

DECIDUA – ACTUALITĂȚI MORFOFUNCȚIONALE

N. Costin¹, D. Mihu¹, Carmen Mihaela Mihu², C.S. Surugiu¹, R. Ciortea¹, C. Iuhas¹,
Clinica Obstetrică-Ginecologie “Dominic Stanca”¹, UMF “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca,
Catedra Histologie, UMF “Iuliu Hațieganu”², Cluj-Napoca

Compoziția deciduei

Decidualizarea reprezintă totalitatea modificărilor ce au loc la nivelul endometrului (uman sau animal) ca răspuns la stimulii fiziologici ai implantării blastocistului, iar țesutul rezultat este decidua. În cazul unui stimul experimental sau artificial, țesutul rezultat este pseudodecidua sau deciduom.

Decidua este formată din celule de diverse tipuri și origini:

- celule stromale endometriale decidualizate, numite celule deciduale.

- diferite tipuri de leucocite materne provenite din măduva osoasă aparțin de decidua, dar sunt incorect etichetate drept „celule deciduale”.

Această infiltrație leucocitară are loc între săptămânile 6-11 de sarcină și cuprinde: macrofage, limfocite T, granulocite în număr mai redus și limfocite granulare mari (celule uNK) în număr foarte mare (Ender în 1991, Dietl și colab. în 1992, Haller și colab. în 1993) [1, 2, 3].

După Marzusch și Dietl în 1994, Loke și King în 1995, populația celulară deciduală are următoarea compoziție celulară [4, 5]:

<i>Tip celular</i>	<i>Primul trimestru</i>	<i>La termen</i>
Celule deciduale și celule endometriale stromale	30%	30-55%
Limfocite granulare mari (celule uNK)	40%	4-9%
Celule T	8-10%	8-17%
Celule B și plasmocite	<1%	<1%
Macrofage	20%	20-40%
Granulocite	2%	3-4%

La termen se constată un număr considerabil de mare de granulocite la nivelul zonei de separație a placentei, precum și la suprafața feței materne a placentei eliminate după naștere.

Celulele stromale endometriale și celulele deciduale. Sub influența progesteronului, endometrul prezintă semne slabe de decidualizare vizibile începând cu ziua a 5-a a ciclului menstrual. Acest proces debutează în jurul arterelor spiralate, ca apoi să se răspândească în țesutul endometrial.

În cel mai precoce stadiu de nidație (stadiul 5a Carnegie, între ziua a 6-a și a 8-a) nu se observă semne de decidualizare, ele fiind vizibile abia după alte 2-3 zile (stadiul 5b Carnegie). În lipsa studiilor de electronmicroscopie, momentul exact al decidualizării la specia umană este dificil de stabilit.

Structura celulelor deciduale. Decidualizarea se caracterizează prin hipertrofia celulelor stromale endometriale care iau un aspect epitelioid cu o înmulțire a organitelor intracelulare, în special reticulul endoplasmatic rugos și aparatul Golgi, ceea ce indică o intensă activitate secretorie și de sinteză. La nivelul celulelor are loc o bogată acumulare de glicogen, lipide și prezența de arii largi cu fascicule perinucleare de filamente intermediare care sunt imunohistochimic pozitive pentru vimentină. Celula deciduală poate prezenta 1-3 nucleoli eucromi cu nucleoli proeminenți (Welsh și Enders, 1985) [6]. Aspectul lor morfologic tipic și imunoreactivitatea pentru vimentină sunt utilizate pentru identificarea celulelor deciduale.

O serie întregă de cercetători au evidențiat prezența la nivelul deciduei a numeroase enzime și gap junctions cu rol de sincronizare în dezvoltarea și funcția deciduală (Kearns și Lala în 1983, Wadsworth în 1980, Ono în 1989) [7, 8].

Aspectul cel mai caracteristic al celulelor deciduale este dat de prezența unor prelungiri sub formă de treflă care se extind în lamina fibrilară externă înconjurătoare. Vârfurile acestor prelungiri conțin corpusculi granulari denși de aproximativ 0,5 μm. S-a descoperit că aceste granule conțin heparan sulfat, un proteoglican ce este eliberat în fibrinoidul înconjurător unde contribuie la dezvoltarea unei lamine pericelulare compusă din material fibrilar argirofilic (Kisalus și Herr în 1988) [9]. Acest material se colorează cu cresyl echt, fuxin aldehydă, având un aspect asemănător laminei bazale epiteliale.

Studiul celulelor deciduale pe secțiuni groase (20-50 μm) a arătat prezența unor celule mari, ramificate, care seamănă cu celule conjunctive hipertrofiate, iar aspectul epitelioid este rezultatul secționării transversale a preparatelor.

Progesteronul și factorul de creștere insulin-like cu proteina sa de legare (IGF-BP) sunt implicați în con-

trolul decidualizării prin mitozele celulelor stromale endometriale și diferențierea lor în celule deciduale (Bell în 1989, Rutanen și colab. în 1991) [10, 11].

Kearns și Lala (1989) au stabilit experimental pe șoareci că măduva osoasă reprezintă „originea fundamentală” a celulelor deciduale. Din măduva osoasă provin și precursorii celulelor stromale decidualizate, ceea ce demonstrează de ce numai celulele stromale uterine se decidualizează, nu și celulele stromale tubare. În acest sens se explică de ce stroma endometrială nu mai este urmată de decidualizare în zona cicatricelor post-cezariană sau după chiuretaje abrazive.

Aspectele endocrine și paracrine ale deciduei

Relaxina. Sakbun și colab. în 1990, Bogic și colab. în 1997 au demonstrat că celulele deciduale secretă relaxină la nivelul interfeței materno-fetale [12, 13].

Studiile in vitro ale lui Qin și colab. în 1997 au arătat că celulele trofoblastice răspund la relaxina exogenă prin creșterea expresiei și activității unor proteinaze precum stromelizina-1 (MMP-3), colagenaza interstițială (MMP-1) și tPA [14]. Autorii au sugerat un posibil rol al relaxinei deciduale în degradarea matricii extracelulare și declanșarea travaliului.

HPL. Kurman și colab. în 1984 au efectuat colorații imunohistochimice specifice pentru HPL și alți hormoni la nivelul plăcii bazale, țesutului vilozitar și al membranelor [15]. Ei au constatat că HPL era principalul produs a ceea ce ei au numit atunci „trofoblast intermediar”, de fapt celule trofoblastice extravilozitare.

Există o asemănare considerabilă în ceea ce privește secvența aminoacizilor între HPL și prolactină. La ora actuală există dovezi certe că prolactina este un produs decidual, în vreme ce HPL la specia umană este secretat de celulele trofoblastice.

Prolactina. Studiile de imunohistochimie (Andersen și colab. în 1987) in vitro pe celule și țesuturi (Hmaguchi și colab. în 1990) și de hibridizare in situ (Wu și colab. în 1991) au demonstrat originea prolactinei în deciduă [16, 17, 18]. Producția de prolactină în diferite etape ale sarcinii se corelează îndeaproape cu concentrațiile de prolactină elaborată în celulele deciduale din membrane și orientată spre lichidul amniotic. Vârful eliberării de prolactină în lichidul amniotic este atins în săptămâna a 24-a de sarcină (Neuberg în 1992) [19]. Cea mai importantă funcție a prolactinei amniotice este reglarea transportului de apă și electroliți prin membrane, contribuind la controlul echilibrului hidroelectrolitic fetal.

Prostaglandinele. Secreția deciduală de PGE₂ ar bloca activarea leucocitelor deciduale cu funcție antitrofoblastică prin inhibarea producției de receptori pentru IL-2 și a sintezei IL-2. Casey și colab. în 1989 au arătat că prostaglandin-dehidrogenaza localizată la nivelul deciduei capsulare reglează nivelurile de prostaglandine local și la nivelul lichidului amniotic, uter și sânge [20]. Endotelina-1 este un puternic vasoconstrictor și împreună cu receptorii săi este exprimată la nivelul celulelor deciduale umane (Kubota și colab. în 1992) [21].

Circuite reglatorii paracrine. Există astfel de circuite între celulele deciduale și celulele trofoblastului extravilozitar invaziv prin intermediul hCG secretat de trofoblastul vilozitar și extravilozitar și EGF secretat de trofoblastul vilozitar (Matsuo și colab. în 1993) [22].

Decidua produce o proteină care inhibă eliberarea de hCG către trofoblastul uman, iar pe de altă parte celulele deciduale exprimă receptori pentru hCG stimulând in vitro producția de prolactină deciduală.

TNF- α , produs de către macrofagele deciduale, inhibă creșterea celulelor trofoblastice și promovează apoptoza trofoblastică (Reister și colab. în 2001) [23].

Limfocitele granulare trofoblastice sunt o sursă bogată de TGF- β care inhibă invazia trofoblastică (Lysiac și colab. în 1995) [24].

Considerații funcționale asupra decidualizării

O serie întreagă de studii au arătat că există o interacțiune între decidualizare și invazia trofoblastică. În timpul ciclului menstrual, proteina de legare a factorului de creștere insulin-like (IGF-BP) asociată cu fibroblaștii stromali sunt implicați în proliferarea, inhibiția sau apoptoza, sau în decidualizarea acestor celule. Este posibil ca celulele trofoblastice să stimuleze stroma deciduală să producă IGF-BP-1 (Lee și colab. în 1997) [25]. În acest sens, IGF-BP-1 poate fi considerat ca parte a unui circuit paracrin prin care celulele deciduale și decidualizarea reglează la nivel local proliferarea și invazia celulelor trofoblastice. Ruck și colab. în 1994 au studiat distribuția moleculelor de adeziune celulară la nivel decidual care facilitează interacțiunea dintre aceste celule și cele trofoblastice [26].

Gu și colaboratorii în 1992 au studiat producția de α 2-macroglobulină la nivelul celulelor deciduale care limitează leziunile tisulare la nivelul acestora, în timpul invaziei și a secreției de proteaze extratrofoblastice [27].

Există situații patologice legate de sarcină, în care nu se constată decidualizare: sarcina tubară, placenta acreta, increta, percreta.

Celulele B și celulele T. Absența celulelor B și raritatea celulelor T indică faptul că nu există un flux important de celule ale sistemului imun specific. Celulele T decidualizate prezintă un fenotip similar celulelor cu memorie sau celulelor T activate, putând fi responsabile de recunoașterea moleculelor de histocompatibilitate MHC-1 (Loke, 1995).

Această modificare a celulelor B și T la nivelul situsului de implantare ar putea fi explicată de: inhibarea proliferării limfocitare de către PGE2 provenită din macrofage, catabolizarea triptofanului extracelular de cătreIDO (indolamin 2,3-dioxigenaza), secreția la nivelul trofoblastului extravilozitar de ligand Fas capabil să stimuleze apoptoza leucocitelor sau exprimarea selectinelor la nivelul vaselor deciduale.

Echilibrul dintre citokinele secretate de cele două tipuri de celule T helper ar controla răspunsul imun matern la semiallogrefa fetală (Mosmann și Sad în 1996) [28]. Citokinele proinflamatorii provenite din celulele T helper 1 cuprind: IFN- γ , IL-2, limfotoxina și TNF- α . Ele activează celulele T citotoxice și exercită efecte adverse asupra invaziei trofoblastice. Citokinele antiinflamatorii provenite din celulele T helper 2 cuprind: IL-4, IL-6, IL-10 și IL-13. Ele stimulează producția de anticorpi de către celulele B, susțin diferențierea celulelor endometriale NK și facilitează invazia trofoblastică. Macrofagele și celulele NK secretă TNF- α și IFN- γ . În sarcina normală predomină citokinele Th2, secreția lor fiind stimulată de progesteron. În opoziție cu acest aspect, progesteronul inhibă activarea macrofagelor și secreția de TNF- α .

Acțiunea citokinelor Th1 și Th2 este mai departe controlată de celulele endometriale NK (Hunt în 1989) [29].

Limfocitele endometriale granulare mari (celulele endometriale NK sau celule uNK). Aceste celule au fost descrise inițial „Körnchenzellen”, celule K sau celule granulare. În prezent marea majoritate a cercetătorilor le numesc celule endometriale NK sau celule uNK.

Limfocitele endometriale granulare umane sunt constituenți constanți ai tuturor situsurilor de implantare uterină cu o pondere de 40% din populația celulară în primul trimestru. Ele provin din măduva osoasă și sunt înrudite cu celulele NK (natural killer) (Whitelaw și Croy, 1996) [30]. Din punct de vedere histologic sunt celule mononucleare, rotunde, cu diametrul de 10 μ m, cu nucleu excentric, cu aspect reniform. Incluziunile lor cu aspect granular se colorează în mod caracteristic cu ploxine-tartazine.

Limfocitele granulare endometriale mari exprimă CD56, o moleculă marker a celulelor NK, dar diferă de majoritatea celulelor NK din sângele periferic prin absența moleculelor CD57 și CD16.

Sub aspect funcțional, celulele NK endometriale prezintă in vitro doar o toxicitate moderată față de linia celulară K562.

În celulele NK a fost detectat ARNm a numeroase citokine: G-CSF, GM-CSF, CSF-1, TNF- α , TGF- β , factorul inhibitor leucemic (LIF), IL-8 și IFN- γ .

Celulele endometriale NK recunosc prezența sau absența moleculelor de histocompatibilitate de clasă I (HLA-G, HLA-E, HLA-C), dar recunosc și unele polimorfisme elementare. Receptorii celulelor sesizează și moleculele HLA nonpolimorfice, acești receptori fiind desemnați drept receptori inhibitori și activatori. Coexpresia strânsă a moleculelor nonproliferative HLA și a carbohidraților poate fi responsabilă de inhibarea sau activarea celulelor NK și astfel furnizează un mecanism de control al invaziei trofoblastice.

Toate aceste constatări ne demonstrează că există o allorecunoaștere maternă a fătului prin intermediul celulelor NK care asigură protecție imunologică, dar totodată și un control al transplantului allohaploid fetal (King și colab. în 2000) [31].

Foarte probabil că celulele NK activate exercită acțiuni paracrine asupra celulelor B și T și asupra macrofagelor, acestea din urmă controlând la rândul lor celulele NK.

Macrofagele. Macrofagele materno sunt constituenți obișnuiți ai situsului de implantare și prezența lor poate fi demonstrată imunohistochimic prin anticorpi anti CD14 și anti CD68 (Reister și colab. în 1999) [32].

Macrofagele sunt capabile să fagociteze detriturile celulare provenite din „câmpul de luptă” materno-fetal și să îndepărteze complexe imune. Aceste celule sunt implicate în multe procese ontogenetice, foarte probabil prin interacțiuni paracrine, fiind reprezentate într-un număr mult mai mare la nivelul deciduei bazale comparativ cu decidua parietală, unde invazia trofoblastică este limitată.

La nivel decidual, macrofagele produc și răspund la un număr mare de citokine și astfel sunt implicate în circuitele paracrine deciduale, limitând sau susținând invazia trofoblastică (Kaufmann și colab. în 1997) [33].

Ele sunt implicate în declanșarea travaliului prematur, când se activează în răspunsul inflamator, producând nivele crescute de PGE2 și TNF ce induc contracțiile uterine. Macrofagele exprimă receptori (denumiți c-kit) pentru factorul celulei stem, citokină secretată de celulele trofoblastice; astfel, macrofagele sunt atrase și activate de trofoblastul invaziv.

Un alt circuit paracrin ar putea avea ca punct de plecare VEGF (*vascular endothelial growth factor*) de proveniență macrofagică; receptorul acestei citokine (flt-1) este exprimat de către celulele trofoblastului extravilozitar (Sharkey și colab. în 1997) [34].

Inducția apoptozei trofoblastice. Macrofagele secretă TNF- α , iar receptorul acestuia (TNF-R1) este exprimat de celulele trofoblastice. In vitro s-a demonstrat că interacțiunea dintre TNF- α și receptorul R1 induce apoptoza (Yui și colab. în 1994) [35].

Reister și colab. în 1999 au demonstrat o relație inversă între numărul de celule trofoblastice din peretele arterelor spiralate și numărul de macrofage din peretele vascular:

- în sarcina normală pereții arterelor spiralate sunt lipsiți de macrofage și invadați de celule trofoblastice;
- în preeclampsie deficiența de invazie trofoblastică a pereților arteriali și numărul crescut de celule trofoblastice apoptotice se corelează cu numărul crescut de macrofage din tunica medie a acestor artere.

Reister și colab. în 2001 au demonstrat că macrofagele activate induc apoptoza trofoblastului extravilozitar, acest proces putând fi abolit prin administrarea concomitentă de anticorpi anti TNF-R1.

Apoptoza este mai degrabă combinația lezională dintre efectele TNF- α și depleția locală de triptofan sub acțiunea indolamin 2,3-dioxigenazei secretată de macrofage.

Funcția macrofagelor este inhibată de doze mari de progesteron prin reducerea expresiei sintetazei intrinseci a oxidului nitric și expresia TNF (Miller și colab. în 1996) [36].

Reziduurile glandulare. În cursul decidualizării, glandele endometriale își măresc calibrul, iar epiteliul glandular secretă activ spre lumenul glandei. Nucleii celulelor epiteliale suferă endomitoză și devin poliploizi, luând aspectul de atipii Arias-Stella. În final glandele se atrofiază și apar resturi glandulare cu structură atipică și care pot fi identificate prin colorare cu markeri epiteliali imunohistochimici de tipul citokeratinei (Bulmer și colab. în 1986) [37].

Glandele reziduale dezintegrate pot fi confundate cu vasele uterine din momentul în care acestea din urmă sunt invadate de celule trofoblastice, iar lumenul lor apare captușit de trofoblast intraarterial citokeratin- pozitiv.

Matricea extracelulară deciduală. Materialul fibrilar extracelular este caracteristic reacției deciduale, este bogat în laminine, colagen, heparan sulfat și fibronectine (Korhanen și colab. în 1997) [38]. Celulele deciduale sunt cuprinse într-o rețea de fibre de colagen tip I, III și IV și fibronectină, produse de celulele deciduale și precursorii lor din stroma endometrială. Colagenul de tip IV și laminina prevalează în imediata vecinătate a celulelor deciduale.

Pe parcursul diferențierii, celulele stromale nediferențiate secretă în principal laminina 1, iar în urma decidualizării lamina bazală pericelulară nou-formată este compusă predominant din laminina 2 și 4 (Church și colab. în 1996) [39].

Anticorpii anti-osteonectină se fixează masiv pe suprafața celulelor deciduale materne, iar celulele tinere conțin această proteină (osteonectina) în citoplasma lor (Wewer și colab. în 1986) [40].

Matricea extracelulară care înconjoară celulele deciduale este în multe locuri similară ca ultrastructură și compoziție imunohistochimică cu matricea extracelulară ce înglobează celulele trofoblastului extravilozitar, respectiv fibrinoidul. Trebuie precizat că fibronectinele oncofetale se găsesc exclusiv în decidua invadată de trofoblastul extravilozitar.

În prezent este imposibil de definit exact originea deciduală sau trofoblastică a fiecărei componente matriciale la nivelul zonei joncționale, unde matricile provenite din ambele surse se amestecă intim.

Invazia trofoblastică – un rezultat al interacțiunilor deciduo-trofoblastice

Mecanismele de control ale invaziei trofoblastice sunt rezultatul balanței dintre invazivitatea trofoblastică și mecanismele deciduale de apărare.

Interacțiunea dintre trofoblastul extravilos, decidua și ECM (fibrinoid) face ca invazia trofoblastică să fie mai ușor de înțeles, analizând următoarele caracteristici:

Caracteristicile trofoblastice ce măresc invazivitatea:

- Celulele trofoblastice ce părăsesc lamina bazală dobândesc un fenotip interstițial apolar ce le dă posibilitatea să devină invazive.
- Fenotipul invaziv al celulelor trofoblastice extravilozitare exprimă mai puține molecule de MHC-1 polimorfe (HAL-C) sau nonpolimorfe (HLA-G, HLA-E), ce le oferă posibilitatea acestor celule să scape de acțiunea litică a celulelor T și uNK.

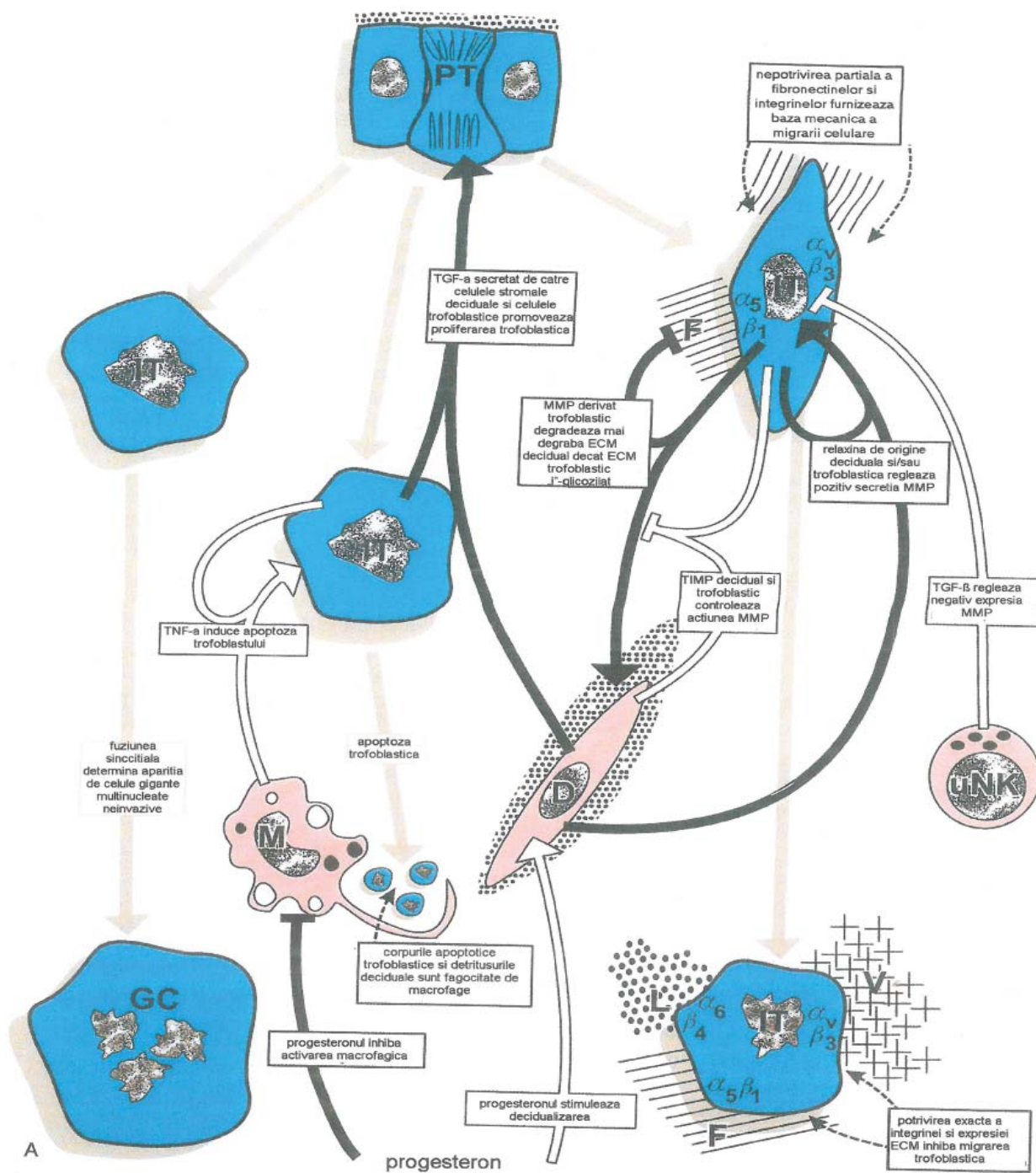


Fig. A. Vedere schematică a unor mecanisme ce controlează invazia trofoblastică. Săgețile gri: căi ale invaziei trofoblastice; săgețile negre: interacțiuni ce se crede că exercită un efect de promovare netă asupra invaziei trofoblastice; săgețile albe: interacțiuni ce se crede că au un efect inhibitor net asupra invaziei trofoblastice. Gri închis: celule trofoblastice; gri deschis: celule maternelor; PT, fenotip proliferativ al trofoblastului extravilos; GC, celulă gigantă multinucleată; D, celulă deciduală; uNK, celule uterine NK; M, macrofage; T, celulă T; B, celulă B; L, laminine și colagen IV; F, fibronectine; V, vitronectină și heparan sulfat.

Trei posibilități diferite de limitare a invaziei trofoblastice. Calea stângă: reducerea invazivității prin fuziune sincitială determinând apariția de celule multinucleate gigante. Calea centrală: eliminarea trofoblastului invaziv prin apoptoza indusă de mecanisme endogene, fie de macrofage deciduale. Calea dreaptă: reducerea invazivității prin poliploidizare și alterări asociate ale interacțiunilor integrine/ECM.

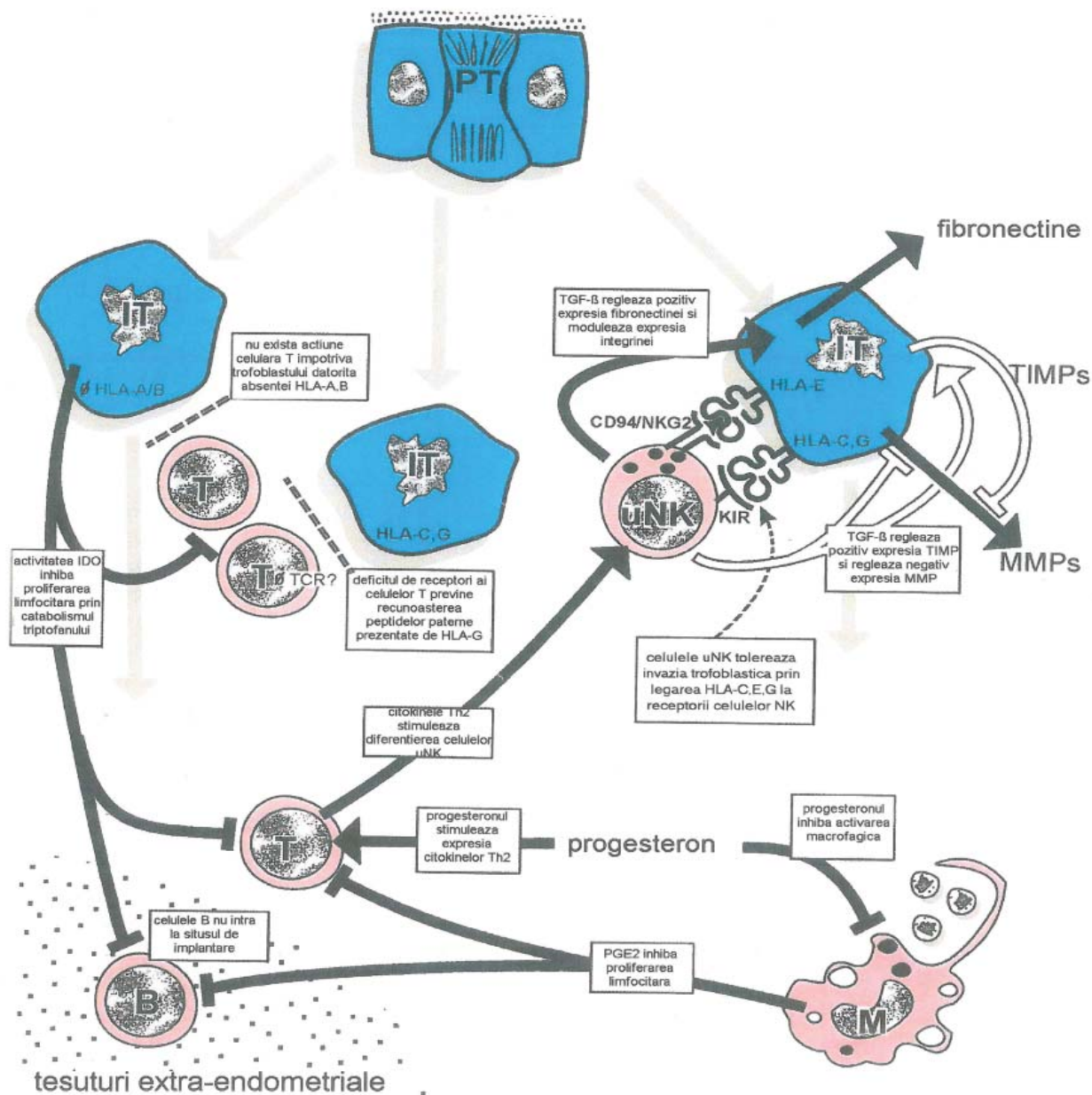


Fig. B (continuare). Exemple simplificate ale interacțiunilor dintre celulele imune materne (gri deschis) cu celulele trofoblastice (gri închis) la situsul de implantare și efectele lor asupra invaziei trofoblastice. Aceleași abrevieri și simboluri ca în fig. A.

- Trofoblastul extravilos invaziv precoce prezintă o depunere apolară extracelulară de ECM ce corespunde distribuției integrinelor de-a lungul plasmalemei promovând migrarea acestor celule.
- Celulele trofoblastice extraviloase sunt surse potențiale de relaxină care stimulează secreția și activarea MMP de către trofoblastul extravilos și blochează inhibitorii MMP (TIMP).
- Celulele trofoblastice invazive exprimă un model larg de MMP, ce dă posibilitatea celulelor să degradeze ECM înconjurător.
- ECM secretat de celulele trofoblastice invazive este „i”-glicozilat parțial și astfel mai puțin susceptibil la degradare de către enzimele proteolitice comparativ cu matricele endometriale neglicozilate.
- Celulele trofoblastice invazive secretă IDO, care catabolizează și reduce triptofanul extracelular necesar proliferării celulelor T.

Caracteristicile activității deciduale ce promovează invazia trofoblastică:

- Celulele deciduale sunt sursă de relaxină care potențează acțiunea MMP.
- Factorul transformator de creștere- α (TGF- α) secretat de către celulele deciduale promovează proliferarea celulelor stem de către trofoblastul extravilos, care exprimă EGFR.
- Celulele NK endometriale (uNK) și-au dezvoltat receptori (KIR și dimerul CD94/NKG2) care, la legarea de HLA-G, HLA-C și HLA-E trofoblastice, inhibă liza celulelor-țintă mediată NK celular.

- Celulele la locul de implantare probabil exprimă un număr redus de receptori (TCR), care în alte țesuturi sunt folosite pentru reacția gazdă vs grefă. Această reducere ar putea ajuta la evitarea acțiunii litice a celulelor T împotriva celulelor trofoblastice extraviloase ce prezintă peptide paterne legate la HLA-G și HLA-C.

Mecanismele trofoblastice ce limitează propria invazivitate:

- Celulele trofoblastice invazive secretă TIMP, controlând activarea MMP secretate de ele.
- Odată cu înaintarea sarcinii, un număr tot mai mare de celule trofoblastice înalt invazive fuziforme poliploidează și se transformă în celule trofoblastice mari, poligonale, neinvazive.

- Celulele trofoblastice profund invazive tind spre agregare și fuziune sincițială; celule trofoblastice gigante multinucleate ce sunt neinvazive.

Activitățile deciduale ce inhibă invazia trofoblastică:

- Celulele uNK facilitează apariția de TGF- β , care reglează negativ secreția MMP, dar induce secreția TIMP.

- Un subset de celule trofoblastice invazive suferă apoptoza indusă de către TNF- α , derivat macrofagic de depleția triptofanului indusă macrofagic.

- Celulele deciduale exprimă TIMP, care inhibă activarea MMP trofoblastic.

Se pare că fiecare tip celular din zona joncțiunii materno-fetale și-a dezvoltat mecanisme atât de susținere, cât și de inhibare a invaziei, rezultând un sistem de control extrem de complex, dar bine balansat.

Răspunsul imun la tumorile maligne are multe similarități cu invazia trofoblastică normală. Această similitudine sugerează că invazia tumorală folosește un fel de „fereastră imunologică” ce a evoluat pe parcursul filogeniei mamiferelor pentru a evita rejețul gazdă vs grefă a țesuturilor fetale allohaploide.

Bibliografie selectivă

1. Enders A.C., *Current topic: structural responses of the primate endometrium to implantation*. Placenta, 1991; 12; 309-325.

2. Dietl J., Ruck P., Horny H.P., Handgretinger R., Marzusch K., *The decidua of early human pregnancy-immunohistochemistry and function of immunocompetent cells*. Gynecol. Obstet. Invest, 1992; 33:197-204.

3. Haller H., Radillo O., Rukavina D., Tedesco F., *An immunohistochemical study of leucocytes in human endometrium, first and third trimester basal decidua*. J. Reprod. Immunol, 1993; 23:41-49.

4. Marzusch K., Dietl J., *Immunologische Aspekte im Rahmen der regelrechter und gestörter Schwangerschaft beim Menschen*. Publ: Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Tübingen, 1994.

5. Loke Y.W., King A., Burrows T.D., *Decidua in human implantation*. Hum. Reprod., 1995; 10:14-21.

6. Welsh A. O., Enders A.C., *Light and electron microscopic examination of the mature decidua cells of the rat with emphasis of the antimesometrial decidua and its degeneration*. Amer. J. Anat., 1985; 172:1-29.

7. Kearns M. Laha P.K., *Life history of decidua cells: a review*. Amer. J. Reprod. Immunol., 1993; 3:78-82.

8. Ono H., Ide C., Nishiya J., *Electron microscopic study on early decidualization of the endometrium of pregnant mice, with special reference to gap junctions*. Placenta, 1989; 10:247-261.

9. Kusalus L.L., Herr J.C., *Immunocytochemical localization of heparan sulfate proteoglycan in human decidua cell secretory bodies and placental fibrinoid*. Biol. Reprod., 1988; 39:419-430.

10. Bell S.C., *Decidualization and insulin-like growth factor (IGF) binding protein: implication for its role in stromal cell differentiation and the decidua cell in hemochorial placentation*. Human Reprod., 1989; 4:125-130.

11. Rutanen E.M., Partanen S., Pekonen F., *Decidua transformation of human mesenchymal cells is associated with the appearance of insulin-like growth factor-binding protein-A*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1991; 72:27-31.

12. Sakbun V., Ali S.M., Greenwood F.C., Bryant-Greenwood G.D., *Human relaxin in the amnion, chorion, decidua parietalis, basal plate and placental trophoblast by immunocytochemistry and northern analysis*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1990; 70:508-514.

13. Bogic L.V., Mandel M., Bryant-Greenwood G.D., *Relaxin gene expression in human reproductive tissues by in situ hybridization*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1995; 80:130-137.

14. Qin X.J., Garibaytupas J., Chua P.K., Cachola L., Bryant-Greenwood G.D., *An autocrine/paracrine role of human decidua relaxin-1 interstitial collagenase (matrix metalloproteinase-1) and tissue plasminogen activator*. Biol. Reprod., 1997; 56:800-811.

15. Kurman R.J., Main C.S., Chen H.C., *Intermediate trophoblast: a distinctive form of trophoblast with specific morphological, biochemical and functional features*. Placenta, 1994; 5:349-369.

16. Andersen J.P., Borggaard B., Olsen E.B., Stimpel H., Nyolom H.C., Schroeder E., *Decidua prolactin control and secretion at term: correlations with the clinical data*. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1987; 66: 591-596.

17. Hamaguchi M., Yamamoto T., Sugiyama Y., *Production of prolactin by cultures of isolated cells from human first-trimester decidua*. Obstet. Gynecol., 1990; 76:783-787.

18. Wu W.X., Brooks J., Millar M.R., *Localization of the sites and all synthesis and action of prolactin by immunocytochemistry and in-situ hybridization within the human utero-placental unit*. J. Mal. Endocrinol., 1991; 7:241-247.

19. Neuberg M., *Decidual prolactin*. *Wiad. Lek.*, 1992; 45:376-380.
20. Casey M. L., Delgadillo M., Cox K.A., Nisert S., Mac Donald P.C., *Inactivation of prostaglandins in human decidua vera (parietalis) tissue: substrate specificity of prostaglandin dehydrogenase*. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1989; 160:3-7.
21. Kubota T., Kamada S., Hirata Y., Eguchi S., Imai T. et al., *Synthesis and release of endothelin-1 by human decidua cells*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992; 75:1230-1234.
22. Matsuo H., Maruo T., Murata K., Mochizuki M., *Human early placental trophoblast produce an epidermal growth factor-like substance in synergy with thyroid hormone*. *Acta Endocrinol. Copenh.*, 1993; 128:225-229.
23. Reister F., Frank H.G., Kingdom J.C.P., Heyl W. et al., *Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women*. *Lab. Invest.*, 2001; 81:1143-1152.
24. Lysiak J.J., Hunt J., Pringle G.A., Lala P.K., *Localization of transforming growth factor β and its natural inhibitor in the human placenta and decidua throughout gestation*. *Placenta*, 1995; 16:221-231.
25. Lee P.D., Gindice L.C., Conover C.A., Powell D.R., *Insulin-like growth factor binding protein-1: recent finding and new directions*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1997; 216:319-357.
26. Ruck P., Marzusch K., Kaiserling E., Horny H.P., Dietl J. et al., *Distribution of cell adhesion molecules in decidua of early human pregnancy*. *Lab. Invest.* 1994; 71:94-101.
27. Gu Y., Jayatilak P.G., Parmer T.G., Gauldie J., Fey G.H., Gibori G., *Alpha-2-macroglobulin expression in the mesometrial decidua and its regulation by decidual luteotropin and prolactin*. *Endocrinology*, 1992; 131:1321-1328.
28. Mosmann T.R., Sad S., *The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more*. *Immunol. Today*, 1996; 17:138-146.
29. Hunt J.S. – *Cytokine networks in the uteroplacental unit: macrophages as pivotal regulatory cells*. *J. Reprod. Immun.*, 1989; 17:1-17.
30. Whitelaw P.F., Croy B.A., *Granulated lymphocytes of pregnancy*. *Placenta*, 1996; 17:533-543.
31. King A., Hilby S.E., Gardner L., Joseph S., Bowen J.M., Verma S., Burrows T.D., Loke Y.W., *Recognition of trophoblast cell I molecules by decidual NK cell receptors – a review*. *Placenta*, 2000; 21:581-585.
32. Reister F., Frank H.G., Heyl W., Kosanke G., Huppertz B., Schröder W., Kaufmann P., Rath W., *The distribution of macrophages in the placental bed in preeclampsia differs from that in healthy patients*. *Placenta*, 1999; 20:229-233.
33. Kaufmann P., Castellucci M., *Extravillous Trophoblast in the Human Placenta*. *Trophoblast Res.* 1997; 10:21-65.
34. Sharkey A.M., Charnock-Jones D.S., Boocock C.A., Brown K.D., Smith S.K., *Expression of mRNA for vascular endothelial growth factor in human placenta*. *J. Reprod. Fertil.*, 1993; 99:609-615.
35. Yiu J., Garcia Llont M.I., Wegmann T.G., Guilbert L.J., *Cytotoxicity of tumor necrosis factor alpha and gamma interferon against primary human placental trophoblast*. *Placenta*, 1994; 15:819-835.
36. Miller L., Alley E.W., Murphy W.J., Russel S.W., Hunt J.S., *Progesterone inhibits inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in murine macrophages*. *J. Leukoc. Biol.*, 1996; 59:442-450.
37. Bulmer J.N., Wells M., Bhabra K., Johnson P.M., *Immunohistological characterisation of endometrial gland epithelium and extravillous fetal trophoblast in third trimester human placental bed tissue*. *Brit. J. Obst. Gynecol.*, 1986; 93:823-832.
38. Korhonen M., Virtanen I., *The distribution of laminins and fibronectins is modulated during extravillous trophoblastic cell differentiation and decidual cell response to invasion in the human placenta*. *J. Histochem. Cytochem.*, 1997; 45:569-581.
39. Church H.J., Vicovac L.M., Williams J.D., Hey N.A., Aplin J.D., *Laminins 2 and 4 are expressed by human decidua cells*. *Lab. Invest.*, 1996; 74:21-32.
40. Wewer U.M., Faber M., Liotto L.A., Albrechten R., *Correspondence: decidual cells*. *Lab. Invest.*, 1986; 55:120-121.

Summary

The processes of decidualization of endometrium prepare the appearance of a structure which is represented by decidua. This structure will be regulated and accepted. Represented by pregnancy through specific immunologic mechanisms, which add endocrine and paracrine functions of decidua. The presence in decidua structures of numerous cytokines and cells with particular structures and activity, will permit trophoblastic invasion and changes to the interface level of the maternoplacental. Profound study on decidua will lead to understand with very high precision the mechanisms which are based on the basis of trophoblastic invasion.