Estudio inmunohistoquímico de moléculas de adhesión en placentas de niños de bajo peso al nacer en el Hospital Universidad del Norte, Barranquilla (Colombia)

Immunohistochemical studies of adhesion molecules in placentas from low birth infants at Hospital Universidad of the Norte, Barranquilla (Colombia)

Luz Alba Silvera Arenas[1], Elizabeth Leal Quintero[2], Carlos Gutiérrez Vega[2], Carlos Ariza Bolívar[2], Carolina Paola Fontalvo Silvera[2]

Resumen

Objetivo: *Observar la expresión de moléculas de adhesión VCAM-1, ICAM-1 en placentas de niños de bajo peso al nacer. Se estudiaron 21 placentas de pacientes atendidas en el Hospital Universidad del Norte en el periodo de mayo a diciembre de 2006.*

Materiales y métodos: *Se realizó estudio macroscópico de las placentas: forma, peso, diámetro grosor, consistencia, color, olor. Para estudios microscópicos se realizaron 5 cortes de la placa corial, uno del rollo de membrana y otro del cordón umbilical. Los cortes fueron fijados en formol al 10 %, incluidos en parafina, coloreados con hematoxilia - eosina para estudios morfológicos. Para estudios inmunohistoquímicos se usaron anticuerpos monoclonales Nova Castra para ICAM-1, VCAM-1, macrófagos.*

Resultados: *Dieciocho placentas de forma redonda, 3 ovaladas; el peso varió entre 240 - 400 gramos; 3 presentaron infarto en los cotiledones. En la micro 18 presentaron necrosis hialina de la media, hiperplasia de la intima, macrófagos xantomatosos, infiltrado linfocitario en tres. En la inmunohistoquímica se observó expresión de ICAM-1, VCAM-1, en la basal de las vellosidades coriales, en la basal de los vasos sanguíneos y macrófagos en el estroma conjuntivo*

Conclusiones: *En dieciocho de los casos los cambios fueron compatibles con preeclampsia, tres con proceso virales. La expresión de moléculas de adhesión y macrófago en la inmunohistoquímica nos sugiere que estas moléculas son fundamentales en los proceso fisiopatológicos de la placenta.*

Palabras clave: placenta, niños de bajo peso al nacer, ICAM-1, VCAM-1, macrófago.

Fecha de recepción: 25 de junio de 2014
Fecha de aceptación: 18 de septiembre de 2014

[1] Médico patólogo, Ph.D. Grupo de Investigación Virología y Enfermedades Afines Universidad del Norte ((Barranquilla, Colombia), coordinadora línea de Inmunohistoquímica y Matriz Extracelular.
[2] Estudiantes décimo semestre de Medicina.
Correspondencia: Luz Alba Silvera Arenas. Universidad del Norte, km 5, vía a Puerto Colombia. Barranquilla (Colombia). Tel. (0057) 3509509. lsilvera@uninorte.edu.co o lsilvera56@gmail.com

Salud uninorte
Vol. 30, N° 3, 2014
ISSN 0120-5552
http://dx.doi.org/10.14482/sun.30.1.4309

Abstract

Objective: *To observe the expression of adhesion molecules VCAM -1 , ICAM - 1 in placentas of infants with low birthweight 21 placentas of patients treated at the University Hospital North in the period from May to December were studied 2006.*
Materials and methods: *Macroscopic study of the placentas was performed; shape, weight, diameter, thickness, consistency, color, and odor: For five cuts microscopic studies chorionic plate, one membrane roll and another cord were performed. The sections were fixed in 10 % formalin, embedded in paraffin, stained with hematoxylin-eosin for morphological studies. For immunohistochemical studies monoclonal antibodies were used castra nova for ICAM1, VCAM1, macrophages.*
Results: *18 placentas round, three oval, the various weight between 240-400 grams , 3 had infarction in the cotyledons. In the micro 18 presented hyaline medial necrosis, hyperplasia of the intima , xanthomatous macrophages, lymphocytic infiltrate in three . In the immunohistochemical expression of ICAM-1, VCAM-1 was observed in the basal of chorionic villi in the basal blood vessel and macrophages in stroma.*
Conclusions: *cases changes are compatible with pre -eclampsia, three viral process. The expression of adhesion molecules and macrophage in immunohistochemistry suggests that these molecules are critical in the pathophysiological process of the placenta.*
Keywords: placenta, children of low birthweight, ICAM-1, VCAM-1, macrophage.

INTRODUCCIÓN

El crecimiento intrauterino es un proceso complejo en el que intervienen varios factores: placentarios, uterinos, genéticos, medioambientales, inmunológicos, endocrinos, nutricionales, metabólicos, todos los cuales contribuyen a formar un ser multicelular partiendo de una célula única. Este proceso se divide en dos periodos: la embriogénesis, que va de la fecundación hasta la duodécima semana, en la cual se forman los diferentes tipos celulares, tejidos, órganos, eventos regulados por genes y factores de transcripción; y el periodo fetal, en el que produce la maduración y funcionalidad de los diferentes órganos y sistemas que permiten al organismo prepararse para la vida extrauterina (1-3).

La implantación, placentación y desarrollo del lecho vascular útero-placentario cumplen un papel fundamental en el desarrollo fetal. Durante la implantación, el citotrofoblasto migratorio invade el endometrio materno mediante la secreción de metaloporteinasas, que permiten al trofoblasto inducir una respuesta inmune que conlleva a la tolerancia materna, debido a que estimula una respuesta Th2. Por el contrario, cuando se estimula la respuesta Th1 citotóxica se produce el aborto. En este proceso de comunicación molecular son fundamentales las moléculas de adhesión tipo integrina α1β4, α3β4, ICAM-1, VCAM, que facilitan la comunicación entre el trofoblasto, los leucocitos, las células epiteliales y la matriz extracelular en el endometrio materno, asegurando así un buen desarrollo placentario y fetal (4-6).

En el proceso de placentación se generan dos ondas de invasión trofoblásticas: la primera, entre la octava y la duodécima semana de gestación; la segunda, entre la decimosexta y la vigésima semana de gestación. En el marco de estas invasiones, el trofoblasto produce lisis de la capa media muscular en las arterias, lo cual conlleva a que los vasos se tornen más flexibles y a que aumente el diámetro de las

arterias endometriales en la primera y las miometriales en la segunda. Todo ello facilita el intercambio de nutrientes, gases (O^2) de la madre al feto y de metabolitos del feto y CO_2 a la madre (6), lo que a su vez permite que la placenta se desarrolle y que el feto adquiera una diferenciación de los diferentes órganos y sistemas. Es claro entonces que el bajo peso al nacer (BPN) está estrechamente relacionado con la funcionalidad placentaria, el estado de salud y nutrición de la madre, al igual que con la información genética (7-9).

Ahora bien, un recién nacido se considera de bajo peso al nacer cuando pesa menos de 2500 gramos, sea cual fuere su edad gestacional. Se estima que el peso adecuado se encuentra en el intervalo de 2500 a 3999 gramos. De modo que el peso al nacer es un indicador general de salud del recién nacido, vinculado directa o indirectamente con el desarrollo ulterior y con la mayor o menor posibilidad de manifestar enfermedades agudas o crónicas (10,11).

En América Latina, la incidencia de BPN se encuentra entre 4.6 y 14 % de los nacidos vivos, y para los países desarrollados entre 3 y 7 %. Esto indica que por cada niño de bajo peso que nace en un país desarrollado nacen dos niños con bajo peso en los países en vía de desarrollo (11,12).

En Colombia, el BPN estimado, según la Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDS) realizada por Profamilia en el 2000, que midió el peso al nacer a partir del carné de nacimiento o por recordación de la madre, indicó que el 7 % de los niños (menos de 2500 gramos) padecería este problema; cifra similar a la de 1995 (13-15).

En lo que concierne a la ciudad de Barranquilla, no se obtuvo documentación reciente acerca de la prevalencia y factores de riesgo del BPN.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo transversal con análisis de casos y controles. La población accesible fue constituida por mujeres cuyos partos fueron atendidos en el Hospital Universidad del Norte (HUN). Los criterios de inclusión fueron las mujeres cuyos partos fueron atendidos institucionalmente en el Hospital Universidad del Norte en el periodo junio de 2006 hasta abril de 2007, sin distinción de edad, religión o clase económica. Se excluyó a las madres cuyo hijo falleció en las primeras 24 horas de nacido. La población de estudio quedó constituida finalmente por 30 mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión. La fuente de información fue mixta, y estuvo constituida por las madres, por sus historias clínicas y el estudio anatomopatológico.

Se utilizó un formulario para estudio de factores de riesgo. Los datos obtenidos se procesaron, previa verificación, con objeto de identificar errores, de manera mecánica, empleando el software Excell v 2003. La presentación y el análisis de los resultados se efectuó también mecánicamente mediante Excell v 2003; asimismo, para el análisis se empleó el software Epiinfo, epi6. Para el componente descriptivo, la presentación se efectuó en tablas bivariadas, de conformidad con los objetivos del estudio, y de dos por dos para el análisis de efecto. La información se analizó mediante el empleo de porcentajes, promedio y desviación estándar y las medidas de efecto: *odds ratio* e intervalo de confianza al 95 %, chi-cuadrado y el valor de su probabilidad (p), y se tomó como punto crítico $p < 0.05$.

En lo que se refiere al estudio macro- y microscópico de la placenta, se siguieron los criterios de Bernischke y Driscol (1961). En este sentido, se marcó el centro para localizar el centro vascular, se realizaron 5 cortes de la placa corial, uno del rollo de membranas y otro del cordón umbilical, de un centímetro de diámetro. También se fijaron en formol, se incluyeron en parafina, se cortaron a 5µ y se colorearon con hematoxilina-eosina para estudios morfológicos.

Para estudios de inmunohistoquímica se utilizaron anticuerpos Nova Castra para ICAM-1, VCAM, MΦ marcado peroxidasa (revelado con diaminobencidina). Y en cuanto a la documentación fotográfica, se usó el microscopio ZEISS-AXIOSKOP2PLUS.

RESULTADOS

En la encuesta realizada a las madres sobre los antecedentes patológicos y BPN se encontraron algunos datos importantes respecto a: HTA inducida por el embarazo, hipertensión arterial crónica, infección de las vías urinarias, antecedentes patológicos inespecíficos, rubeola y toxoplasmosis, tal como figura en la tabla 1.

Tabla 1. Bajo peso al nacer asociado a antecedentes patológicos de la madre

Variables	BPN							
Enfermedades Crónicas	SÍ	%	NO	%	OR	IC 95 %	X 2	P
HTA Inducida por el Embarazo								
Sí	12	40	5	18. 52	2.93	0.76-11.87	3,13	0,07
No	18	60	22	81. 48				
Hipertensión Arterial Crónica								
Sí	1	3. 33	0	0	1,931	1,50-2,48	0,91	0,33
No	29	96. 67	27	100				
Diabetes								
Sí	0	0	1	3. 70	0	0,00-15,99	1,11	0,29
No	30	100	26	96. 3				
Infección de Vías Urinarias								
Sí	8	26. 67	5	18. 5	1.60	0,39-6.38	0,53	0,46
No	22	73. 33	22	81. 5				
Antecedente Patológico Inespecífico								
Sí	6	20	5	18. 52	1.1	0,25-4.96	0,2	0,88
No	24	80	22	81. 48				
Enfermedades Infecciosas								
Rubéola								
Sí	1	3. 33	0	0	1,93	1,5-2,48	0,91	0,33
No	29	96. 67	27	100				
Herpes								
Sí	0	0	0	0	No se calcula ninguna medida estadística porque esta es una constante			
No	30	100	27	100				

Continúa...

Toxoplasmosis								
Sí	3	10	1	3. 7	2.89	0.24-77.1	0,86	0,35
No	27	90	26	96. 3				
Varicela								
Sí	0	0	0	0	No se calcula ninguna medida estadística porque esta es una constante			
No	30	100	27	100				
Citomegalovirus								
Sí	0	0	0	0	No se calcula ninguna medida estadística porque esta es una constante			
No	30	100	27	100				

Fuente: datos tabulados por los autores.

Por su parte, la tabla 2 muestra la relación entre el bajo peso al nacer y las principales complicaciones del embarazo.

Tabla 2. Bajo peso al nacer asociado a complicaciones del embarazo

Variables	**BPN**							
Complicaciones	SI		NO		OR	IC 95 %	X 2	P
Ruptura Prematura de Membranas								
Sí	11	36. 67	3	11. 11	4.63	ene-25	5	0,02
No	19	63. 33	24	88. 89				
Oligohidramnios								
Sí	2	6. 67	1	3. 7	1.86	0.12-55.2	0,25	0,61
No	28	93. 33	26	96. 3				
Desproporción Céfalo Pélvica								
Sí	2	6. 67	9	33. 33	0.14	0.02-0.85	6,48	0,01
No	28	93. 33	18	66. 67				
Desprendimiento de Placenta								
Sí	3	10	0	0	2	1,53-2,61	2,85	0,09
No	27	90	27	100				
Amenaza de Parto Pretérmino								
Sí	2	6. 67	0	0	1,96	1,51-2,54	1,86	0,17
No	28	93. 33	27	100				
RCUI								
Sí	10	33. 33	2	7. 4	6.25	1.08-46.9	5,74	0,01
No	20	66. 67	25	92. 6				

Fuente: datos tabulados por los autores.

Estudio macroscópico

Las placentas de forma ovalada conformaron 19 casos, mientras que las redondas sumaron 11. Además, fueron detectados infartos macroscópicos en 6 placentas. Por último, el espesor de las placentas fue de1,5 a 2,3 centímetros y el peso varió entre 240-400 gramos.

Estudio microscópico

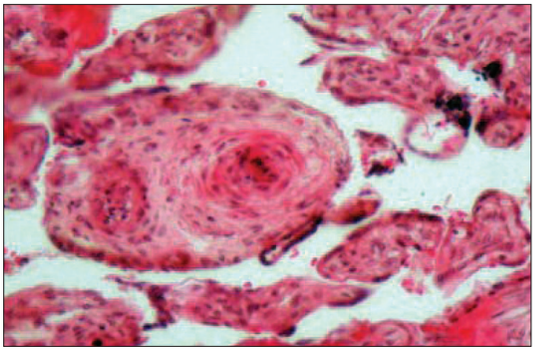
A nivel de las vellosidades tronco y terminales, en 24 placentas se observó disminución de la luz de los vasos, presencia de células xantomatosas y proliferación de la media y de la íntima (figuras 1-2). Y en las vellosidades terminales apareció proliferación de nodos sinciciales y vasculogénisis (figura 3).

En la Inmunohistoquímica se evidenció positividad para ICAM-1 y VCAM en las células del trofoblasto y en el endotelio de los vasos sanguíneos, así como infiltrado de macrófagos (figuras 4-5).

Por último, se observó positividad para macrófago en la vellosidad terminal (figura 6).

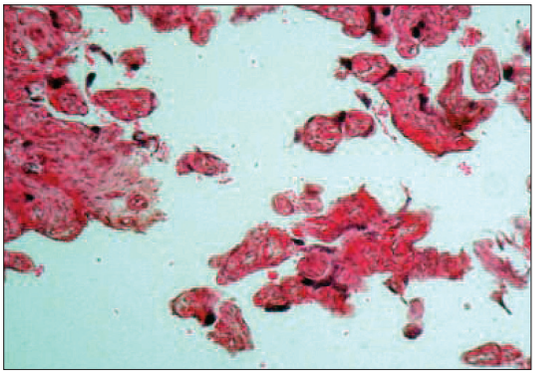
Fuente: imagen propia de los autores.

Figura 1. 100X. Se observan 3 vasos en vellosidad tronco de izquierda a derecha, el primero con luz normal; el segundo con luz disminuida, y el tercero con células xantomatosas e hiperplasia de la íntima



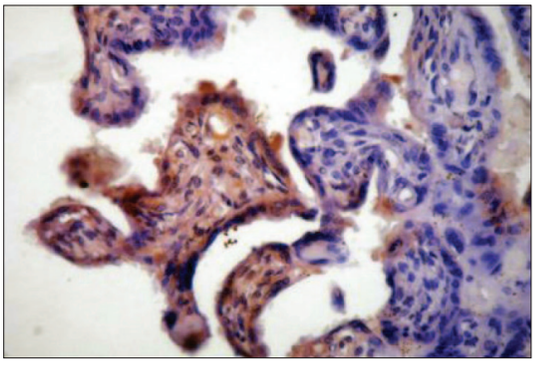
Fuente: imagen propia de los autores.

Figura 2. 400X. Vaso con vellosidad terminal con células xantomatosas y proliferación de la íntima



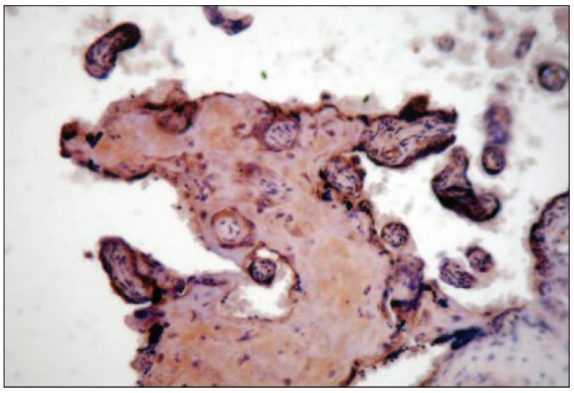
Fuente: imagen propia de los autores.

Figura 3. 1001X. Vellosidades terminales con proliferaciónde nodos sinciciales



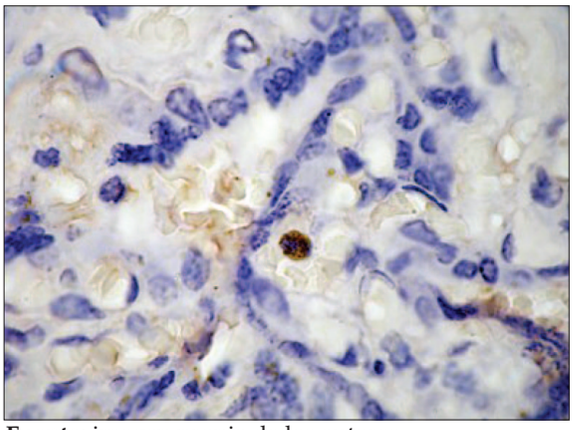
Fuente: imagen propia de los autores.

Figura 4. 400X. Vellosidad terminal con positividad para ICAM (color castaño) en vasos sanguíneos y citoplasma de trofoblasto en infiltrado de macrófagos



Fuente: imagen propia de los autores.

Figura 5. 100X. Vellosidad intemedia con positividad para VCAM (color castaño), vasos sanguíneos y citoplasma trofoblasto



Fuente: imagen propia de los autores.

Figura 6. 400X. Macrófago con vellosidad terminal

DISCUSIÓN

En el estudio de los factores de riesgo (que como se ha dicho fue realizado mediante el uso de una encuesta compuesta por preguntas referidas a los antecedentes patológicos de la madre y BPN) se encontró que la enfermedad hipertensiva específica de la gestación (EHEG) fue la causa con mayor prevalencia, al presentarse en el 40 % de los casos. A esta le siguieron las infecciones urinarias (26,67 %) (tabla 1). Estos datos concuerdan con la literatura, en la que la EHEG es considerada la primera causa de morbimortalidad materno-fetal (15,16,17).

Con respecto a las complicaciones del embarazo asociadas con BPN (tabla 2), se encontró que la patología con mayor incidencia fue la ruptura prematura de membranas, seguida del oligohidramnios, desprendimiento de placenta, amenaza de parto pretérmino y RCIU. Se consideró que la ruptura prematura de membranas es un factor de riesgo con significancia estadística (OR 4,63, IC 95 % 1 - 25, x2 5, p 0,02).

En la macroscópica, el peso y el tamaño de las placentas no presentaron alteración significativas. De igual forma, la relación feto-placentaria se presentó dentro de límites normales, debido a que las placentas de fetos cuyas madres hacen preeclampsia presentan un exceso de proliferación de vellosidades intermedias, como respuesta a una deficiencia en algunas moléculas de adhesión (Raymond, 1995)(18,19).

Los estudios microscópicos muestran macrófagos xantomatosos, proliferación de la intima y de la media, obstrucción parcial de la luz en vellosidades tronco, intermedias y terminales (figuras 1, 2, 3), proliferación de nodos sinciciales, denominado fenómeno de Teny Park (figura 3). Estos hallazgos se han relacionado con la EHEG; aunque también pueden encontrase en otras enfermedades, como el lupus y la enfermedad de anticuerpos antifosfolipidos (20).

La presencia de macrófagos y leucocitos mononucleares en las vellosidades terminales (figura 4) nos informa de una respuesta inflamatoria crónica del feto ante el desafío del medio.

Las moléculas de adhesión ICAM, VCAM, glicoproteínas localizadas en las membranas de las células epiteliales y endoteliales, se caracterizan por presentar un dominio extracelular que les permite establecer relación con las células sanguíneas (leucocitos, eritrocitos, plaquetas) y con otras células del tejido conectivo. Uno transmembranal, que atraviesa la membrana celular; y otro intracitoplasmático, que activa los mecanismos de señales vía proteína G, AMPc, tirosina quinas, que son fundamentales en la respuesta celular ante un desafío (21).

Una de las funciones de la ICAM consiste en mediar la adhesión de los leucocitos a la célula endotelial e iniciar la activación de la respuesta inmune adaptativa. En alguna enfermedades del embarazo, como la preeclampsia, una de las teorías más acertadas en estos momentos relaciona la disfunción endotelial con una respuesta inflamatoria aumentada, lo que conlleva a una sobreexpresión de moléculas de adhesión ICAM-1, VCAM en el suero de mujeres que hacen enfermedad hipertensiva propia de la gestación (21, 22).

En nuestros resultados observamos, por otro lado, positividad para ICAM, VCAM en las células del trofoblasto de las vellosidades intermedias y terminales (figuras 4, 5) con un filtrado de macrófagos y linfocitos en el estroma (figura 4) y VCAM en el endotelio de los vasos sanguíneos fetales. Ello sugiere que estas moléculas tienen un papel fundamental en la respuesta inmune de las pacientes con enfermedad específica de la gestación; lo cual concuerda con los hallazgos de Shin-Young Kim et al. (2004), quienes demostraron una elevación en el suero ICAM, VCAM en mujeres que presentaron preeclampsia moderada y severa (23, 24).

De igual forma, Viel et al. (2010) encontraron una fuerte asociación entre la elevación de ICAM, VCAM en las células T de roedores que tiene predisposición genética a presentar hipertensión y con alta sensibilidad a la sal. Este resulta un dato importante para seguir estudiando en pacientes con preeclampsia, ya que en estos definitivamente la respuesta inmune se encuentra comprometida y las moléculas ICAM, VCAM tienen un papel preponderante en la patogénesis y en la disfunción del endotelio (25).

CONCLUSIONES

En la población estudiada, la Enfermedad hipertensiva específica de la gestación presentó la mayor incidencia, con un 40 % de los casos, lo cual concuerda con la literatura sobre el tema, que la considera como principal causa de morbimortalidad materno-fetal.

Las infecciones urinarias (26,67 %) y otras patologías inespecíficas de la madre (20 %) constituyeron, de manera respectiva, la segunda y la tercera causa de BPN de los casos estudiados.

La expresión positiva de las moléculas de adhesión VCAM, ICAM en el trofoblasto y en el endotelio de los vasos fetales indican que estas se encuentran implicadas en las interacciones de las células del trofoblasto con los leucocitos maternos y, por tanto, son responsables de la disfunción endotelial fundamental en la patogénesis de la preeclampsia.

Los macrófagos y leucocitos mononucleares en las vellosidades terminales nos informan, por último, de una respuesta inmune del feto ante la agresión del medio.

Conflicto de intereses: ninguno.
Financiación: Universidad del Norte.

REFERENCIAS

1. Carrascosa A. Crecimiento intrauterino: factores reguladores. Retraso de crecimiento Intrauterino. Mesa redonda: retraso de crecimiento intrauterino. Hospital infantil Vall D'hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. *Ann Pediatr* 2003; 58 (supl 2): 55-73.
2. Carrascosa A, Ballabriga A. *Crecimiento Intrauterino. Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. 2ª ed. Barcelona: Doyma; 2000. p.131-153.
3. Rodríguez-Guzmán L. et al. Prevalencia de bajo peso al nacer y factores asociados. *Ginecol Obstet* 2005;73:132-140.
4. Diedrich K, Fauser B, Devroey P, Griesinger G. The role of the endometrium and embryo in human implantation. *Human Reproduction Update* 2007; 13 (4): 365-377.
5. Simon C, Dominguez F. Embryonic-endometrial interactions at implantation in humans. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 57(1):28-30.
6. Simón C, Gimeno MJ, Mercader A, O'Connor JE, Remohí J, Polan ML, Pellicer A. Embryonic regulation of integrins b3, a4 and a1 in human endometrial epithelial cells *in vitro*. *J. Clin. Endocrinol. Metabol* 1998; 82: 2607-2616.
7. Bronsen I. The Physiological renponse of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J. of Pathol. and Bact* 1967;93: 569-574.
8. Sheppard B. The ultraestructurw of the arterial supply of human placenta in pregnancy complecated by fetal growth retardation. *Birtish J. of Obst and Gynecol* 1976; 83:948-959.
9. Gutbrod T, Wolke D, Soehne B, Ohrt B, Riegel K. Effects of Gestation and Birth Weight on The Growth and Development of Very Low Birth Weight Small for Gestational Age Infants: a Matched Group Comparison. *Arch Dis. child Fetal Neonatal* 2000; 208-214.
10. Bortman M. Factores de riesgo de bajo peso al nacer. *Rev. Panam Salud Pública* 1998;3:314-325.
11. Pérez-Escamilla R, Pollitt E. Causas y consecuencias del retraso del crecimiento intrauterino en América latina. *Bol Oficina Sanit Panam* 1992;112:473-493.
12. Profamilia. Encuesta Nacional de Demografía y Salud, 2000. Disponible en: www.profamilia.org.co
13. Profamilia. Salud Materno Infantil. Ends 2005. Resumen. Disponible en: http://www.profamilia.org.co/encuestas/01encuestas/pdf_2005/capitulo_%20.pdf.
14. Profamilia. Encuesta Nacional de Demografía y Salud. Salud Materno Infantil. Disponible en: http://www.profamilia.org.co/encuestas/01encuestas/pdf_2005/capituloX .pdf.
15. Bernischke K. Examination of the Placenta. *Obstet And Gynecol* 1961;18: 309-333.
16. Zeemang G, Denkker GA. Phatogenesis of preeclampsia: a hipotesisIn: Sibai 8M(ed). Hypertension in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1961; 34:317-337.
17. Silvera-Arenas LA, Menezes D, Kawa B. Hipertensión y Embarazo: Estudio Vascular Materno-Fetal. *Salud Uninorte, 13* (1):7-11
18. Silvera-Arenas LA, Menezes, D, Mota E, Arana-Pinto A. Lenzi H, Barrios C. Enfermedad Específica Hipertensiva del Embarazo (preeclampsia): estudio de la matriz extracelular (Colágeno I y III, Fibronectina). *Salud Uninorte,* 2001; 15(1): 3-9.
19. Andreoli L, Fredy M, Nalli C, Reggia R, Lojacono A, Mota M, Tincaine A. Pregnancy Implication fpr Systemic Lupus Erythematosus and the Antiphospholipid Syndrome. *J Autoimmun* 2012; 38(2-3):197-208.
20. Jonathan L, Hecht R, Fichorova VF, Tang EM, Alan L. The Relationship Between Neonatal Protein Profiles And Placenta Histologic Characteristics In Extremely Low Gestation Age Newborns. *Pediatric Res* 2011; 69(1): 68-73.
21. Szarca, A, Rigo JJr, Lazar L, Beko G, Molvarec A. Circulating Cytokines, Chemokines and Adhesion Molecules in Normal Pregnancy and Preeclampsia Determined by

Multiplex Suspension Array. *Immunology* 2010; 11: 59.

22. Schonkeren D, Van der Hoorn ML, Khedoe P, Swings G, Els Van B, Claas F, De Heer E, Scherjon S. Differential Distibution and Phenotype of Decidual Macrophages in Preeclamptic Versus Control Pregnancies. *Am. J Patologi* 2011;178:709-717.
23. Viel Emilie C, Lemarié C A, Benkirane K, Paradis P, Schiffrin EL. Immune Regulation and Vascular Immflamation In Genetic Hypertensión. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;298: 938-944.
24. De Ciucies C, Amiri F, Brassard P, Endemann DH, Touyz RM, Schiffrin EL. Reduced Vascular remodeling, endothelial dysfunction, and oxidative stress in resistance arteries of angiotensin II-infused macrophage colony-stimulating factor-deficient mice: evidence for a role in immflamation in angiotensin-induced vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25: 2106-2113.