

GABRIELA APARECIDA JORGE DAOLIO

**CARACTERIZAÇÃO DO PROCESSO DE DIFERENCIAÇÃO SINCICIAL NO
LABIRINTO DE PLACENTAS DE CAMUNDONGO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Tecidual do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

São Paulo

2018

RESUMO

DAOLIO, G A J. Caracterização do processo de diferenciação sincicial no labirinto de placentas de camundongo. 2017. 102 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Tecidual) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

A barreira placentária é constituída por duas camadas de células sinciciais, uma camada de células trofoblásticas gigantes e o endotélio fetal. Apesar da importância das camadas sinciciais no transporte molecular entre mãe e feto, o exato mecanismo de formação dessa barreira não está completamente elucidado em camundongos. Em humanos, estudos sugerem que a formação do sinciotrofoblasto ocorre por um processo de fusão celular dependente de Caspase-8, uma proteína iniciadora da cascata de apoptose. Desta forma, este estudo teve como proposta analisar o processo de formação das camadas sinciciais do labirinto em placentas de camundongos e o possível envolvimento da caspase-8 neste processo. Sítios de implantação foram coletados de camundongos fêmeas nos dias 8,5 a 11,5 de gestação e caracterizados morfológicamente através de marcadores de células precursoras sinciciais (EpCAM) e de células sinciciais maduras (Slc16A3) por meio de reações imunohistoquímicas. A expressão gênica dos marcadores diferenciais de células sinciciais também foi analisada por RT-PCR na região labiríntica dissecada nos diferentes dias de gestação. A expressão de Caspase-8 total e clivada também foi avaliada por *Western blot* e a relação entre a presença de Caspase-8 clivada e a indução de apoptose, avaliada por TUNEL e pela imunolocalização da Citoqueratina 18 clivada. Também foram realizadas análises com células labirínticas cultivadas, isoladas nos dias 8,5 a 10,5 de gestação. As células cultivadas foram caracterizadas morfológicamente e avaliadas quanto a expressão gênica de marcadores sinciciais e proteica de Caspase-8. Nossos resultados mostraram que os primeiros sinais morfológicos de formação da barreira placentária ocorrem no dia 9,5 de gestação. O marcador EpCAM foi encontrado na base da placenta nos dias 8,5 e 9,5. No dia 11,5 de gestação, o labirinto já se encontra estruturado e funcional, o que foi indicado pela expressão de Slc16A3, nos dias 10,5 e 11,5 de gestação. A expressão gênica dos fatores de transcrição associados ao desenvolvimento das camadas sinciciais mostraram expressões crescentes ao longo do período estudado. Caspase-8 total e clivada mostrou intensa expressão no dia 9,5 de gestação, e aparentemente não estava associada à morte celular por apoptose, uma vez que não se detectou reatividade pela reação de TUNEL ou imunomarcção de Citoqueratina 18 clivada nas células labirínticas em formação em nenhum dos dias estudados. Células labirínticas obtidas aos 9,5 dias de gestação e cultivadas formaram ninhos celulares ao longo das 48 horas de cultura, com indícios morfológicos de sincialização. A imunolocalização do marcador de células progenitoras do labirinto, EpCAM foi mais intensa nas culturas de 6 horas e se limitou a áreas ao redor dos ninhos celulares após 48 horas. Inversamente, a imunolocalização do transportador sincicial Slc16A3 não foi observada após 6 horas de cultura, mas foi bastante intensa no centro dos ninhos celulares após 48 horas. As culturas de labirinto de 9,5 dias de gestação, também mostraram aumento de expressão das Sincitinas A e B ao longo do tempo de cultivo. A análise da expressão proteica de Caspase-8 mostrou expressão mais alta após 6 horas de cultivo do que a observada nos demais tempos experimentais. Por outro

lado, a forma ativa (clivada) da caspase aumentou gradativamente após 24 e 48 horas de cultivo. Culturas submetidas ao tratamento com o inibidor farmacológico de Caspase-8 – z-IEDT-fmk, mostraram perfis morfológicos alterados com redução da formação dos ninhos celulares e diminuição da reatividade ao Slc16A3. A expressão dos marcadores de diferenciação Sincitina A e B também foi significativamente diminuída ($p < 0.05$) nestes experimentos em que a inibição da Caspase-8 clivada foi comprovada por *Western blot*. Estes achados mostraram a expressão de Caspase-8, principalmente no dia 9,5 de gestação, nas células trofoblásticas labirínticas da placenta de camundongos e sugerem sua participação na formação das camadas sinciciais do labirinto.

PALAVRAS-CHAVE: Caspase-8. Barreira placentária. Labirinto. Sinciotrofoblasto. Placenta.

ABSTRACT

DAOLIO, G A J. Characterization of the syncytial differentiation process of labyrinth in mice placenta. 2017. 102 p. Masters thesis (Department of Cell and Tissue Biology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Two layers of syncytial cells, a layer of trophoblastic giant cells and the fetal endothelium form the placental barrier. Despite the importance of the syncytial layers in molecular transport between mother and fetus, its exact developmental mechanism is still not completely elucidated in rodents. In humans, studies suggest that the formation of the syncytiotrophoblast occurs through a cell fusion process dependent on Caspase-8, an apoptosis cascade-initiating protein. In this way, this study had the proposal to analyze the process of formation of the syncytial layers of the labyrinth in placentas of mice and the possible involvement of Caspase-8 in this process. Implantation sites were collected from female mice on days 8.5 to 11.5 of gestation and morphologically characterized by the labyrinthine precursor cell marker – EpCAM, and the mature syncytial cell marker - Slc16A3, through immunohistochemical reactions. The gene expression of the differential markers of syncytial cells was analyzed by RT-PCR in the labyrinthine region dissected on the different days of gestation. Total and cleaved Caspase-8 expression was also evaluated by Western blot and the relationship between the presence of cleaved Caspase-8 and the induction of apoptosis as assessed by TUNEL and the immunolocalization of the cleaved Cytokeratin 18. Analyzes were also performed with cultured labyrinth cells, isolated on days 8.5 to 10.5 of gestation. The cultured cells were characterized morphologically and evaluated for the gene expression of syncytial markers and Caspase-8 protein. Our results showed that the first morphological signs of placental barrier formation occurred on day 9.5 of gestation. The EpCAM marker was found at the base of the placenta on days 8.5 and 9.5. At day 11.5 of gestation, the labyrinth is already structured and functional, which was indicated by the expression of Slc16A3, on days 10.5 and 11.5 of gestation. The gene expression of the transcription factors associated with the development of the syncytial layers showed increased throughout the studied period. Total and cleaved Caspase-8 showed intense expression at day 9.5 of gestation, and apparently was not associated with cell death by apoptosis, since no reactivity was detected by the TUNEL reaction or cleaved Cytokeratin 18 immunolabeling in the labyrinthine zone. Labyrinthine cells obtained at 9.5 days of gestation formed nests during the 48 hours of culture, with morphological signs of syncytialization. Immunolocalization of the progenitor cell marker EpCAM was more intense in the 6-hour cultures and was limited to areas around the cell nests after 48 hours. Conversely, immunolocalization of the syncytial transporter Slc16A3 was not observed after 6 hours of culture but was quite intense at the center of the cell nests after 48 hours. Labyrinthine cell cultures of 9.5 gestation days also showed increased expression of A and B syncytins throughout the culture time. Analysis of the protein expression of Caspase-8 showed higher expression after 6 hours of culture than that observed in the other experimental times. On the other hand, the active (cleaved) form of Caspase gradually increased after 24 and 48 hours of culture. Cultures submitted to the pharmacological inhibitor of Caspase-8 - z-IEDT-fmk showed altered morphological

profiles with reduction of cell nests formation and a decrease of reactivity to Slc16A3. The expression of the differentiation markers A and B Syncytins was also significantly decreased ($p < 0.05$) in the experiments, in which the inhibition of the cleaved Caspase-8 was confirmed by Western blot. These findings show the expression of Caspase-8, mainly on day 9.5 of gestation, in the labyrinthine cells of the mice placenta and suggest its participation in the formation of the labyrinthine syncytial layers.

Keywords: Caspase-8. Placental barrier. Labyrinth. Syncytiotrophoblast. Placenta.

A placenta é um órgão transitório característico da gestação. Essa estrutura é formada por diferentes tipos celulares que, em associação, permitem e fornecem condições para um perfeito equilíbrio funcional entre os organismos materno e fetal. A estrutura chave para as trocas materno-fetais na placenta de camundongo é uma região denominada de labirinto. Esta região é a mais vascularizada da placenta e é formada pela barreira placentária ou membrana interhemal (JOLLIE, 1963; HERNANDEZ-VERDUN, 1974; SIMMONS et al., 2008). Esta unidade contém uma camada (camada I) de células trofoblásticas gigantes sinusoidais (CTG-s) que entram em contato com o sangue materno e, duas camadas sinciciais (camada II e III) em contato com os capilares fetais. Essa camada de células fusionadas é responsável pelo transporte de nutrientes que pode ocorrer nos dois sentidos: organismo materno para organismo fetal e vice-versa. Este transporte utiliza diferentes mecanismos, incluindo proteínas transportadoras de membrana (HERNANDEZ-VERDUN, 1974; revisto por BURTON; FOWDEN, 2012).

Muito do que se sabe atualmente sobre a formação da placenta e, desta região placentária, deve-se especialmente aos animais *knockout*, que tendo a expressão de certos genes neutralizada, permitiu compreender mecanismos essenciais como a fusão cório-alantoideana (WATSON; CROSS, 2005) e a diferenciação do sinciotrofoblasto (ANSON-CARTWRIGHT et al., 2000; SCHREIBER et al., 2000). Estes *knockouts* também foram de extrema importância para a descoberta de fatores de transcrição, como o *Gcm1* (do inglês, *Glial cell missing homolog 1*, BASYUK et al., 1999), dos marcadores exclusivos de trofoblasto, como o *Tpbpa* (do inglês *Trophoblast specific protein alpha*, SCOTT et al., 2000), das vias de diferenciação das células trofoblásticas gigantes (SIMMONS et al., 2007), do papel das sincitinas na formação da camada de sinciotrofoblasto (DUPRESSOIR et al., 2005) e, mais recentemente, na caracterização de populações de células tronco placentárias (UENO et al., 2013; NATALE et al., 2017). No entanto, muitos detalhes moleculares desses processos ainda são pouco conhecidos devido a sua extrema complexidade.

Na placenta humana, a região de trocas que corresponde ao labirinto em camundongos é denominada de região vilosa por conter vilosidades coriônicas. Estas estruturas são revestidas por sinciotrofoblasto e repousam sobre células individualizadas, as células citotrofoblásticas vilosas. Proliferação e mecanismos de fusão entre estas células são responsáveis por gerar a camada sincicial e

consequentemente dar origem ao sinciciotrofoblasto (ENDERS, 1965; BURTON et al., 2003).

Estudos de Huppertz e seus colaboradores no final da década de 90, mostraram evidências, nas quais o processo de fusão das células citotrofoblásticas estaria associado à ativação da Caspase-8, em um mecanismo semelhante ao desencadeamento de apoptose (HUPPERTZ et al., 1999). Em linhas gerais, os autores sugeriram que os estágios iniciais da apoptose estavam relacionados à interrupção do ciclo celular levando à clivagem de proteínas do citoesqueleto. Como consequência, haveria desestruturação da membrana plasmática e ativação de um processo de diferenciação celular que, permitindo maior interação entre células vizinhas, culminaria com a sincicialização do trofoblasto e incorporação de novas células à camada sincicial já formada. Também foi mostrado o papel das proteínas Sincitinas A/B e seus receptores - proteínas do envelope de retrovírus incorporados ao genoma humano – no potencial de fusionamento destas células (HUPPERTZ et al., 2006).

Neste estudo, buscou-se investigar a possível participação da Caspase-8 no processo de formação do sinciciotrofoblasto labiríntico, ampliando dessa forma o conhecimento sobre a formação da placenta em camundongos. Ressalta-se que a barreira placentária nesta espécie tem sido exaustivamente estudada como modelo para estudos de intercorrências da gravidez, tornando desta forma, o esclarecimento de seus mecanismos morfogênicos de extrema relevância.

Baseados em nossos resultados, podemos concluir que:

1. A formação das camadas sinciciais da placenta de camundongos CD-1 pode ser acompanhada morfológica e molecularmente a partir do dia 9,5 de gestação.
2. Neste período houve aumento da expressão de Caspase-8 clivada não relacionada a apoptose, o que sugere sua participação no processo de formação do labirinto.
3. Células labirínticas obtidas de placentas aos 9,5 dias de gestação isoladas e cultivadas expressam marcadores de sincialização e características morfológicas peculiares, mostrando-se um modelo útil para estudos de morfogênese sincicial.
4. Assim como nas amostras de placenta, células labirínticas obtidas no dia 9,5 de gestação e cultivadas também apresentam altos níveis de expressão de Caspase-8 clivada, o que reforça a possível relação desta enzima com o desenvolvimento das camadas sinciciais no labirinto placentário.
5. As alterações morfológicas e na expressão de marcadores de diferenciação das camadas sinciciais após o bloqueio farmacológico da Caspase-8 reforçam sua possível participação na diferenciação labiríntica.

Em suma, nossos resultados indicam um novo fator - a Caspase-8 - como um possível mediador da diferenciação da camada labiríntica, contribuindo desta forma, para a compreensão dos mecanismos associados ao desenvolvimento da placenta de camundongos. Também, caracterizam um modelo alternativo de estudo *in vitro*, que poderá contribuir para estudos moleculares mais aprofundados sobre a biologia da barreira materno-fetal.

REFERÊNCIAS

1. ABRAHAMSOHN, P. A.; ZORN, T. M. Implantation and decidualization in rodents. **Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological Genetics and Physiology**, 266 (6), p. 603-628, 1993.
2. ACEHAN, D.; JIANG, X.; MORGAN, D. G.; HEUSER, J. E.; WANG, X.; AKEY, C. W. Three-dimensional structure of the apoptosome: implications for assembly, procaspase-9 binding, and activation. **Molecular cell**, 9(2), p. 423-432, 2002.
3. ADAMSON, S. L.; LU, Y.; WHITELEY, K. J.; HOLMYARD, D.; HEMBERGER, M.; PFARRER, C. Interactions between trophoblast cells and the maternal and fetal circulation in the mouse placenta. **Developmental Biology**, 250, p. 358–73, 2002.
4. ADLER, R. R.; NG, A. K.; ROTE, N. S. Monoclonal antiphosphatidylserine antibody inhibits intercellular fusion of the choriocarcinoma line, JAR. **Biology of Reproduction**, 53, p. 905–910, 1995.
5. AMARANTE-PAFFARO, A.; QUEIROZ, G. S.; CORRÊA, S. T.; SPIRA, B.; BEVILACQUA, E. Phagocytosis as a potential mechanism for microbial defense of mouse placental trophoblast cells. **Reproduction**, 128, p. 207–218, 2004.
6. ANSON-CARTWRIGHT, L.; DAWSON, K.; HOLMYARD, D.; FISHER, S. J.; LAZZARINI, R. A.; CROSS, J. C. The glial cells missing-1 protein is essential for branching morphogenesis in the chorioallantoic placenta. **Nature Genetics**, 25, p. 311–314, 2000.
7. BACQUIN, A.; BIREAU, C.; TANGUY, M.; ROMANET, C.; VERNOCHE, C.; DUPRESSOIR, A.; HEIDMANN, T. A Cell Fusion-Based Screening Method Identifies Glycosylphosphatidylinositol-Anchored Protein Ly6e as the Receptor for Mouse Endogenous Retroviral Envelope Syncytin-A. **Journal of Virology**, 91(18), e00832-17, 2017.
8. BACZYK, D.; SATKUNARATNAM, A.; NAIT-OUMESMAR, B.; HUPPERTZ, B.; CROSS, J. C.; KINGDOM, J. C. Complex patterns of GCM1 mRNA and protein in villous and extravillous trophoblast cells of the human placenta, **Placenta**, 25, p. 553-559, 2004.
9. BASYUK, E.; CROSS, J. C.; CORBIN, J.; NAKAYAMA, H.; HUNTER, P.; NAIT-OUMESMAR, B.; LAZZARINI, R. A. Murine Gcm1 gene is expressed in a

- subset of placental trophoblast cells. **Developmental Dynamics**, 214 (4), p. 303-311, 1999.
10. BEVILACQUA, E. M.; ABRAHAMSOHN, P. A. Trophoblast invasion during implantation of the mouse embryo. **Archivos de Biología y Medicina Experimentales**, 22, p. 107–118, 1989.
 11. BEVILACQUA, E. M.; ABRAHAMSOHN, P. A. Ultrastructure of trophoblast giant cell transformation during the invasive stage of implantation of the mouse embryo. **Journal of Morphology**, 198, p. 341–351, 1988.
 12. BEVILACQUA, E.; LORENZON, A. R.; BANDEIRA, C. Biology of the ectoplacental cone. In: CROY, B. A.; YAMADA, F. J.; ADAMSON, S. L. **The Guide to Investigation of Mouse Pregnancy**. Elsevier, c. 10, p. 113-124, 2014.
 13. BILLEN, L. P.; SHAMAS-DIN, A.; ANDREWS, D. W. Bid: a Bax-like BH3 protein. **Oncogene**, 27, S93-S104, 2008.
 14. BLACK, S.; KADYROV, M.; KAUFMANN, P.; UGELE, B.; EMANS, N.; HUPPERTZ, B. Syncytial fusion of human trophoblast depends on caspase 8. **Cell Death & Differentiation**, 11, p. 90-98, 2004.
 15. BLAISE, S.; DE PARSEVAL, N.; BÉNIT, L.; HEIDMANN, T. Genomewide screening for fusogenic human endogenous retrovirus envelopes identifies syncytin 2, a gene conserved on primate evolution. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 100(22), p. 13013-13018, 2003.
 16. BLOND, J. L.; LAVILLETTE, D.; CHEYNET, V.; BOUTON, O.; ORIOL, G.; CHAPEL-FERNANDES, S.; MANDRAND, B.; MALLET, F.; COSSET, F. L. An envelope glycoprotein of the human endogenous retrovirus HERV-W is expressed in the human placenta and fuses cells expressing the type D mammalian retrovirus receptor. **Journal of Virology**, 74(7), p. 3321-3329, 2000.
 17. BOATRIGT, K. M.; SALVESEN, G. S. Mechanisms of caspase activation. **Current opinion in Cell Biology**, 15(6), p. 725-731, 2003.
 18. BOUILLOT, S.; RAMPON, C.; TILLET, E.; HUBER, P. Tracing the glycogen cells with protocadherin 12 during mouse placenta development. **Placenta**, 27, p. 882–888, 2006.
 19. BURTON, G. J.; FOWDEN, A. I. Review: the placenta and developmental programming: balancing fetal nutrient demands with maternal resource allocation. **Placenta**, 33, Supplement A, Trophoblast Research, 26, p. S23-S27, 2012.

20. BURTON, G. J.; SKEPPER, J. N.; HEMPSTOCK, J.; CINDROVA, T.; JONES, C. J.; JAUNIAUX, E. A reappraisal of the contrasting morphological appearances of villous cytotrophoblast cells during early human pregnancy; evidence for both apoptosis and primary necrosis. **Placenta**, 24, p. 297-305, 2003.
21. CARNEY, E. W.; PRIDEAUX, V.; LYE, S. J.; ROSSANT, J. Progressive expression of trophoblast-specific genes during formation of mouse trophoblast giant cells in vitro. **Molecular Reproduction and Development**, 34, p. 357–368, 1993.
22. COAN, P. M.; FERGUSON-SMITH, A. C.; BURTON, G. J. Ultrastructural changes in the interhaemal membrane and junctional zone of the murine chorioallantoic placenta across gestation. **Journal of Anatomy**, 207, p. 783–796, 2005.
23. CONROTTO, P.; YAKYMOVYCH, I.; YAKYMOVYCH, M.; SOUCHELNYTSKYI, S. Interactome of transforming growth factor- β type I receptor (T β RI): inhibition of TGF β signaling by Epac1. **Journal of Proteome Research**, 6(1), p. 287-297, 2007.
24. COSTA, M. A. The endocrine function of human placenta: an overview. **Reproductive biomedicine online**, 32(1), p. 14-43, 2016.
25. CROSS, J. C. Genetic insights into trophoblast differentiation and placental morphogenesis. **Seminars in Cell and Developmental Biology**, 11, p. 105–113, 2000.
26. CROSS, J. C.; HEMBERGER, M.; LU, Y.; NOZAKI, T.; WHITELEY, K.; MASUTANI, M. Trophoblast functions, angiogenesis and remodeling of the maternal vasculature in the placenta. **Molecular and Cellular Endocrinology**, 187, p. 207–212, 2002.
27. CROSS, J. C.; WERB, Z.; FISHER, S. J. Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. **Science**, 266, p. 1508–1518, 1994.
28. CROY, B. A.; ZHANG, J.; TAYADE, C.; COLUCCI, F.; YADI, H.; YAMADA, A.T. Analysis of uterine natural killer cells in mice. **Methods in Molecular Biology**, 612, p. 465–503, 2010.
29. CROY, B. A.; HE, H.; ESADEG, S.; WEI, Q.; MCCARTNEY, D.; ZHANG, J.; BORZYCHOWSKI, A.; ASHKAR, A. A.; BLACK, G., P.; EVANS, S. S., CHANTAKRU, S.; VAN DEN HEUVEL, M.; PAFFARO JR, V. A.; YAMADA, A.

- T. Uterine natural killer cells: insights into their cellular and molecular biology from mouse modelling. **Reproduction**, 126(2), p. 149-160, 2003.
30. CULLEN, S. P.; MARTIN, S. J. Caspase activation pathways: some recent progress. **Cell Death & Differentiation**, 16, p. 935, 2009.
31. DAIKOKU, T.; CHA, J.; SUN, X.; TRANGUCH, S.; XIE, H.; FUJITA, T.; HIROTA, Y.; LYDON, J.; DEMAYO, F.; MAXSON, R.; DEY, S. K. Conditional deletion of Msx homeobox genes in the uterus inhibits blastocyst implantation by altering uterine receptivity. **Developmental Cell**, 21(6), p. 1014-1025, 2011.
32. DANIAL, N. N.; KORSMEYER, S. J. Cell death: critical control points. **Cell**, 116(2), p. 205-219, 2004.
33. DUPRESSOIR, A.; MARCEAU, G.; VERNOCHET, C.; BÉNIT, L.; KANELLOPOULOS, C.; SAPIN, V. Syncytin-A and syncytin-B, two fusogenic placenta-specific murine envelope genes of retroviral origin conserved in Muridae. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 102, p. 725–730, 2005.
34. DUPRESSOIR, A.; VERNOCHET, C.; BAWA, O.; HARPER, F.; PIERRON, G.; OPOLON, P.; HEIDMANN, T. Syncytin-A knockout mice demonstrate the critical role in placentation of a fusogenic, endogenous retrovirus-derived, envelope gene. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 106(29), p. 12127-12132, 2009.
35. DUPRESSOIR, A.; VERNOCHET, C.; HARPER, F.; GUÉGAN, J.; DESSEN, P.; PIERRON, G. A pair of co-opted retroviral envelope syncytin genes is required for formation of the two-layered murine placental syncytiotrophoblast. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 108, p. 1164–1173, 2011.
36. ENDERS, A. C. Formation of syncytium from cytotrophoblast in the human placenta. **Obstetrics & Gynecology**, 25 (3), p. 378-386, 1965.
37. ENDERS, A. C.; SCHLAFKE, S. A morphological analysis of the early implantation in the rat. **American Journal of Anatomy**, 120, p. 185–226, 1967.
38. EVSEENKO, D. A.; PAXTON, J. W.; KEELAN, J. A. The xenobiotic transporter ABCG2 plays a novel role in differentiation of trophoblast-like BeWo cells. **Placenta**, 28, p. S116-S120, 2007.

39. FAVARO, R.; ABRAHAMSOHN, P. A.; ZORN, M. T. Decidualization and endometrial extracellular matrix remodeling. In: CROY, B. A.; YAMADA, F. J.; ADAMSON, S. L. **The Guide to Investigation of Mouse Pregnancy**. Elsevier, c. 11, p. 125-142, 2014.
40. FRASER, A.; EVAN, G. A license to kill. **Cell**, 85, p. 781-784, 1996.
41. FRENDON, J. L.; THÉRON, P.; BIRD, T.; MASSIN, N.; MULLER, F.; GUIBOURDENCHE, J.; LUTON, D.; VIDAUD, M.; ANDERSON, W. B.; EVAINBRION, D. Overexpression of copper zinc superoxide dismutase impairs human trophoblast cell fusion and differentiation. **Endocrinology**, 142(8), p. 3638-3648, 2001.
42. GAUSTER, M.; SIWETZ, M.; HUPPERTZ, B. Fusion of villous trophoblast can be visualized by localizing active caspase 8. **Placenta**, 30(6), p. 547-550, 2009.
43. GERBAUD P.; PIDOUX G. Review: an overview of molecular events occurring in human trophoblast fusion. **Placenta**, 36, (Suppl. 1), p. S35–S42, 2015.
44. GONÇALVES, C. R.; ANTONINI, S.; VIANNA-MORGANTE, A. M.; MACHADO-SANTELLI, G. M.; BEVILACQUA, E. Developmental changes in the ploidy of mouse implanting trophoblast cells in vitro. **Histochemistry and Cell Biology**, 119, p. 189–198, 2003.
45. GONG, R.; HUANG, L.; SHI, J.; LUO, K.; QIU, G.; FENG, H.; TIEN, P.; XIAO, G. Syncytin-A mediates the formation of syncytiotrophoblast involved in mouse placental development. **Cellular Physiology and Biochemistry**, 20(5), p. 517-526, 2007.
46. GONZALEZ, B.; DENZEL, S.; MACK, B.; CONRAD, M.; GIRES, O. EpCAM Is Involved in Maintenance of the Murine Embryonic Stem Cell Phenotype. **Stem Cells**, 27, p. 1782–1791, 2009.
47. GRAF, C.; LEE, C. T.; MEIER-ANDREJSZKI, L. E.; NGUYEN, M. T.; MAYER, M. P. Differences in conformational dynamics within the Hsp90 chaperone family reveal mechanistic insights. **Frontiers in Molecular Biosciences**, 1, 2014.
48. GUDE, N. M.; ROBERTS, C. T.; KALIONIS, B.; KING, R. G. Growth and function of the normal human placenta. **Thrombosis Research**, 114(5), p. 397- 407, 2004.

49. GUZMAN-AYALA, M.; BEN-HAIM, N.; BECK, S.; CONSTAM, D. B. Nodal protein processing and fibroblast growth factor 4 synergize to maintain a trophoblast stem cell microenvironment. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 101, p. 15656–15660, 2004.
50. HAFFNER-KRAUSZ, R.; GORIVODSKY, M.; CHEN, Y.; LONAI, P. Expression of *Fgfr2* in the early mouse embryo indicates its involvement in preimplantation development. **Mechanisms of Development**, 85, p. 167-172, 1999.
51. HEMBERGER, M.; CROSS, J. C. Genes governing placental development. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, 12, p. 162-168, 2001
52. HENKE, C.; RUEBNER, M.; FASCHINGBAUER, F.; STOLT, C. C.; SCHAEFER, N.; LANG, N.; BECKMANN, M. W.; STRISSEL, P. I.; STRICK, R. Regulation of murine placentogenesis by the retroviral genes syncytin-A, syncytin- B and Peg10. **Differentiation**, 85, p. 150-160, 2013.
53. HERNANDEZ-VERDUN, D. Morphogenesis of the syncytium in the mouse placenta. Ultrastructural study. **Cell and Tissue Research**, 148, p. 381–396, 1974.
54. HIRABAYASHI, H.; SATO, T.; KOHNO, S.; TANAKA, M.; KOBAYASHI, S.; OHTA, Y.; IGUCHI, T. Apoptotic cell death in artificially induced deciduoma of pseudopregnant mice. **The Anatomical Record**, 254(2), p. 205-213, 1999.
55. HOU, W.; SARIKAYA, D. P.; JEROME-MAJEWSKA, L. A. *Ex vivo* culture of pre-placental tissues reveals that the allantois is required for maintained expression of *Gcm1* and *Tpbpa*. **Placenta**, 47, p. 12-23, 2016.
56. HU, D.; CROSS, J. C. Development and function of trophoblast giant cells in the rodent placenta. **The International Journal of Developmental Biology**, 54, p. 341–354, 2010.
57. HUGHES, M.; DOBRIC, N.; SCOTT, I. C.; SU, L.; STAROVIC, M.; ST-PIERRE, B. The *Hand1*, *Stra13* and *Gcm1* transcription factors override FGF signaling to promote terminal differentiation of trophoblast stem cells. **Developmental Biology**, 271, p. 26–37, 2004.
58. HUGHES, M.; NATALE, B. V.; SIMMONS, D. G.; NATALE, D. R. C. Ly6e expression is restricted to syncytiotrophoblast cells of the mouse placenta. **Placenta**, 34(9), p. 831-835, 2013.

59. HUPPERTZ, B.; FRANK, H. G.; KAUFMANN, P. The apoptosis cascade – morphological and immunohistochemical methods for its visualization. **Anatomy and Embryology**, 200, p. 1-18, 1999.
60. HUPPERTZ, B.; FRANK, H. G.; KINGDOM, J. C.; REISTER, F.; KAUFMANN, P. Villous cytotrophoblast regulation of the syncytial apoptotic cascade in the human placenta. **Histochemistry and Cell Biology**, 110, p. 495-508, 1998.
61. HUPPERTZ, B.; FRANK, H. G.; REISTER, F.; KINGDOM, J.; KORR, H.; KAUFMANN, P. Apoptosis cascade progresses during turnover of human trophoblast: analysis of villous cytotrophoblast and syncytial fragments in vitro. **Laboratory Investigation**, 79, p. 1687-702, 1999.
62. HUPPERTZ, B.; KADYROV, M.; KINGDOM, J. C. P. Apoptosis and its role in the trophoblast. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, 195, p. 29– 39, 2006.
63. HUPPERTZ, B.; TEWS, D. S.; KAUFMANN, P. Apoptosis and syncytial fusion in human placental trophoblast and skeletal muscle. **International Review of Cytology**, 205, p. 215-253, 2001.
64. HUPPERTZ, B.; FRANK, H. G.; KINGDOM, J. C.; REISTER, F.; KAUFMANN, P. Villous cytotrophoblast regulation of the syncytial apoptotic cascade in the human placenta. **Histochemistry and Cell Biology**, 110, p. 495-508, 1998.
65. ISHIDA, M.; ONO, K.; TAGUCHI, S.; OHASHI, S.; NAITO, J. I.; HORIGUCHI, K. Cathepsin gene expression in mouse placenta during the latter half of pregnancy. **Journal of Reproduction and Development**, 50, p. 515–523, 2004.
66. IWATSUKI, K.; SHINOZAKI, M.; SUN, W.; YAGI, S.; TANAKA, S.; SHIOTA, K. A novel secretory protein produced by rat spongiotrophoblast. **Biology of Reproduction**, 62(5), p. 1352-1359, 2000.
67. JOLLIE, W. P. Fine structural changes in placental labyrinth of the rat with increasing gestational age. **Journal of Ultrastructure Research**, 10, p. 27-47, 1963.
68. JOSWIG, A.; GABRIEL, H. D.; KIBSCHULL, M.; WINTERHAGER, E. Apoptosis in uterine epithelium and decidua in response to implantation: evidence for two different pathways. **Reproductive Biology and Endocrinology**, 1, p. 44, 2003.

69. KATZ, S.; ABRAHAMSOHN, P. A. Involution of the antimesometrial decidua in the mouse. **Anatomy and Embryology**, 176(2), p. 251-258, 1987.
70. KISCHKEL, F. C.; HELLBARDT, S.; BEHRMANN, I.; GERMER, M.; PAWLITA, M.; KRAMMER, P. H.; PETER, M. E. Cytotoxicity-dependent APO-1 (Fas/CD95)-associated proteins form a death-inducing signaling complex (DISC) with the receptor. **The EMBO journal**, 14(22), p. 5579, 1995.
71. KWEE, L.; BALDWIN, H. S.; SHEN, H. M.; STEWART, C. L.; BUCK, C.; BUCK, C. A. Defective development of the embryonic and extraembryonic circulatory systems in vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) deficient mice. **Development**, 121, p. 489–503, 1995.
72. LAMKANFI, M.; KANNEGANTI, T. D.; FRANCHI, L.; NUNEZ, G. Caspase-1 inflammasomes in infection and inflammation. **Journal of Leukocyte Biology**, 82, p. 220–225, 2007.
73. LAVIALLE, C.; CORNELIS, G.; DUPRESSOIR, A.; ESNAULT, C.; HEIDMANN, O.; VERNOCHET, C.; HEIDMANN, T. Paleovirology of „syncytins“, retroviral env genes exapted for a role in placentation. **Philosophical Transactions of the Royal Society B**, 368(1626), 20120507, 2013.
74. LAWRENCE, C. P.; CHOW, S. C. Suppression of human T cell proliferation by the caspase inhibitors, z-VAD-FMK and z-IETD-FMK is independent of their caspase inhibition properties. **Toxicology and Applied Pharmacology**, 265 (1), p. 103-112, 2012.
75. LEDOUX A. C.; PERKINS N. D. NF-kappaB and the cell cycle. **Biochemical Society Transactions**, 42, p. 76–81, 2014.
76. LEERS, M. P. G.; KOLGEN, W.; BJORKLUND, V.; BERGMAN, T.; TRIBBICK, G.; PERSSON, B.; BJORKLUND, P.; RAMAEKERS, F. C.; BJORKLUND, B.; NAP, M.; JORNVALL, H.; SCHUTTE, B. Immunocytochemical detection and mapping of a cytokeratin 18 neo-epitope exposed during early apoptosis. **Journal of Pathology**, 187, p. 567-572, 1999.
77. LESCISIN, K. R.; VARMUZA, S.; ROSSANT, J. Isolation and characterization of a novel trophoblast-specific cDNA in the mouse. **Genes & Development**, 2, p. 1639–1646, 1988.

78. LI, J.; YUAN, J. Caspases in apoptosis and beyond. **Oncogene**, 27(48), p. 6194-6206, 2008.
79. LI, K.; WU, D.; CHEN, X.; ZHANG, T.; ZHANG, L.; YI, Y.; MIAO, Z.; JIN, N.; BI, X.; WANG, H.; XU, J.; WANG, D. Current and emerging biomarkers of cell death in human disease. **BioMed Research International**, 2014, 2014.
80. LIANG, C. Y.; WANG, L. J.; CHEN, C. P.; CHEN, L. F.; CHEN, Y. H.; CHEN, H. GCM1 regulation of the expression of syncytin 2 and its cognate receptor MFSD2A in human placenta. **Biology of Reproduction**, 83(3), p. 387-395, 2010.
81. LITVINOV, S. V.; VAN DRIEL, W.; VAN RHIJN, C. M.; BAKKER, H. A.; VAN KRIEKEN, H.; FLEUREN, G. J.; WARNAAR, S. O. Expression of Ep-CAM in cervical squamous epithelia correlates with an increased proliferation and the disappearance of markers for terminal differentiation. **The American Journal of Pathology**, 148, p. 865–875, 1996.
82. LITVINOV, S. V.; VELDERS, M. P.; BAKKER, H. A.; FLEUREN, G. J.; WARNAAR, S. O. EpCAM: a human epithelial antigen is a homophilic cell-cell adhesion molecule. **Journal of Cell Biology**, 125, p. 437–446, 1994.
83. LU, T.; LU, R. M.; LIAO, M. Y.; YU, J.; CHUNG, C. H.; KAO, C. F.; WU, H. C. Epithelial cell adhesion molecule regulation is associated with the maintenance of the undifferentiated phenotype of human embryonic stem cells. **Journal of Biological Chemistry**, 285: p. 8719–8732, 2010.
84. LU, X.; HE, Y.; ZHU, C.; WANG, H.; CHEN, S.; LIN, H. Y. Twist1 is involved in trophoblast syncytialization by regulating GCM1. **Placenta**, 39, p. 45-54, 2016.
85. MA, W. G.; SONG, H.; DAS, S. K.; PARIJA, B. C.; DEY, S. K. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 100(5), p. 2963–2968, 2003
86. MA, G. T.; LINZER, D. I. GATA-2 restricts prolactin-like protein A expression to secondary trophoblast giant cells in the mouse. **Biology of Reproduction**, 63, p. 570–574, 2000.
87. MACHNICKA, B.; GROCHOWALSKA, R.; BOGUSŁAWSKA, D. M.; SIKORSKI, A. F.; LECOMTE, M. C. Spectrin-based skeleton as an actor in cell signaling. **Cellular and Molecular Life Sciences**, 69, p. 191–201, 2012

88. MARZIONI, D.; MÜHLHAUSER, J.; CRESCIMANNO, C.; BANITA, M.; PIERLEONI, C.; CASTELLUCCI, M. BCL-2 expression in the human placenta and its correlation with fibrin deposits. **Human Reproduction**, 13(6), p. 1717-1722, 1998.
89. MCQUALTER, J. L.; YUEN, K.; WILLIAMS, B.; BERTONCELLO, I. Evidence of an epithelial stem/progenitor cell hierarchy in the adult mouse lung. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 107, p. 1414–1419, 2010.
90. METRAL, S.; MACHNICKA, B.; BIGOT, S.; COLIN, Y.; DHERMY, D.; LECOMTE, M. C. II-Spectrin Is Critical for Cell Adhesion and Cell Cycle. **Journal of Biological Chemistry**, 284, p. 2409–2418, 2009.
91. MI, S.; LEE, X.; LI, X. P.; VELDMAN, G. M.; FINNERTY, H.; RACIE, L.; LAVALLIE, E.; TANG, X. Y.; EDOUARD, P.; HOWES, S.; KEITH, J. C.; MCCOY, J. M. Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis. **Nature**, 403(6771), p. 785-789, 2000.
92. MIGNOTTE, B.; VAYSSIERE, J. L. Mitochondria and apoptosis. **European Journal of Biochemistry**, 252, p. 1-15, 1998.
93. MORASSO, M. I.; GRINBERG, A.; ROBINSON, G.; SARGENT, T. D.; MAHON, K. A. Placental failure in mice lacking the homeobox gene Dlx3. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 96(1), p. 162-167, 1999.
94. MOULD, A.; MORGAN, M. A. J.; LI, L.; BIKOFF, E. K.; ROBERTSON, E. J.. Blimp1/Prdm1 governs terminal differentiation of endovascular trophoblast giant cells and defines multipotent progenitors in the developing placenta. **Genes & Development**, 26, p. 2063–2074, 2012.
95. NADEAU, V.; CHARRON, J. Essential role of the ERK/MAPK pathway in blood-placental barrier formation. **Development**, 141(14), p. 2825-2837, 2014.
96. NAGAI, A.; TAKEBE, K.; NIO-KOBAYASHI, J.; TAKAHASHI-IWANAGA, H.; IWANAGA, T. Cellular expression of the monocarboxylate transporter (MCT) family in the placenta of mice. **Placenta**, 31(2), p. 126-133, 2010.
97. NATALE, B. V.; SCHWEITZER, C.; HUGHES, M.; GLOBISCH, M. A.; KOTADIA, R.; TREMBLAY, E.; VU, P.; CROSS, J. C.; NATALE, D. R. C.Sca-1 identifies a trophoblast population with multipotent potential in the mid-gestation mouse placenta, **Scientific Reports**, 7, p. 5575 - 5591, 2017

98. OLIVEIRA, S. F.; ABRAHAMSOHN, P.; ZORN, T. M. Autoradiography reveals regional metabolic differences in the endometrium of pregnant and nonpregnant mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 31(2), p. 307–312, 1998.
99. PAPADAKI, C.; ALEXIOU, M.; CECENA, G.; VERYKOKAKIS, M.; BILITOU, A.; CROSS, J. C. Transcriptional repressor erf determines extraembryonic ectoderm differentiation. **Molecular Cell Biology**, 27, p. 5201–5213, 2007.
100. PARRISH, A. B.; FREEL, C. D.; KORNBLUTH, S. Cellular mechanisms controlling caspase activation and function. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, 5(6), a008672, 2013.
101. PLUM, A.; WINTERHAGER, E.; PESCH, J.; LAUTERMANN, J.; HALLAS, G.; ROSENRETER, B. Connexin31-deficiency in mice causes transient placental dysmorphogenesis but does not impair hearing and skin differentiation. **Developmental Biology**, 231, p. 334–347, 2001.
102. PÖTGENS, A. J. G.; SHMITZ, U.; BOSE, P.; VERSMOLD, A.; KAUFMANN, P.; FRANK, H. G. Mechanisms of syncytial fusion: a review. **Placenta**, 23, Supplement A, Trophoblast Research, 16, p. S107-S113, 2002.
103. RAI, A.; CROSS, J. C. Development of the hemochorial maternal vascular spaces in the placenta through endothelial and vasculogenic mimicry. **Developmental Biology**, 387(2), p. 131-141, 2014.
104. RAMATHAL, C. Y.; BAGCHI, I. C.; TAYLOR, R. N.; BAGCHI, M. K. Endometrial decidualization: of mice and men. **Seminars in Reproductive Medicine**, 28, 1, p. 17-26, 2010.
105. REDLINE, R. W.; CHERNICKY, C. L.; TAN, H. Q.; ILAN, J.; ILAN, J. Differential expression of insulin-like growth factor-II in specific regions of the late (post day 9.5) murine placenta. **Molecular Reproduction and Development**, 36, p. 121–129, 1993.
106. ROPER, S.; HEMBERGER, M. Defining pathways that enforce cell lineage specification in early development and stem cells. **Cell Cycle**, 8, p. 1515–1525, 2009.
107. ROSSANT, J.; TAM, P. P. Emerging asymmetry and embryonic patterning in early mouse development. **Developmental Cell**, 7(2), p. 155-164, 2004.

108. ROSSANT, J.; CROSS, J. C. Placental Development: Lessons From Mouse Mutants. **Nature Reviews Genetics**, 2, p. 538-548, 2001.
109. ROTE, N. S.; WEI, B. R.; XU, C.; LUO, L. Caspase 8 and human villous cytotrophoblast differentiation. **Placenta**, 31(2), p. 89-96, 2010.
110. RUNIC, R.; LOCKWOOD, C. J.; MA, Y.; DIPASQUALE, B.; GULLER, S. Expression of Fas ligand by human cytotrophoblasts: implications in placentation and fetal survival. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 81(8), p. 3119-3122, 1996.
111. SCHON, M. P.; SCHON, M.; KLEIN, C. E.; BLUME, U.; BISSON, S.; ORFANOS, C. E. Carcinoma-associated 38-kD membrane glycoprotein MH 99/KS 1/4 is related to proliferation and age of transformed epithelial cell lines. **Journal of Investigative Dermatology**, 102, p. 987–991, 1994.
112. SCHREIBER, J.; RIETHMACHER-SONNENBERG, E.; RIETHMACHER, D.; TUERK, E. E.; ENDERICH, J.; BÖSL, M. R.; WEGNER, M. Placental failure in mice lacking the mammalian homolog of glial cells missing, GCMa. **Molecular and Cellular Biology**, 20(7), p. 2466-2474, 2000.
113. SCOTT, I. C.; ANSON-CARTWRIGHT, L.; RILEY, P.; REDA, D.; CROSS, J. C. The HAND1 basic helix-loop-helix transcription factor regulates trophoblast differentiation via multiple mechanisms. **Molecular Cell Biology**, 20, p. 530–541, 2000.
114. SENNER, C. E.; KRUEGER, F.; OXLEY, D.; ANDREWS, S.; HEMBERGER, M. DNA methylation profiles define stem cell identity and reveal a tight embryonic-extraembryonic lineage boundary. **Stem Cells**, 30, p. 2732–2745, 2012.
115. SIMMONS, D. G.; CROSS, J. C. Determinants of trophoblast lineage and cell subtype specification in the mouse placenta. **Developmental Biology**, 284, p. 12–24, 2005.
116. SIMMONS, D. G.; FORTIER, A. L.; CROSS, J. C. Diverse subtypes and developmental origins of trophoblast giant cells in the mouse placenta. **Developmental Biology**, 304, p. 567–578, 2007.
117. SIMMONS, D. G.; NATALE, D. R. C.; BEGAY, V.; HUGHES, M.; LEUTZ, A.; CROSS, J. C. Early patterning of the chorion leads to the trilaminar trophoblast cell structure in the placental labyrinth. **Development**, 135, p. 2083–2091, 2008.

118. SIMMONS, D. G. Postimplantation development of the chorioallantoic placenta. In: CROY, B. A.; YAMADA, F.J.; ADAMSON, S. L. **The Guide to Investigation of Mouse Pregnancy**. Elsevier, 2014, p. 143-161.
119. SIMMONS, D.G.; RAWN, S.; DAVIES, A.; HUGHES, M.; CROSS, J. C. Spatial and temporal expression of the 23 murine Prolactin/Placental Lactogen-related genes is not associated with their position in the locus. **BMC Genomics**, 9, p. 352, 2008.
120. SLEE, E. A.; HARTE, M. T.; KLUCK, R. M.; WOLF, B. B.; CASIANO, C. A.; NEWMAYER, D. D.; WANG, H. G.; REED, J. C.; NICHOLSON, D. W.; ALNEMRI, E. S.; GREEN, D. R.; MARTIN, S. J. Ordering the cytochrome c-initiated caspase cascade: hierarchical activation of caspases-2,-3,-6,-7,-8, and-10 in a caspase-9-dependent manner. **The Journal of Cell Biology**, 144(2), p. 281-292, 1999.
121. SNELL, G. D. **Biology of the laboratory mouse**. Ed. 2. New York: McCraw-Hill, 1966.
122. STAVELEY, B. E. **Patterning the Vertebrate Body Plan I: Axes and Germ Layers**. Model Mammalian Embryo: Mouse. Mouse embryo: post-implantation. Disponível em: < http://www.mun.ca/biology/desmid/brian/BIOL3530/DEVO_03/ch03f23.jpg>. Acesso em 18 mai 2015.
123. STECCA, B.; NAIT-OUESMAR, B.; KELLEY, K. A.; VOSS, A. K.; THOMAS, T.; LAZZARINI, R. A. Gcm1 expression defines three stages of chorio-allantoic interaction during placental development. **Mechanisms of Development**, 115(1), p. 27-34, 2002.
124. SUGIMOTO, J.; SUGIMOTO, M.; BERNSTEIN, H.; JINNO, Y.; SCHUS, D. A novel human endogenous retroviral protein inhibits cell-cell fusion. **Scientific Reports**, 3, p. 1462 – 1471, 2013
125. TANAKA, S.; KUNATH, T.; HADJANTONAKIS, A. K.; NAGY, A.; ROSSANT, J. Promotion of trophoblast stem cell proliferation by FGF4. **Science**, 282, p. 2072–2075, 1998.
126. TANG, B.; VU, M.; BOOKER, T.; SANTNER, S. J.; MILLER, F. R.; ANVER, M. R.; WAKEFIELD, L. M. TGF- β switches from tumor suppressor to prometastatic

factor in a model of breast cancer progression.

Journal of Clinical Investigation, 112(7), p. 1116, 2003.

127. UENO, M.; LEE, L. K.; CHHABRA, A.; KIM, Y. J.; SASIDHARAN, R.; VAN HANDEL, B.; WANG, Y.; KAMATA, M.; KAMRAN, P.; SERETI, K. I. ; JIANG, M.; MIKKOLA, H. K.A. c-Met-dependent multipotent labyrinth trophoblast progenitors establish placental exchange interface. **Developmental Cell**, 27(4), p. 373-386, 2013.
128. VOGT, E.; NG, A. K.; ROTE, N. S. A model for the antiphospholipid antibody syndrome: monoclonal antiphosphatidylserine antibody induces intrauterine growth restriction in mice. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, 174, p. 700–707, 1996.
129. VOSS, A. K.; THOMAS, T.; GRUSS, P. Mice lacking HSP90beta fail to develop a placental labyrinth. **Development**, 127(1), p. 1-11, 2000.
130. WATSON, E. D.; CROSS, J. C. Development of Structures and Transport Functions in the Mouse Placenta. **Physiology**, 20, p. 180–193, 2005.
131. YANG, J. T.; RAYBURN, H.; HYNES, R. O. Cell adhesion events mediated by alpha 4 integrins are essential in placental and cardiac development. **Development**, 121, p. 549–560, 1995.
132. YU, C.; SHEN, K.; LIN, M.; CHEN, P.; LIN, C.; CHANG, G. D.; CHEN, H. GCMa regulates the syncytin-mediated trophoblastic fusion. **Journal of Biological Chemistry**, 277(51), p. 50062-50068, 2002.
133. YUI, J.; HEMMING, D.; GARCIA-LLORET, M.; GUILBERT, L. J. Expression of the human p55 and p75 tumor necrosis factor receptors in primary villous trophoblasts and their role in cytotoxic signal transduction. **Biology of Reproduction**, 55, p. 400-409, 1996.

134. ZHANG, J.; CHEN, Z.; SMITH, G. N.; CROY, B. A. Natural killer cell-triggered vascular transformation: maternal care before birth? **Cellular & Molecular Immunology**, 8, p. 1–11, 2011.
135. ZORN, T. M.; PINHAL, M. A.; NADER, H. B.; CARVALHO, J. J.; ABRAHAMSOHN, P. A.; DIETRICH, C. P. Biosynthesis of glycosaminoglycans in the endometrium during the initial stages of pregnancy of the mouse. **Cellular and Molecular Biology** (Noisy-le-Grand, France), 41(1), p. 97-106, 1995.