

RODRIGO BARBANO WEINGRILL

EXPRESSÃO DA QUIMIOCINA Ccl25 E SEU
RECEPTOR Ccr9 NO PROCESSO DE IMPLANTAÇÃO
EMBRIONÁRIA EM CAMUNDONGOS.

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Tecidual do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para a obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Biologia Celular e Tecidual

Orientadora: Profa. Dra. Estela Maris Andrade Forell Bevilacqua

Versão original

São Paulo
2015

RESUMO

Weingrill, R.B. **Expressão de Ccl25 e seu receptor Ccr9 durante o processo de implantação embrionária em camundongos**. 2015. 82 f. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Tecidual) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

As quimiocinas são citocinas quimiotáticas que, de modo geral, facilitam o recrutamento, a migração e o “*homing*” de leucócitos a tecidos efetores não- linfóides. A expressão destas moléculas tem também sido relacionada a funções específicas durante o processo de implantação embrionária. Neste estudo foi analisada a expressão gênica e protéica, uterina e embrionária da quimiocina *Ccl25* e de seu receptor *Ccr9* nas fases iniciais da implantação embrionária (dias 3,5, 4,5, 5,5 e 7,5 de gestação). Por meio de reações imunohistoquímicas e de citometria de fluxo, foram identificadas as populações celulares envolvidas nesta expressão. Também, foram realizados ensaios de quimiotaxia com o silenciamento da expressão de *Ccl25* (ODNs-Antisense) nas células trofoblásticas, para a avaliação das atividades desta quimocina. Os resultados demonstraram um aumento significativo na produção de *Ccl25* ($p < 0,0001$) no cone ectoplacentário aos 7,5 dias de gestação (dg), quando comparado ao blastocisto aos 4,5 e 5,5dg. A interface materna apresentou uma expressão basal de *Ccl25* durante a fase de periimplantação. O receptor *Ccr9* teve seus transcritos detectados em fragmentos endometriais especialmente aos 7,5dg ($p < 0,05$). *Ccl25* foi imunolocalizado no epitélio uterino luminal e glandular, enquanto que o receptor *Ccr9* foi imunoreativo nas células leucocitárias endometriais, durante este período. Ensaio de migração com cones ectoplacentários e blastocistos mostraram um aumento no percentual de migração de células mononucleares do sangue periférico (PBMC) ($10,33 \pm 0,47 \times 10^4$ e $10,66 \pm 0,35 \times 10^4$, respectivamente). Esses valores foram semelhantes à adição de $0,5 \mu\text{g/mL}$ ($10,45 \pm 1,39 \times 10^4$) e $1 \mu\text{g/mL}$ ($12,23 \pm 0,75 \times 10^4$) de *Ccl25* recombinante e significativamente maior do que o controle ($4,13 \pm 1,82 \times 10^4$). O silenciamento do gene *Ccl25* nas culturas de cones ectoplacentários co-cultivados com PBMCs levou a uma redução significativa do potencial migratório das PBMCs ($7 \pm 1,63$) comparado ao controle (ODN scramble, $13 \pm 2,16$). Resultados similares foram observados quando o receptor *Ccr9* foi imunobloqueado em PBMCs ($6,65 \pm 1,24$; $p < 0,05$) e co-cultivado com cones ectoplacentários. *Ccl25* não apresentou efeito proliferativo, apoptótico e/ou invasivo sobre as células do cone ectoplacentário. Utilizando citometria de fluxo, foram identificadas alterações no percentual de células monocíticas, dendríticas e linfocitárias que expressam *Ccr9* em sua superfície durante a gestação. Nossos resultados sugerem o estabelecimento de uma comunicação embrião (células trofoblásticas) - endométrio (células do sistema imunológico), via *Ccl25/Ccr9*. Esses achados são relevantes para a compreensão das interações blastocisto/sistema imunológico materno no estabelecimento dos mecanismos imunoreguladores durante a implantação embrionária.

Palavras chaves: Implantação embrionária. Blastocisto. Cone ectoplacentário. Quimiocinas. *Ccl25*. *Ccr9*.

ABSTRACT

WEINGRILL, R.B. **Expression of chemokine (C-C) motif 25 and its receptor during mouse embryo implantation.** 2015. 82 p. Ph. D. Thesis (Cell Biology and Tissue) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

Chemokines are chemotactic cytokines that generally facilitate recruitment, migration and homing of leukocytes to the non-lymphoid effector tissues, and other biological processes. The gene expression of these molecules has also been related to specific functions during the process of embryo implantation. In this study, we analyzed the gene and protein, uterine and embryonic expression of *Ccl25* chemokine and its receptor *Ccr9* in early stages of embryo implantation (days 3.5, 4.5, 5.5 and 7.5 of gestation). By using immunohistochemistry and flow cytometric assays, cell populations involved in this expression were identified. In addition, chemotaxis assays were also performed after silencing of *Ccl25* (ODNs-antisense) in trophoblast cells. The results showed a significant increase in *Ccl25* ($p < 0.0001$) expression by ectoplacental cone on day 7.5 of gestation (gd) when compared to 4.5 and 5.5 gd in blastocysts. The maternal interface presented a *Ccl25* basal expression during the periimplantation gestational days. *Ccr9* receptor had transcripts detected in endometrial fragments especially on day 7.5 of gestation ($p < 0.05$). *Ccl25* was immunolocalized in luminal and glandular uterine epithelium, while immunoreactive cells *Ccr9* was found in endometrial leukocytes during this period. Migration assays using ectoplacental cone and blastocysts showed an increase in the percentage of migration of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) ($10.33 \pm 0.47 \times 10^4$ and $10.66 \pm 0.35 \times 10^4$, respectively). These values were similar to the addition of 0.5 mg/mL ($10.45 \pm 1.39 \times 10^4$) and 1/mL ($12.23 \pm 0.75 \times 10^4$) of recombinant *Ccl25* and significantly higher in comparison with the control ($4.13 \pm 1.82 \times 10^4$). *Ccl25* gene silenced in cultured ectoplacental cones co-cultured with PBMCs showed a significant reduction in the PBMC migratory potential (7 ± 1.63) compared to control (scramble ODN, 13 ± 2.16). Similar results were observed when *Ccr9* was immunoblocked in PBMCs (6.65 ± 1.24 ; $p < 0.05$) and co-cultured with ectoplacental cone. *Ccl25* showed no proliferative, apoptotic and/or invasive effect on the ectoplacental cone cells. Using flow cytometry, changes in the percentage of monocytes, dendritic cells and lymphocytes expressing *Ccr9* were identified during pregnancy. Our results suggest the establishment of an endometrium (immune cells) - embryo (trophoblast cells) dialogue via *Ccl25/CCR9*. These findings are relevant for understanding the interactions between blastocyst and maternal immune system in the establishment of immunoregulatory mechanisms during implantation.

Key words: Embryo implantation. Chemokines. Blastocyst. Ectoplacental cone. *Ccl25*. *Ccr9*.

1 INTRODUÇÃO

O processo de implantação embrionária é um evento multifuncional, que tem início com a chegada do embrião na luz uterina e sua diferenciação em blastocisto e com a formação de uma interface entre embrião e endométrio, cuja função é, suportar e controlar esse processo e o de placentação. Em camundongos, este processo envolve o contato e adesão do blastocisto com o epitélio da cripta uterina e, subsequentemente, a invasão do epitélio, sua membrana basal, da decídua e dos seus vasos pelas células trofoblásticas, que revestem o embrião (DEY et al., 2013; WANG; DEY, 2006). O mecanismo exato pelo qual o blastocisto e endométrio interagem entre si e coordenam, espacial e temporalmente, o processo de implantação embrionária não foi ainda totalmente elucidado (CHA; SUN; DEY, 2013).

Algumas etapas são essenciais para o processo de implantação do embrião e o sucesso gestacional. A ativação do blastocisto e particularmente do trofoblasto, a transformação dos fibroblastos do estroma endometrial (decidualização), a expressão de moléculas específicas pelo embrião e células decíduais, a angiogênese decidual, o aumento da permeabilidade vascular e o recrutamento de células do sistema imunológico materno, tais como monócitos, linfócitos, células *natural killer* (NK) e células dendríticas (DC) participam das interações bioquímicas e morfológicas, coordenadas por alterações hormonais, imunológicas e por moléculas reguladoras, durante o início da gestação (ASHKAR; SANTO; CROY, 2000; DEKEL et al., 2014)

Dentre o vasto repertório de moléculas reguladoras que atuam na interface materno-fetal, especial atenção tem sido dada ao estudo de moléculas envolvidas com respostas imunológicas durante a gestação (MCMASTER; DEY; ANDREWS, 1993). Evidências recentes têm indicado um papel de alta relevância e especificidade por parte de citocinas pró- e anti-inflamatórias na interface materno-fetal, assim como um adequado balanço entre essas citocinas (CHAOUAT et al., 2004). Fazem parte da família das citocinas pró-inflamatórias, as quimiocinas, apresentando grande participação no processo de implantação embrionária (BLOIS et al., 2004). Além de seu reconhecido potencial na regulação, modulação e orientação da migração de leucócitos (EDELE et al., 2008), quimiocinas têm também sido observadas na interface materno-fetal, orientando a migração de células do sistema imunológico materno para o sítio de implantação e induzindo a migração das células trofoblásticas durante a invasão do estroma endometrial (KUANG et al., 2009).

Diferentes famílias de quimiocinas são produzidas e secretadas na interface materno-fetal, seja por células do sistema imunológico (linfócitos, NKs, monócitos e macrófagos) seja por células de origem não imunológica como as decíduais e trofoblásticas

em roedores e humanos (BOWEN et al., 2002; DENISON et al., 1998; DIMITRIADIS et al., 2005; DU; WANG; LI, 2014; ELLIOT et al., 1998; HANNAN et al., 2006; HANNAN; SALAMONSEN, 2008; KEELAN et al., 1999; LAHAM; BRENNECKE; RICE, 1999; WHITE et al., 2005). A produção desregulada dessas moléculas tem sido associada a patologias gestacionais (BRIANA et al., 2007). Estudos prévios realizados em nosso laboratório indicaram a expressão de determinadas quimiocinas em células trofoblásticas de camundongos em fase pós-implantacional (HOSHIDA et al., 2007). O perfil de expressão gênica das células trofoblásticas do cone ectoplacentário durante o período pós-implantação demonstrou um aumento significativo na abundância dos transcritos de *Ccl25* nestas células (HOSHIDA et al., 2007). Estes resultados sugerem um possível papel de *Ccl25* nessa fase da gestação.

A quimiocina *Ccl25* pertencente a família de quimiocinas CC, com duas cisteínas adjacentes em sua estrutura proteína, responsáveis pela atividade quimiotáticas da quimiocina. *Ccl25* é capaz de atrair diferentes populações de linfócitos e monócitos. Foi primeiramente descrita no timo e intestino. Nesses sítios, ao se ligar ao seu receptor *Ccr9*, promove a ativação e migração de timócitos (RIVERA–NIEVES et al., 2006). A colocalização de *Ccl25* e seu receptor *Ccr9* em populações de células $CD4^+CD8^+$ e $CD4^+CD8^-$, parece estimular fortemente o potencial adesivo destas células via interação com moléculas de adesão vascular, facilitando o tráfego destas populações para os tecidos (PARMO-CABAÑAS et al., 2007). A migração de células *Ccr9*⁺ em processos inflamatórios no intestino é altamente regulado por *Ccl25*. Evidências recentes demonstram que a secreção de *Ccl25* pelo epitélio intestinal é a principal via de controle da migração de células T intraepiteliais (células $T\alpha\beta$ e $T\gamma\delta$) e de algumas populações de células T regulatórias (Tregs), via a integrina CD103 (CAMPBELL; BUTCHER, 2002; ERICSSON et al., 2004; LEHMANN et al., 2002). A ligação *Ccl25*-*Ccr9* induz a adesão de células $T\gamma\delta$ via CD103 a E-caderina (*Epithelial Cadherin*), mantendo estas células imóveis na camada epitelial do intestino. Quando deletada, a sequência que codifica o receptor *Ccr9* e a integrina, em camundongos existe uma redução na populações de células células $T\alpha\beta$ e $T\gamma\delta$ intraepiteliais e Tregs nos tecidos (ERICSSON; ARYA; AGACE, 2004; WURBEL et al., 2001). Um dos eventos reguladores mais importantes, do qual as quimiocinas participam é a regulação da tolerância imunológica (FERNEKORN; KRUSE, 2005). É possível que durante a gestação o tráfego de diferentes populações de leucócitos para o sítio de implantação, além de estimular a migração das células trofoblásticas possa também estar associado a formação de um ambiente propício e tolerogênico para o sucesso gestacional. Neste contexto, este estudo se propôs a investigar a expressão de *Ccl25* e seu receptor ao longo do período implantacional e possíveis ações dessa molécula sobre o trofoblasto.

7 CONCLUSÃO

Nossos resultados mostram pela primeira vez a expressão da quimiocina Ccl25 e seu receptor Ccr9, na interface materno-fetal, durante o processo de implantação embrionária em camundogos.

Foi possível determinar que a produção de Ccl25 durante a fase de pré implantação é mantida pelo epitélio uterino e glândular. E que, após o início do processo de implantação, esta expressão passa a ser de responsabilidade das células trofoblásticas do blastocisto e do cone ectoplacentário.

A imunolocalização de Ccl25 e seu receptor Ccr9, mostrou a produção de Ccl25 pelas células da trofotoderme de blastocistos (mural e polar) na fase de implantação e pelas células do cone ectoplacentário no período de pósimplantação. Neste período, o receptor Ccr9 foi imunolocalizado nas células imunológicas maternas presentes na porção mais profunda do endométrio na fase de implantação e nos vasos e ao redor do cone ectoplacentário na fase de pós implantação.

Os ensaios *in vitro*, demonstraram por imunofluorescência, que as células do cone ectoplacentário expressam Ccl25 no ambiente de cultura, e neste contexto, tem capacidade quimioatrativa semelhante a adição de 0,5 e 1,0 µg/mL de proteína Ccl25 recombinante em ensaios de quimiotaxia com câmaras de tranwell.

O bloqueio de Ccl25 em culturas de cones ectoplacentários, com oligodeoxinucleotídeos, diminuiu significativamente a capacidade quimioatrativa de Ccl25 às células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), sugerindo um papel de Ccl25 na quimiotaxia destas populações celulares.

Não foi observada nenhuma atividade da proteína Ccl25 recombinante em ensaios de proliferação, morte e invasão celular, em culturas de cones ectoplacentários, após 48h de exposição. Não sendo observada nenhuma alteração nos índices de proliferação, morte e invasão sobre as células trofoblásticas

Por fim, a avaliação da disponibilidade de populações de PBMCs que apresentam o receptor Ccr9 em sua membrana, demonstrou uma maior

disponibilidade de células dendríticas, monócitos e linfócitos T, na circulação periférica durante a préimplantação, implantação e pós implantação.

REFERÊNCIAS*

- ABRAHAMSOHN, P. A.; ZORN, T. M. T. Implantation and decidualization in rodents. **Journal of Experimental Zoology**, v. 266, p. 603-628, 1993.
- ABRAHAMSOHN, P. A.; ZORN, T. M. T.; OLIVEIRA, S. Decidua in Rodents. In: GLASSER, S. R.; APLIN, J. D.; GIUDICE, L. C.; TABIBZADESH, S. editors. **The Endometrium**. London: Taylor & Francis, p. 279-93, 2002.
- AGACE, W. W. Tissue-tropic effector T cells: generation and targeting opportunities. **Nature Reviews Immunology**, v. 6, p. 682-692, 2006.
- AIFANTIS, I.; GOUNARI, F.; SCORRANO, L.; BOROWSKI, C.; VON BOEHMER, H. Constitutive pre-TCR signaling promotes differentiation through Ca²⁺ mobilization and activation of NF-κB and NFAT. **Nature Immunology**, v. 2, p. 403-409, 2001.
- AIN, R.; CANHAM, L. N.; SOARES, M. J. Gestation stage-dependent intrauterine trophoblast cell invasion in the rat and mouse: novel endocrine phenotype and regulation. **Developmental Biology**, v. 260, p. 179-190, 2003.
- ALTEVOGT, P.; HUBBE, M.; RUPPERT, M.; LOHR, J.; VON HOEGEN, P.; SAMMAR, M.; ANDREW, D. P.; MCEVOY, L.; HUMPHRIES, M. J.; BUTCHER, E. C. The alpha 4 integrin chain is a ligand for alpha 4 beta 7 and alpha 4 beta 1. **Journal of Experimental Medicine**, v. 182, n.2, p. 345-355, 1995.
- ALUVIHARE, V. R.; KALLIKOURDIS, M.; BETZ, A. G. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. **Nature Immunology**, v. 5, n. 3, p. 266-271, 2004.
- ALUVIHARE, V. R.; KALLIKOURDIS, M.; BETZ, A. G. Tolerance, suppression and fetal allograft. **Journal of Molecular Medicine**, v. 83, n. 2, p. 88-96, 2005.
- AMERSI, F. F.; TERANDO, A. M.; GOTO, Y.; SCOLYER, R. A.; THOMPSON, J. F.; TRAN, A. N.; FARIES, M. B.; MORTON, D. L.; HOON, D. S. Activation of CCR9/CCL25 in cutaneous melanoma mediates preferential metastasis to the small intestine. **Clinical Cancer Research**, v. 14, p. 638-645, 2008.
- AMOROSO, E.C. Endocrinology of pregnancy. **British Medical Bulletin**, v. 11, p.117-125, 1955.
- ASHKAR, A. A.; DI SANTO, J. P.; CROY, B. A. Interferon g Contributes to Initiation of Uterine Vascular Modification, Decidual Integrity, and Uterine Natural Killer Cell Maturation during Normal Murine Pregnancy. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 192, n. 2, p. 259–269, 2000.
- BAGGIOLINI, M.; DEWALD, B.; MOSER, B. Interleukin-8 related chemotatic cytokines—CXC and CC chemokines. **Advances in Immunology**, v. 55, p. 97-179, 1994.

*De acordo com: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

- BEVILACQUA, E. M.; ABRAHAMSOHN, P. A. Trophoblast invasion during implantation of the mouse embryo. **Archivos de Biología Y Medicina Experimentales**, v. 22, p. 107-18, 1989.
- BLOIS, S. M.; JOACHIM, R.; KANDIL, J.; MARGNI, R.; TOMETTEN, M.; KLAPP, B. F.; ARCK, P. C. Depletion of CD8 Cells Abolishes the Pregnancy Protective Effect of Progesterone Substitution with Dydrogesterone in Mice by Altering the Th1/Th2 Cytokine Profile. **The Journal of Immunology**, v. 172, p. 5893-5899, 2004.
- BLOIS, S. M.; KAMMERER, U.; SOTO, C. A.; TOMETTEN, M. C.; SHAIKLY, V.; BARRIENTOS, G.; JURD, R.; RUKAVINA, D.; THOMSON, A. W.; KLAPP, B. F.; FERNÁNDEZ, N.; ARCK, P. C. Dendritic cell: key to fetal tolerance? **Biology of Reproduction**, v. 77, n. 4, p. 590-598, 2007.
- BLOIS, S. M.; ALBA, S. C. D.; TOMETTEN, M.; KLAPP, B. F.; MARGNI, R. A.; ARCK, P. C. Lineage, maturity, and phenotype of uterine murine dendritic cells throughout gestation indicate a protective role in maintaining pregnancy. **Biology of Reproduction**, v. 70, n. 4, p. 1018-23, 2004.
- BORRONI, E. M.; BONECCHI, R.; BURACCHI, C.; SAVINO, B.; MONTOVANI, A.; LOCATI, M. Chemokine decoy receptors: new players in reproductive immunology. **Immunological Investigations**, v. 37, n. 5, p. 483-497, 2008.
- BOWEN J. M.; CHAMLEY L.; KEELAN J.A.; MITCHELL M. D. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: roles and regulation during human pregnancy and parturition. **Placenta**, v. 23, n. 4, p. 257-73, 2002.
- BOWEN, J. M.; CHAMLEY, L.; MITCHELL, M. D.; KEEJ, A. Cytokines of the Placenta and Extra-placental Membranes: Biosynthesis, Secretion and Roles in Establishment of Pregnancy in Women Placenta. **Placenta**, v. 23, p. 239–256, 2002.
- BOWMAN, E. P.; KUKLIN, N. A.; YOUNGMAN, K. R.; LAZARUS, N. H.; KUNKEL, E. J.; GREENBERG, H. B.; BUTCHER, E. C. The Intestinal Chemokine Thymus-expressed Chemokine (CCL25) Attracts IgA Antibody-secreting Cells. **Journal of Experimental Medicine**, v. 192, n. 2, p. 269-275, 2002.
- BRIANA, D. D.; BOUTSIKOU, M.; BAKA, S. et al. Perinatal Plasma Monocyte Chemotactic Protein-1 Concentrations in Intrauterine Growth Restriction. **Mediators of Inflammation**, v. 2007, n. 65032, p. 5, 2007.
- BINGER, T.; STICH, S.; ANDREAS, K.; KAPS, C.; SEZER, O.; NOTTER, M.; SITTINGER, M.; RINGE, J. Migration potential and gene expression profile of human mesenchymal stem cells induced by CCL25. **Experimental Cell Research**, v.12, p.022, 2008.
- CAMPBELL D.J.; BUTCHER E. C. Intestinal attraction: CCL25 functions in effector lymphocyte recruitment to the small intestine. **The Journal of Clinical Investigation**, v.110, p. 1079–1081, 2002.
- CAMPBELL, J. J.; PAN, J.; BUTCHER, E. C. Developmental Switches in Chemokine Responses During T Cell Maturation. **The Journal of Immunology**, v. 163, p. 2353-2357, 1999.

CAO, Q.; CHEN, H.; DENG, Z.; YUE, J.; CHEN, Q.; CAO, Y.; NING, L.; LEI, X.; DUAN, E. Genetic deletion of Cxcl14 in mice alters uterine NK cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 435, n. 4, p. 664-670, 2013.

CHA, J.; SUN, X.; DEY, S. K. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. **Nature Medicine**, v. 18, p. 1754–1767, 2013.

CHAOUAT, G.; DUBANCHET, S.; LEDÉE, N. Cytokines: important for implantation? **The Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 24, p. 491–505, 2007.

CHAOUAT, G.; LEDÉE-BATAILLE, N.; DUBANCHET, S.; ZOURBAS S.; SANDRA, O.; MARTAL, J. TH1/TH2. Paradigm in pregnancy: paradigm lost? Cytokines in pregnancy/early abortion: reexamining the TH1/TH2 paradigm. **International Archives of Allergy and Immunology Journal**, v. 134, n. 2, p. 93-119, 2004.

CLARK, D. A. Tolerance signaling molecules. **Chemical Immunology and Allergy**, v. 89, p. 36-48, 2005.

COSTA, M. F.; BORNSTEIN, V. U.; CANDÉA, A. L.; HENRIQUES-PONS, A.; HENRIQUES, M. G.; PENIDO, C. CCL25 induces $\alpha_4\beta_7$ integrin-dependent migration of IL-17⁺ $\gamma\delta$ T lymphocytes during an allergic reaction. **European Journal of Immunology**, v. 42, p. 1250-1260, 2012.

CROSS, J. C.; HEMBERGER, M.; LU, Y.; NOZAKI, T.; WHITELEY, K.; MASUTANI, M.; ADAMSON, S. L. Trophoblast functions, angiogenesis and remodeling of the maternal vasculature in the placenta. **Molecular and Cell Endocrinology**, v. 187, n.1-2, p. 207-212, 2002.

CROSS, J. C.; WERB, S. J.; FISHER, S. J. Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. **Science**, v. 266, n. 5190, p. 1508-1518, 1994.

CROY, B. A.; CHEN, Z.; HOFMANN, A. P.; LORD, E. M.; SEDLACEK, A. L.; GERBER, S. A. Imaging of vascular development in early mouse decidua and its association with leukocytes and trophoblasts. **Biology of Reproduction**, v. 87, n. 5, p. 125, 2012.
DEKEL, N.; GNAINSKY, Y.; GRANOT, I.; RACICOT, K.; MOR, G. The role of inflammation for a successful implantation. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 72, n. 2, p. 141-147, 2014.

DENISON, F. C.; RILEY, S. C.; WATHEN, N. C.; CHARD, T.; CALDER, A. A.; KELLY, R. W. Differential concentrations of monocyte chemotactic protein-1 and interleukin-8 within the fluid compartments present during the first trimester of pregnancy. **Human Reproduction**, v. 13, n. 8, p. 2292-2295, 1998.

DEY, S. K.; LIM, H.; SANJOY, K. D.; REESE, J.; PARIA, B. C.; DAIKOKU, T.; WANG, H. Molecular Cues to Implantation. **Endocrine Reviews**, v. 25, n. 3, p. 341–373, 2013.

DIMITRIADIS, E.; WHITE, C. A.; JONES, R. L.; SALAMONSEN, L. A. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation. **Human Reproduction Update**, Vol.11, n.6, p. 613–630, 2005.

DIMITRIADIS, E.; NIE, G.; HANNAN, N. J.; PAIVA, P.; SALAMONSEN, L. A. Local regulation of implantation at the human fetal-maternal interface. **The International Journal of Developmental Biology**, v. 54, n. 2-3, p. 313-322, 2010.

DOMINGUEZ, F.; PELLICER, A.; SIMON, C. The chemokine connection: hormonal and embryonic regulation at the human maternal-embryonic interface--a review. **Placenta**, v. 24(Suppl B), p. 48-55, 2003.

DOMINGUEZ, F.; YANEZ-MO, M.; SANCHEZ-MADRID, F.; SIMON, C. Embryonic implantation and leukocyte transendothelial migration: different processes with similar players. **FASEB Journal**, v. 19, p. 1056–1060, 2005.

DRAKE, P. M.; GUNN, M. D.; CHARO, I. F.; TSOU, C. L.; HUANG, L.; FISCHER, S. J. Human placental cytotrophoblasts attract monocytes and CD56(bright) natural killer cells via the actions of monocyte inflammatory protein 1alpha. **Journal of Experimental Medicine**, v. 193, n. 10, p. 1199-1212, 2001.

Du, M. R.; Wang, S. C.; Li, D. J. The integrative roles of chemokines at the maternal-fetal interface in early pregnancy. **Cellular and Molecular Immunology**, v. 11, n. 5, p. 438-448, 2014.

EDELE, F.; MOLENAAR, R.; GU"GLE, D.; DUDDA, J. C.; JAKOB, T.; HOMEY, B.; MEBIUS, R.; HORNEF, M.; MARTIN, S. F. Cutting Edge: Instructive Role of Peripheral Tissue Cells in the Imprinting of T Cell Homing Receptor Patterns. **The Journal of Immunology**, v. 181, P. 3745–3749, 2008.

ELLIOT, C. L.; KELLY, R. W.; CRITCHLEY, H. O.; RILEY, S. C.; CALDER, A. A. Regulation of interleukin 8 production in the term human placenta during labor and by antigestagens: **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, 179, 215–220, 1998.

ERICSSON, A.; ARYA, A.; AGACE, W. CCL25 enhances CD103-mediated lymphocyte adhesion to E-cadherin. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1029, p.334-336, 2004.

ERICSSON, A.; SVENSSON, M.; ARYA, A.; AGACE, W. CCL25/CCR9 promotes the induction and function of CD103 on intestinal intraepithelial lymphocytes. **European journal of immunology**, v. 34, p. 2720-2729, 2004.

FERNEKORN, U.; KRUSE, A. Regulation of leukocyte recruitment to the murine maternal/fetal interface. **Chemical Immunology and Allergy**, v.89, p. 105-117, 2005.

FRACCAROLI, L.; ALFIERI, J.; LEIROS, C. P.; RAMHORST, R. Immunomodulatory effects of chemokines during the early implantation window. **Frontiers on Bioscience**, v. 1, p. 288-298, 2009.

HANNA, J.; WALD, O.; GOLDMAN-WOHL, D.; PRUS, D.; MARKEL, G.; GAZIT, R. et al. CXCL12 expression by invasive trophoblasts induces the specific migration of CD16- human natural killer cells. **Blood**, v. 102, n. 5, p. 1569-1576, 2003.

HANNAN, N. J.; JONES, R. L.; WHITE, C. A.; SALAMONSEN, L.A. The Chemokines, CX3CL1, CCL14 and CCL4, Promote Human Trophoblast Migration at the Fetal-Maternal Interface. **Biology of Reproduction**, v. 74, p. 896-904, 2006.

HANNAN, N. J.; SALAMONSEN, L. A. CX3CL1 and CCL14 Regulate Extracellular Matrix and Adhesion Molecules in the Trophoblast: Potential Roles in Human Embryo Implantation. **Biology of Reproduction**, v. 79, p. 58–65, 2008.

HEDRICK, J.; ZLOTNIK, A. Chemokines and lymphocyte biology. **Current Opinion in Immunology**, v. 8, p. 343–347, 1996.

HEIKKINEN, J.; MOTTONEN, M.; KOMI, J.; ALANEN, A.; LASSILA, O. Phenotypic characterization of human decidual macrophages. **Clinical Experimental Immunology**, v. 131, p. 498–505, 2003.

HICKEY, D. K.; FAHEY, J. V.; WIRA, C. R. Mouse estrous cycle regulation of vaginal versus uterine cytokines, chemokines, α - β -defensins and TLRs. **Innate Immunity**, v. 19, n. 2, p. 121–131, 2013.

HOSHIDA, M. S.; GORJAO, R.; LIMA, C.; DAHER, S.; CURI, R.; BEVILACQUA, E. Regulation of gene expression in mouse trophoblast cells by interferon-gamma. **Placenta**, v. 28, p. 1059-1072, 2007.

HOSOE, N.; MIURA, S.; WATANABE, C.; TSUZUKI, Y.; HOKARI, R.; OYAMA, T.; FUJIYAMA, Y.; NAGATA, H.; ISHII, H. Demonstration of functional role of TECK/CCL25 in T lymphocyte-endothelium interaction in inflamed and uninfamed intestinal mucosa. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 286, p. 458-466, 2004.

HU, D.; CROSS, J. C. Development and function of trophoblast giant cells in the rodent placenta. **The International Journal of Developmental Biology**, v. 54, n. 2-3, p. 341-354, 2010.

JONES, R. L.; HANNAN, N. J.; KAITU'U, T. J.; ZHANG, J.; SALAMONSEN, L. A. Identification of chemokines important for leukocyte recruitment to the human endometrium at the times of embryo implantation and menstruation. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, p. 6155–6167, 2004.

JOVANOVIĆ, M.; STEFANOSKA I.; RADOJČIĆ L.; VIĆOVAC L. Interleukin-8 (CXCL8) stimulates trophoblast cell migration and invasion by increasing levels of matrix metalloproteinase (MMP)2 and MMP9 and integrins α 5 and β 1. **Reproduction**, v. 139, n. 4, p. 789-798, 2010.

KEELAN, J. A.; MARVIN, K. W.; SATO, T. A.; COLEMAN, M.; MCCOWAN, L. M. E.; MITCHELL, M. D. Cytokine abundance in placental tissues: evidence of inflammatory activation in gestational membranes with term and preterm parturition. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 181, p. 1530–1536, 1999.

KING, A.; ALLAN, D. S.; BOWEN, M.; POWIS, S. J.; JOSHEP, S.; VERMA, S. et al. HLA-E is expressed on trophoblast and interacts with CD94/NKG2 receptors on decidual NK cells. **Blood**, v. 30, n. 6, p. 1623-1631, 2000.

KUANG, H.; CHEN, Q.; FAN, X.; ZHANG, Y.; ZHANG, L.; PENG, H.; CAO, Y.; DUAN, E. CXCL14 inhibits trophoblast outgrowth via a paracrine/autocrine manner during early pregnancy in mice. **Journal of Cell Physiology**, v. 22, n. 2, p. 448-457, 2009.

KAMMERER, U.; SCHOPPET, M.; MCLELLAN, A. D.; KAPP, M.; HUPPERTZ, H.-I.; KAAMPGEN, E.; DIETL, J. Human decidua contains potent immunostimulatory CD831 dendritic cells. **American Journal of Pathology**, v. 157, p. 159–169, 2000.

LAHAM, N.; BRENNECKE, S. P.; RICE, G. E. Interleukin-8 release from human gestational tissue explants: effects of gestation, labor, and chorioamnionitis. **Biology of Reproduction**, v. 61, n. 3, p. 823-827, 1999.

Langenkamp, A.; Messi, M.; Lanzavecchia, A.; Sallusto, F. Kinetics of dendritic cell activation: impact on priming of TH1, TH2 and non polarized T cells. **Nature Immunology**, v.1, p. 311–316, 2000.

LEHMANN, J.; HUEHN, J.; DE LA ROSA, M.; MASZYNA, F.; KRETSCHMER, U.; KRENN, V.; BRUNNER, M.; SCHEFFOLD, A.; HAMANN, A. Expression of the integrin alpha E beta 7 identifies unique subsets of CD25+ as well as CD25- regulatory T cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.99, n. 20, p. 13031-1306, 2002.

LI, C. M.; HOU, L.; ZHANG, H.; ZHANG, W. Y. CCL17 Induces Trophoblast Migration and Invasion by Regulating Matrix Metalloproteinase and Integrin Expression in Human First-Trimester Placenta. **Reproductive Sciences**, p. 1-13, 2014.

LI, M.; NICOLE M.J. SCHWERBROCK, N. M. J.; LENHART, P. M.; FRITZ-SIX, K. L.; KADMIEL, M. et al. Fetal-derived adrenomedullin mediates the innate immune milieu of the placenta. Fetal-derived adrenomedullin mediates the innate immune milieu of the placenta. **Journal of Clinical Investigation**, v. 123, n. 6, p. 2408-2420, 2013.

LUMENG, C. N.; DEYOUNG, S . M.; SALTIEL, A. R. Macrophages block insulin action in adipocytes by altering expression of signaling and glucose transport Proteins. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**, v. 292, n. 1, e166-174, 2007.

LUSTER, A. D.; Chemokines – chemotactic cytokines that mediate inflammation. **New England Journal of Medicine**, v. 338, p. 436–445, 2008.

LUTZ, M.; SCHULER, G. Immature, semi-immature and fully mature dendritic cells: which signals induce tolerance or immunity? **Trends in Immunology**, v. 23, p. 445–449, 2002.

MADEJA, Z.; YADI, H.; APPS, R.; BOULENOUAR, S.; ROPER, S. J.; GARDNER, L. et al. Paternal MHC expression on mouse trophoblast affects uterine vascularization and fetal growth. **PNAS**, v. 108, n. 10, p. 4012-4017, 2011.

MADIGAN, J.; FREEMAN, D. J.; MENZIES, F.; FORROW, T.; NELSON, S. M.; YOUNG, A. et al. Chemokine Scavenger D6 Is Expressed by Trophoblasts and Aids the Survival of Mouse Embryos Transferred into Allogeneic Recipients. **Journal of Immunology**, v. 184, p. 3202-3212, 2010.

Maldonado-Lopez, R. M.; Smedt, T. D.; Michel, P.; Godfroid, J.; Pajak, B.; Heirman, C. CD8a1 and CD8a2 subclasses of dendritic cells direct the development of distinct T helper cells in vivo. **Journal of Experimental Medicine**, v. 189, p. 587–592 1999.

MARSAL, J.; AGACE, W. W. Targeting T-cell migration in inflammatory bowel disease. **Journal of Internal Medicine**, v. 272, n. 5, p. 411-429, 2012.

MCKENZIE, G. J.; EMSON, C. L.; BELL, S. E.; ANDERSON, S.; FALLON, P.; ZURAWSKI, G. Impaired development of Th2 cells in IL-13-deficient mice. **Immunity**, v. 9, p. 423–432, 1998.

MCMASTER, M. T.; DEY, S. K.; ANDREWS, G. K. Association of monocytes and neutrophils with early events of blastocyst implantation in mice. **Journal of Reproduction and Fertility**, V. 99, P. 561–569, 1993.

MOSSMAN, H. W. Comparative morphogenesis of the fetal membranes and accessory uterine structures. **Contributions to Embryology**, v. 26, p. 133-246, 1937.

MOSER, B.; WOLF, M.; WALZ, A. Chemokines: multiple levels of leukocyte migration control. **TRENDS in Immunology**, v. 25, n. 2, p. 1471-1490, 2004.

MÜNTENER, M.; HSU, Y. Development of trophoblast and placenta of the mouse. **Acta Anatomica**, v. 98, p. 241-52, 1977.

NORMENT, A. M.; BOGATZKI, L. Y.; GANTNER, B. N.; BEVAN, M. J. Murine CCR9, a Chemokine Receptor for Thymus-Expressed Chemokine That Is Up-Regulated Following Pre-TCR Signaling. **The Journal of Immunology**, v. 164, p. 639-648, 2000.

PALS, S. T.; GORTER, D. J. J.; SPAARGAREN, M. Lymphoma dissemination: the other face of lymphocyte homing. **Blood**, v.110, n.9, p. 3102-3111, 2007.

PARMO-CABAÑAS M.; BERNAL D. G.; VERDUGO R. G.; KREMER L.; MÁRQUEZ G.; TEIXIDO J. Intracellular signaling required for CCL25-stimulated T cell adhesion mediated by the integrin $\alpha 4\beta 1$. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 82, p. 380-391, 2007.

PIALI, L.; HAMMEL, P.; UHEREK, C.; BACHMANN, F.; GISLER, R. H.; DUNON, D.; IMHOF, B. A. CD31/PECAM-1 is a ligand for alpha v beta 3 integrin involved in adhesion of leukocytes to endothelium. **Journal of Cell Biology**, v. 130, n. 2, p. 451-460, 1995.

PIJNENBORG, R.; VERCRUYSSSE, L. Mathias Duval on Placental Development in Mice and Rats. **Placenta**, v.27, p. 109-118, 2006.

POTTS, D. M. The ultrastructure of implantation in the mouse. **Journal of Anatomy**, v. 103, p. 77–90, 1968.

PULENDRAN, B.; SMITH, J. L.; CASPARY, G.; BRASEL, K.; PETTIT, D.; MARASKOVSKY, E.; MALISZEWSKI, C. R. Distinct dendritic cell subsets differentially regulate the class of immune response in vivo. **PNAS**, V. 96, P.1036–1041, 1999.

RED-HORSE, K.; ZHOU, Y.; GENBACEV, O.; PRAKOBPHOL, A.; FOULK, R.; MCMASTER, M.; FISHER, S. J. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. **Journal of Clinical Investigation**, v. 114, p. 744-754, 2004.

RIBEIRO, R. F. **Estabelecimento de um modelo de gestação complicada por diabetes do tipo 1 em camundongos: avaliação do seu impacto sobre o ambiente uterino no início da gestação**. 2011 170 f. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Tecidual). - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

RIVERA-NIEVES, J.; HO, J.; BAMIAS, G.; IVASHKINA, N.; LEY K.; OPPERMANN, M.; COMINELLI, F. Antibody Blockade of CCL25/CCR9 Ameliorates Early but not Late Chronic Murine Ileitis. **Gastroenterology**, v.131, p. 1518-1529, 2006.

Rough, R. The mouse—reproduction and development. Minneapolis: **Burgess Publishing Company**; 1968.

SALLUSTO, F.; LANZAVECCHIA, A. Mobilizing dendritic cells for tolerance priming and chronic inflammation. **Journal of Experimental Medicine**, v. 189, p. 611–614, 2002.

SANTONI, A.; CARLINO, C.; STABILE, H.; GISMONDI, A. Mechanisms underlying recruitment and accumulation of decidual NK cells in uterus during pregnancy. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 59, n. 5, p. 417-424, 2008.

SCHALL, T. J.; BACON, K. B. Chemokines, leukocyte trafficking, and inflammation. **Current Opinion in Immunology**, v.6, p. 865–873, 1994.

SCHMINKEY, D. L.; GROER, M. Imitating a stress response: a new hypothesis about the innate immune system's role in pregnancy. **Medical Hypotheses**, V. 86, N. 6, P. 721-729, 2014.

SCIMONE, M. L.; AIFANTIS, I.; APOSTOLOU, I.; BOEHMER, H. V.; ADRIAN, U. H. V. A multistep adhesion cascade for lymphoid progenitor cell homing to the thymus. **PNAS**, v. 103, n.18, p. 7006-7011, 2006.

SHARKEY, A. M.; SMITH, S. K. The endometrium as a cause of implantation failure. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 17, p. 289-307, 2003.

SHIMOYA, K.; MATSUZAKI, N.; SAWAI, K.; SAJI, F.; MURATA, Y.; YASUMOTO, K.; SU,

S.; MUKAIDA, N.; MATSUSHIMA, K. Regulation of placental monocyte chemotactic and activating factor during pregnancy and chorioamnionitis. **Molecular Human Reproduction**, v. 4, p. 393–400, 1998.

SILVA-SANTOS, B. Driving IL-17⁺ $\gamma\delta$ T-cell migration in allergic reactions: a new "inflammatory" role for the "homeostatic" chemokine CCL25. **European Journal of Immunology**, v. 42, n. 5, p. 1097-1101, 2012.

SIMMONS, D. G.; CROSS, J. C. Determinants of trophoblast lineage and cell subtype specification in the mouse placenta. **Developmental Biology**, v. 284, n. 1, p. 12-24, 2005.

SONG, H.; HAN, K.; LIM, H. Progesterone supplementation extends uterine receptivity for blastocyst implantation in mice. **Reproduction**, v. 133, n.2, p. 487-493, 2007.

STENSTAD, H.; SVENSSON, M.; CUCAK, H.; KOTARSKY, K.; AGACE, W. W. Differential homing mechanisms regulate regionalized effector CD8 $\alpha\beta$ ⁺ T cell accumulation within the small intestine. **PNAS**, V. 104, N. 24, 10122-10127, 2007.

SUN, H.; LIU, S.; ZHENG, Y. J.; PAN, Y. D.; ZHANG, K.; CHEN, J. F. Distinct Chemokine Signaling Regulates Integrin Ligand Specificity to Dictate Tissue-Specific Lymphocyte Homing. **Developmental Cell**, v. 30, p. 61-70, 2014.

SVENSSON, M.; MARSAL, J.; ERICSSON, A.; CARRAMOLINO, L.; BRODÉN, T.; MÁRQUEZ, G.; AGACE, W. W. CCL25 mediates the localization of recently activated CD8 lymphocytes to the small-intestinal mucosa. **The Journal of Clinical Investigation**, v.110, n. 8, p. 1113-1121, 2002.

TEOH, P. J.; MENZIES, F. M.; HANSELL, C. A.; CLARKE, M.; WADDELL, C.; BURTON, G. J.; NELSON, S. M.; NIBBS, R. J. Atypical chemokine receptor ACKR2 mediates chemokine scavenging by primary human trophoblasts and can regulate fetal growth, placental structure, and neonatal mortality in mice. **Journal of Immunology**, v. 193, n. 10, p. 5218-5228, 2014.

TERNESS, P.; KALLIKOURDIS, M.; BETZ, A. G.; RABINOVICH, G. A.; SAITO, S.; CLARK D. A. Tolerance signaling molecules and pregnancy:IDO, galectins, and the renaissance of regulatory T cells. **American Journal of Reproductive Immunology**,v. 58, n. 3, p. 238-254, 2007.

UEHARA, S.; FARBER, J. M.; LOVE, P. E.Characterization of CCR9 Expression and CCL25/Thymus-Expressed Chemokine Responsiveness During T Cell Development: CD3^{high}CD69⁺ Thymocytes and $\gamma\delta$ TCR⁺ Thymocytes Preferentially Respond to CCL25. **The Journal of Immunology**, v. 168, n. 1, p. 134-42, 2002.

VICARI, A. P.; FIGUEROA, D. J.; HEDRICK, J. A.; FOSTER, J. S.; SINGH, K. P.; MENON, S.; COPELAND, N. G.; GILBERT, D. J.; JENKINS, N. K.; BACON, B. A.; ZLOTNIK, A. TECK: a novel CC chemokine specifically expressed by thymic dendritic cells and potentially involved in T cell development. **Immunity**, v. 7, p. 291, 1997.

WANG, H.; DEY, S. K. Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models. **Nature Reviews Genetics**, v. 7, p. 185-199, 2006.

WHITE, G. E.; IQBAL, A. J.; GREAVES, D. R. CC Chemokine Receptors and Chronic Inflammation -Therapeutic Opportunities and Pharmacological Challenges. **Pharmacology Reviews**, v. 65, p. 47–89, 2013.

WHITE, C. A.; DIMITRIADIS, E.; SHARKEY, A. M.; SALAMONSEN, L. A. Interleukin-11 inhibits expression of insulin-like growth factor binding protein-5 mRNA in decidualizing human endometrial stromal cells. **Molecular Human Reproduction**, v. 11, n. 9, p. 649-658, 2005.

WILKINSON, B.; OWEN, J. J. T.; JENKINSON, E. J. Factors Regulating Stem Cell Recruitment to the Fetal Thymus. **The Journal of Immunology**, v.162, p. 3873-3881, 1999.

WOOD, G. W.; HAUSMANN, E. H. S.; KANAKARAJ, K. Expression and regulation of chemokine genes in the mouse uterus during pregnancy. **Cytokine**, v. 11, n. 12, p.1038–1045, 1999.

WURBEL, M. A.; MCINTIRE, M. G.; DWYER, P.; FIEBIGER, E. CCL25/CCR9 Interactions Regulate Large Intestinal Inflammation in a Murine Model of Acute Colitis. **PLoS ONE**, v. 6, n. 1, e16442, 2011.

WURBEL, M. A.; MALISSEN, M.; GUY-GRAND, D.; MEFFRE, E.; NUSSENZWEIG, M. C.; RICHELME, M.; CARRIER, A.; MALISSEN, B. Mice lacking the CCR9 CC-chemokine receptor show a mild impairment of early T- and B-cell development and a reduction in T-cell receptor gammadelta(+) gut intraepithelial lymphocytes. **Blood**, v.98, n.9, p. 2626-2632, 2001.

YIP, K. S.; SUVOROV, A.; CONNERNEY, J.; LODATO, N. J.; WAXMAN, D. Changes in mouse uterine transcriptome in estrus and proestrus. **Biology of Reproduction**, v. 89, n. 13, p. 1-12, 2013.

YOSHINAGA, K. A sequence of events in the uterus prior to implantation in the mouse. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 30, p. 1017–1022, 2013

YOSHINAGA, K. Research on Blastocyst Implantation Essential Factors (BIEFs). **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 63, p. 413–424, 2010.

Yuan, J. X.; Xiao, L. J.; Lu, C. L.; Zhang, X. S.; Liu, T.; Chen, M.; Hu, Z. Y.; Liu, Y. X. Expression and regulation of heat shock protein105 in rat uterus during embryo implantation. **(Comunicação Pessoal)**, 2008.

ZABALLOS, A.; GUTIÉRREZ, J.; VARONA, R.; ARDAVIN, C.; MÁRQUEZ, G. Cutting edge: identification of the orphan chemokine receptor GPR-9-6 as CCR9, the receptor for the chemokine TECK. **Journal of Immunology**, v. 162, n. 10, p. 5671-5675, 1999.

ZARNANI, A-H.; MOAZZENI, S-M.; SHOKRI, F.; MOJDEH, S. Kinetics of murine decidual dendritic cells. **Reproduction**, V. 133, P. 275–283, 2007.

ZENCLUSSEN, A. C. CD4(+)CD25+ T regulatory cells in murine pregnancy. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 65, n. 2, p. 101–110, 2005.

ZENCLUSSEN, A. C.; FEST, S.; SEHMSDORF, U. S.; HAGEN, E.; KLAPP, B. F.; ARCK, P. C. Upregulation of decidual P-selectin expression is associated with an increased number of Th1 cell populations in patients suffering from spontaneous abortions. **Cell Immunology**, v.213, n. 2, p. 94-103, 2001.

Ziu, L.J.; Bagciii, M. K.; Bagciii, I. C. Attenuation of calcitonin gene expression in pregnant rat uterus leads to a block in embryonic implantation. **Endocrinology**, v. 139, p. 330-339, 1998.

ZHOU, C.; WU, J.; BORILLO, J.; TORRES, L.; MCMAHON, J.; BAO, Y.; LOU, Y. H. Transient expression of CC chemokine TECK in the ovary during ovulation: its potential role in ovulation. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 53, n. 5, p. 238-248, 2005.

ZLOTNIK, A.; YOSHIE, O. Chemokines: a new classification system and the irrolein immunity. **Immunity**, v. 12, p. 121–127, 2000.