Uloga virusa u razvoju posteljice

Carević, Karla

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:718823

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET

BIOLOŠKI ODSJEK

ULOGA VIRUSA U RAZVOJU POSTELJICE

THE ROLE OF VIRUSES IN PLACENTAL DEVELOPMENT

SEMINARSKI RAD

Karla Carević

Preddiplomski studij molekularne biologije

(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentor: prof. dr. sc. Gordana Lacković-Venturin

Zagreb, 2017.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
2. MEHANIZMI SINCICIJALNE FUZIJE 2
3. EKSPRESIJA I FUNKCIJA ENDOGENIH VIRUSA U POSTELJICI 4
3. 1. HERV-W I HERV-FRD 4
3. 2. ERV-3 6
3. 3. EKSPRESIJA U OSTALIH ŽIVOTINJA 7
4. VAŽNOST U EVOLUCIJI PLACENTALNIH SISAVACA 8
5. LITERATURA 10
6. SAŽETAK 12
7. SUMMARY 12

1. UVOD

Posteljica (placenta) je organ koji služi izmjeni hranjivih tvari i plinova između majke i fetusa. Kada fetus uđe u deveti tjedan razvoja njegovi se zahtjevi za hranidbenim i ostalim faktorima povećavaju, uzrokujući velike promjene u posteljici. Prvo dolazi do povećanja u površini između majčinih i fetusnih dijelova za povećanje sposobnosti izmjene plinova. Raspored fetalnih membrana se također mijenja kako se povećava proizvodnja amnionske tekućine (Sadler i Langman, 2010.).

U početku, stanice u vanjskom sloju blastociste, trofoblast, diferenciraju stvarajući na površini sincicijski sloj koji prianja uz endometrij. Embrij tada započinje intersticijsku implantaciju kako stanice sinciciotrofoblasta prolaze kroz endometrijske epitelne stanice i penetriraju decidualizirani endometrij. Invadirajući embrij se prvo hrani izlučevinama žlijezdi endometrija. Zatim rastući sinciciotrofoblast razvija šupljine koje anastomoziraju s majčinim vaskularnim sinusoidama, stvarajući prvu uteroplacentalnu cirkulaciju. Vilozna placentalna cirkulacija tada se razvija dok se prsti citotrofoblasta sa sinciciotrofoblastom na površini šire iz koriona u majčin dio krvotoka (Larsen i sur., 2001.)

Stanice trofoblasta, sastavnica većine vanjskih membrana s invazivnim svojstvom, nalaze se uz majčin endometrij. Međutim, ako stanice trofoblasta nastave s agresivnom invazijom, mogu uzrokovati stres na maternicu, uzrokujući krvarenje iz maternice kao i provocirajući imunosni odgovor protiv embrija. Iako endometrij posjeduje sposobnost kontrole trofoblastne invazije, sam trofoblast se možda razvio da ograniči svoju invazivnost na endometrij. Jedan od tih mehanizama jest kontrola vlastitih staničnih ciklusa putem inhibicije. Inhibicija staničnih ciklusa uzrokuje endoreduplikaciju, stvarajući trofoblastne ogromne stanice. U ljudi i mišjih vrsta, sinciciotrofoblast nastaje stapanjem stanica citotrofoblasta, uzrokujući prestanak staničnih ciklusa i regulaciju trofoblastne invazivnosti (Imakawa i sur., 2015.).

Funkcija ljudske posteljice ovisi o uspješnom nastanku i ekspanziji viloznog sinciciotrofoblasta. Ovaj sloj širi se kroz međustaničnu fuziju s diferencirajućim mononuklearnim viloznim citotrofoblastom, koji istovremeno prolazi kroz diferencijaciju koja uključuje smanjeni proliferativni kapacitet i povećanu proizvodnju hormona (Rote i sur., 2004.). Premda je ekspresija endogenih retrovirusa u posteljici brojnih vrsta uočena davno, njihova fiziološka funkcija tijekom gestacije je tek nedavno demonstrirana. Ekspresija retroviralnih proteina omotača, također zvani sincitini, omogućuju u posteljici stvaranje višejezgrenog sinciciotrofoblasta kao vanjski stanični sloj posteljice stapanjem trofoblastnih stanica.

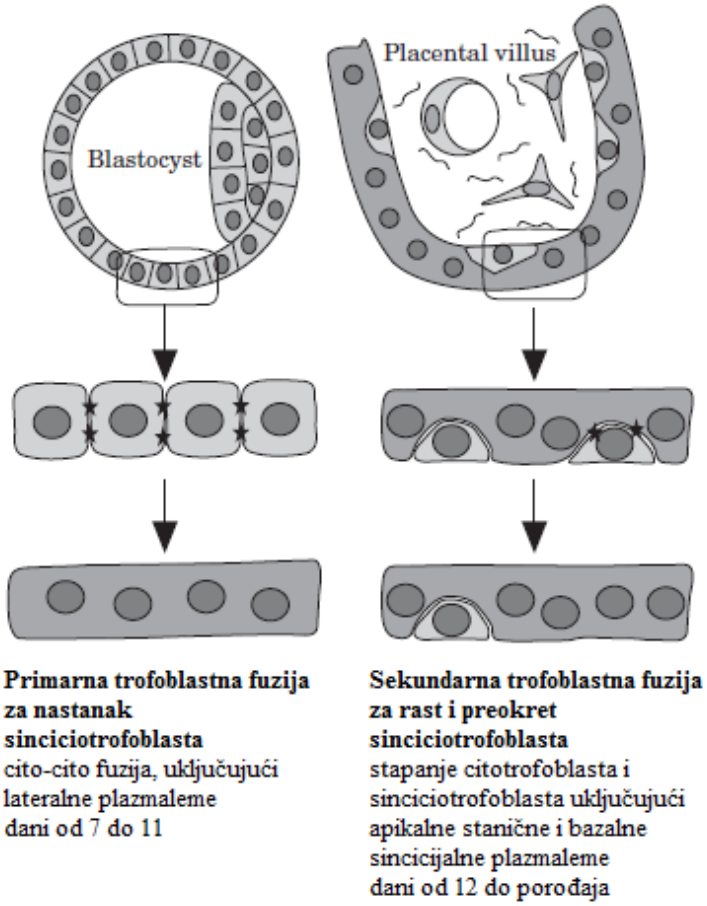
2. MEHANIZMI SINCICIJALNE FUZIJE

Sincicijalna fuzija je veoma rijedak događaj u staničnoj biologiji. U čovjeka postoje tri tipa sincicijskog tkiva: sinciciotrofoblast, prugasta mišićna vlakna i hondro- ili osteoklasti. Svi spomenuti sinciciji su visoko specijalizirane krajnje točke posebnog puta diferencijacije. Sinciciotrofoblast nastaje tijekom implantacije i onda se održava kao stalna struktura kroz trudnoću (Pötgens i sur., 2002.). Sinciciotrofoblast ovisi o unosu novog materijala sincicijalnom fuzijom sa stanicama citotrofoblasta. U odsutnosti kontinuirane fuzije sa citotrofoblastom, sinciciotrofoblast umire nekrozom unutar par dana. Dodatna istraživanja dokazala su *in vitro* da jezgre sinciciotrofoblasta ugrađuju vrlo malo uridina u usporedbi s jezgrama citotrofoblasta. Ovo otkriće je dovelo do pretpostavke da je razina RNA transkripcije u sinciciotrofoblastu veoma niska te da sinteza novih proteina unutar ovog sincicijalnog sloja ovisi većinom o unešenoj RNA iz stapajućih citotrofoblasta (Huppertz i sur., 2006.).

Mehanizmi sincicijalne fuzije mijenjaju se tijekom trudnoće. Prvi nastanak sinciciotrofoblasta je periimplantacijski događaj gdje dolazi do kontakta između blastociste i endometrija pri čemu se trofoblastne stanice stapaju sa susjednim trofoblastnim stanicama uspostavljajući primarni sinciotrofoblast (Slika 1.). Oko jedanaestog dana, nakon završene implantacije blastociste, ona biva u potpunosti prekrivena sinciciotrofoblastom, a stapanje ireverzibilno prestaje. Daljnje povećanje placentalnog sinciciotrofoblasta omogućeno je ugradnjom pojedinačnih stanica u postojeći sinciciotrofoblast (Huppertz i sur., 1999.). Za razliku od primarne sincicijalne fuzije, koja je temelj za nastanak sinciciotrofoblasta, sekundarna sincicijalna fuzija potrebna je za održavanje epitelne barijere u posteljici. Ona se odvija između sinciciotrofoblasta i citotrofoblasta koji leži ispod njega. Kontinuirana proliferacija unutarnjeg sloja trofoblasta, zajedno sa sincicijalnom fuzijom stanica kćeri sa sincicijem koji ih prekriva, odgovorna je za brzo i ogromno povećanje u masi sinciciotrofoblasta u fazi prije stvaranja lakuna. Prilikom invazije blastociste i širenja sinciciotrofoblasta, mala količina stanica trofoblasta ulazi u majčin krvotok (Pötgens i sur., 2002.).

Daljnjim istraživanjem nastala je hipoteza da niz ranih koraka kaskade apoptoze prethode sincicijalnoj fuziji u ljudskom trofoblastu (Huppertz i sur., 1999.). Ti koraci uključuju aktivaciju inicijatora kaspaza u interakciji receptora liganada, kaspazom potpomognutu aktivaciju sporih flopaza ili brzih skramblaza koji aktivno premještaju negativno nabijeni fosfatidil serin na vanjsku stranu plazmatske membrane i kaspazom potpomognutu inaktivaciju flipaza koji sprečavaju premještaj fosfatidil serina na vanjsku stranu membrane. Ova kaskada ne dovodi do apoptotične smrti u sincicijskim sustavima, nego dolazi do sincicijalne ugradnje trofoblastnih stanica u susjedni sinciciotrofoblast uz visoku razinu inhibitora apoptoze koji sprečavaju tu kaskadu (Huppertz i sur. 1998.).

Čini se da izlaganje fosfatidil serina nije dovoljno za specifično pokretanje sincicijalne fuzije. Mnogo stanica postaje apoptotično nakon izlaganja fosfatidil serina, dok je fuzija specifičan fenomen ograničen na stanice iz iste linije. Vjerojatno je za incijaciju sincicijalne fuzije potrebno djelovanje tkivno specifičnih molekula za prepoznavanje i fosfolipida na vanjskoj staničnoj membrani.



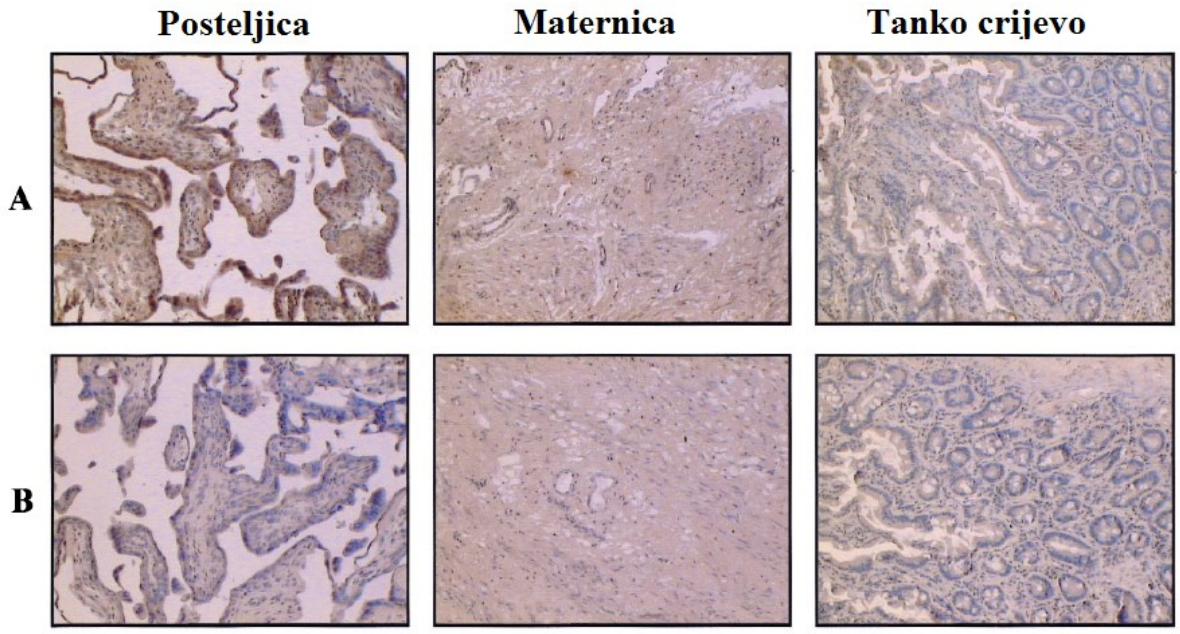
Slika 1. Ilustracija primarne i sekundarne sincicijalne fuzije u ljudskom trofoblastu preuzeto iz Pötgens i sur., 2002.

3. EKSPRESIJA I FUNKCIJA ENDOGENIH VIRUSA U POSTELJICI

Retrovirusi su skupina RNA virusa koji imaju reverznu transkriptazu potrebnu za tvorbu DNA koja je kopija njihovog izvornog genoma. Retroviralna DNA može se ugraditi u kromosomsku DNA stanice domaćina, kako bi se mogla eksprimirati od tamo. U rijetkim slučajevima egzogeni retrovirusi mogu inficirati spolne stanice ili stanice ranog embrija. Dođe li do integracije proviralnog genoma u DNA spolne stanice, nastaje endogeni retrovirus. Endogeni retrovirusi prisutni su u genomu svih stanica organizma. Prenose se vertikalno i nasljeđuju po Mendelovim zakonima. Tijekom divergencije placentalnih sisavaca, razni retrovirusi ušli su u staničje sisavaca. Većina tih događaja bilo je selekcijski negativno, no rijetki slučajevi možda su doveli do povećane proliferativne sposobnosti trofoblastnih stanica praćeno sposobnošću za stapanje i nastankom primitivne posteljice (Larsson i Andersson, 1998.).

3. 1. HERV-W I HERV-FRD

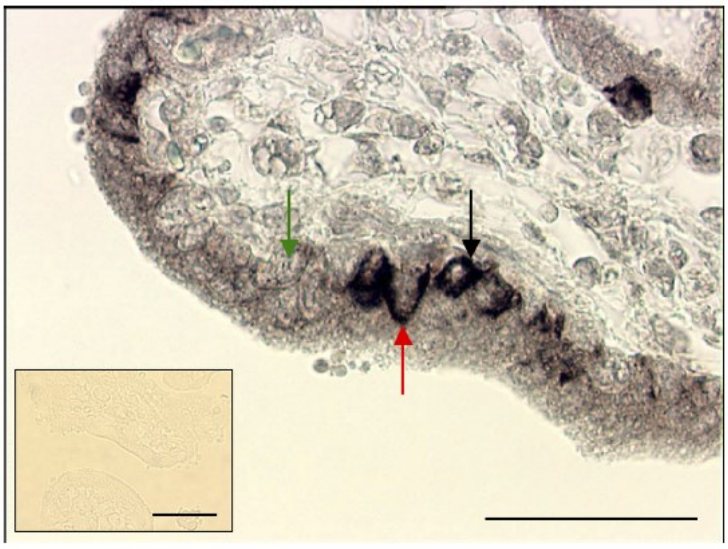
Različite metode poput RT-PCR, imunocitokemije i Western blot analize demonstrirale su da je ljudska posteljica preferirano mjesto HERV ekspresije. Usporedba ekspresije fuzogenih Env proteina u posteljici i u 18 drugih ljudskih tkiva pokazala je najveću ekspresiju u posteljici (Slika 2.). Uočena je povećana ekspresija HERV-W (sincitin-1), HERV-FRD (sincitin-2), ERV-3 (poznat i kao HERV-R jer koristi argininsku tRNA) i HERV-E. Neki od spomenutih endogenih hormonalno su regulirani (Denner, 2016.).



Slika 2. In situ detekcija HERV-W glikoproteina omotača u pripravcima tkiva. Predmetnice su obilježene (A) ili ne (B) s 6A2B2 monoklonskim protutijelom i i otkrivene bojenjem imunoperoksidazom i protubojom hematoksilin, preuzeto iz Blond i sur., 2000.

HERV-W nije prisutan u ljudskom genomu kao potpuni provirus; međutim, njegov *env* gen (ERVWE1), koji kodira protein zvan sincitin-1, je preferentno eksprimiran u sinciciotrofoblastu. Sincitin-1 je glikozilirani protein i posjeduje karakteristične značajke retroviralnog Env proteina, poput prisutnosti vodećeg peptida, potencijalno furin cijepajuće mjesto, fuzijske peptidu nalik sekvencije i navodno imunosupresivno područje. *In vitro* informacije predlažu da je sincitin-1 uključen u stapanje mononuklearnog citotrofoblasta u sinciciotrofoblast u ljudskoj posteljici. Transfekcija raznih staničnih linija s HERV-W *env* inducirale su staničnu fuziju koja se smanjila kada su se stanične kulture tretirale s protutijelom za HERV-W Env protein. Dodatno, indukcija fuzije BeWo stanica (stanična linija ljudskog trofoblastičnog koriokarcinoma) forskolinom bila je povezana s povećanom ekspresijom sincitina (Black i sur., 2010.).

Env glikoprotein od HERV-FRD, zvan sincitin-2, strukturalno je sličan sincitinu-1. Sincitin-2 koristi drugi receptor, glavnu pomagačku superobitelj sadržavajuću domenu 2 (MFSD2) koji pripada velikoj obitelji vjerojatno ugljikohidratnih transportera s 10-12 transmembranskih domena. Sincitin-2 ušao je u genom primata prije sincitina-1, naime prije odvajanja majmuna Novog Svijeta i majmuna Starog Svijeta, dok je sincitin-1 ušao prije 25 milijuna godina, te nije pronađen u genomu majmuna Starog Svijeta. Opet, oba gena su ostala funkcionalna u odgovarajućim granama primata, time predlažući selekciju za fiziološku ulogu. Sincitin-1 i sincitin-2 razlikuju se u mjestu ekspresije unutar normalne posteljice, gdje je sincitin-1 lokaliziran u viloznom citotrofoblastu i vanviloznom citotrofoblastu, dok je sincitin-2 eksprimiran samo u viloznom citotrofoblastu. Međutim, obje vrste sincitina sudjeluju u fuziji viloznog citotrofoblasta za sinciciotrofoblast (Denner, 2016.). Ekspresija HERV-FRD nije jednolika po viloznom citotrofoblastu, nego je detektiran nekad u citoplazmi ali češće na staničnoj membrani, između stanica citotrofoblasta i sinciciotrofoblasta (Slika 3.). Lokalizacija na tom sučelju je očekivana za protein izravno uključen u stapanju mononuklearnih stanica citotrofoblasta u sinciciotrofoblast. Štoviše, raspršena lokalizacija sincitina-2 može biti vezana za dinamički proces stapanja trofoblasta (Malassiné i sur., 2007.).

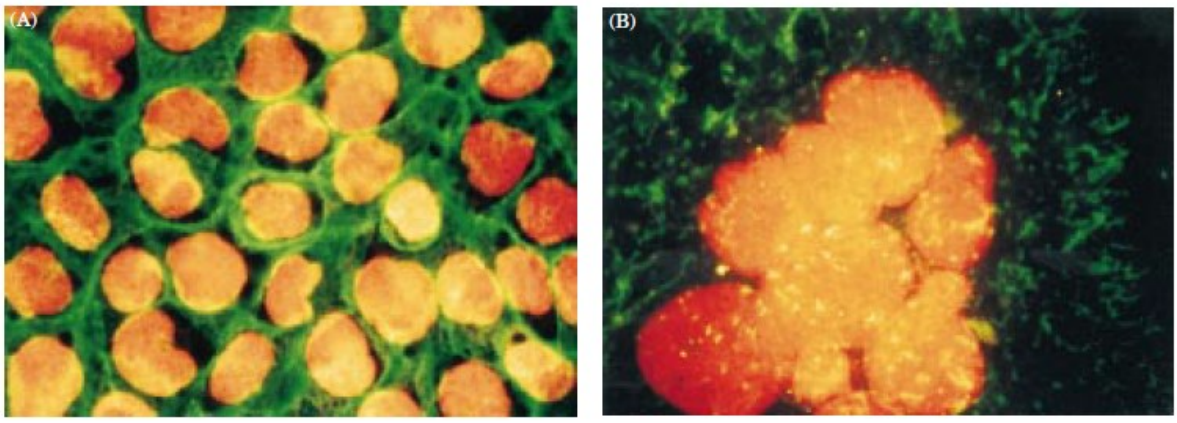


Slika 3. Imunohistokemijska analiza sincitina-2 (HERV-FRD Env) u viloznom trofoblastu (12 tjedana). Imunobojenje je uočeno u citoplazmi stanica citotrofoblasta (crna strelica) i na razini membrane, na sučelju između stanica citotrofoblasta i sinciciotrofoblasta (crvena strelica). Neke od stanica citotrofoblasta nisu bile imunoobojane (zelena strelica), preuzeto iz Malassiné i sur., 2007.

3. 2. ERV-3

U čovjeka postoji drugi endogeni retrovirus, ERV-3, za kojeg je predložena uloga u funkciji posteljice. ERV-3 je veoma sličan provirusu sincitina, HERV-W. Poput HERV-W, ERV-3 mapiran je za dugi krak kromosoma 7, istaknuti ERV-3 transkripti od 3.5 kb i 9 kb uočeni su u posteljici te je slabija ekspresija ERV-3 viđena u testisu. Uprkos tim sličnostima vidljivo je da su ERV-3 i sincitin veoma različiti. ERV-3 Env nema očito transmembransko područje, a dijeli homologiju primarne sekvencije sa sincitinom samo u području imunosupresivnog peptida. Povećanje u ekspresiji ERV-3 *env* korelirana je s diferencijacijom i povećanoj fuziji stanica u forskolinom tretiranim ili ERV-3 transfeciranim BeWo stanicama (Mi i sur., 2000.).

Čini se da je uloga ERV-3 više vezana za diferencijaciju nego specifično za međustaničnu fuziju. Njegova se ekspresija čini sposobnom za inicijaciju nekoliko aspekata diferencijacije BeWo stanica (Slika 4.), uključujući smanjeni rast stanica, morfološke promjene i stvaranje mRNA β-hCG (β-humani korionski gonadotropin). mRNA ERV-3 doseže maksimalnu ekspresiju u citotrofoblastu istovremeno sa sintezom β-hCG. Uzimajući u obzir da je ERV-3 Env eksprimiran u raznim tkivima i posebno u organima koji stvaraju hormone; uključujući nadbubrežnim žlijezdama i lojnim žlijezdama te testisima, može igrati važnu ulogu u sintezi hormona (Lin i sur., 1999.). Jedan od načina istraživanja uloge ERV-3 je istraživanje mogućih postojanja polimorfizama među pojedincima unutar ERV-3 *env* kodirajućeg područja. Jedan od pronađenih polimorfizama unutar kodirajućeg područja rezultira uvođenjem STOP kodona, što vodi do krnjeg ERV-3 glikoproteina. Daljnjim istraživanjem pojedinaca, otkriveno je da je ovaj polimorfizam prisutan u homozigotnom stanju u otprilike 1% populacije bijelaca. Zbog ovog rezultata je upitno ima li ERV-3 Env kritičnu biološku ulogu (De Parseval i Heidmann, 1998.).



Slika 4. Forskolinom inducirana fuzija BeWostanica. BeWo stanice su nasađene 0, 24, 48, 72 ili 96 sati sa ili bez 100 μM forskolina i inkubirane s anti-E-kadherin protutijelom, praćeno inkubacijom s FITC-konjugiranim anti-štakorskim IgG. Jezgre su obojane propidij jodidom pri 10 μg /mL. Bez tretmana forskolinom (A), većina mikroskopskih polja sadržavalo je pojedinačne stanice pri 72 h, premda su ponekad uočene fuzionirane stanice. Dodatak forskolina (B) inducirao je povećan broj višejezgrenih stanica karakteriziranih gubitkom međustaničnih membrana (prikazan 72-satni tretman), preuzeto iz Lin i sur., 1999.

3. 3. EKSPRESIJA U OSTALIH ŽIVOTINJA

Potraga za potpunim *env* genima u bazi podataka mišjeg genoma identificirala je niz sekvencija poznatih visoko ponavljajućih obitelji ERV, zajedno s dva potpuno kodirajuća *env* gena, prisutna u jednoj kopiji, i nazvani sincitin-A i sincitin-B. Oba gena su specifično eksprimirani u mišjoj posteljici, točnije u labirintnoj zoni, mjestu izmjene hranjivih tvari i plinova između fetusa i majke koja je analogna ljudskoj viloznoj posteljici. Te značajke su srodne onim genima ljudskih sincitina-1 i sincitina-2, predlažući ulogu u fuziji trofoblasta i fiziologiji posteljice. Međutim, filogenetska analiza pokazala je da mišji i ljudski geni nisu ortologni, jer su sincitini ušli u ljudski genom nakon specijacije glodavaca i primata (Dupressoir i sur., 2005.).

Identificiran je *env* gen retroviralnog porijekla u vrste zeca *Oryctolagus cuniculus,* zvan *sincitin-Ory1*, s karakteristikama ljudskog sincitina poput o natriju ovisnog transportera neutralnih aminokiselina tipa 2 (SLC1A5). Taj placentalni *env* izrazio je fuzogenu aktivnost u jednom *ex vivo* staničnom fuzijskom testu. mRNA *Sincitin-Ory1* gena bila je specifično prisutna u mjestu gdje invadirajuće sincicijalno tkivo fetusa dodiruje deciduu majke da bi nastala labirintna zona slična onoj u miševa, što je dosljedno s ulogom u oblikovanju sinciciotrofoblasta. (Black i sur. 2010.).

Ovce imaju oko 20 kopija endogenih betaretrovirusa u svom genomu koji su srodni egzogenom i patogenom Jaagsiekte ovčjem retrovirusu ili JSRV (odatle naziv enJSRV). JSRV uzrokuje ovčji plućni adenokarcinom, glavna infektivna bolest u ovaca. Ekspresija enJSRV u ovčjoj maternici otkrivena je hibridizacijom oduzimanja supresije (*suppression subtraction hybridization*) i tehnikama diferencijalnog prikaza. U ovaca, enJSRV su izrazito prisutni u maternici, gdje je ekspresija ograničena na epitel i regulirana progesteronom. Hijaluronidaza 2 (HYAL2) je glikozilfosfatidilinozitolom usidreni protein stanične površine koji može poslužiti kao stanični receptor za egzogeni JSRV Env protein i za retroviralne vektore pseudotipizirane enJSRVom. mRNA od HYAL2 je eksprimirana u citotrofoblastnim binuklearnim stanicama i sincicijalnim plakovima ovčjih posteljica tijekom gestacije; međutim, mRNA HYAL2 nije eksprimirana u majčinoj maternici (Spencer i sur. 2006.).

4. VAŽNOST U EVOLUCIJI PLACENTALNIH SISAVACA

Endogeni retrovirusi pronađeni su u svih vrsta kralježnjaka proučavani do danas i čine značajan dio genoma. Općenito, broj provirusa pronađenih u zadanoj vrsti je ugrubo proporcionalan trudu uloženom u potrazi za njima. Iz istraživanja u ljudima, svinjama i miševima može se zaključiti da svaka vrsta sadrži ograničen broj retroviralnih skupina. Svaka od tih skupina neovisno će proći kroz amplifikaciju, te će provirusi pune duljine biti prisutni u jednoj do tisuću kopija ili više, s čime dolazi još veći broj dugih terminalnih ponavljanja (*Long Terminal Repeats* – LTR). Članovi zadane skupine pokazat će relativno visok stupanj očuvanja sekvencije, dok je puno manji stupanj homologije uočen između različitih skupina. Svaki provirus je slučajno integriran u genom i vjerojatnost da se dvije neovisne integracije dogode na istom mjestu je zanemariva, te se zbog toga mogu identificirati putem bočnih sekvencija domaćina (Stoye, 2001.). Proviralno nasljeđe može imati niz posljedica za domaćina. Neke potječu iz insercija višestrukih kopija DNA sekvencija sa signalima sposobnim za modifikaciju transkripcije ili procesiranja RNA. Tako provirusi mogu djelovati na preslagivanje kromosoma homolognom rekombinacijom, kao izvor novih kontrolnih sekvencija za stanične gene ili kao insercijske mutacije. Alternativno, mogu postojati posljedice iz ekspresije viralnog gena, s ili patogenim ili mogućim blagotvornim učincima (Boeke i Stoye, 1997.).

Endogeni retrovirusi utjecali su na razne čimbenike biologije sisavaca i bili su utjecajni u oblikovanju placentalne evolucije doprinošenjem viralnih proteina koji potpomažu rast posteljice, imunosupresiju i fuziju stanica (Tablica 1.). Endogeni retrovirusi su obično potisnuti u embriju, ali zbog nepoznatog razloga su visoko aktivni u posteljici sisavaca. Jedna od teorija je da je posteljica nastala zbog sukoba majke i fetusa, tj. varijacija endogenih retrovirusa dopušta fetusu povećanu prilagodbu na majčine obrane. Otpuštanjem epigenetičke represije aktivnosti endogenih retrovirusa, posteljica dobiva pristup visoko polimorfnom izvoru pojačivačkih elemenata koji možda izravno utječu na razvojni fenotip. Kako je posteljica prolazni organ, dugotrajna prednost koju pruža povećana sposobnost evolucije u razvoju prevaže potencijalne mutagene utjecaje aktivnosti endogenih retrovirusa (Chuong i sur., 2013.).

Tablica 1. Ekspresija placentalnih endogenih retrovirusa: Moguće biološke i evolucijske uloge, prilagođeno iz Gill i sur., 1990.

1. Ekspresija placentalnih endogenih retrovirusa može utjecati na, ili biti pod utjecajem, faktore rasta/citokina i proto-onkogenih interakcija, i biti u vezi s otpuštanjem metaloproteinaza i sljedećom trofoblastnom invazijom u miometrij.
2. Ekspresija produkta gena *env* unutar površinskih membrana placentalnih citotrofoblasta može biti značajna za međumembranske interakcije i staničnu fuziju za nastanak sinciciotrofoblasta. Metaloproteinaze mogu igrati ulogu u poticanju međustanične fuzije.
3. *env* proteini placentalnih endogenih retrovirusa koji imaju očuvanu retroviralnu peptidnu sekvenciju definiranu kao imunosupresivnu mogu imati ulogu u lokaliziranoj majčinoj imunosupresiji, dozvoljavajući početno vezanje trofoblasta, invaziju i sveukupno preživljenje posteljice.
4. Ekspresija endogenih retrovirusa unutar placentalnog trofoblasta može bar djelomično računati na pseudotumoru nalik i metastazička svojstva tog vanembrijskog tkiva.
5. Ekspresija placentalnih endogenih retrovirusa može biti dio kontrolnog mehanizma za kontrolu preživljenja posteljice i za terminalnu apoptotičku degeneraciju.
6. Pojačanje u ekspresiji u trofoektodermalnih endogenih retrovirusa unutar nekih vrsta presisavaca (prije više od 100 milijuna godina) moglo je rezultirati evolucijom i raznolikošku svih placentalnih sisavaca.

Adaptivna fiziološka uloga koju pruža posteljica u razvoju svih euterijskih i metaterijskih sisavaca je očita. Ali i dalje se postavlja ključno pitanje: Može li drevni endogeni retrovirus, selektivno eksprimiran unutar izvanembrijskog trofoektoderma, biti odgovoran za nastanak posteljice i za tumoru nalik invazivna svojstva trofoblasta? Odgovor je možda moguće dobiti iz filogenetskih analiza evolucijskih loza raznih obitelji endogenih retrovirusa unutar životinja i ljudi te pomoću istraživanja stanične fuzije izvršenih koristeći kulture dobro definiranih subpopulacija trofoblasta. Daljnja proučavanja primitivnih sisavaca poput tobolčara, s prolaznim posteljicama, također bi pomogle istraživanju (Harris, 1998.).

Također, jedna od mogućnosti istraživanja mogle bi biti i imunološke i molekularne metode korištene za proučavanje ekspresije i lokacije endogenih retrovirusa unutar riba, gmazova i ptica pa te podatke iskoristiti za pretragu homologije između tih retroelemenata i endogenih retrovirusa sisavaca. Korisne indikacije za evolucijski značaj endogenih retrovirusa mogu se dobiti i komparativnim studijama primitivnog placentalnog tkiva tobolčara. Kao što je teorija integracije drevnih prokariotskih genoma u endosimbiontski kapacitet unutar primitivnih eukariotskih stanica, stvarajući mitohondrije i kloroplaste, uglavnom prihvaćena, tako možemo u budućnosti smatrati bar neke od endogenih retrovirusa kao drevne genomske simbiontne ili kontrolirane parazitne DNA.

5. LITERATURA

Black, S. G., Arnaud, F., Palmarini, M., & Spencer, T. E. (2010). Endogenous retroviruses in trophoblast differentiation and placental development. *American Journal of Reproductive Immunology*, *64*(4), 255-264.

Blond, J. L., Lavillette, D., Cheynet, V., Bouton, O., Oriol, G., Chapel-Fernandes, S., Mandrand, B., Mallet, F. & Cosset, F. L. (2000). 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), 3321-3329.

Boeke JD, Stoye JP. (1997). Retrotransposons, Endogenous Retroviruses, and the Evolution of Retroelements. *In: Retroviruses. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor* (NY);

Chuong, E. B., Rumi, M. K., Soares, M. J., & Baker, J. C. (2013). Endogenous retroviruses function as species-specific enhancer elements in the placenta. *Nature genetics*, *45*(3), 325-329.

Denner, J. (2016). Expression and function of endogenous retroviruses in the placenta. *Apmis*, *124*(1-2), 31-43.

De Parseval, N., & Heidmann, T. (1998). Physiological knockout of the envelope gene of the single-copy ERV-3 human endogenous retrovirus in a fraction of the Caucasian population. *Journal of virology*, *72*(4), 3442-3445.

Dupressoir, A., Marceau, G., Vernochet, C., Bénit, L., Kanellopoulos, C., Sapin, V., & Heidmann, T. (2005). 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*(3), 725-730.

Gill, T. J., Johnson, P. M., Lyden, T. W., & Mwenda, J. M. (1990). Endogenous retroviral expression in the human placenta. *American journal of reproductive immunology*, *23*(4), 115-120.

Harris, J. R. (1998). Placental endogenous retrovirus (ERV): structural, functional, and evolutionary significance. *Bioessays*, *20*(4), 307-316.

Huppertz, B., Frank, H. G., Reister, F., & Kaufmann, P. (1998). Villous cytotrophoblast regulation of the syncytial apoptotic cascade in the human placenta. *Histochemistry and cell biology*, 110(5), 495-508.

Huppertz B, Frank HG, Reister F, Kingdom J, Korr H & Kaufmann P (1999) Apoptosis cascade progresses during turnover of human trophoblast: analysis of villous cytotrophoblast and syncytial fragments in vitro. *Lab Invest*, 79, 1687–1702.

Huppertz, B., Bartz, C., & Kokozidou, M. (2006). Trophoblast fusion: fusogenic proteins, syncytins and ADAMs, and other prerequisites for syncytial fusion. *Micron*, *37*(6), 509-517.

Imakawa, K., Nakagawa, S., & Miyazawa, T. (2015). Baton pass hypothesis: successive incorporation of unconserved endogenous retroviral genes for placentation during mammalian evolution. *Genes to Cells*, 20(10), 771-788.

Larsen, W. J., Sherman, L. S., Potter, S. S., & Scott, W. J. (2001). Human Embryology. Churchill Livingstone. pp. 20-22, 37-44, 481-490

Larsson, E., & Andersson, G. (1998). Beneficial role of human endogenous retroviruses: facts and hypotheses. *Scandinavian journal of immunology*, *48*, 329-338.

Lin, L., Xu, B., & Rote, N. S. (1999). Expression of endogenous retrovirus ERV-3 induces differentiation in BeWo, a choriocarcinoma model of human placental trophoblast. *Placenta*, *20*(1), 109-118.

Malassiné, A., Blaise, S., Handschuh, K., Lalucque, H., Dupressoir, A., Evain-Brion, D., & Heidmann, T. (2007). Expression of the fusogenic HERV-FRD Env glycoprotein (syncytin 2) in human placenta is restricted to villous cytotrophoblastic cells. *Placenta*, *28*(2), 185-191.

Mi, S., Lee, X., Li, X. P., Veldman, G. M., Finnerty, H., Racie, L., LaVallie, E., Tang, X. Y., Edouard, P., Howes, S., McCoy, J. M. & Keith, J. C. (2000). Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis. *Nature*, *403*(6771), 785-789.

Pötgens, A. J. G., Schmitz, U., Bose, P., Versmold, A., Kaufmann, P., & Frank, H. G. (2002). Mechanisms of syncytial fusion: a review. *Placenta*, 23, S107-S113.

Rote, N. S., Chakrabarti, S., & Stetzer, B. P. (2004). The role of human endogenous retroviruses in trophoblast differentiation and placental development. *Placenta*, 25(8), 673-683.

Sadler, T. W., & Langman, J. (2010). Langman's Medical Embryology. Lippincott William & Wilkins. pp 95-96

Spencer, T. E., Johnson, G. A., Bazer, F. W., Burghardt, R. C., & Palmarini, M. (2006). Pregnancy recognition and conceptus implantation in domestic ruminants: roles of progesterone, interferons and endogenous retroviruses. *Reproduction, Fertility and Development*, *19*(1), 65-78.

Stoye, J. P. (2001). Endogenous retroviruses: still active after all these years?. *Current Biology*, *11*(22), R914-R916.

6. SAŽETAK

Posteljica (placenta) je organ koji služi izmjeni hranjivih tvari i plinova između majke i fetusa. Nastaje prilikom implantacije embrija kada sinciciotrofoblast penetrira majčin endometrij. Smatra se da su endogeni retrovirusi zaslužni za evoluciju posteljice u sisavaca.

U ovom radu opisana je uloga endogenih retrovirusa i njihovih transkripata u nastanku posteljice, gdje su se uspoređivali geni eksprimirani u ljudima i geni eksprimirani u modelnim životinjama. Produkti gena endogenih retrovirusa štite embrij od imunosnog odgovora majčinog organizma prilikom implantacije, utječu na međumembranske interakcije i stapanje stanica trofoblasta u sinciciotrofoblast, te utječu na preživljenje maternice.

7. SUMMARY

The placenta is an organ used for nutrient and gas exchange between the mother and the foetus. It developes during embrional implantation as the syncytiotrophoblast penetrates the maternal endometrium. It is considered that the placental evolution in mammals is mediated by endogenous retroviruses.

In this work, the roles of endogenous retroviruses and their transcripts in placental disposition are discussed, where genes expressed in humans and genes expressed in model animals were compared. Products of endogenous retroviral expression protect the embryo from maternal immune response during implantation, they affect membrane-membrane interactions and trophoblast cell fusion to the syncytiotrophoblast and they are responsible for survival of the placenta.