

ARTÍCULO DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLE

Enzima indolamina-2,3-dioxigenasa 1: implicaciones fisiopatológicas durante la gestación en condiciones de obesidad

Enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase 1: physiopathological implications during gestation in obesity conditions

DAVID MORENO MARTÍNEZ¹, ANDREA CECILIA NIÑO CASTRO²,
MARÍA CAROLINA PUSTOVRH³

¹ Estudiante de Biología, Departamento de Biología, Universidad del Valle (Cali, Colombia). david.moreno@correounivalle.edu.co. ORCID ID: 0000-0002-8921-4413

² Bióloga, MSc. Bioquímica, doctora en Ciencias Naturales. Profesora asistente, Departamento de Biología, Universidad del Valle (Cali, Colombia). andrea.nino@correounivalle.edu.co. ORCID ID: 0000-0002-0895-3637

³ Lic. Ciencias Biológicas, doctora en Ciencias. Profesora asociada, Departamento de Morfología, Universidad del Valle (Cali, Colombia). maria.pustovrh@correounivalle.edu.co. ORCID ID: 0000-0002-2909-1941

Correspondencia: David Moreno Martínez. Departamento de Biología, Universidad del Valle (Cali, Colombia). Universidad del Valle, sede San Fernando. 760043, Calle 4B n° 36-00, Edificio 116. Tel: 3212100, ext. 7745. Código postal: david.moreno@correounivalle.edu.co.

■ RESUMEN

En las gestantes obesas se han observado complicaciones, incluyendo prevalencia de abortos espontáneos y preeclampsia. Se ha propuesto que en parte estas complicaciones podrían explicarse por el ambiente inflamatorio que predomina en la obesidad. La enzima indolamina-2,3-dioxigenasa 1 (IDO1) es inducida por la citoquina pro-inflamatoria IFN- γ , por lo que se ha sugerido un incremento en su expresión en pacientes obesos. IDO1 desempeña funciones claves durante el embarazo, entre las que se encuentra el establecimiento de la tolerancia materno-fetal, la placentación y la regulación del flujo sanguíneo en la placenta. Hasta el momento los estudios que evalúan la expresión de IDO1 en la gestación en condiciones de obesidad son escasos. Por lo tanto, en esta revisión se propuso explorar las implicaciones derivadas de la alteración en la expresión de esta enzima en gestantes obesas. Según la evidencia disponible en la literatura, es posible que en gestantes obesas se presente un aumento en la expresión y la actividad de IDO1. Estas modificaciones podrían tener efectos deletéreos sobre la gestación y estar relacionada con las complicaciones que se observan en gestantes obesas.

Palabras clave: obesidad, gestación, indoleamina-2,3-dioxigenasa 1, complicaciones gestacionales.

■ ABSTRACT

Women who have an obese body mass index are more likely to experience pregnancy complications, including spontaneous abortion and preeclampsia. It has been suggested that these complications are at least in part related to the pro-inflammatory environment that predominates in obesity. Indoleamine-2,3-dioxygenase 1 is an enzyme induced downstream IFN- γ signalling, hence it has been suggested that it increases its expression and activity in obese patients. IDO1 exerts multiple functions in pregnancy, including its contribution to materno-fetal tolerance, placentation and regulation of placental blood flow. The evidence about IDO1 in pregnant obese women is scarce. Therefore, herein the implications of an overexpression of IDO1 in pregnant obese patients were explored. The evidence available at the moment suggests that it is possible that IDO1 increases its expression and activity in pregnant obese women contributing to the complications observed on these patients.

Keywords: obesity, gestation, indoleamine-2,3-dioxygenase 1, pregnancy complications.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad en la que los individuos alcanzan un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30 kg/m^2 , debido a una acumulación excesiva de tejido adiposo. En las últimas cuatro décadas, la obesidad ha triplicado su incidencia, al punto que para 2016 el 13 % de la población mundial adulta padecía esta enfermedad (1). La obesidad se encuentra asociada a múltiples desórdenes metabólicos, los cuales han sido identificados como precursores de enfermedades crónicas, cardiovasculares, distintos tipos de cáncer, entre otras (2-7). Se ha propuesto que un vínculo importante entre la obesidad y sus comorbilidades es la alteración en el funcionamiento del sistema inmune. Dicha desregulación lleva al establecimiento de un ambiente inflamatorio crónico de bajo grado denominado “metainflamación” (8-10). En esta condición se evidencia la presencia aumentada de macrófagos clásicamente activados (M1), mayor conteo de neutrófilos y de linfocitos polarizados hacia un fenotipo T_H1 (11-15)CD14(dim. Estas alteraciones a nivel del sistema inmune se reflejan en un incremento en los niveles de mediadores inflamatorios, entre los que se incluyen las citoquinas IL-6, TNF- α , IFN- γ , y las proteínas de la fase aguda (14-20).

La obesidad tiene una prevalencia más alta en mujeres que en hombres, por lo que se estima que entre el 18 y el 30 % de las mujeres en edad reproductiva iniciarán la gestación en condiciones de obesidad (21-23). En este sentido, la metainflamación asociada a la obesidad puede generar complicaciones durante la gestación, por lo tanto, para que la gestación sea exitosa, el sistema inmune debe atravesar tres estados inmunológicos diferentes y fluidos: (I) Inicialmente se promueve la inflamación que permite la remodelación de los tejidos maternos durante la implantación (24-26). (II) Con el establecimiento de la placenta se promueve la tolerancia inmunológica que evita el rechazo fetal y posibilita el crecimiento y desarrollo del feto (26-29). (III) Hacia el final del embarazo se promueve nuevamente la inflamación, que inicia procesos que estimulan la contracción del útero, la expulsión del neonato y rechazo de la placenta (26,30,31). En esta línea de ideas, se ha reportado que el desbalance inmunológico presente en mujeres obesas puede estar relacionado con las complicaciones del embarazo que se observan en estas pacientes, tales como mayor prevalencia de abortos espontáneos y preeclampsia (25,32-34).

Desde el punto de vista inmunológico se ha propuesto que la enzima indolamina -2,3-dioxigenasa 1 (IDO1) cumple dos funciones claves para el éxito del embarazo. Por una parte, participa en el establecimiento de la tolerancia materna frente al feto (35-39), mientras que confiere protección

al feto frente a infecciones debido a la actividad antimicrobiana y antiparasitaria de los productos derivados de su actividad catalítica (40,41). Además, IDO1 tiene un papel importante en la regulación del flujo sanguíneo en la placenta y la deciduización, por sus efectos sobre las células del estroma endometrial (37,39). IDO1 es inducida por la señal de IFN- γ , lo cual sugiere que su expresión podría encontrarse alterada en gestantes obesas, contribuyendo a las complicaciones que se observan en estas pacientes. No obstante, hasta el momento se han realizado un número limitado de estudios en los que se evalúa la expresión de IDO1 en gestantes obesas.

Teniendo en cuenta que en mujeres obesas se han reportado complicaciones durante la gestación debido a la desregulación del sistema inmune y que se ha sugerido que IDO1 desempeña un papel clave para el éxito del embarazo, este artículo se propone presentar el estado actual de la investigación en torno al papel que desempeña IDO1 durante la gestación, así como presentar las alteraciones en la expresión de IDO1 que se evidencian en condiciones de obesidad; para finalmente explorar las implicaciones que podría tener la alteración en la expresión de esta enzima en gestantes obesas. Para cumplir con este propósito se revisará el papel que desempeña la enzima IDO1 durante el embarazo en condiciones fisiológicas. A continuación se presentarán las alteraciones en la expresión y función de IDO1 en condiciones de obesidad. Finalmente, se explorarán las posibles alteraciones que presentan la expresión y la función de IDO1 durante el embarazo en gestantes obesas y sus posibles implicaciones sobre el establecimiento de un embarazo saludable.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en los buscadores y bases de datos Embase, Google Scholar, ScienceDirect y PubMed, utilizando el comando de búsqueda (“obesity” OR “overweight” OR “adiposity”) AND (“IDO” OR “indoleamine-2,3-dioxygenase” OR indoleamine 2,3 dioxygenase”) AND (“pregnancy” OR “gestation”) AND “placenta”. Se incluyeron 52 artículos publicados entre 1998-2018 que tuvieran como tema principal los términos empleados en la búsqueda, y se excluyeron los relacionados con farmacología, cáncer y trastornos del estado de ánimo.

RESULTADOS

Función de IDO1 durante el embarazo

IDO1 es una enzima citosólica inducida por la citoquina proinflamatoria IFN- γ . Esta enzima cataliza la conversión del L- triptófano (Trp) en L- kinurenina. Esta reacción constituye el paso limitante en el catabolismo de este aminoácido, por la ruta de las kinureninas (42-45)3-dioxygenase (IDO. IDO1 ejerce sus funciones en el establecimiento de la tolerancia inmunológica y la lucha contra infecciones mediante dos mecanismos principales: (I) el consumo del triptófano libre, que limita la proliferación tanto de patógenos como células del sistema inmune y promueve la diferenciación de células T activadas hacia un fenotipo regulatorio (46,47); (II) las kinureninas, inducen apoptosis en diferentes tipos celulares, como células T, células B, macrófagos y células NK (48-50)3-dioxygenase (IDO. Desregulaciones en el nivel y el patrón de expresión de IDO1 durante la gestación han sido asociados con aborto espontáneo recurrente y preeclampsia (51-53).

La evidencia sobre el papel de IDO1 en el embarazo data de 1991, cuando se describió que la actividad de esta enzima era menor en las placentas provenientes de embarazos en los que el feto presentaba restricción de crecimiento intrauterino (IUGR) comparada con embarazos saludables (54). Posteriormente, se encontró que en humanos la razón Kinurenina/Triptófano (Kin/Trp) aumenta progresivamente durante el embarazo, indicando con este cambio que en condiciones fisiológicas la actividad enzimática de IDO1 incrementa a medida que el embarazo progresa (55). La primera evidencia directa del papel funcional de IDO durante la gestación se obtuvo al observar que ratones hembra tratados con el inhibidor de IDO1, 1-metil-triptófano (1MT) presentaban una cantidad promedio de embriones significativamente menor a la observada en hembras control no tratadas. Además, en las hembras tratadas con 1MT se observó que en estados tempranos de la preñez había una infiltración de células mononucleares, acompañada de la presencia de necrosis en los tejidos circundantes al embrión. Finalmente, en estas hembras la gestación terminaba por un deterioro paulatino del embrión causado posiblemente por la inflamación. Posteriormente, en ratones RAG-1^{-/-} carentes de linfocitos se probó que la pérdida fetal observada en las hembras tratadas con 1MT era mediada por el ataque de células T hacia el concepto (36).

Esta evidencia inicial obtuvo soporte al observarse que en condiciones fisiológicas el catabolismo del Trp mediado por IDO1 impedía la deposición de C3b sobre el embrión, y con ello se evitaba el rechazo mediado por células T (56).

Estudios recientes han reportado que ratones gestantes *knockout* para el gen de IDO1 presentan preeclampsia, proteinuria, disfunciones renales, disfunción aórtica endotelial y IUGR; sin embargo, llevan la preñez a término y no se observan diferencias en la fecundidad o pesos placentarios, comparados con los controles (51). En esta línea de ideas, se ha reportado que solo en 30 % de las deciduas provenientes de mujeres con aborto espontáneo recurrente muestran una reducción significativa en la expresión de IDO1 (57)3-dioxygenase (IDO). Teniendo en cuenta esta evidencia, podría pensarse que, si bien IDO1 es importante para el establecimiento de la tolerancia materno fetal, la gestación es un proceso complejo cuyo éxito podría depender más del contexto inmunológico que de la expresión y actividad de una única molécula.

Además de su papel en el establecimiento de la tolerancia inmunológica durante el embarazo, en placentas de ratón se ha encontrado evidencia que muestra la inducción de la expresión de IDO1 en casos de infección con *Listeria monocytogenes* y *Toxoplasma gondii*, sugiriendo que esta enzima podría desempeñar un papel en la respuesta frente a estas infecciones (40,58)3-dioxygenase (IDO). Así mismo, la expresión de IDO1 también se ha relacionado con el mantenimiento del tono vascular de la placenta, en tanto que la reducción en su expresión se asocia con preeclampsia y IUGR (37,59,60).

Si bien se tiene conocimiento sobre la importancia que la expresión de IDO1 en placenta tiene para el éxito del embarazo, aún no existe un consenso sobre su localización precisa en la placenta. En humanos se ha reportado que IDO1 incrementa su expresión en la placenta conforme avanza la gestación (61-63), y se ha demostrado la presencia de IDO1 en el endotelio, tanto de las vellosidades coriónicas como de la decidua (62-66). Similar a las observaciones realizadas en humanos, en biomodelos murinos se tiene evidencia de que IDO1 se expresa tanto en la porción materna como en el trofoblasto, el tejido fetal que está en mayor contacto con los tejidos maternos. No obstante, en contraste con las observaciones en humanos, la expresión de IDO1, al parecer, empieza a disminuir después de completar la placentación (67,68); aunque se encuentra por lo menos un reporte que documenta la expresión de IDO1 en placenta tardía en ratones (69) (tabla 1).

Tabla 1. Resumen de la literatura seleccionada sobre la localización deIDO en la placenta

Especie	Expresión en porción fetal de la placenta	Expresión en porción materna de la placenta	Referencias
<i>Homo sapiens</i>	Sinciotrofoblasto	Sin expresión detectada	Kamimura et al., 1991
<i>Homo sapiens</i>	Endotelio	Inconsistente en decidua	Santoso et al., 2002,
<i>Homo sapiens</i>	Endotelio, estroma y sinciotrofoblasto (esporádico)	Epitelio glandular de la decidua, endotelio de arterias espirales y capilares	Sedlmayr et al., 2002
<i>Homo sapiens</i>	Endotelio, trofoblasto extraveloso, citotrofoblasto, sinciotrofoblasto,	Endotelio, músculo liso de las arterias espirales, epitelio glandular de la decidua	Hönig et al., 2004
<i>Homo sapiens</i>	Endotelio, sinciotrofoblasto, trofoblasto extraveloso, estroma (esporádico)	Epitelio glandular y estroma de la decidua	Kudo et al., 2004
<i>Homo sapiens</i>	Endotelio, sinciotrofoblasto, estroma (esporádica)	Epitelio glandular y luminal de la decidua, estroma	Ligam et al., 2005
<i>Homo sapiens</i>	Endotelio	Endotelio (principalmente de arterias), epitelio glandular	Blaschitz et al., 2011
<i>Mus musculus</i>	Células trofoblásticas gigantes	Sin expresión reportada	Baban et al., 2004
<i>Mus musculus</i>	Células trofoblásticas gigantes, trofoblasto de la zona de unión y del laberinto	Epitelio glandular y luminal de la decidua	Shayda et al., 2009

En conjunto, la evidencia sugiere que la expresión deIDO1 en la placenta es necesaria para la progresión de una gestación saludable. Además, puede considerarse que la expresión deIDO1 es un proceso dinámico tanto en placentas humanas como murinas.

IDO1 en obesidad

La transcripción de IDO1 es estimulada en respuesta a IFN- γ (45). Por tanto, es de esperarse que en la obesidad, la metainflamación lleve a un incremento en la expresión de IDO1 asociada al aumento en los niveles de IFN- γ que se presentan en esta patología. Se ha reportado que en pacientes obesos se presentan mayores niveles de la razón Kin/Trp consistentes con un incremento en la actividad de IDO1 (70-75). Estos estudios son congruentes con evidencia que muestra una disminución de Trp en el suero de estos pacientes. Además, los estudios indican que la alteración en la expresión de IDO1 asociada a la obesidad permanece aún después que los pacientes reducen su masa corporal, pues en pacientes sometidos a cirugía bariátrica se mantienen aumentados los niveles de la razón Kin/Trp, incluso después de dos años de haber reducido su IMC entre 45 y 37 Kg/m² (70,71). No obstante, esta evidencia contrasta con los resultados generados en biomodelos murinos con obesidad genética que carecen del gen que codifica para la leptina, en los que no se encontró expresión detectable de IDO1 en el tejido adiposo a pesar de que estos presentaban características inflamatorias y de resistencia a la insulina similares a las observadas en pacientes obesos (76).

Además de estas diferencias entre especies se ha encontrado que la expresión de IDO1 en pacientes obesos podría variar con la edad, pues en adultos se evidencia una razón Kin /Trp aumentada, mientras que pacientes con un rango de edad por debajo de los 18 años no se observa una alteración de esta proporción (73). Esta evidencia es consistente con los niveles bajos de kinurenina que se han observado en pacientes obesos en edad juvenil. Los autores sugieren que esta diferencia puede obedecer a que en pacientes obesos en edad juvenil priman respuestas de tipo T_H2 que posteriormente se modifican para dar paso a las respuestas inflamatorias tipo T_H1 en las que IFN- γ juega un papel clave (73). De igual manera, otro factor que puede influir en la expresión de IDO1 es el tejido en el cual se evalúa su expresión. En este sentido, a pesar de que in vitro se ha establecido que preadipocitos y adipocitos responden a IFN- γ incrementando la expresión de IDO1 en condiciones inflamatorias, in vivo se ha observado que las mujeres obesas muestran una mayor expresión de IDO1 en la grasa omental que en la grasa subcutánea en comparación con las mujeres control con un peso normal (72).

A pesar de que se ha encontrado que en humanos obesos la expresión de IDO1 puede verse incrementada, aún no se tiene del todo claro el papel que esta molécula desempeña en esta patología. Por una

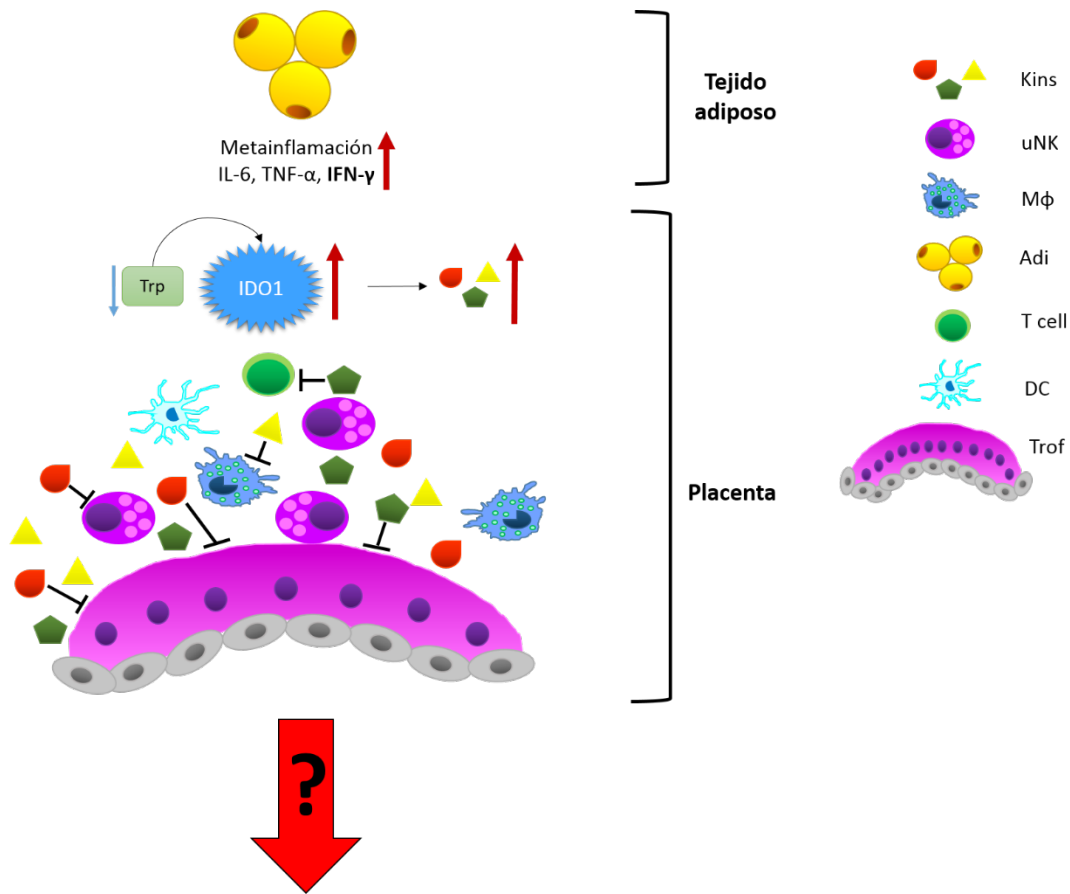
parte, se ha propuesto que el incremento de los niveles de expresión de IDO1 en la obesidad podría surgir como un mecanismo de compensación que permitiría atenuar los efectos de la inflamación asociados a la obesidad. Por otra parte, se ha sugerido que, por el contrario, en vez de atenuar los efectos de la inflamación causada por la obesidad, IDO1 podría jugar un papel importante como precursor en la ganancia de peso. En este sentido se ha mostrado que ratones suplementados con inhibidores para IDO1 presentan una ganancia de peso menor cuando se les suministra una dieta alta en grasas y carbohidratos. De manera similar, ratones IDO1^{-/-} sometidos a una dieta alta en grasas muestran una ganancia de peso menor en comparación con los animales del genotipo silvestre. Como explicación a este fenómeno se ha propuesto que las lipoproteínas de baja densidad oxidadas activan los receptores TLR2/4, llevando a un incremento en la expresión de IDO1 que resultaría en la activación del receptor de aril hidrocarburos (AHR) vía kinurenina, promoviendo de esta manera la obesidad y la ganancia de peso por mecanismos desconocidos (77).

En conjunto, esta evidencia sugiere que, aunque es tentadora la idea de considerar la expresión de IDO1 como un elemento característico en la obesidad, factores como la edad, la especie y el tejido en el que se está estudiando influyen en la expresión de esta molécula. Si la alteración en la expresión de IDO1 en pacientes obesos es un mecanismo de compensación para atenuar los efectos de la inflamación o un elemento inicial que promueve la ganancia de peso, es una pregunta que requiere más investigación.

La expresión de IDO1 en gestantes obesas

En mujeres obesas se ha observado prevalencia de complicaciones del embarazo como preeclampsia, aborto espontáneo recurrente, IUGR, entre otras (78-80)10% of body mass or 10-20 pounds. Si bien lo más probable es que estas complicaciones tengan su origen en diversos factores, es posible pensar que dado el importante papel que IDO1 ejerce en los procesos de placentación y en el establecimiento de la tolerancia materno-fetal, esta enzima puede estar implicada en las complicaciones observadas en gestantes obesas. Hasta el momento los estudios que evalúan la expresión de IDO1 en la gestación en condiciones de obesidad son escasos. No obstante, en mujeres obesas que se encuentran en la vigésima semana de gestación se presenta una razón Kin/Trp aumentada en comparación con sus contrapartes normopeso, sugiriendo que IDO1 está sobreexpresada en estas pacientes (81).

Durante el embarazo, el órgano más importante en la regulación de las interacciones madre-feto es la placenta (82-84). Así mismo, la placenta es el órgano con la mayor expresión de IDO1 (61). En condiciones de obesidad se ha reportado que en la placenta se genera un ambiente lipotóxico, mayor proporción de mediadores inflamatorios y activación de rutas inflamatorias (85-87). Por tanto, es posible que en gestantes obesas IDO1 se encuentre sobreexpresada en la placenta. En este sentido, un incremento en la expresión de IDO1 puede llevar a un incremento en las concentraciones de kinureninas que puede causar un efecto citotóxico en distintos tipos celulares (48,49,88,89). En ratones alimentados con una dieta alta en Trp se observaron alteraciones en la morfología placentaria, que fueron atribuidas en parte a la acumulación de kinureninas (90,91). Es posible que esta acumulación de metabolitos afecte el desarrollo y proliferación tanto del trofoblasto que migra e invade la decidua como de los leucocitos presentes en esta. Los cuales son importantes en la degradación de la matriz extracelular que permite la invasión trofoblástica, la remodelación de los vasos sanguíneos maternos y el establecimiento de la tolerancia materno-fetal (92-94) uterine natural killer (NK). También es posible que la degradación excesiva de Trp en la placenta genere una reducción en el Trp que se dispone para la generación de otras moléculas importantes como la serotonina, que se ha demostrado es muy importante en el proceso de desarrollo embrionario (95). Finalmente, lo anterior podría derivar en pérdidas tempranas del embarazo, o en complicaciones como la preeclampsia, debido a una pobre remodelación de las arterias espirales, condiciones que se han observado en gestantes obesas (figura 1).



Pérdida temprana del embarazo Preeclampsia

Fuente: autores.

Figura 1. Un exceso de mediadores inflamatorios provenientes del tejido adiposo puede generar una sobreexpresión de IDO1. El aumento en la expresión se puede traducir en un aumento de la actividad de la enzima, y por lo tanto una reducción del triptófano disponible y un aumento de kinureninas con efectos citotóxicos. Estas kinureninas impactan de manera negativa a los leucocitos y células trofoblásticas, entorpeciendo los procesos de migración y remodelación tisular necesarios para una adecuada placentación. Trp: triptófano, Kins: kinureninas, uNK: células natural killer uterinas, M ϕ : macrófagos deciduales, Adi: tejido adiposo, T cell: linfocitos T, DC: células dendríticas deciduales, Trof: sincitiotrofoblasto y citotrofoblasto de las vellosidades placentarias.

CONCLUSIONES

Según la evidencia revisada, puede afirmarse que en humanos adultos que padecen obesidad, IDO1 incrementa su nivel de expresión y actividad. Aunque la función de este incremento en la obesidad aún no ha sido establecida, debido al papel clave que se le ha atribuido a IDO1 en el establecimiento de un embarazo saludable, es posible que esta alteración pueda tener un efecto deletéreo sobre el desarrollo del embarazo en gestantes obesas. Por tanto, se hace necesario ampliar la investigación en torno al papel de IDO1 en el embarazo en condiciones de obesidad para determinar si los cambios en su expresión son responsables, al menos en parte, de las complicaciones en el embarazo observadas en gestantes obesas.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Colciencias por el financiamiento del proyecto “Hormonas tiroideas en la gestante obesa y su uso como biomarcadores de salud materno fetal”, número 753-2017.

Conflicto de intereses: Los autores no declaran ningún tipo de conflicto de interés.

Financiación: Proyecto “Hormonas tiroideas en la gestante obesa y su uso como biomarcadores de salud materno fetal”, número 753-2017, Convocatoria 777 para proyectos de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud, 2017.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. WHO | Obesity and overweight [Internet]. WHO. World Health Organization; 2018. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
2. Byers T. Overweight and Mortality among Baby Boomers--Now We're Getting Personal. *N Engl J Med.* 2006;355(8):758-60. Available at: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=psyh&AN=2006-11226-003&site=ehost-live&custid=s4121186>
3. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R et al. Overweight, Obesity, and Mortality in a Large Prospective Cohort of Persons 50 to 71 Years Old. *N Engl J Med.* Aug 2006;355(8):763-78. Available at: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa055643>
4. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG et al. Obesity and the Risk of Heart Failure. *N Engl J Med.* Aug 2002;347(5):305-13. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa020245>

5. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med*. Apr 2003;348(17):1625–38. Available at: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa021423>
6. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*. 1995;122(7):481-6.
7. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, Fat Distribution, and Weight Gain as Risk Factors for Clinical Diabetes in Men. *Diabetes Care*. Sep 1994;17(9):961–9. Available at: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.17.9.961>
8. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017;542(7640):177–85. Available at: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature21363>
9. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory Mechanisms in Obesity. *Annu Rev Immunol*. Apr 2011;29(1):415-45. Available at: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-immunol-031210-101322>
10. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* (87-91). 1993;259(5091):87–91. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7678183>
11. Poitou C, Dalmás E, Renovato M, Benhamo V, Hajduch F, Abdennour M, et al. CD14^{dim}CD16⁺ and CD14⁺CD16⁺ monocytes in obesity and during weight loss: Relationships with fat mass and subclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(10):2322-30.
12. Retnakaran R, Hanley AJG, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3507–12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915627>
13. Popa C, Netea MG, van Riel PLCM, van der Meer JWM, Stalenhoef AFH. The role of TNF- α in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J Lipid Res*. 2007;48(4):751–62. Available at: <http://www.jlr.org/lookup/doi/10.1194/jlr.R600021-JLR200>
14. Lasselin J, Magne E, Beau C, Ledaguenel P, Dexpert S, Aubert A et al. Adipose inflammation in obesity: Relationship with circulating levels of inflammatory markers and association with surgery-induced weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):53-61.

15. Nieman DC, Henson D a, Nehlsen-Cannarella SL, Ekkens M, Utter a C, Butterworth DE et al. Influence of obesity on immune function. *Journal of the American Dietetic Association*. 1999;99:294-9.
16. Martí A, Marcos A, Martínez J a. Obesity and immune function relationships. *Obes Rev An Off J Int Assoc Study Obes*. 2001;2:131-40.
17. Sell H, Habich C, Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(12):709-16. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2012.114>
18. Milner JJ, Beck M a. The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(02):298-306.
19. Wagner NM, Brandhorst G, Czepluch F, Lankeit M, Eberle C, Herzberg S et al. Circulating regulatory T cells are reduced in obesity and may identify subjects at increased metabolic and cardiovascular risk. *Obesity*. 2013;21(3):461-8.
20. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*. 2001;17(11-12):953-66.
21. Zera C, McGirr S, Oken E. Screening for obesity in reproductive-aged women. *Prev Chronic Dis*. Nov 2011;8(6):A125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22005618>
22. Mayorga ME, Reifsnider OS, Yi Z, Hunt KJ. Trends in BMI and obesity in U.S. women of childbearing age during the period of 1980-2010. *Heal Syst [Internet]*. 2015 Nov 19;4(3):176-86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1057/hs.2014.29>
23. Hillemeier MM, Weisman CS, Chuang C, Downs DS, McCall-Hosenfeld J, Camacho F. Transition to Overweight or Obesity Among Women of Reproductive Age. *J Women's Heal*. May 2011;20(5):703-10. Available at: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/jwh.2010.2397>
24. Redman CWG, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(2 I):499-506.
25. Walsh SW. Obesity: a risk factor for preeclampsia. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18(10):365-70.
26. Mor G, Cardenas I. The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):425-33.
27. La Rocca C, Carbone F, Longobardi S, Matarese G. The immunology of pregnancy: Regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunol Lett*. 2014;162(1):41-8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2014.06.013>

28. Robertson SA, Moldenhauer LM. Immunological determinants of implantation success. *Int J Dev Biol.* 2014;58(2-4):205-17.
29. Graham C, Chooniedass R, Stefura WP, Becker AB, Sears MR, Turvey SE et al. In vivo immune signatures of healthy human pregnancy: Inherently inflammatory or anti-inflammatory? *PLoS One.* 2017;12(6). [debe agregarse las páginas]
30. Romero R, Espinoza J, Kusanovic J, Gotsch F, Hassan S, Erez O et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2006 Dec;113(SUPPL. 3):17-42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471-0528.2006.01120.x>
31. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(5):317-26.
32. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obes Res.* 2002;10(6):551-4.
33. Boots CE, Stephenson MD. Does obesity increase the rate of miscarriage in spontaneous conception: A systematic review. *Fertil Steril.* 2011;96(3 SUPPL. 1):507-13.
34. Pandey MK, Rani R, Agrawal S. An update in recurrent spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;272(2):95-108.
35. Mellor AL, Chandler P, Lee GK, Johnson T, Keskin DB, Lee J et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase, immunosuppression and pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2002;57(12):143-50.
36. Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, Marshall B et al. Prevention of Allogeneic Fetal Rejection by Tryptophan Catabolism. *Science (80-)* [Internet]. 1998 Aug 21;281(5380):1191-3. Available at: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.281.5380.1191>
37. Zardoya-Laguardia P, Blaschitz A, Hirschmugl B, Lang I, Herzog SA, Nikitina L et al. Endothelial indoleamine 2,3-dioxygenase-1 regulates the placental vascular tone and is deficient in intrauterine growth restriction and pre-eclampsia. *Sci Rep.* Dec 2018 3;8(1):5488. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-23896-0>
38. Entrican G, Wattedgedera S, Rocchi M, Wheelhouse N. Pregnancy, indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) and chlamydial abortion: An unresolved paradox. *Vet Microbiol.* 2009;135(1-2):98-102.
39. Mei J, Jin L-P, Ding D, Li M-Q, Li D-J, Zhu X-Y. Inhibition of IDO1 suppresses cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 expression and decreases proliferation, adhesion and invasion of endo-

- metrial stromal cells. *Mol Hum Reprod*. Oct 2012 1;18(10):467–76. Available at: <https://academic.oup.com/molehr/article-lookup/doi/10.1093/molehr/gas021>
40. Mackler a. M, Barber EM, Takikawa O, Pollard JW. Indoleamine 2,3-Dioxygenase Is Regulated by IFN- in the Mouse Placenta During *Listeria monocytogenes* Infection. *J Immunol*. 2003;170(2):823–30. Available at: <http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.170.2.823>
 41. Ander SE, Rudzki EN, Arora N, Sadovsky Y, Coyne CB, Boyle JP. Human placental syncytiotrophoblasts restrict toxoplasma gondii attachment and replication and respond to infection by producing immunomodulatory chemokines. *MBio*. 2018;9(1):1-14.
 42. Sugimoto H, Oda S, Otsuki T, Hino T, Yoshida T, Shiro Y. Crystal structure of human indoleamine 2,3-dioxygenase: catalytic mechanism of O₂ incorporation by a heme-containing dioxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(8):2611–6. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1413787&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 43. Hayaishi Osamu, Yamamoto Shozo. Tryptophan Pyrrolase of Rabbit Intestine. *J Biol Chem*. 1967;242(22):5260-5266. Available at: <http://www.jbc.org/content/242/22/5260.abstract>
 44. Raven EL. A short history of heme dioxygenases: rise, fall and rise again. *J Biol Inorg Chem*. 2017;22(2-3):175-83.
 45. Mellor AL, Lemos H, Huang L. Indoleamine 2,3-Dioxygenase and tolerance: Where Are We Now? *Front Immunol*. 2017;8(OCT):1-6. [¿Está bien así lo resaltado]
 46. Munn DH, Sharma MD, Baban B, Harding HP, Zhang Y, Ron D et al. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase. *Immunity*. 2005;22(5):633-42.
 47. Fallarino F, Grohmann U, You S, McGrath BC, Cavener DR, Vacca C et al. The Combined Effects of Tryptophan Starvation and Tryptophan Catabolites Down-Regulate T Cell Receptor -Chain and Induce a Regulatory Phenotype in Naive T Cells. *J Immunol*. 2006;176(11):6752–61. Available at: <http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.176.11.6752>
 48. Fallarino F, Grohmann U, Vacca C, Bianchi R, Orabona C, Spreca A et al. T cell apoptosis by tryptophan catabolism. *Cell Death Differ*. 2002;9(10):1069-77.
 49. Mándi Y, Vécsei L. The kynurenine system and immunoregulation. Vol., *Journal of Neural Transmission*. 2012;119:197-209.

50. Terness P, Bauer TM, Röse L, Dufter C, Watzlik A, Simon H et al. Inhibition of Allogeneic T Cell Proliferation by Indoleamine 2,3-Dioxygenase-expressing Dendritic Cells. *J Exp Med*. 2002;196(4):447–57. Available at: <http://www.jem.org/lookup/doi/10.1084/jem.20020052>
51. Santillan MK, Pelham CJ, Ketsawatsomkron P, Santillan DA, Davis DR, Devor EJ et al. Pregnant mice lacking indoleamine 2,3-dioxygenase exhibit preeclampsia phenotypes. *Physiol Rep*. 2015;3(1):1-9.
52. Ban Y, Chang Y, Dong B, Kong B, Qu X. Indoleamine 2,3-dioxygenase levels at the normal and recurrent spontaneous abortion fetal-maternal interface. *J Int Med Res*. 2013;41(4):1135-49.
53. Zong S, Li C, Luo C, Zhao X, Liu C, Wang K, et al. Dysregulated expression of IDO may cause unexplained recurrent spontaneous abortion through suppression of trophoblast cell proliferation and migration. *Sci Rep*. 2016 Apr 27;6(1):19916. Available at: <http://www.nature.com/articles/srep19916>
54. Kamimura S, Eguchi K, Yonezawa M, Sekiba K. Localization and developmental change of indoleamine 2,3-dioxygenase activity in the human placenta. *Acta Med Okayama*. 1991;45(3):135-9. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Retrieve&list_uids=1716396&dopt=abstractplus
55. Schröcksnadel H, Baier-Bitterlich G, Dapunt O, Wachter H, Fuchs D. Decreased plasma tryptophan in pregnancy. *Obstet Gynaecol*. 1996;88(1):47-50.
56. Mellor AL, Sivakumar J, Chandler P, Smith K, Molina H, Mao D et al. Prevention of T cell-driven complement activation and inflammation by tryptophan catabolism during pregnancy. *Nat Immunol*. 2001;2(1):64-8.
57. Clark DA, Blois S, Kandil J, Handjiski B, Manuel J, Arck PC. Reduced uterine indoleamine 2,3-dioxygenase versus increased Th1/Th2 cytokine ratios as a basis for occult and clinical pregnancy failure in mice and humans. *Am J Reprod Immunol*. 2005;54(4):203-16.
58. Pfaff AW, Mousli M, Sénégas A, Marcellin L, Takikawa O, Klein JP et al. Impact of foetus and mother on IFN- γ -induced indoleamine 2,3-dioxygenase and inducible nitric oxide synthase expression in murine placenta following *Toxoplasma gondii* infection. *Int J Parasitol*. 2008;38(2):249-58.
59. El-karn MFM, Sayyed HG, Mohammed SA, Abdulrab NMA. Contribution of indoleamine 2, 3-dioxygenase in preeclampsia. *Al-Azhar Assiut Med J*. 2016;14(4):190–5. Available at: <http://www.azmj.eg.net/article.asp?issn=1687-1693;year=2016;volume=14;issue=4;spage=190;epage=195;aulast=El-Karn>

60. Iwahashi N, Yamamoto M, Nanjo S, Toujima S, Minami S, Ino K. Downregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase expression in the villous stromal endothelial cells of placentas with preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2017;119:5–60. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2017.01.003>
61. Yamazaki F, Kuroiwa T, Takikawa O, Kido R. Human indolylamine 2,3-dioxygenase. Its tissue distribution, and characterization of the placental enzyme. *Biochem J*. 1985;230(3):635–8. Available at: <http://biochemj.org/lookup/doi/10.1042/bj2300635>
62. Blaschitz A, Gauster M, Fuchs D, Lang I, Maschke P, Ulrich D et al. Vascular Endothelial Expression of Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 Forms a Positive Gradient towards the Feto-Maternal Interface. Chatehoud L, editor. *PLoS One*. Jul 2011;6(7):e21774. Available at: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0021774>
63. Kudo Y, Boyd CAR, Spyropoulou I, Redman CWG, Takikawa O, Katsuki T et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase: Distribution and function in the developing human placenta. *J Reprod Immunol*. 2004;61(2):87–98.
64. Santoso DIS, Rogers P, Wallace EM, Manuelpillai U, Walker D, Subakir SB. Localization of indoleamine 2,3-dioxygenase and 4-hydroxynonenal in normal and pre-eclamptic placentae. *Placenta*. 2002;23(5):373–9.
65. Sedlmayr P, Blaschitz a, Wintersteiger R, Semlitsch M, Hammer a, MacKenzie CR, et al. Localization of indoleamine 2,3-dioxygenase in human female reproductive organs and the placenta. *Mol Hum Reprod*. 2002;8(4):385–91.
66. Ligam P, Manuelpillai U, Wallace EM, Walker D. Localisation of indoleamine 2,3-dioxygenase and kynurenine hydroxylase in the human placenta and decidua: Implications for role of the kynurenine pathway in pregnancy. *Placenta*. 2005;26(6):498–504.
67. Suzuki S, Toné S, Takikawa O, Kubo T, Kohno I, Minatogawa Y. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophan 2,3-dioxygenase in early concepti. *Biochem J*. 2001 Apr 15;355(2):425. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1221754&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
68. Baban B, Chandler P, McCool D, Marshall B, Munn DH, Mellor AL. Indoleamine 2,3-dioxygenase expression is restricted to fetal trophoblast giant cells during murine gestation and is maternal genome specific. *J Reprod Immunol*. Apr 2004;61(2):67–77. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165037803001530>

69. Shayda H, Mahmood J-T, Ebrahim T, Jamileh G, Golnaz Ensieh KS, Parivash D et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) is expressed at feto-placental unit throughout mouse gestation: An immunohistochemical study. *J Reprod Infertil*. 2009;10(3):177-83. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3719323&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
70. Brandacher G, Winkler C, Aigner F, Schwelberger H, Schroecksadel K, Margreiter R et al. Bariatric surgery cannot prevent tryptophan depletion due to chronic immune activation in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2006;16(5):541-8. Available at: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-33646856421&partnerID=40&md5=fcc7602eb5f2a5d3903f095fa1e7d5d6>
71. Brandacher G, Hoeller E, Fuchs D, Weiss HG. Chronic immune activation underlies morbid obesity: is IDO a key player? *Curr Drug Metab*. 2007;8(3):289-95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17430117>
72. Wolowczuk I, Hennart B, Leloire A, Bessede A, Soichot M, Taront S et al. Tryptophan metabolism activation by indoleamine 2,3-dioxygenase in adipose tissue of obese women: an attempt to maintain immune homeostasis and vascular tone. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. Jul 2012;303(2):R135-43. Available at: <http://ajpregu.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajpregu.00373.2011>
73. Mangge H, Summers KL, Meinitzer A, Zelzer S, Almer G, Prassl R et al. Obesity-related dysregulation of the Tryptophan-Kynurenine metabolism: Role of age and parameters of the metabolic syndrome. *Obesity*. 2014;22(1):195-201.
74. Favennec M, Hennart B, Caiazzo R, Leloire A, Yengo L, Verbanck M et al. The kynurenine pathway is activated in human obesity and shifted toward kynurenine monooxygenase activation. *Obesity*. 2015;23(10):2066-74.
75. Mallmann NH, Lima ES, Lalwani P. Dysregulation of Tryptophan Catabolism in Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018;16(2):met.2017.0097. Available at: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/met.2017.0097>
76. Poulain-Godefroy O, Eury E, Leloire A, Hennart B, Guillemin GJ, Allorge D et al. Induction of TDO2 and IDO2 in liver by high-fat feeding in mice: Discrepancies with human obesity. *Int J Tryptophan Res*. 2013;6(Suppl.1):29-37.
77. Moyer BJ, Rojas IY, Kerley-Hamilton JS, Hazlett HF, Nemani K V, Trask HW et al. Inhibition of the aryl hydrocarbon receptor prevents Western diet-induced obesity. Model for AHR activation by kynu-

- renine via oxidized-LDL, TLR2/4, TGF β , and IDO1. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2016;300:13–24. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2016.03.011>
78. Schummers L, Hutcheon JA, Bodnar LM, Lieberman E, Himes KP. Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: a population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling. *Obstet Gynecol*. Jan 2015;125(1):133–43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560115>
79. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2010;94(1):290-5. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.021>
80. Sugiura-Ogasawara M. Recurrent pregnancy loss and obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(4):489-97. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693414002570>
81. Groer M, Fuchs D, Duffy A, Louis-Jacques A, D'Agata A, Postolache TT. Associations Among Obesity, Inflammation, and Tryptophan Catabolism in Pregnancy. *Biol Res Nurs* [Internet]. 2017;1099800417738363. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29141444>[¿está bien lo resaltado?]
82. Bauer MK, Harding JE, Bassett NS, Breier BH, Oliver MH, Gallaher BH et al. Fetal growth and placental function. *Mol Cell Endocrinol*. 1998;140(1-2):115-20.
83. Burton GJ, Jauniaux E. What is the placenta? *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4):S6.e1-S6.e4. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.050>
84. Costa MA. The endocrine function of human placenta: An overview. *Reprod Biomed Online*. 2016;32(1):14-43. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.10.005>
85. Roberts KA, Riley SC, Reynolds RM, Barr S, Evans M, Statham A et al. Placental structure and inflammation in pregnancies associated with obesity. *Placenta*. 2011;32(3):247–54. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2010.12.023>
86. Challier JC, Basu S, Bintein T, Minium J, Hotmire K, Catalano PM et al. Obesity in Pregnancy Stimulates Macrophage Accumulation and Inflammation in the Placenta. *Placenta*. 2008;29(3):274-81.
87. Saben J, Lindsey F, Zhong Y, Thakali K, Badger TM, Andres A et al. Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. *Placenta*. Mar 2014;35(3):171-7. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143400414000046>

88. Stone TW, Stoy N, Darlington LG. An expanding range of targets for kynurenine metabolites of tryptophan. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(2):136-43. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2012.09.006>
89. Taylor MW, Feng GS. Relationship between interferon-gamma, indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. *FASEB J.* 1991 Aug;5(11):2516-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1907934>
90. Tsuji A, Nakata C, Sano M, Fukuwatari T, Shibata K. L-tryptophan metabolism in pregnant mice fed a high L-tryptophan diet and the effect on maternal, placental, and fetal growth. *Int J Tryptophan Res.* 2013;6:21-33. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3748091&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
91. Manuelpillai U, Ligam P, Smythe G, Wallace EM, Hirst J, Walker DW. Identification of kynurenine pathway enzyme mRNAs and metabolites in human placenta: Up-regulation by inflammatory stimuli and with clinical infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(1):280-8.
92. King A. Uterine leukocytes and decidualization. *Hum Reprod Update.* 2000;6(1):28-36.
93. Trundley A, Moffett A. Human uterine leukocytes and pregnancy. *Tissue Antigens.* 2004;63(1):1-12.
94. Chaouat G, Ledée-Bataille N, Dubanchet S. Immune cells in uteroplacental tissues throughout pregnancy: A brief review. *Reprod Biomed Online.* 2007;14(2):256-66. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60796-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60796-1)
95. Cote F, Fligny C, Bayard E, Launay J-M, Gershon MD, Mallet J et al. Maternal serotonin is crucial for murine embryonic development. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104(1):329-34. Available at: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0606722104>