

Algunas consideraciones acerca de la biología del trofoblasto en la mola hidatidiforme

*Dra. María Scucces**

INTRODUCCIÓN

El trofoblasto es un tejido multipotencial, especializado, que forma la interfase trófica entre la madre y el embrión y, la placenta es la expresión última del tejido trofoblástico (1,2). Durante la etapa de blastocisto, en el embrión femenino, una vez ocurrida la diferenciación de los blastómeros, los cromosomas X de derivación paterna se inactivan selectivamente. Ello representa el mecanismo de impronta genómica cuyo origen se remonta a la gametogénesis, a través de la metilación de ciertas bases de los genes y que se traduce en una expresión diferencial de los alelos de derivación paterna y los de derivación materna. El trofoblasto, en tal sentido, posee un aporte genético paterno (2-4).

La mola hidatidiforme, es una entidad clínica con un exuberante desarrollo del tejido trofoblástico y un extremo subdesarrollo del embrión y se explica como la formación de un oocito carente de genoma mitocondrial (“óvulo vacío”) fecundado por un espermatozoide, haploide, que logra duplicar su carga cromosómica. Este fenómeno se conoce como androgénesis. Se desconocen las causas de la pérdida de la dotación haploide materna. La anormal forma del desarrollo, en la mola, es un notable ejemplo del mecanismo de la impronta genómica que favorece el crecimiento del trofoblasto a expensas del embrión (2,5). Es el excesivo aporte paterno del genoma, en la mola, lo que se considera importante en la génesis tumoral (6).

Si bien en la mola completa las crasas anomalías genómicas conducen a una pérdida precoz del embrión y a característicos cambios placentarios, para que

el embarazo pueda tener lugar, el precoz desarrollo posfertilización adhiere a un patrón casi normal puesto que las etapas de mórula, blástula y gástrula e implantación han de ser cumplidas (7,8).

Antes de invadir en profundidad la pared uterina, el trofoblasto se diferencia en el citotrofoblasto, que es el lecho germinal que se funde para dar origen a su forma diferenciada y madura que es el sincitiotrofoblasto el cual secreta la hormona gonadotropina coriónica. Es el sintrofoblasto, esa pequeña parte del sincitiotrofoblasto el que da inicio a la implantación (2).

En condiciones normales los tejidos fetales contactan por primera vez el sistema inmunitario materno, a través del trofoblasto extraveloso (Tev) (9). Al ocurrir la implantación, las células deciduales producen “su reacción decidua” y es así como, los leucocitos que previamente, en la fase secretoria tardía, habían infiltrado el estroma endometrial, secretan la interleucina-2 la cual evita que el embrión sea identificado como foráneo y proporciona un lugar inmunológicamente privilegiado para proteger el desarrollo del mismo evitando que sea rechazado. Ese Tev que deja la lámina basal, y permite la invasión, expresa una insólita combinación de tres moléculas del antígeno mayor de histocompatibilidad (HLA) de clase I a saber: HLA-C, E y G, lo que le confiere a las células capacidad para evadir la acción lítica de las células endometriales asesinas (unkcells). Técnicas de inmunohistoquímica mediante el uso de anticuerpos anti HLA-G (4H84) se han revelado útiles en el diagnóstico diferencial entre enfermedades trofoblásticas gestacionales y tumores no trofoblásticos (9-11).

La invasión resulta entonces de la interacción entre la decidua y el trofoblasto (12). Las células del Tev

*Obstetra Ginecóloga.

Correspondencia: Urb. San. Isidro 4ta. Calle Qta. “María Teresa”.
Teléfono: 0243/2332256

secretan una matriz extracelular (MEC) i-glicosilada que la hace menos susceptible de ser degradada por las enzimas proteolíticas de la MEC endometrial que es aglicosilada. Esta última es, además, fuente de la hormona relaxina, que promueve la acción de las metaloproteinasas de matriz (MMPs), enzimas proteolíticas, éstas, secretadas localmente por las células. Otra fuente de relaxina son las células del citotrofoblasto (9). Las áreas de (MEC) que no están implicadas en la acción degradativa de las MMPs son protegidas por la acción de los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP), cuya función es la de controlar la acción de las mismas (9). La invasión del trofoblasto es inhibida también por otros factores que actúan con un mecanismo autocrino o paracrino como lo son el factor de crecimiento y transformación beta (TGF-beta) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), mediadores importantes e indispensables en procesos como la proliferación de las células endometriales, la adhesión del embrión al endometrio, el paso de condición pre- a condición neoplásica y el remodelamiento de la matriz extracelular, entre otros (12,13).

La matriz extracelular (MEC) es una compleja red que sirve de soporte y adhesión de las células. Las macromoléculas que la constituyen son producidas principalmente por los fibroblastos y son de dos tipos : 1. Cadenas de polisacáridos de la clase de glucosaminoglicanos unidos en forma covalente con proteínas bajo la forma de proteoglicanos; 2. Proteínas fibrosas que incluyen colágeno, elastina, fibronectina y laminina. Ejerce sus funciones a través de receptores de la superficie celular denominados integrinas, las cuales transportan las diferentes glicoproteínas de la MEC (14-16).

Existen dos eventos importantes en el desarrollo de una neoplasia: el crecimiento incontrolado y la invasión. Ambos están regidos por una serie secuencial de cambios en el ADN. Las células cancerígenas interactúan anormalmente entre ellas y con la MEC. La penetración y destrucción del tejido subyacente ocurre por proliferación celular y lisis tisular causada por enzimas degradativas del tipo de las proteasas (16-18).

La membrana basal (MB) es una organización especializada de la MEC y descansa entre los epitelios originarios de las tres capas germinales embrionarias y la MEC del estroma, actúa como interfase entre las células del parénquima y el tejido de soporte. Los cinco componentes que la integran son: colágeno tipo IV, laminina, entactina, heparán sulfato o perlecan y fibronectina (19,20).

La naturaleza de la MEC en la que están incluidas las células trofoblásticas juega un papel crucial en la activación de proto-oncogenes, lo cual, es requisito para la transformación y adquisición de un fenotipo invasivo (21).

Las metaloproteinasas son una familia de enzimas que se caracterizan por poseer un átomo de zinc (Zn^{++}) en su sitio activo. Se clasifican en tres subfamilias que comprenden: las gelatinasas, las colagenasas y las estromalisinas. Su síntesis está regulada por las proteínas de la MEC endometrial y por las citoquinas (16,18,22).

Si bien está documentado que los oncogenes inducen un fenotipo invasivo, y su activación es un pre-requisito para la transformación maligna se desconoce si es cierto también en el trofoblasto (16).

El presente trabajo se propone considerar algunos aspectos de la biología del trofoblasto implicados en la mola hidatidiforme.

LA MATRIZ EXTRACELULAR. LAS METALO-PROTEINASAS

La matriz extracelular (MEC) constituye una intrincada red de macromoléculas. Se compone de una variedad de proteínas y polisacáridos ensamblados en una organizada red en estrecha correlación con las células que la producen (14,22).

Un proteogluano denominado hialuronano (HA), (llamado también ácido hialurónico o hialuronato), es el más simple de los glucosaminoglicanos (GAGs) de la MEC. Se cree esté involucrado en la modulación del movimiento de fluidos en la vellosidad corial. El HA y su receptor de superficie el CD44 están implicados en las lesiones malignas del trofoblasto y su presencia se relaciona con variaciones de presión en el espacio intervelloso y en las vellosidades coriales (23,24). Con la excepción del HA la mayoría de los GAGs de la MEC están unidos en forma covalente a las proteínas para formar proteoglicanos (14).

Los Syndecans (Syn) son proteoglicanos localizados en la superficie de muchos tipos celulares, donde actúan como receptores de las proteínas de matriz y son de 4 tipos. El Syn-1, en condiciones normales, actúa como receptor del factor beta (β) de crecimiento de fibroblastos (FGF beta) y se especula que su inhibición, en el tejido patológico, hace a las células del trofoblasto refractarias al mismo y ello puede jugar un rol clave en el mal desarrollo del árbol vellositario resultando en vellosidades hidrópicas y/o en alteraciones de sus componentes vellositarios (25). El Syn-4 liga una variedad de factores de crecimiento, citoquinas, proteasas, antiproteasas y moléculas de

adhesión celular. Su interacción con estas moléculas es importante en el mantenimiento y diferenciación de la morfología epitelial. En condiciones normales se ubica en el citotrofoblasto vellositario, en las islas celulares y en las columnas celulares. En la mola hidatidiforme se expresa principalmente en el sincitiotrofoblasto y en la mola invasiva y en el coriocarcinoma está marcadamente disminuido, lo que sugiere que las alteraciones en la conducta invasiva del trofoblasto puedan ser consecuencia de un desbalance entre estos proteoglicanos y sus moléculas de unión tales como proteasas y/o antiproteasas (25).

El syndecan y las integrinas son receptores de la superficie celular para la tenascina, glucoproteína de la MEC, que puede estar implicada en el crecimiento vellositario, la proliferación celular y los depósitos de fibrinoide, y además está relacionada con la formación de los vasos fetales y la inmunomodulación. Ha recibido varios nombres: hexabrachia, citotactina, pero el de tenascina (dado por Chiquet-Ehrman y col. en 1986) es el preferido en la literatura. El factor beta de crecimiento y transformación (TGF-beta) parece jugar un rol importante en la expresión de esta molécula (9,26).

Pilia y col. (25) han demostrado la presencia de otra familia de proteoglicanos de la MEC, que pertenecen al grupo de los glypicanos: el glypican-3 el cual puede unirse al factor de crecimiento insulínico -2 (IGF-2) y formar un complejo, que modula su acción. Se especula que la inhibición en la expresión del glypican-1 en la enfermedad del trofoblasto pueda asociarse con un crecimiento anormal del mismo durante el desarrollo del tumor.

Las MMPs son proteínas de la MEC endometrial que pertenecen a la familia de las metaloendopeptidasas y son secretadas por las células del trofoblasto. Son enzimas proteolíticas secretadas localmente por las células y cuya acción es la de favorecer la migración celular (9). Existen varios tipos de metaloproteinasas (MMPs):

- a. MMP-1 Colagenasa intersticial: degrada el colágeno I y III.
- b. MMP-2 Colagenasa 72-Kda tipo IV y gelatinasa A: degradan fundamentalmente el colágeno tipo IV de la membrana basal.
- c. MMP-3 Estromalisina-1 degrada la fibronectina, la laminina, varios colágenos y el core de proteína de los proteoglicanos.
- d. MMP-7: Matrilisina: es un producto de las células epiteliales y degrada los proteoglicanos, la elastina y la fibronectina.
- e. MMP-9 Colagenasa 92-Kda tipo IV y gelatinasa

B: degradan el colágeno tipo IV, siendo en este aspecto similar a la MMP-2. El trofoblasto expresa elevados niveles de MMP-9 lo que le confiere capacidad para invadir la decidua materna. Se desconoce si esto sea debido a la activación de oncogenes (16,27,28).

- f. MMP-11: Estromalisina: está expresada sólo por el fenotipo invasivo del Tev y degrada la lámina, el colágeno tipo IV y los proteoglicanos.
- g. MMP-14 y MMP-15: metaloproteinasas de matriz tipo membrana. Activan la MMP-2 y son expresados por las células del trofoblasto proliferativo e invasivo en el Ier y IIIer trimestre del embarazo (9,28).

La acción básica de las MMPs es la de degradar proteínas lo que se relaciona con la principal de sus funciones como es la de facilitar la migración celular a través de la barrera de la MB en la MEC (9,16,18,21,27). No todas las MMPs son igualmente importantes en la invasión del trofoblasto (16). Las áreas de MEC no implicadas en la acción degradativa de las MMPs están protegidas por los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP). En la placenta humana se describen tres tipos: a.- El TIMP-1 que inhibe a todas las metaloproteinasas; b.- El TIMP-2 interactúa preferentemente con la MMP-2 y está presente tanto en las células deciduales como en las del Tev y c.- El TIMP-3 que inhibe la MMP-9 y la MMP-1 y es también expresado por el trofoblasto invasivo (9).

Se desconocen los activadores fisiológicos de las diferentes MMPs (16). Evidencias directas relacionan la expresión de las MMPs con el fenotipo metastático y, a los TIMP con la inhibición de la metastatización (16).

La actividad y la acción de las MMPs es influenciada por las proteínas de la MEC y por la acción de las citoquinas, factores de crecimiento y factores vasoactivos. Las citoquinas en particular, representan un grupo de proteínas que modulan numerosas funciones celulares entre las cuales está la de modificar la proliferación y diferenciación celular, la inducción de moléculas de adhesión celular y la modulación de la morfogénesis celular (12,13).

La interleuquina-1 (IL-1) consiste de dos diferentes moléculas: IL-1 α y IL-1 β , las cuales comparten los mismos receptores y median idénticas funciones. Producida por monocitos y macrófagos, se le localiza en el estroma de las células decidualizadas en el día 23^a del ciclo y estimula la acción de la MMP-1, MMP-3 y de TIMP en los fibroblastos y de la MMP-9 en el citotrofoblasto. Es un importante mediador de

la implantación (12,15,16).

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es una citoquina producida por las células endometriales, los macrófagos deciduales y las células del trofoblasto humano. Se compone de 157 aminoácidos. Induce la MMP-1 y la MMP-3 en las células coriónicas y disminuye el inhibidor tisular de la MMP-9. Es probable que, además, juegue un rol determinante en eventos como la inducción de la apoptosis, la compromisión de la integridad vascular y en la disolución de la MEC endometrial (12,15,16).

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento y transformación alfa (TGF α) se expresan en el endometrio en fase proliferativa y secretora y en las células deciduales. El primero es un potente mitógeno que estimula la producción de muchos otros tipos celulares como son los fibroblastos, los queratinocitos y las células epiteliales. Se origina por proteólisis de un precursor proteico e interactúa con un receptor específico, homólogo estructural, del producto proteico del oncogen *c-Erb*. El receptor del EGF liga, a su vez, el factor de crecimiento y transformación alfa (TGF α). Además, el EGF promueve la conducta invasiva del citotrofoblasto por estimulación directa de la MMP-1 y la MMP-3 o bien a través de la IL. En el trofoblasto normal el EGF junto con el TGF α y el factor estimulante de colonias (CSF-1) regulan el gen *nm 23H1* que muta o desaparece durante el pasaje de un fenotipo no metastático a uno metastático en las líneas celulares trofoblásticas tanto malignas como normales (12,16,30).

El *Leukaemia inhibitory factor* (LIF) aumenta los TIMP inhibiendo la actividad gelatinolítica del citotrofoblasto y expresando el receptor de la laminina. Está presente en el endometrio secretor y sus receptores lo están en el citotrofoblasto vellositario (CTv) y extravellositario (CTBev) (12,16).

El factor de crecimiento y transformación beta (TGF- β) pertenece a una familia de proteínas que regulan la proliferación celular bien sea estimulándola, como inhibiéndola, además regulan la expresión de las proteínas de la MEC. Se localiza en el estroma endometrial, en las células epiteliales, en las células deciduales, en el citotrofoblasto vellositario y extravellositario (TBv y ev) y en el sincitiotrofoblasto. Estimula la síntesis de componentes de la MEC como la laminina, la fibronectina y el colágeno y ejerce un efecto anti-invasivo estimulando los TIMP en el CTB e inhibiendo su conducta migratoria. De allí que el TGF β pueda representar una señal endometrial que controle la invasión del trofoblasto durante la

placentación y la implantación (12,16,31,32).

UNIONES CELULARES. LA MEMBRANA BASAL

Es conocido que las uniones especializadas entre las células epiteliales las hacen capaces de formar barreras que inhiben el movimiento de agua, solutos y de células desde un compartimiento celular a otro (14,31).

Entre estas uniones especializadas se encuentran los contactos celulares ocluyentes o zónula ocludens. Consta de una proteína integral de membrana: la ocludina, la cual se relaciona con otras proteínas de placa citoplasmáticas: la ZO-1 cuyo peso molecular es de 220 KD y la ZO-2. Se conoce que en la mola completa y en la mola parcial, la expresión de la ZO-1 y la ocludina están muy alteradas. La pérdida precoz o la alteración en la integridad de las zónulas ocludens en estas dos patologías podrían representar la etapa inicial de una condición más severa como por ejemplo la mola invasiva y el coriocarcinoma. De igual forma alteraciones de las proteínas que componen esta unión celular en los vasos fetales pueden, aumentar su permeabilidad y contribuir a la formación de las vellosidades hidrópicas en la mola parcial (14,33).

La membrana basal (MB) es una capa extracelular de sostén. Es acelular y es una estructura especializada de la matriz extracelular (MEC) (20,34-37). Está formada por la lámina basal y la lámina reticular. En la lámina basal se distingue la lámina lúcida o lámina rara, de 40-50 nm de espesor y la lámina densa de 30-100 nm de espesor. En su composición intervienen componentes intrínsecos, por cuanto son exclusivos de la MB, como el colágeno tipo IV, la laminina y el heparansulfato proteoglucano o perlecan, y, además, componentes que no existen sólo en ella sino que son sintetizados por las células epiteliales y endoteliales y que sí están implicados en la producción de la MB. Estas sustancias son: la fibronectina, el colágeno tipo V (presente en la MB placentaria) y la entactina/nidógeno (34,36,38).

El colágeno tipo IV forma una estructura en triple hélice y existe en varias isoformas. Es uno de los componentes principales de la lámina densa (28,34,36-38).

La laminina-1 es una proteína no colagenosa formada por tres cadenas: alfa, beta y gamma, con un brazo largo de 75 nm y uno corto de 35 nm conectados por un puente disulfuro. Hay varias isoformas y es exclusiva de la MB, especialmente de la lámina rara (28,34,36-38).

El nidógeno o entactina es una glicoproteína

sulfatada que representa el principal producto de los fibroblastos del estroma. Une la laminina y el colágeno tipo IV de la lámina densa. Técnicas de inmunohistoquímica han demostrado que existe sólo en codistribución con la laminina (34,36,38).

El heparansulfato proteoglicano o perlecan está formado por una parte central de proteínas (core) a cada lado de la cual se unen las cadenas de glucosaminoglucanos. Se ha establecido que unido al factor de crecimiento y transformación beta (β TGF), proporciona protección contra la degradación proteolítica de la MEC (36,38,39).

La fibronectina es una glucoproteína cuyo gen codificador se ubica en el cromosoma 2. Es un dímero compuesto por dos subunidades unidas por un puente disulfuro. Las modificaciones de los tres locus del gen que la codifican determina la producción de diversas isoformas. Se presenta en una variedad soluble, evidenciable en el plasma y en una insoluble localizada en la MEC. Esta última representa el 5 % del total de la fibronectina y actúa en los procesos de adhesión, migración crecimiento y diferenciación celular (28,36-38,40).

La MB representa una lámina de anclaje para las células epiteliales normales y sin la cual son incapaces de crecer y funcionar. No ocurre así con las células neoplásicas que se caracterizan por una pérdida progresiva de su dependencia de la MB (34,41).

En condiciones normales la MB es sintetizada por las células que descansan sobre ella. Sus funciones van más allá de un rol estructural y filtrador, sirviendo, entre otras cosas, de vía específica para la migración celular. Es sabido que las células cancerígenas poseen la capacidad de sintetizar los componentes de la MB y son además capaces de establecer una MB que posee grados diversos de discontinuidad (34,35).

ONCÓGENES EN EL TROFOBLASTO

Los oncógenes están implicados en el control de la proliferación celular y están presentes en el genoma humano (41). A través del mecanismo del patrón de transferencia de señal, los estímulos externos que regulan a estos genes son transmitidos al núcleo. Su activación es un pre-requisito para la transformación maligna y la adquisición de un fenotipo invasivo. Esta activación puede ocurrir a través de mecanismos como las mutaciones, variaciones estructurales de los cromosomas o la amplificación de genes (16,41).

Uno de los oncógenes más estudiados es el *c-erb* que produce el receptor del EGF (EGF-R) que es un marcador del sincitio, así como también las células de la decidua lo expresan masivamente (16).

El oncogen *c-fms* codifica el receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (M-SCF-R) el cual parece relacionarse con la invasividad del trofoblasto, puesto que está muy expresado en la mola y en las líneas celulares Bewo del coriocarcinoma. El *c-cis* codifica la cadena beta (β) del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) el que, a su vez, estimula la expresión del oncogen *c-myc* implicado en la proliferación celular (16). El *c-fos* es otro oncogen implicado en la diferenciación del trofoblasto (16).

El *c-myc* es un factor de transcripción, que codifica una proteína nuclear que se liga directamente al ADN, influenciando la expresión de otros genes específicos. Mecanismos como la translocación pueden hacerlo mutar y su superexpresión estimula la división celular (41).

El gen *nm 23HI* muta o desaparece durante el pasaje de un fenotipo no metastático a uno metastático en las líneas celulares trofoblásticas tanto malignas como normales. La expresión de este gen en el trofoblasto normal está regulada por la presencia del EGF, $TGF\alpha$ y el CSF-1 los cuales estimulan su proliferación (42).

En el proceso de carcinogénesis, los daños producidos al ADN son reparados por los genes supresores de tumores o antioncogénes que, en general, se encargan de inhibir la proliferación celular y, en las neoplasias se produce su inactivación, entre otras cosas (41). A diferencia de lo que ocurre con los oncogénes, la pérdida de su funcionalidad se asocia a la progresión tumoral (41).

Entre los genes supresores de tumores más estudiados está el *p53*. Es una fosfoproteína nuclear que inhibe la proliferación y promueve la diferenciación celular. La capacidad de inhibir la proliferación se relaciona con su habilidad para inhibir al *c-fos*. Este oncogen secreta una proteína que coordina las reparaciones de los daños al ADN. Mutaciones somáticas del gen se han encontrado en el 50 % de los tumores humanos. Se conoce que el *p53* es un potencial regulador de la invasividad del trofoblasto pues se encuentra expresado en el citotrofoblasto vellositario y extravellositario y en el sincitiotrofoblasto. Las líneas celulares Jar, Bewo y Jeg del coriocarcinoma expresan una forma mutada del *p53* (26) y ello habla a favor de que estas células sean más susceptibles de sufrir las agresiones al ADN (41,43).

Otro elemento conocido en algunos tejidos de diferentes cánceres es el receptor del peroxisoma activado por proliferador (PPAR α , β y γ) el cual

pertenece a una subclase de receptores hormonales nucleares. El gen del PPAR γ se localiza en el cromosoma 3 en la posición 3p25 y se extiende por más de 100kb de ADN genómico dando origen a tres ARN como son PPAR γ 1, PPAR γ 2, PPAR γ 3 (44). Recientemente se ha conocido que el PPAR γ está localizado principalmente en el citotrofoblasto del 1er trimestre en el sincitiotrofoblasto a término. Por estar en las células citotrofoblásticas de las islas celulares y de las columnas celulares el PPAR γ podría estar implicado en la modulación de la invasividad del trofoblasto. Su expresión en la mola hidatidiforme está disminuida o es irregular y está casi ausente en el coriocarcinoma lo cual conduce a pensar que pueda ejercer un rol importante en la diferenciación e invasividad del trofoblasto y su inhibición puede contribuir a la ETG como la mola y el coriocarcinoma (44).

REFERENCIAS

- Hertig A. Human Trophoblast Illinios: Springfield; 1968.
- Carlson B. Human Embriology and Developmental Biology. 3ª edición. Filadelfia: Mosby; 2004.
- Hall JG. Genomic imprinting: Review and relevance to human diseases Am J Hum Genet. 1990;46:857-873.
- Razin A, Cedar H. DNA methylation and genomic imprinting Cell. 1994;77:473-476.
- Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, Ragni N. Manuale di Ginecologia e Ostetricia. (Volumen 1). Roma: Universo; 1989.
- Armed Forces Institute of Pathology. Tumors of the uterine corpus and trophoblastic gestational disease. Third series. Fascicle 3. Washington, DC: Advisory Board; 1992.
- Fox H, Kharkongor N F. The ultrastructure of molar trophoblast. BMJOG. 1971;(78):652-659.
- Szulman AE. Syndromes of hydatidiform moles. Partial vs. Complete. J Reprod Med. 1984;29:788-791.
- Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 4ª edición. Nueva York: Springer-Verlag; 2000.
- Moffet A, Loke YW. Il paradosso immunologico della gravidanza: un nuovo modo di vedere. Giorn It Ost Gin. 2004;7/8:311-320.
- Singer G, Kurman RJ, McMaster MT, Shih Ie-Ming. HLA-G Immunoreactivity is specific for intermediate trophoblast in gestational trophoblastic disease and can serve as a useful marker in differential diagnosis Am J Surg Pathol. 2002;26:914-920.
- Loverro G, Cazzolla A, Perlino E. Nuovi aspetti di biologia endometriale. Giorn It Ost Gin. 1997;1:29-36.
- Kliman HJ, Feinberg R. Human trophoblast-extracellular matrix (ECM) interactions in vitro: ECM thickness modulates morphology and proteolytic activity Proc Natl Acad Sci. 1990;87:3057-3061.
- Stevens A, Lowe JS. Human Histology 2ª edición. Londres: Mosby; 2000.
- Edwards R. Principles and practice of assisted human reproduction. Filadelfia: Saunder; 1995.
- Bischof P, Campana A. Trophoblast differentiation and invasion: A lesson to be gained for understanding implantation of the human embryo [dissertation]. Geneva: Geneva Univ; 1999.
- Hanahan D, Weinberg R. The hallmarks of cancer. Cell. 2000;100:57-70.
- DeClerck Y, Mercurio A, Stack M Sh, Chapman HA, Zutter MM, Muschel RJ, et al. Proteases, extracellular matrix, and cancer. Am J Pathol. 2004;164:1131-1139.
- Ross MH, Reith EJ. Histology: A Text and Atlas. Nueva York: Harper & Row, publishers, J.B. Lippincott Co.; 1985.
- Castejón OC. La lámina basal trofoblástica y su relación con la ultraestructura del trofoblasto. Gac Méd Caracas. 2005;165:23-28.
- Stamenkovic I. Extracellular matrix remodelling: The role of matriz metalloproteinases. Nature J Pathol. 2003;200:448-464.
- Vizza E, Goranova V, Heyn R, Correr S, Motta PM. Extracellular fibrillar matrix architecture of human placental villi at term. It J Anat Embryol. 2001;106:317-324.
- Marzioni D, Crescimanno C, Zaccheo D, Cappari R, Underhill C B, Castellucci M. Hyaluronan and CD44 expression patterns in the human placenta throughout pregnancy. Eur J Histochem. 2001;45:131-140.
- Sagol Z, Zer E, Kuyucuogh F. Assesment of CD44 expression and laminin alterations in cutaneous melanocytic tumors. Turkk J Dermatopathol. 1997;7:1-5.
- Crescimanno C, Marzioni D, Paradinas FJ, Schurs B, Mulhauser J, Todros T, et al. Expression pattern alterations of syndecans and glypican-1 in normal and pathological trophoblast. J Pathol. 1999;189:600-608.
- Castellucci M, Classe-Linke I, Mulhauser J, Kaufmann P, Zardi L, Chiquet-Ehrisman R. The human placenta: A model for tenascin expression. Histochemistry. 1991;95: 449-458.
- Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. Nature. Rev Cancer. 2002;2:161-174.
- Reyna-Villasmil E, Torre-Montilla M, Reyna-Villasmil N, Mejías-Montilla J. Estructura y función de la matriz extracelular de membranas fetales humanas. Rev Obstet Ginecol Venez. 2003;63:19-30.
- Tabibzadeh S. The signals and molecular pathways involved in human menstruation a unique process of

- tissue destruction and remodeling. *Molecular Hum Reprod.* 1996;2:7792.
30. Carpenter G. Receptor for epidermal growth factor and other polypeptide mitogens. *Ann Rev Biochem.* 1987;56:881-914.
 31. Lala PK, Lee BP, Xu G, Chakraborty C. Human placental trophoblast as an in vitro model for tumor progression. *Can J Physiol Pharmacol.* 2002;80:142-149.
 32. Giudice LC. Growth factors and growth modulators in human uterine endometrium: Their potential relevance to reproductive medicine. *Fertil Steril.* 1994;61(1):1-17.
 33. Marzioni D, Banita M, Felici A, Paradinas FJ, Newlands E, De Nictolis M, et al. Expresión of ZO-1 and occludin in normal human placenta and in hydatidiform moles. *Mol Hum Reprod.* 2001;7:279-285.
 34. Albrechtsen R, Wewer UM, Liotta LA. Basement membrane in human cancer. *Ann Pathol.* 1986;2:251-276.
 35. Castejón O, Scucces M, Rivas A, Graterol I. La membrana basal en el caso de mola hidatidiforme completa. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2002;62:207-213.
 36. Bosman FT, Cleutjens J, Beek C, Havenith M. Basement membrane heterogeneity. *Histochem J.* 1989;21:629-633.
 37. Rice LW, Genest DR, Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR, Redline RW. Pathologic features of sharp curettings in complete hydatidiform.
 38. Inoue S. Ultrastructure of basement membrane. *Int Rev Cytol.* 1989;117: 57-98.
 39. Mülhauser J, Marzioni D, Morroni M, Vuckovic M, Crescimanno C, Castellucci M. Codistribution of basic fibroblast growth factor and heparansulfato proteoglycan in the growth zones of the human placenta. *Cell Tissue Res.* 1996;285:101-107.
 40. Airoldi ML, Gaffuri B, Centinaio G, Iurlaro E, Scucces M, Vignali M. Livelli di fibronectina plasmática in una popolazione di gravide normali e ipertese. *Medicina fetale XIX Riunione.* Bologna: Monduzzi Editore; 1994.
 41. Ross D W. *Introducción a la Medicina Molecular.* Nueva York: Springer-Verlag; 2002.
 42. Lala PK, Khoo NKS, Guimond MJ, Chakraborty Ch. Control mechanisms in human trophoblast proliferation during trophoblastic tumor progression. A review. *Trophoblast Research.* 1999;13:119-136.
 43. Kale A, Söylemez F, Ensari A. Expressions of proliferation markers (Ki-67, proliferating cell nuclear antigen, and silver-staining nucleolar regions) and p53 tumor protein in gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:567-574.
 44. Capparuccia L, Marzioni D, Giordano A, Fazioli F, De Nictolis M, Busso N, et al. PPAR γ expression in normal human placenta, hydatidiform mole and choriocarcinoma. *Mol Hum Reprod.* 2002;8:574-579.

La Biblioteca “Dr. M. A. Sánchez Carvajal”

Es la Biblioteca de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. Atiende a los miembros de esta Sociedad, a los profesionales de la medicina de la Maternidad “Concepción Palacios”, así como a todo tipo de público que posea interés en las siguientes áreas de especialización:

- Obstetricia y Ginecología
- Cáncer ginecológico
- Fertilidad
- Reproducción humana
- Perinatología

Objetivos

- Favorecer las labores de asistencia, investigación y educación médica.
- Proporcionar información actualizada de manera sistemática y completa a los usuarios.
- Orientar al usuario en la búsqueda y localización de información bibliográfica nacional e internacional.
- Difundir información en las áreas de especialización de la biblioteca.

- Mantener lazos de cooperación con bibliotecas y centros de documentación especializados en las ciencias médicas.

Servicios

- Consulta de la colección en sala de forma directa a través de estanterías abiertas, e indirectamente por medio de índices y fotocopias de tablas de contenidos de revistas.
- Servicio de internet.
- Servicio de conmutación bibliográfica.
- Pedido de fotocopias de documentos, a través del Servicio Cooperativo de Acceso a Documentos (SCAD)/Red Médica Bireme/OMS, ubicado en Sao Paulo - Brasil
- Atención de usuarios vía telefónica o correo electrónico.
- Envío de información vía correo tradicional con cobro a destino.
- Servicio de Fotocopias.