okienka implantacyjnego domacicznie podawano gonadotropinę kosmówkową, wykazano spadek wydzielania proapoptotycznych czynników, takich jak FasL oraz TNFR1 [28]. Dodatkowo gonadotropina kosmówkowa w hodowli komórek ziarnistych jajnika powoduje wzrost ekspresji surviviny, antyapoptotycznego genu, który odgrywa ważną rolę w stabilizowaniu ciąży [29].

Innym mechanizmem, poprzez który gonadotropina kosmówkowa hamuje proces apoptozy w komórkach zrębu błony śluzowej macicy człowieka, są szlaki przekazywania sygnałów zawierające białko NOTCH-1.

Białko to jest receptorem biorącym udział w rozwoju komórkowym oraz w procesach nowotworczych [30]. Pawiany stymulowane domacicznie gonadotropiną kosmówkową wykazują w fibroblastach zrębu błony śluzowej macicy ekspresję zarówno białka NOTCH-1 jak i białka cytoszkieletu α -SMA [26].

Dodatkowo wykazano, że CG w hodowlach komórek zrębu błony śluzowej macicy indukuje ekspresję białka NOTCH-1, która jest wzmocniona w obecności estrogenu i medroxyprogesteronu [31]. Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnim czasie sugerują, że NOTCH-1 może regulować proces apoptozy oraz to, że aktywna forma białka NOTCH-1 wykazuje właściwości antyapoptotyczne [32]. Również obserwacje przeprowadzone przez Jasińską i wsp. sugerują, że gonadotropina kosmówkowa może wpływać na fibroblasty zrębu błony śluzowej macicy i zahamować w nich proces apoptozy indukowany przez degradację cytoszkieletu. CG reguluje proces apoptozy poprzez szlaki przemian aktywowane wzrostem ekspresji antyapoptotycznych genów takich jak *Bcl-2* oraz *NOTCH-1* [23].

IGFBP-1 i prolaktyna

Komórki zrębu błony śluzowej macicy w przypadku zaistnienia ciąży nie ulegają masowej apoptozie, lecz wchodzą na drogę decidualizacji, tworząc w następstwie doczesną, która kontroluje kontakt rozwijającego się zarodka z organizmem matki. Apoptoza komórek zrębu hamowana jest przez działanie czynników indukujących decidualizację [23]. Proces transformacji doczesnowej stymulowany jest przez progesteron, ale również przez wiele czynników produkowanych przez zarodek. Wśród nich związek o najszerszym działaniu wydaje się właśnie gonadotropina kosmówkowa [26, 28].

W warunkach *in vitro* progesteron i gonadotropina kosmówkowa prowadzą do transformacji komórek zrębu w komórki decidualne [33]. W następstwie procesu decidualizacji komórki zrębu błony śluzowej macicy wydzielają zarówno IGFBP-1 jak i prolaktynę [34, 35]. Badania wykazały, że oba te związki wykazują silne działanie antyapoptotyczne, również poprzez wpływ tych czynników na apoptotyczne białka BAX i Bcl-2 [23]. Stwierdzono również hamujące działanie prolaktyny wobec aktywności innego proapoptotycznego białka – kaspazy 3 [36]. Jednym z prawdopodobnych mechanizmów, który bierze udział w hamowaniu apoptozy przez IGFBP-1 może być zdolność tego związku do wiązania się do białka IGF-1, czynnika promującego przeżycie komórek [37].

Alternatywnym mechanizmem ochrony komórek przed apoptozą może być zaangażowanie domeny RGD białka IGFBP-1 w interakcję z cząsteczkami adhezyjnymi komórek. W wyniku uszkodzenia cytoszkieletu następuje zmiana kształtu komórki a co za tym idzie, połączenia pomiędzy cząsteczkami adhezyjnymi i istotą międzykomórkową ulegają dysocjacji. Interakcja domeny RGD białka IGFBP-1 z cząsteczkami adhezyjnymi prawdopodobnie rekompensuje zniszczenie tych połączeń i w następstwie zapobiega procesowi apoptozy [38].

Podsumowanie

Badania ostatnich lat pokazują jak złożonym zjawiskiem jest proces menstruacji i jego powstrzymanie następujące w przypadku zaistnienia ciąży. Wiele wskazuje na to, że kluczową rolę odgrywa tu proces apoptozy.

Komórki pod wpływem bardzo wielu czynników kierowane są na drogę śmierci lub przeżycia. Wydaje się, że to proces decidualizacji chroni komórki *endometrium* przed śmiercią apoptotyczną. Centralną rolę w promowaniu ich przeżycia, zahamowaniu apoptozy i przygotowaniu *endometrium* do implantacji odgrywa czynnik zarodkowy, gonadotropina kosmówkowa.

Szmidt M, et al.

Hormon ten nie tylko wpływa na produkcję progesteronu, ale również działa bezpośrednio na komórki wchodzące w przemiany apoptotyczne i promując proces decidualizacji, aktywuje komórki *endometrium* do produkcji innych czynników antyapoptotycznych.

Poznanie i zrozumienie roli tego hormonu w procesie implantacji, jak również innych procesów prowadzących do uformowania się ciąży stanowi dziś poważne wyzwanie badawcze w dziedzinie medycyny rozrodu.

Piśmiennictwo

1. Strasser A, O'Connor L, Dixit V. Apoptosis signaling. *Annu Rev Biochem.* 2000, 69, 217-245.
2. Jasinska A, Strakova Z, Szmidt M, [et al.]. Human chorionic gonadotropin and decidualization in vitro inhibits cytochalasin-D-induced apoptosis in cultured endometrial stromal fibroblasts. *Endocrinology.* 2006, 147, 4112-4121.
3. Hopwood D, Levison D. Atrophy and apoptosis in the cyclical human endometrium. *J Pathol.* 1976, 119, 159-166.
4. Vaskivuo T, Stenback F, Karhuma P, [et al.]. Apoptosis and apoptosis-related proteins in human endometrium. *Mol Cell Endocrinol.* 2000, 165, 75-83.
5. Krzyżowska M, Winnicka A, Niemiattowski M. Role of Bcl-2 and Bax proteins in apoptosis observed during ECTV-MOS infection of BALB/c mice. *Medycyna Weterynaryjna.* 2007, 393-1512.
6. Krajewska S, Krajewska M, Shabaik A, [et al.]. Immunohistochemical determination of in vivo distribution of Bax, a dominant inhibitor of Bcl-2. *Am J Pathol.* 1994, 145, 1323-1336.
7. Wei P, Jin X, Tao S, [et al.]. Fas, FasL, Bcl-2, and Bax in the endometrium of rhesus monkey during the menstrual cycle. *Mol Reprod Dev.* 2005, 70, 478-484.
8. Yamashita H, Otsuki Y, Matsumoto K, [et al.]. Fas ligand, Fas antigen and Bcl-2 expression in human endometrium during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod.* 1999, 5, 358-364.
9. Krzyżanowska M, Winnicka A, Niemiattowski M. Involvement of Fas/FasL proteins in the induction of apoptosis in ectromelia virus infection of BALB/c mice. *Medycyna Weterynaryjna.* 2006, 62, 969-1088.
10. Garcia-Velasco J, Arici A. Chemokines and human reproduction. *Fertil Steril.* 1999, 71, 983-993.
11. Selam B, Kayisli U, Garcia-Velasco J, [et al.]. Regulation of fas ligand expression by IL-8 in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87, 3921-3927.
12. Song J, Rutherford T, Naftolin F, [et al.]. Hormonal regulation of apoptosis and the Fas and Fas ligand system in human endometrial cells. *Mol Hum Reprod.* 2002, 8, 447-455.
13. Chatzaki E, Kouimtoglou E, Margioris A, [et al.]. Transforming growth factor beta1 exerts an autocrine regulatory effect on human endometrial stromal cell apoptosis, involving the FasL and Bcl-2 apoptotic pathways. *Mol Hum Reprod.* 2003, 9, 91-95.
14. Brosens J, Hayashi N, White J. Progesterone receptor regulates decidual prolactin expression in differentiating human endometrial stromal cells. *Endocrinology.* 1999, 140, 4809-4820.
15. Brosens J, Gellersen B. Death or survival - progesterone-dependent cell fate decisions in the human endometrial stroma. *J Mol Endocrinol.* 2006, 36, 389-398.
16. Fahnenstich J, Nandy A, Milde-Langosch K, [et al.]. Promyelocytic leukaemia zinc finger protein (PLZF) is a glucocorticoid- and progesterone-induced transcription factor in human endometrial stromal cells and myometrial smooth muscle cells. *Mol Hum Reprod.* 2003, 9, 611-623.
17. Parrado A, Robledo M, Moya-Quiles M, [et al.]. The promyelocytic leukemia zinc finger protein down-regulates apoptosis and expression of the proapoptotic BID protein in lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004, 101, 1898-1903.
18. Kim J, Buzio O, Li S, [et al.]. Role of FOXO1A in the regulation of insulin-like growth factor-binding protein-1 in human endometrial cells: interaction with progesterone receptor. *Biol Reprod.* 2005, 73, 833-839.
19. Dijkers P, Medema R, Lammers J, [et al.]. Expression of the pro-apoptotic Bcl-2 family member Bim is regulated by the forkhead transcription factor FKHR-L1. *Curr Biol.* 2000, 10, 1201-1204.
20. Labied S, Kajihara T, Madureira P, [et al.]. Progesterins regulate the expression and activity of the forkhead transcription factor FOXO1 in differentiating human endometrium. *Mol Endocrinol.* 2006, 20, 35-44.
21. Critchley H, Kelly R, Brenner R, [et al.]. The endocrinology of menstruation - a role for the immune system. *Clin Endocrinol.* 2001, 55, 701-710.
22. Salamonsen L, Dimitriadis E, Robb L. Cytokines in implantation. *Semin Reprod Med.* 2000, 18, 299-310.
23. Lovely L, Fazleabas A, Fritz M, [et al.]. Prevention of endometrial apoptosis: randomized prospective comparison of human chorionic gonadotropin versus progesterone treatment in the luteal phase. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005, 90, 2351-2356.
24. Szmidt M, Sysa P, Bartyzel B, [i wsp.]. Gonadotropina kosmówkowa jako kluczowy czynnik regulujący implantację zarodka. *Ginekol Pol.* 2008, 79, 692-696.
25. Fishel S, Edwards R, Evans C. Human chorionic gonadotropin secreted by preimplantation embryos cultured in vitro. *Science.* 1984, 223, 816-818.
26. Fazleabas A, Donnelly K, Srinivasan S, [et al.]. Modulation of the baboon (*Papio anubis*) uterine endometrium by chorionic gonadotropin during the period of uterine receptivity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999, 96, 2543-2548.
27. Gourlay C, Ayscough K. A role for actin in aging and apoptosis. *Biochem Soc Trans.* 2005, 33, 1260-1264.
28. Strakova Z, Mavrogianis P, Meng X, [et al.]. In vivo infusion of interleukin-1beta and chorionic gonadotropin induces endometrial changes that mimic early pregnancy events in the baboon. *Endocrinology.* 2005, 146, 4097-4104.
29. Kumazawa Y, Kawamura K, Sato T, [et al.]. HCG up-regulates survivin mRNA in human granulosa cells. *Mol Hum Reprod.* 2005, 11, 161-166.
30. Radtke F, Schweisguth F, Pear W. The Notch 'gospel'. *EMBO Reports.* 2005, 6, 1120-1125.
31. Peng X, Kim J, Fazleabas A. Apoptosis and differentiation in baboon stromal cells: a role for chorionic gonadotropin? *Biol Reprod.* 2000, 62, 307-308.
32. Shelly L, Fuchs C, Miele L. Notch-1 inhibits apoptosis in murine erythroleukemia cells and is necessary for differentiation induced by hybrid polar compounds. *J Cell Biochem.* 1999, 73, 164-175.
33. Han S, Lei Z, Rao C. Treatment of human endometrial stromal cells with chorionic gonadotropin promotes their morphological and functional differentiation into decidua. *Mol Cell Endocrinol.* 1999, 147, 7-16.
34. Strakova Z, Srisuparp S, Fazleabas A. Interleukin-1 beta induces the expression of insulin-like growth factor binding protein-1 during decidualization in the primate. *Endocrinology.* 2000, 141, 4664-4670.
35. Kim J, Jaffe R, Fazleabas A. Comparative studies on the in vitro decidualization process in the baboon (*Papio anubis*) and human. *Biol Reprod.* 1998, 59, 160-168.
36. Tessier C, Prigent-Tessier A, Ferguson-Gottschall S, [et al.]. Prolactin antiapoptotic effect in the rat decidua involves the PI3K/protein kinase B mediated inhibition of caspase-3 activity. *Endocrinology.* 2001, 142, 4086-4094.
37. Firth S, Baxter R. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev.* 2002, 23, 824-854.
38. Clemmons D, Maile L. Interaction between insulin-like growth factor-I receptor and alphaVbeta3 integrin linked signaling pathways: cellular responses to changes in multiple signaling inputs. *Mol Endocrinol.* 2005, 19, 1-11.