

REVIEW ARTICLE

Peran reseptor nuklear pada implantasi dan perkembangan blastokista

Endrico Xavierees,¹ Ninik Mudjihartini²

ABSTRAK

Syarat penting untuk terjadinya kehamilan yaitu blastokista pada fase tertentu siap melakukan implantasi dan proliferasi endometrium sehingga menjadi reseptif terhadap embrio untuk melakukan implantasi. Pada tahap selanjutnya masih terdapat proses molekular yang berkesinambungan sampai pada akhirnya terjadi hubungan langsung antara blastokista dan dinding endometrium dengan membentuk plasenta. Implantasi yang tidak efisien tentunya akan menyebabkan kegagalan implantasi sehingga muncul masalah infertilitas. Sebanyak 30 % kasus kegagalan kehamilan disebabkan oleh masalah kesehatan embrio.

Penyelarasan antara perkembangan embrio sampai menjadi blastokista dan kesiapan uterus untuk proses implantasi harus terjadi pada waktu yang sama demi keberhasilan implantasi. Ketika periode implantasi ini sudah berlalu, endometrium akan kehilangan reseptifitasnya sehingga tidak dapat terjadi implantasi. Beberapa aspek molekular dan selular yang mengatur proses ini telah diidentifikasi seperti faktor pertumbuhan spesifik, sitokin-sitokin, mediator lipid, pengenalan antar sel, faktor transkripsi, jalur sinyal steroid, adhesi molekul antar sel, hormone, dan reseptor nuklear.

Pemahaman yang lebih mendalam mengenai sinyal-sinyal yang berperan pada kedua proses berkesinambungan tersebut diharapkan dapat memberikan metode terapi yang baru pada kasus infertilitas sehingga meningkatkan jumlah kehamilan.

Kata kunci: reseptor nuklear, implantasi, blastokista, fertilitas

¹ Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Indonesia

² Departemen Biokimia dan Biologi Molekular, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Indonesia

Korespondensi:

Endrico Xavierees

Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Indonesia

Jalan Kyai Tapa, Kampus B Usakti, Grogol, Jakarta, Indonesia 11440

Email:

endrico.xavierees@trisakti.ac.id

J Biomedika Kesehat 2021;4(1):37-46

DOI: 10.18051/JBiomedKes.2021.

v4.37-46

pISSN: 2621-539X / eISSN: 2621-5470

Artikel akses terbuka (*open access*) ini didistribusikan di bawah lisensi Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

ABSTRACT

Pathogenicity and virulence of *Burkholderia* sp. as an opportunistic pathogen

Pregnancy required important factors as specific phase blastocyst that is ready to implant and endometrial proliferation as it becomes receptive to the embryo for implantation. The next stage should occur; the molecular process was established continuously until a direct connection between the blastocyst and the endometrial wall by forming the placenta. Inefficient implantation will inevitably lead to implantation failure and subsequent reproductive health problems as implantation are considered a significant cause of infertility. Embryonic health is also essential in pregnancy and contributes to 30% of pregnancy failure.

Synchronization between embryonic development to blastocyst and receptivity window must occur at the same period for successful implantation. When this period passes, the uterine endometrium loses its receptivity to implantation. Several molecular and cellular aspects that regulate this process have been identified, such as specific growth factors, cytokines, lipid mediators, intercellular recognition, transcription factors, steroid signaling pathways, cell adhesion molecules, hormones, and nuclear receptors.

A deeper understanding of the signals that play a role in these two continuous processes is expected to provide new therapeutic methods for infertility, thereby increasing the number of pregnancies.

Keywords: nuclear receptor, implantation, blastocyst, fertility

PENDAHULUAN

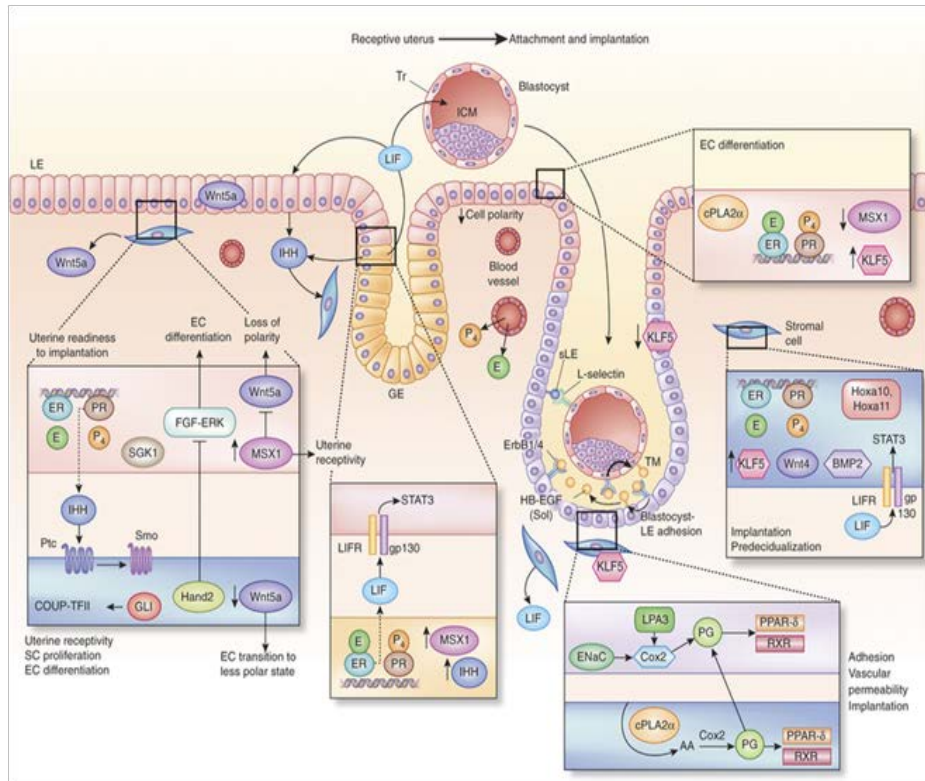
Implantasi embrio merupakan suatu langkah penting pada reproduksi berbagai spesies, terdiri dari beberapa proses yang berkelanjutan yang pada akhirnya terjadi hubungan langsung antara blastokista dan dinding endometrium dengan membentuk plasenta.⁽¹⁻³⁾ Implantasi yang tidak efisien tentunya akan mengurangi jumlah keberhasilan kehamilan yang sangat disayangkan mengingat reproduksi sangat penting untuk kelangsungan hidup berbagai spesies.⁽³⁻⁵⁾ Kegagalan implantasi sendiri masih terus menjadi masalah pada kesehatan reproduksi karena dianggap sebagai penyebab utama infertilitas meskipun wanita tersebut sehat.⁽⁵⁾ Menurut de los Santos *et al.* rata-rata keberhasilan implantasi pada prosedur *In Vitro Fertilization* (IVF) adalah sekitar 25%.⁽⁶⁾ Kesehatan embrio merupakan hal yang juga penting pada kehamilan. Menurut Simon *et al.* dan Ledee-Bataille *et al.* kesehatan embrio sendiri bertanggung jawab pada 30% kegagalan prosedur tersebut.^(5,6)

Keberhasilan kehamilan sangat dipengaruhi oleh kesehatan blastokista dan juga kesiapan uterus dalam menerima blastokista yang akan melakukan implantasi tersebut.⁽⁵⁾ Kesiapan uterus ini disebut juga daya penerimaan, yaitu merupakan suatu kondisi uterus yang akan mengijinkan dan memfasilitasi implantasi blastokista. Kondisi ini hanya terjadi pada periode tertentu yang disebut sebagai jendela penerimaan dan proses ini dipengaruhi oleh hormon-hormon ovarium.^(1,2,5,6)

Sinkronisasi antara perkembangan embrio sampai menjadi blastokista dan kesiapan uterus

untuk proses implantasi sangat penting untuk keberhasilan implantasi. Uterus harus berada pada jendela penerimaan pada saat blastokista tiba.⁽⁵⁾ Jika periode ini berlalu, endometrium uterus kehilangan daya penerimaannya untuk implantasi. Beberapa aspek molekul dan selular yang mengatur proses ini telah diidentifikasi tetapi pemahaman yang menyeluruh mengenai prosesnya sendiri belum benar-benar diketahui.^(1,2) Pemahaman yang lebih mendalam mengenai sinyal-sinyal yang berperan pada kedua proses berkesinambungan tersebut sangat penting karena sangat bermanfaat untuk memberikan metode terapi yang baru pada infertilitas sehingga meningkatkan jumlah kehamilan.⁽⁷⁾ Metode yang digunakan dan data yang ada sekarang masih banyak yang diperoleh dari percobaan melalui mencit.⁽⁸⁾ Hasil penelitian tersebut memberikan petunjuk penting mengenai proses implantasi dan hubungannya dengan faktor pertumbuhan spesifik, sitokin-sitokin, mediator lipid, pengenalan antar sel, faktor transkripsi, jalur sinyal steroid, adhesi molekul antar sel, dan banyak faktor lainnya.^(1,8)

Hormon yang mempengaruhi jendela penerimaan bekerja melalui reseptor nuklear mereka.⁽⁹⁾ Dengan mengatur aktivitas transkripsi komponen endometrium sehingga tercipta kondisi yang permisif bagi blastokista untuk melakukan implantasi. Hormone tersebut terutama adalah estrogen dan progesterone.^(2,10) Meskipun demikian masih banyak reseptor lainnya yang juga turut berperan. Beberapa reseptor nuklear yang ditemukan memang dijelaskan memiliki peran potensial pada fungsi endometrium termasuk daya penerimaan. Seperti telah disinggung



Gambar 1. Mekanisme persiapan endometrium melibatkan banyak molekul.⁽³⁾ Terdapat faktor vasoaktif, faktor pertumbuhan, dan juga peran reseptor nuklear di dalamnya

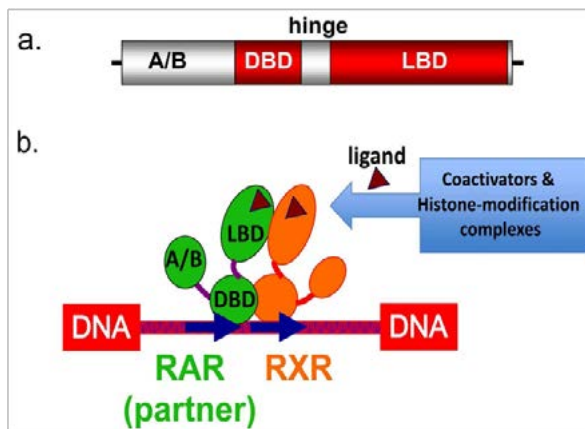
sebelumnya bahwa model tikus merupakan modal utama ditemukannya banyak informasi ini. Hasil identifikasi cukup baik tetapi mekanisme yang mendasari masih belum dijelaskan secara baik karena meskipun telah banyak penelitian terkait yang dilakukan, tetapi informasi yang didapatkan untuk menjelaskan mekanisme ini masih sangat kurang, sedangkan untuk mengidentifikasi lebih jauh parameter daya penerimaan uterus kejelasan mekanisme ini merupakan pokok yang sangat penting. Dengan terbukanya penjelasan mengenai daya penerimaan uterus ini mekanismenya dapat digunakan untuk mengatasi permasalahan klinis seperti misalnya infertilitas.^(6,7) Sebagian besar infertilitas terjadi karena berubahnya pola periode jendela penerimaan ini sehingga blastokista tidak dapat masuk dan implantasi tidak terjadi. Dengan demikian reseptor-reseptor nuklear yang berperan dalam pengaturan proses tersebut menjadi penting. Reseptor nuklear yang berperan dan telah diidentifikasi terutama adalah reseptor estrogen (ER), dan reseptor progesteron (PR), diikuti dengan reseptor lain yang masih sangat sedikit dipahami seperti reseptor androgen (AR), reseptor glukokortikoid (GR), reseptor asam retinoat (RAR dan RXR), reseptor hormon tiroid

(TR), *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR), dan terakhir adalah kelompok *orphan nuclear receptors*.⁽¹⁾ Pemanfaatan reseptor nuklear sebagai target terapi sudah banyak dilakukan seperti pada pengobatan keganasan payudara dengan tamoxifen atau pengobatan inflamasi dengan kortikosteroid.⁽¹¹⁾ Diharapkan dengan berkembangnya penelitian pada bidang ini dapat memperkuat pemahaman perannya pada implantasi dan perkembangan embrio sehingga menjadi informasi vital untuk mencari modalitas baru penanganan infertilitas pada masa yang akan datang.

Molekul-molekul yang berperan pada jalur sinyal implantasi embrio-uterus

Penelitian belakangan ini telah banyak menemukan molekul-molekul yang terlibat pada implantasi, namun masih banyak jalur kaskadanya yang belum dapat dijelaskan dengan baik. Jenis molekul yang diidentifikasi sudah sangat banyak dan tidak dapat dijelaskan dalam satu makalah saja, sehingga akan dijelaskan beberapa molekul yang perannya penting pada implantasi dan perkembangan embrio. Jalur sinyal hormon steroid yaitu estrogen merupakan salah satu

yang sangat penting untuk implantasi. Meskipun mekanisme yang melibatkan estrogen ini sangat penting tetapi jalur sinyal hormon ini masih belum dapat dijelaskan dengan memuaskan.



Gambar 2. Model fungsi reseptor nuklear dan interaksinya dengan molekul lain.⁽²⁹⁾

(a) Domain fungsional reseptor nuklear; (b) Model reseptor nuklear dalam menjalankan fungsinya

Estrogen merupakan salah satu jalur persinyalan yang bekerja melalui interaksi dengan reseptornya yaitu reseptor nuklear. Setiap hormon steroid memiliki reseptornya masing-masing, untuk reseptor nuklear estrogen biasanya dikenal dengan ER, yaitu suatu faktor transkripsi yang memiliki domain ligand dan juga DNA.⁽¹²⁾ Jalur sinyal hormon steroid yaitu estrogen sangat penting untuk implantasi. Meskipun mekanisme yang melibatkan estrogen ini sangat penting, tetapi jalur sinyal hormon ini masih belum dapat dijelaskan dengan memuaskan. Terdapat 2 isoform yaitu ER α dan ER β .⁽¹³⁾ Saat estrogen dan ER membentuk kompleks mereka akan berikatan pada respons elemen yang lebih dikenal dengan *estrogen response elements* (EREs) yang bertempat di regio regulasi gen targetnya.^(11,12) Kerja regulasi gen oleh estrogen ini unik dan kompleks karena terdapat banyak interaksi antar protein yang satu dengan yang lainnya melalui ER dan koregulator.^(14,15) Suatu konsensus menentukan palindrom spesifik ERE tetapi pada kenyataannya banyak gen dari ERE yang tidak memiliki palindrom yang dimaksud secara sempurna, sehingga menimbulkan suatu pemikiran bahwa fungsi steroid dapat terjadi bukan hanya melalui interaksi dengan reseptornya saja. Sebagai contoh protein kinase C dapat memodulasi jumlah ER uterus, dan juga dapat menurunkan kerja mitogenik oleh

estrogen sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa reseptor terikat membran yang bekerja melalui protein kinase dapat meningkatkan ekspresi gen yang sama dengan gen target yang diaktifkan oleh reseptor nuklear hormon steroid.⁽¹⁶⁾

Dapat dikatakan bahwa reseptor lain yang bukan nuklear juga dapat berinteraksi dengan hormone steroid reseptor nuklear. Apabila estrogen meningkatkan ekspresinya melalui ERE, lain halnya dengan progesteron yang akan menurunkan ekspresinya sendiri dengan adanya dimer *progesterone receptor*/PR dan ER yang juga mengendalikan ERE yang sama.⁽¹⁾ Menurunnya ekspresi PR akan menyebabkan banyak kelainan reproduktif dan defek pada implantasi. Reseptor lain yaitu glukokortikoid juga diduga berperan pada implantasi. Pengeluaran glukokortikoid diregulasi oleh aksis hipotalamus hipofisis adrenal (HPA axis).⁽¹⁷⁾ Saat berikatan dengan reseptornya glukokortikoid akan menghambat ekspresi prolactin (PRL) dan juga diduga meregulasi produksi prostaglandin yang penting untuk permeabilitas vascular kompartemen stroma endometrium saat implantasi dan desidualisasi. Prostaglandin merupakan salah satu faktor vasoaktif yang diyakini berperan pada proses ovulasi yaitu pada saat pecahnya folikel sehingga ovum keluar dan ditangkap oleh tuba falopii.⁽¹⁾ Usaha untuk memastikan manfaatnya masih terkendala karena hewan coba yang direkayasa untuk tidak memiliki gen GR paling tidak 50 % populasinya langsung mati setelah lahir. Sehingga terlihat bahwa reseptor glukokortikoid penting untuk kelangsungan hidup neonatus.⁽¹⁸⁾ Namun pada penelitian selanjutnya menggunakan model yang lain yaitu mencit, ditemukan bahwa glukokortikoid reseptor ini penting untuk implantasi dan respon uterus terhadap implantasi sehingga berperan pada keberhasilan kehamilan.⁽¹⁹⁾ Pada penelitian lain dengan menggunakan model lain yaitu babi, didapatkan bahwa Prostaglandin secara spesifik PGF2 α berperan dalam kehamilan dengan cara mempromosikan angiogenesis dan ekspresi gen yang terlibat pada hubungan remodelling jaringan maternal dan konseptus.⁽²⁰⁾

Faktor mediator inflamasi juga sudah dispekulasikan sejak lama seperti histamin dan prostaglandin (PGs) yang berperan pada ovulasi, fertilisasi, implantasi, dan desidualisasi.⁽¹⁶⁾ Pada tulisan lainnya juga disebutkan terdapat peran

siklooksigenase-1 (COX-1) pada kehamilan.⁽²¹⁾ Disebutkan bahwa dengan adanya inflamasi pada saat implantasi akan memicu perekrutan sel imun yang berperan pada kemampuan toleransi maternal terhadap implantasi embrio.⁽²²⁾ Histamin yang berperan pada jaringan perifer dan sistem saraf juga bekerja mengatur berbagai respons fisiologis, respons alergi, dan vaskular.⁽²³⁾

Proses implantasi dapat digolongkan sebagai suatu reaksi proinflamasi dan pada proses ini terjadi perubahan permeabilitas vaskular di endometrium, maka histamine dianggap memiliki peran pada proses implantasi. Dari hasil penelitian ditemukan bahwa histamin memiliki 4 subtype reseptor yaitu H1, H2, H3, dan H4. Pada saat proses implantasi berlangsung histamin bekerja dengan menghambat reseptor H1 dan H2, sehingga proses dapat berjalan tanpa hambatan.^(16,23) Pada penelitian lain ditemukan peran sel dendrit (*dendritic cells*) pada kehamilan. Disebutkan bahwa sel dendrit suatu komponen selular penting pada sistem imun alamiah, ditemukan meningkat saat terjadi inflamasi ditemukan pada hewan coba. Akumulasi sel tersebut meningkatkan molekul penting dan memfasilitasi interaksi uterus dan embrio.⁽²⁴⁾

Reseptifitas endometrium

Kemampuan reseptifitas endometrium uterus berada pada suatu periode tertentu. Hal ini penting karena akan mempengaruhi keberhasilan kehamilan, dikatakan bahwa pada endometriosis terjadi gangguan pada proses inflamasi saat implantasi sehingga mengganggu reseptifitas endometrium.⁽²⁵⁾ Pada hewan percobaan, ditemukan bahwa blastokista dapat menunggu endometrium untuk menjadi siap dalam proses implantasi meskipun hanya pada waktu yang terbatas tetapi endometrium yang telah disiapkan tidak akan menunggu blastokista sampai terbentuk untuk implantasi. Dengan kata lain blastokista harus siap terlebih dahulu, kemudian menunggu sesaat hingga endometrium menjadi reseptif.⁽³⁾ Kurun waktu saat endometrium siap menerima blastokista (reseptif) ini disebut dengan jendela penerimaan (*Window of Implantation/WOI*). Uterus akan kehilangan daya reseptifnya untuk implantasi setelah periode penerimaan ini berakhir.^(7,26)

Segera setelah uterus melalui fase

reseptif maka secara langsung akan masuk ke fase refrakter. Fase refrakter adalah suatu kondisi uterus tidak mengizinkan blastokista untuk melakukan implantasi. Pada fase refrakter, uterus akan tidak peduli, tidak sensitif, dan bahkan menjadi toksik terhadap blastokista. Peralihan fase dari reseptif menuju refrakter ini tetap berlangsung meskipun tidak terjadi implantasi.⁽²⁷⁾ Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, dibuktikan dengan data yang diperoleh melalui percobaan pada hewan, didapatkan bahwa pada fase refrakter uterus tidak saja hanya tidak peduli pada blastokista, namun juga pada beberapa spesies hewan coba, bahkan ditemukan adanya perlawanan pada blastokista. Misalnya pada tikus, dimana implantasi terjadi biasanya 4 hari setelah pembuahan. Ketika blastokista dibawa ke lumen uterus pada hari ke-5, hari pertama adalah hari ovulasi, maka proses implantasi terjadi pada hari ke-5 tersebut pada malamnya. Tetapi jika blastokista dibawa ke lumen uterus pada hari ke-6 berarti sehari setelah fase reseptif uterus, maka blastokista tidak akan dipertahankan di dalam lumen uterus tetapi dikeluarkan ke vagina. Selanjutnya apabila kita melakukan kultur pada blastokista tersebut yang sudah terdapat cairan dari endometrium refrakter, maka dalam 24 jam blastokista akan degenerasi. Setelah diteliti lebih jauh ternyata cairan yang dikeluarkan uterus pada hari ke-6 tersebut mengandung molekul *blastocidin*.⁽⁵⁾ Hanya saja permasalahan lainnya lagi adalah percobaan pada tikus ini masih perlu diteliti lebih jauh lagi persamaannya dengan manusia untuk dapat digunakan sebagai perbandingan.⁽¹⁾

Hasil yang diperoleh dari pengamatan sinkronisasi peletakan embrio pada resipien memungkinkan seseorang untuk mengambil kesimpulan bahwa periode kehamilan yang tinggi berhubungan dengan fase reseptif.⁽⁶⁾ Di dalam percobaan in vitro ditemukan bahwa pada hewan pengerat terdapat suatu stimulasi non-spesifik yang akan direspons oleh reaksi desidual. Besarnya respons ini akan mencerminkan besarnya tingkat penerimaan. Data tersebut telah tersedia pada tikus, mencit, kelinci, marmot, dan beberapa hewan ternak lainnya. Pada tikus telah disebutkan diatas bahwa fase reseptif ini berada pada hari ke-5 dan uterus sudah berada pada fase refrakter segera setelah melalui fase reseptif yaitu pada hari ke-6. Sehingga dapat dikatakan periode reseptif

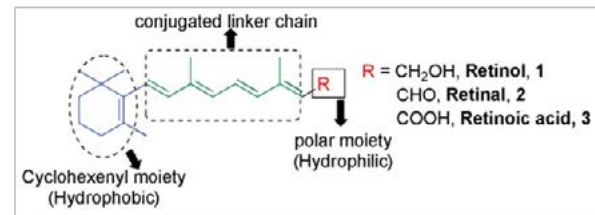
berlangsung kurang dari 24 jam.^(5,16) Sebagai perbandingan Hodgen menunjukkan bahwa fase reseptif primata adalah selama tiga hari. Pada manusia sebagai contoh resepien fertilisasi invitro / *In Vitro Fertilization* (IVF) dan terapi estrogen / *Estrogen Therapy* (ET), menunjukkan bahwa keberhasilan kehamilan hanya didapatkan pada pasien yang implantasinya terjadi pada rentang waktu hari ke-5 sampai ke-7. Sehingga dengan demikian dapat ditarik kesimpulan bahwa periode reseptif primata secara garis besar bertahan sampai 3 hari saja.^(6,27)

Reseptor nuklear

Kelompok reseptor nuklear / *Nuclear Receptor* (NR) ini terdiri dari sejumlah besar protein intraselular dengan peran unik dalam regulasi transkripsional dan pola ekspresi yang sangat spesifik. Sampai saat ini telah ditemukan 49 reseptor pada mamalia.⁽²⁸⁾ NR memiliki domain moduler untuk transaktivasi, yaitu *ligand-binding* dan juga *DNA-binding*.⁽²⁹⁾ Variasi sekuens pada domain *DNA binding* NR tersebut memungkinkan ikatan pada sekuens DNA yang berbeda pula, yaitu gen bagian pengaturan (*regulatory*) yang dikenal dengan *hormone response elements* (HRE).⁽³⁰⁾

Terdapat beberapa domain binding DNA yang memiliki kemiripan, maka tiap NR biasanya memiliki kemampuan dimerisasi. Berbagai ligand telah diidentifikasi dengan berbagai fungsinya, yaitu dapat menstabilkan kombinasi pasangan dimer NR, mengatur modifikasi post-translasi spesifik, pengikatan DNA ataupun mendegradasi NR tertentu. Dalam proses terikat atau terlepasnya NR ini dapat terlibat di dalamnya berbagai proses yaitu transkripsi silang dengan faktor transkripsi perintis, co-regulator, enzim remodeling, mekanisme transkripsional lainnya.^(30,31) Interaksi tersebut akan menghasilkan aktivasi atau represi suatu transkripsi gen yang sangat spesifik. Juga lebih jauh lagi NR dapat memediasi respons selular terhadap hormone dan ligan dengan mengatur berbagai proses selular seperti kelangsungan hidup sel, proliferasi dan diferensiasi.⁽³²⁾ Bahkan beberapa kelompok yang sudah diidentifikasi sekarang telah diketahui memiliki peran yang sangat penting pada pengaturan fungsi endometrium dan juga disfungsi. Oleh karena itu, mulai dipertimbangkan untuk mempelajari NR untuk keperluan farmakologi sebagai terapi

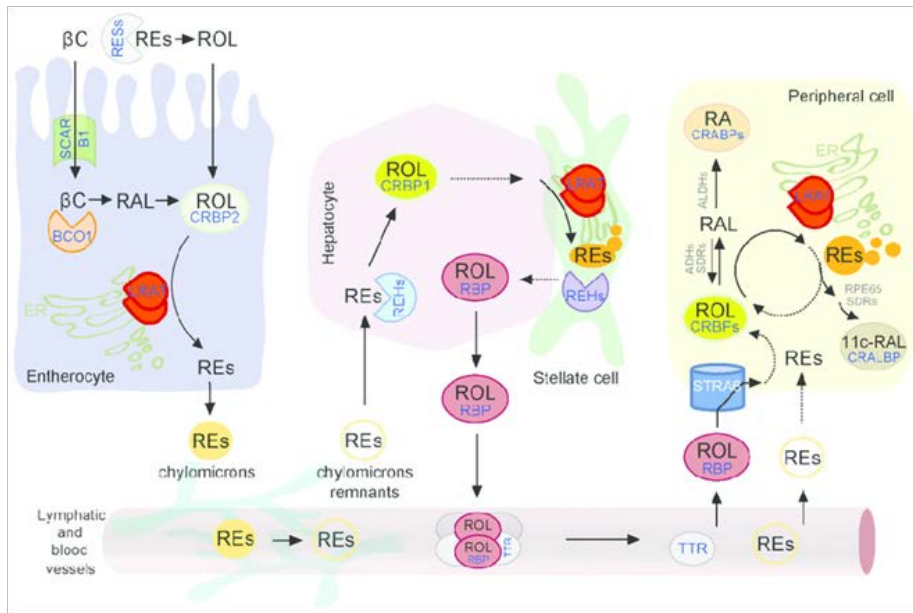
pada kasus klinik yang berhubungan dengan endometrium seperti keganasan, keguguran berulang, atau infertilitas.^(29,33)



Gambar 3. Struktur kimia retinoid.⁽³³⁾

Sejumlah penelitian pada manusia maupun primata telah menunjukkan beberapa perubahan morfologi dan transkripsi yang terjadi pada jendela penerimaan (WOI). Namun model yang digunakan untuk mendapatkan informasi tersebut berasal dari mencit. Seperti yang telah disebutkan bahwa ini merupakan masalah berikutnya mengenai persamaan kondisi antara manusia dan mencit. Meskipun demikian informasi tersebut tetap dapat dimanfaatkan sehingga telah dilakukan usaha untuk meniru semirip mungkin kondisi kehamilan pada mencit, untuk memudahkan peneliti menilai mekanisme implantasi. Estrogen dan progesteron merupakan NR utama yang memiliki peran penting pada implantasi dengan cara mengatur proliferasi dan diferensiasi komponen endometrium.⁽¹⁰⁾ Selain itu juga terdapat beberapa anggota NR yang memiliki peran pada implantasi meskipun belum sepenuhnya dapat dijelaskan dengan baik, namun dapat menjadi petunjuk untuk dikembangkan pada penemuan di masa yang akan datang.^(29,33)

Salah satu reseptor nuklear yang penting dalam perkembangan embrio adalah *receptor asam retinoate* (RAR), yang juga berperan penting pada penglihatan, imunitas, dan perkembangan bayi.⁽³⁴⁾ Reseptor ini memiliki beberapa anggota dalam familinya dan dapat bekerja heterodimer ataupun homodimer.⁽³⁵⁾ Vitamin A yang disimpan di hati dalam bentuk ester retinil sampai pada saat dibutuhkan, akan dilepaskan dalam bentuk retinol melalui proses hidrolisis dan di dalam pembuluh darah akan dibawa oleh protein pembawa.⁽³⁴⁾ Sel yang membutuhkan metabolit ini akan menjalankan 2 proses, yaitu mengubah retinol menjadi retinaldehid oleh enzim *retinol dehydrogenase* (RDH) yang digunakan dalam siklus visual.⁽²⁹⁾ Proses selanjutnya akan mengubah



Gambar 4. Jalur metabolisme asam retinoat awal perjalanannya mulai dari penyerapan hingga turunannya dan enzim yang berperan dalam metabolisme asam retinoat.⁽³⁴⁾

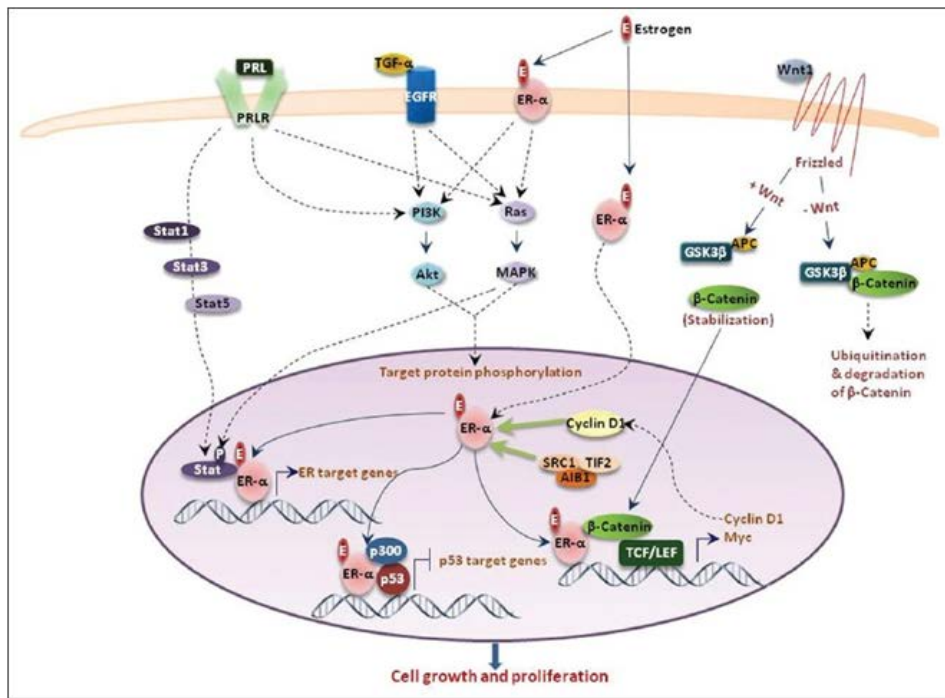
retinaldehid menjadi asam retinoat (*Retinoic Acid/ RA*) oleh enzim *retinal dehydrogenase (RALDH)*.⁽³³⁾

Persinyalan RA sangat penting untuk perkembangan embrio yang dapat dilihat dari interaksinya dengan enzim lain. Sitokrom P450 (CYP26) diduga akan memetabolisme semua *RA-trans* menjadi *4-oxo RA*, *4-hydroxy RA* dan *18-hydroxy RA*.⁽³¹⁾

Produk ini semula diyakini sebagai hasil untuk dieksresikan sehingga dianggap tidak aktif, namun seiring dengan penemuan baru dibuktikan bahwa *4-oxo RA* memiliki peran dalam perkembangan embrio karena dapat mengubah seluruh pengaturan sel mulai dari bagian kepala hingga ekor embrio.⁽³⁶⁾ Peneliti meyakini fakta ini, yang dibuktikan melalui suatu penelitian dengan hasil bahwa *4-oxo RA* berperan dalam gangguan diferensiasi neuronal. Pada penelitian tersebut ditemukan peningkatan ekspresi CYP26 menginduksi diferensiasi neuronal yang dimaksud.⁽³⁷⁾ Metabolit RA ini secara natural terbentuk di dalam tubuh dan akan meregulasi ekspresi gen targetnya melalui ikatan dengan reseptornya yaitu, *retinoic acid receptor (RAR)* dan *retinoic X receptor (RXR)*.⁽¹²⁾ Melalui identifikasi imunohistokimia aktivitas kedua reseptor tersebut berbeda sepanjang siklus menstruasi wanita, ditunjukkan oleh suatu pola tertentu yang dapat dikatakan memiliki peran berbeda mengingat siklus menstruasi memiliki

fase-fase yang berbeda pula.^(29,38) Peran RA pada perkembangan dan pertumbuhan embrio telah banyak ditemukan. Salah satu peran RA ditunjukkan dengan terganggunya jalur sinyal RA sehingga terjadi hambatan pada transformasi morfologi dan penurunan marker prolaktin (PRL) yang berperan dalam pembentukan desidua pada sel stroma endometrium.^(1,36) Efek ini tampak terjadi sebagian karena menurunnya cAMP yang diregulasi oleh estrogen. Hal ini dibuktikan dengan adanya perbaikan pada terapi estrogen tetapi tidak membaik apabila hanya dengan penambahan cAMP saja.⁽¹⁾ Pada hewan coba dilakukan suatu strategi farmakologis untuk menginduksi ovulasi dan menunjukkan hasil peningkatan pembentukan RA pada uterus hewan coba. Hal ini membuka suatu bukti adanya hubungan persinyalan RA dan estrogen untuk proliferasi endometrium pada periode penerimaan.⁽³¹⁾ Pendapat ini didukung dengan kemampuan dimer reseptor nuklear dan luasnya ruang kerja estrogen yang bahkan mampu berinteraksi dengan reseptor yang bukan nuklear.^(12,31) Penelitian lebih lanjut masih diperlukan karena hingga saat ini hewan coba hasil rekayasa genetika yang dimodifikasi RAR nya mati sebelum atau tepat setelah lahir sehingga data pada individu dewasa belum didapatkan.

Untuk dapat mempelajari peran RA dan reseptornya pada embrio dilakukan studi pada embrio hewan coba dengan membatasi vitamin A. Studi ini sudah dimulai sejak tahun



Gambar 5. Fungsi esterogen sangat beragam.⁽³⁹⁾

Esterogen yang terikat pada reseptornya (ER α) akan mengaktifkan atau menghambat gen target yang berbeda

1930-an dan sekarang telah banyak berkembang menggunakan model hewan coba yang beragam mulai dari mencit, anak ayam, burung puyuh oleh peneliti yang berbeda-beda. Percobaan yang dilakukan pada stadium yang berbeda-beda ternyata menunjukkan hasil yang berbeda pula. Pada embrio burung puyuh dilakukan pada awal perkembangan dan menimbulkan gejala yang tampak serupa dengan percobaan lain yang menghilangkan enzim RALDH-2, yaitu terjadi defisit pada seluruh bagian embrio. Pada penelitian terpisah tersebut diduga kuat bahwa enzim ini adalah satu enzim kelas RALDH yang berperan pada sebagian besar produksi RA di embrio. Pada percobaan dengan embrio tikus yang dimulai saat stadium yang cukup lanjut dibanding penelitian sebelumnya menunjukkan defisit perkembangan pada otak belakang, saraf pusat posterior, hypoplasia paru-paru, kegagalan pembentukan trakea, dan esophagus. Dari beberapa penjelasan tersebut tampak bahwa RA berperan pada banyak perkembangan sistem embrio dan pada waktu yang beragam.

KESIMPULAN

Reseptor nuklear merupakan protein intrasel terhubung ligan yang berperan spesifik pada gen target. Reseptor nuklear dapat bekerja secara langsung pada gen targetnya

atau mempengaruhi reseptor lain yang terikat membran untuk menjalankan fungsinya. Reseptor ini berperan pada banyak proses kehidupan seperti perkembangan sel, diferensiasi sel, dan implantasi embrio. Banyak molekul yang terlibat dalam proses implantasi embrio dan perkembangannya. Meskipun perannya telah banyak diketahui tetapi mekanisme kerja reseptor nuklear belum dapat dijelaskan dengan sempurna.

Pentingnya reseptor nuklear menyebabkan banyak penelitian untuk menjelaskan jalur persinyalan yang dicetuskan oleh kompleks hormon sebagai ligannya dan reseptor nuklear. Selain berperan pada proses kehidupan yang penting, jalur persinyalan tersebut juga berperan pada kelainan yang merugikan. Penjelasan yang tepat mengenai jalur tersebut akan bermanfaat untuk menentukan metode pengobatan yang sesuai. Karakter molekul reseptor nuklear sesuai dengan perkiraan dan kebutuhan perusahaan farmasi.

REFERENSI

1. Vasquez YM, DeMayo FJ. Role of nuclear receptors in blastocyst implantation. *Semin Cell Dev Biol.* 2013;24(10-12):724-35. doi: 10.1016/j.semdb.2013.08.004
2. Tapia A. Endometrial receptivity to embryo implantation: molecular cues from functional genomics. In: Pereira LV, editor. *Embryology: Updates and Highlights on Classic Topics.*

- IntechOpen; 2012. doi 10.5772/35359
3. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med.* 2012;18(12):1754-67. doi: 10.1038/nm.3012
 4. AbortionPills. The complex process of implantation - a biological and immunological paradox [Internet]. Available from: https://www.abortionpills.ca/morning-after_pill_implantation.html
 5. Yoshinaga K. Uterine receptivity for blastocyst implantation. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;541:424-31. doi: 10.1111/j.1749-6632.1988.tb22279.x
 6. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6):731-46. doi: 10.1093/humupd/dml004
 7. Lessey BA, Young SL. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril.* 2019;111(4):611-617. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.009
 8. Kim SM, Kim JS. A Review of Mechanisms of Implantation. *Dev Reprod.* 2017;21(4):351-359. doi: 10.12717/DR.2017.21.4.351
 9. Klonos E, Katopodis P, Karteris E, et al. Endometrial changes in estrogen and progesterone receptor expression during implantation in an oocyte donation program. *Exp Ther Med.* 2020;20(6):178. doi: 10.3892/etm.2020.9308
 10. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, et al. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3822. doi: 10.3390/ijms20153822
 11. Rastinejad F, Huang P, Chandra V, et al. Understanding nuclear receptor form and function using structural biology. *J Mol Endocrinol.* 2013;51(3):T1-T21. doi: 10.1530/JME-13-0173
 12. Sever R, Glass CK. Signaling by nuclear receptors. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(3):a016709. doi: 10.1101/cshperspect.a016709
 13. Hapangama DK, Kamal AM, Bulmer JN. Estrogen receptor β : the guardian of the endometrium. *Hum Reprod Update.* 2015;21(2):174-93. doi: 10.1093/humupd/dmu053
 14. Szwarc MM, Kommagani R, Lessey BA, et al. The p160/steroid receptor coactivator family: potent arbiters of uterine physiology and dysfunction. *Biol Reprod.* 2014;91(5):122. doi: 10.1095/biolreprod.114.125021
 15. Kawagoe J, Li Q, Mussi P, et al. Nuclear receptor coactivator-6 attenuates uterine estrogen sensitivity to permit embryo implantation. *Dev Cell.* 2012;23(4):858-65. doi: 10.1016/j.devcel.2012.09.002
 16. Dey SK, Lim H, Das SK, et al. Molecular cues to implantation. *Endocr Rev.* 2004 Jun;25(3):341-73. doi: 10.1210/er.2003-0020
 17. Vandevyver S, Dejager L, Libert C. Comprehensive overview of the structure and regulation of the glucocorticoid receptor. *Endocr Rev.* 2014;35(4):671-93. doi: 10.1210/er.2014-1010
 18. Whirlledge S, DeFranco DB. Glucocorticoid Signaling in Health and Disease: Insights From Tissue-Specific GR Knockout Mice. *Endocrinology.* 2018;159(1):46-64. doi: 10.1210/en.2017-00728
 19. Whirlledge SD, Oakley RH, Myers PH, et al. Uterine glucocorticoid receptors are critical for fertility in mice through control of embryo implantation and decidualization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(49):15166-71. doi: 10.1073/pnas.1508056112
 20. Kaczynski P, Kowalewski MP, Waclawik A. Prostaglandin F $_{2\alpha}$ promotes angiogenesis and embryo-maternal interactions during implantation. *Reproduction.* 2016;151(5):539-52. doi: 10.1530/REP-15-0496
 21. Abdulkhaleq LA, Assi MA, Abdullah R, et al. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Vet World.* 2018;11(5):627-635. doi: 10.14202/vetworld.2018.627-635
 22. Granot I, Gnainsky Y, Dekel N. Endometrial inflammation and effect on implantation improvement and pregnancy outcome. *Reproduction.* 2012;144(6):661-8. doi: 10.1530/REP-12-0217
 23. Thangam EB, Jemima EA, Singh H, et al. The Role of Histamine and Histamine Receptors in Mast Cell-Mediated Allergy and Inflammation: The Hunt for New Therapeutic Targets. *Front Immunol.* 2018;9:1873. doi: 10.3389/fimmu.2018.01873
 24. Dekel N, Gnainsky Y, Granot I, et al. The role of inflammation for a successful implantation. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72(2):141-7. doi: 10.1111/aji.12266
 25. Lessey BA, Kim JJ. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: it is affected, and let me show you why. *Fertil Steril.* 2017;108(1):19-27. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.031
 26. Ochoa-Bernal MA, Fazleabas AT. Physiologic Events of Embryo Implantation and Decidualization in Human and Non-Human Primates. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):1973. doi: 10.3390/ijms21061973
 27. Egashira M, Hirota Y. Uterine receptivity and embryo-uterine interactions in embryo implantation: lessons from mice. *Reprod Med Biol.* 2013;12(4):127-132. doi: 10.1007/s12522-013-0153-1
 28. Mazaira GI, Zgajnar NR, Lotufo CM, et al. The Nuclear Receptor Field: A Historical Overview and Future Challenges. *Nucl Receptor Res.* 2018;5:101320. doi: 10.11131/2018/101320
 29. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Determinants of incomplete penetrance and variable expressivity in heritable cardiac arrhythmia syndromes. *Transl Res.* 2013;161(1):1-14. doi: 10.1016/j.trsl.2012.08.005
 30. Weikum ER, Liu X, Ortlund EA. The nuclear receptor superfamily: A structural perspective. *Protein Sci.* 2018;27(11):1876-1892. doi: 10.1002/pro.3496
 31. Ozaki R, Kuroda K, Ikemoto Y, et al. Reprogramming of the retinoic acid pathway in decidualizing human endometrial stromal cells. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173035. doi: 10.1371/journal.pone.0173035
 32. Porter BA, Ortiz MA, Bratslavsky G, et al. Structure and Function of the Nuclear Receptor Superfamily and Current Targeted Therapies of Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 2019;11(12):1852. doi: 10.3390/cancers11121852
 33. Das BC, Thapa P, Karki R, et al. Retinoic acid signaling pathways in development and diseases. *Bioorg Med Chem.* 2014 Jan 15;22(2):673-83. doi: 10.1016/j.bmc.2013.11.025
 34. Chelstowska S, Widjaja-Adhi MA, Silvaroli JA, et al. Molecular Basis for Vitamin A Uptake and Storage in Vertebrates. *Nutrients.* 2016;8(11):676. doi: 10.3390/nu8110676

35. Allenby G, Bocquel MT, Saunders M, et al. Retinoic acid receptors and retinoid X receptors: interactions with endogenous retinoic acids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(1):30-4. doi: 10.1073/pnas.90.1.30
36. Maden M. The role of retinoic acid in embryonic and post-embryonic development. *Proc Nutr Soc*. 2000;59(1):65-73. doi: 10.1017/s0029665100000082
37. Roberts C. Regulating Retinoic Acid Availability during Development and Regeneration: The Role of the CYP26 Enzymes. *J Dev Biol*. 2020;8(1):6. doi: 10.3390/jdb8010006
38. Monard M, Marsh C, Schumacher K, et al. Secretory phase of menstruation and implantation. *Front Womens Health*. 2018;3(4):1–5. doi: 10.15761/FWH.1000156
39. Mohibi S, Mirza S, Band H, et al. Mouse models of estrogen receptor-positive breast cancer. *J Carcinog*. 2011;10:35. doi: 10.4103/1477-3163.91116.