



Implicaciones clínicas de la investigación básica de la preeclampsia: tolerancia inmunológica

RESUMEN

La preeclampsia es una de las principales causas de mortalidad materna y morbilidad perinatal en todo el mundo; sin embargo, su fisiopatogenia aún no está completamente clara. En la actualidad se sugiere que resulta de una ruptura de la tolerancia inmunitaria materna a los antígenos paternos en la placenta. Esto provoca una respuesta contra el trofoblasto, genera una defectuosa placentación y un ambiente hipóxico-isquémico que desencadena la respuesta inflamatoria característica del trastorno. Esta revisión detalla los mecanismos implicados en la tolerancia inmunitaria materna, su alteración en la preeclampsia y la respuesta inflamatoria.

Palabras clave: preeclampsia, tolerancia inmunológica.

Jorge Valencia-Ortega¹
Arturo Zárate¹
Renata Saucedo¹
Marcelino Hernández-Valencia¹
José Gregorio Cruz-Durán²
Edgardo Puello-Tamara²
Fabián Arechavaleta-Velasco³

¹Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Diabetes y Metabolismo. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, IMSS.

²Hospital de Ginecoobstetricia Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez. Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

³Unidad de Investigación en Medicina Reproductiva, UMAE. Hospital de Ginecoobstetricia Dr. Luis Caste-lazo Ayala, IMSS.

Clinical implications of basic research in preeclampsia: immunological tolerance

ABSTRACT

Preeclampsia is one of the main causes of maternal and perinatal mortality in the world; however, the pathophysiologic pathways haven't been clearly elucidated. It is thought to result from a breakdown of maternal tolerance to paternal antigens in placenta that start an immune response against the trophoblast inducing a defective placentation and a hypoxic/ischemic environment which in turn triggers a systemic inflammatory response. This review gives an overview of the mechanisms involved in maternal tolerance, how these are disrupted in preeclampsia, and how they contribute to the inflammatory response.

Key words: Preeclampsia, immunological tolerance

Recibido: junio 2015

Aceptado: junio 2015

Correspondencia

Dr. Arturo Zárate
Av. Cuauhtémoc 330
06720, México DF
Tel. (55) 55887521
zaratre@att.net.mx

Este artículo debe citarse como:

Valencia-Ortega J, Zárate A, Saucedo R, Hernández-Valencia M, Cruz-Durán JG, Puello-Tamara E, Arechavaleta-Velasco F. Implicaciones clínicas de la investigación básica de la preeclampsia: tolerancia inmunológica. Ginecol Obstet Mex 2015;83:505-514.

ANTECEDENTES

Desde el punto de vista clínico, la preeclampsia se define como la aparición de hipertensión y proteinuria a partir de la vigésima semana de gestación.¹ La prevalencia varía de 2 a 8% del total de las gestaciones; no obstante, representa una de las principales causas de mortalidad materna y morbilidad perinatal.^{2,3} Asimismo, se han descrito innumerables factores de riesgo, entre ellos los relacionados con predisposición materna para enfermedad cardiovascular: edad avanzada,^{4,5} hipertensión crónica,^{6,7} diabetes tipo 2,^{8,9} obesidad^{10,11} y antecedentes familiares de preeclampsia;^{12,13} los relacionados con el embarazo *per se*: tamaño excesivo de la placenta¹⁴ y elevada ganancia de peso durante el embarazo;¹⁵ y los de índole inmunológica: primiparidad,¹⁶ cambio en la paternidad,¹⁷ poco tiempo de cohabitación/relaciones-vida sexual¹⁸ y uso de anticonceptivos de barrera.¹⁹

La fisiopatología de la preeclampsia no ha sido completamente dilucidada; sin embargo, en la actualidad se piensa que se debe a una defectuosa placentación, caracterizada por la deficiente remodelación de las arterias espirales uterinas, lo que disminuye la perfusión placentaria, hipoxia e isquemia, desencadenando una respuesta inflamatoria cuyos componentes celulares y humorales migran a la circulación materna y tienen efecto en el endotelio, lo que resulta en disfunción endotelial y las subsecuentes manifestaciones clínicas.^{20,21} Recientemente se ha sugerido que el defecto en la placentación se debe a la ruptura parcial de la tolerancia inmunitaria materna (Figura 1).

Esta revisión detalla los mecanismos celulares del sistema inmunitario materno implicados en la tolerancia inmunitaria, su alteración en la preeclampsia y los factores que favorecen la respuesta inflamatoria característica de la enfermedad. Además, se consideran las

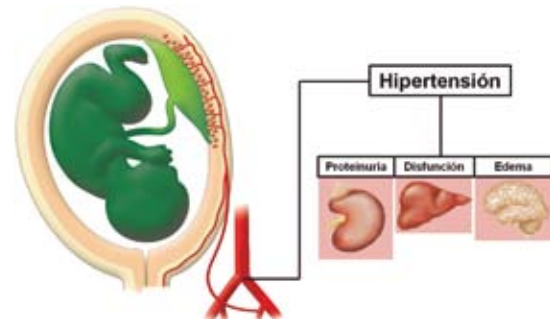


Figura 1. Efecto de la alteración placentaria en la presión arterial y daño subsecuente al riñón, el hígado y el cerebro.¹⁰⁸

implicaciones clínicas inmunológicas de la preeclampsia.

Tolerancia inmunológica gestacional

En el embarazo normal, el sistema inmunitario materno debe tolerar a las células placentarias (denominadas en conjunto trofoblasto), pues expresan antígenos extraños que provienen del padre.²² Todas las interacciones entre el sistema inmunitario materno y las células trofoblásticas se realizan en lugares específicos denominados "interfaces inmunológicas". Existen dos interfaces inmunológicas diferenciables en términos espaciales y, en parte, temporales (Figura 2). La interfase 1 comprende las interacciones entre el trofoblasto extraveloso y las células del sistema inmunitario materno en la decidua; esta interfaz es predominante durante el primer trimestre de la gestación. La interfase 2 constituye las interacciones entre el sincitiotrofoblasto que recubre las vellosidades placentarias y las células del sistema inmunitario materno circulantes cuando se establece la circulación útero-placentaria (aproximadamente en las semanas 8 y 9 de gestación), y se expande conforme avanza el crecimiento placentario para convertirse en la interfase dominante hacia el final del embara-

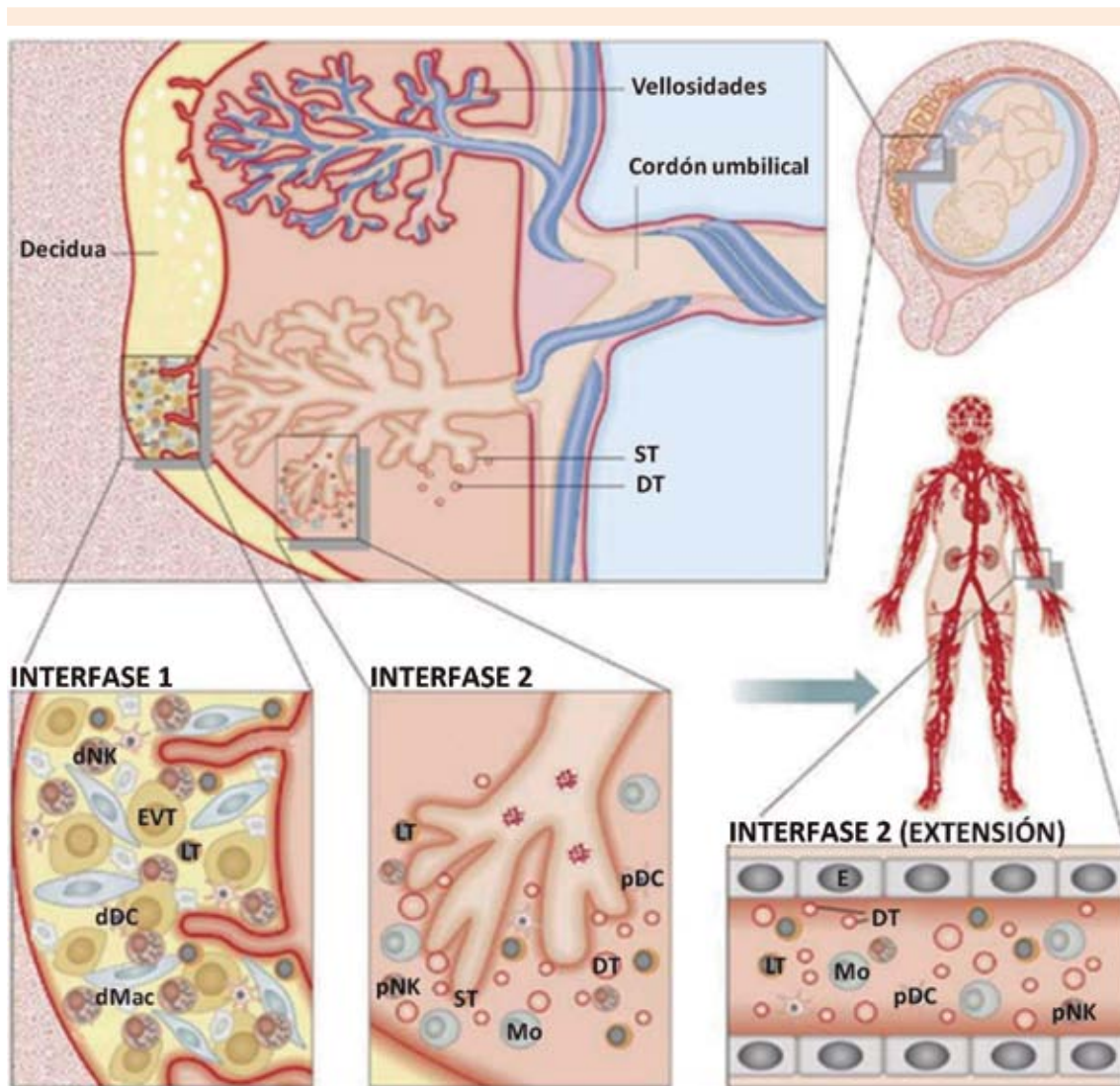


Figura 2. Interfases inmunológicas que se establecen durante el embarazo. dNK: célula asesina decidual; LT: linfocito T; dDC: célula dendrítica decidual; dMac: macrófago decidual; pNK: célula asesina natural periférica; pDC: precursor de células dendríticas; Mo: monocito; ST: sincitiotrofoblasto; DT: desechos trofoblásticos.²³

zo. Como parte del recambio y la reparación tisulares, la placenta libera desechos trofoblásticos hacia la circulación materna como: nudos sincitiales, trofoblastos mononucleares, micropartículas de sincitiotrofoblastos y nanopartículas de trofoblastos que interactúan con células inmunitarias circulantes, incluso con cé-

lulas endoteliales para conformar una extensión de la interfase 2.^{23,24}

En ambas interfases, una característica fundamental del trofoblasto es su escasa antigenicidad, pues no expresa los antígenos leucocitarios humanos -A, -B o -D (distinguidos por su elevado potencial

inmunogénico en trasplantes), pero expresa otras moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase I. El trofoblasto extraveloso expresa los antígenos leucocitarios humanos -G, -E, -F y -C,²⁵ mientras que el sincitiotrofoblasto sólo expresa isoformas solubles del antígeno leucocitario humano -G, con efecto inhibitorio en los linfocitos T.²⁶ Aparentemente, esta limitada antigenicidad del trofoblasto es una característica clave para evitar el rechazo agudo, además de inducir la tolerancia materna mediante la regulación de las células de la inmunidad innata.

Células de la inmunidad innata

Actualmente se piensa que un ambiente inflamatorio exacerbado es incompatible con el desarrollo a la tolerancia;²⁷ por lo tanto, es importante la supresión de las células de la inmunidad innata en la interfase 1 para evitar el rechazo.

Células asesinas naturales. Las células asesinas naturales son linfocitos que desempeñan importantes funciones en las respuestas de la inmunidad innata contra virus y bacterias. En el embarazo temprano, las células asesinas naturales deciduales representan 70 a 75% del total de los leucocitos deciduales,^{28,29} mientras que las células asesinas naturales periféricas constituyen 5 a 20% de los leucocitos en la sangre.³⁰ Las células asesinas naturales deciduales (dNKs) difieren de las periféricas en su disminuida capacidad citotóxica y elevada producción de citocinas inmunorreguladoras³¹⁻³³ provocada por la actividad de sus receptores inhibidores y activadores.³⁴ Para algunos de estos receptores, principalmente los que tienen actividad inhibitoria, los antígenos leucocitarios humanos son sus principales ligandos. En este sentido, diversos estudios sugieren que el antígeno leucocitario humano -G en el trofoblasto extraveloso participa en la regulación de las células asesinas naturales deciduales en la interfase 1.^{35,36} El trofoblasto extraveloso

expresa isoformas asociadas con la membrana e isoformas solubles del antígeno leucocitario, mientras que el sincitiotrofoblasto solo expresa isoformas solubles.³⁷ Se ha demostrado que el antígeno leucocitario humano -G inhibe a las células asesinas naturales deciduales cuando se unen con los receptores inhibidores.³⁸⁻⁴⁴ Con base en esto, se sugiere que mediante ese mecanismo se evita la actividad citotóxica de las células asesinas naturales deciduales.

En relación con las células asesinas naturales periféricas en la interfase 2, pueden adquirir el fenotipo NK1 que expresa predominantemente IFN γ , o el fenotipo NK2 que expresa IL-4, IL-5 e IL-13 debido a los estímulos recibidos.^{45,46} Durante el embarazo normal ocurre un cambio en la respuesta inmunitaria de Th1, que produce IL-2, IFN- γ y TNF- α , hacia Th2, que genera IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13; además, se ha reportado que la falla en esta polarización es característica de complicaciones durante el embarazo,⁴⁷ incluida la preeclampsia.⁴⁸ También durante el embarazo normal, las células asesinas naturales periféricas muestran polarización hacia NK2,⁴⁹ lo que probablemente contribuye con la respuesta Th2.

Macrófagos. Los macrófagos son células fagocíticas que desempeñan importantes funciones como: eliminación de microbios, células muertas y otros desechos, y la presentación de antígenos a linfocitos T. Entre los diversos grupos de macrófagos se encuentran dos grandes subgrupos: M1 o macrófagos activados clásicamente, y M2 o macrófagos activados alternativamente. Los macrófagos M1 tienen efecto microbicida e inflamatorio, mientras que los M2 son inmunomoduladores, suprimen la inflamación e inducen tolerancia.^{50,51} En el embarazo temprano los macrófagos deciduales representan 10 a 20% de la población leucocitaria en la interfase 1.^{52,53} Estas células tienen un perfil de expresión tipo M2,⁵⁴ y se confirma en otros estudios que reportan elevada expresión de IL-10, indolamina



2,3-dioxigenasa y antígeno leucocitario humano -DR, y bajas concentraciones de moléculas coestimuladoras CD80 y CD86.⁵⁵ Por lo tanto, se sugiere que los macrófagos deciduales suprimen la inflamación y la respuesta inmunitaria en la interfase 1, lo que favorece la tolerancia.

Monocitos. Los macrófagos se originan a partir de sus precursores en la sangre periférica: los monocitos. Estas células migran a los tejidos, maduran y se convierten en macrófagos.⁵⁶ Los monocitos comprenden 5 a 10% de los leucocitos en sangre y son una población heterogénea de subgrupos. Los principales subgrupos son el clásico (90 a 95% de los monocitos totales), no clásico e intermedio.⁵⁷ Respecto de los monocitos en la interfase 2, se ha demostrado que en el embarazo normal existe cierto grado de activación, pues muestran elevada expresión de marcadores asociados con la inflamación,^{58,59} además de mayor producción de especies reactivas de oxígeno⁶⁰ y citocinas proinflamatorias,⁵⁹ en comparación con los monocitos procedentes de mujeres no embarazadas. Aún se desconoce el mecanismo exacto de esta activación, aunque probablemente su contacto con desechos placentarios,⁶¹ ADN fetal⁶² y citocinas⁶³ tenga función relevante.

Células dendríticas. Son las células presentadoras de antígeno más importantes. Sus principales subgrupos son las células clásicas (ubicadas principalmente en los tejidos) y las plasmacitoides (generalmente encontradas en la circulación).⁶⁴ Según su estado de madurez, las células dendríticas clásicas se clasifican en: inmaduras, semimaduras y maduras. Entre sus funciones, las células dendríticas inmaduras inducen anergia en los linfocitos T, las semimaduras promueven el desarrollo de células T reguladoras, y ambas son fundamentales en la expresión de la tolerancia inmunitaria. Las células dendríticas maduras muestran elevada actividad de presentación de antígenos y estimulan la activación de los lin-

focitos T.^{65,66} Las células dendríticas deciduales, durante el embarazo temprano, representan 1% de la población celular total y son inmaduras en su mayor parte;⁶⁷ además, tienen la capacidad de diferenciación de linfocitos T CD4 al fenotipo Th2.⁶⁸

Células de la inmunidad adaptativa

El sistema inmunitario adaptativo se diferencia del innato, principalmente por su especificidad de antígeno y memoria inmunológica. Los factores de riesgo inmunológico sugieren que el sistema inmunitario adaptativo tiene función en este trastorno.

Linfocitos T reguladores. Estas células son un subgrupo de linfocitos T CD4 indispensables para la tolerancia inmunitaria hacia antígenos propios o extraños. Se clasifican en linfocitos T reguladores naturales (derivados del timo) y linfocitos T reguladores inducidos (diferenciados en órganos linfoides periféricos).⁶⁹ Diversos estudios demuestran que en el primer trimestre del embarazo normal existe proliferación de linfocitos T reguladores totales en la interfase 1;^{70,71} sin embargo, un estudio demostró que tal proliferación se debe, esencialmente, a la producción de linfocitos T reguladores inducidos, y no a la de linfocitos T reguladores naturales.⁷² Estas observaciones sugieren que los linfocitos T reguladores inducidos facilitan la tolerancia para antígenos propios y extraños, mientras que los naturales están implicados, principalmente, en la tolerancia a lo propio.⁷³⁻⁷⁵ Además, en la interfase 2 también se observa la proliferación de linfocitos T reguladores totales,^{76,77} principalmente provocada por la expansión de linfocitos T reguladores inducidos.⁷²

Linfocitos Th17. Las células Th17 representan un subgrupo de linfocitos T CD4 que secretan citocinas proinflamatorias IL-17 e IL-22.⁷⁸ Aún se discute la concentración de linfocitos Th17

en la interfase 1 durante el embarazo normal,^{79,80} pero se ha reportado que disminuye en la interfase 2,⁷⁷ lo que sugiere escasa actividad proinflamatoria.

Proceso inmunológico en la preeclampsia

Células asesinas naturales. En pacientes con preeclampsia se ha reportado reducida expresión del antígeno leucocitario humano -G en el trofoblasto extraveloso.^{81,82} Esto puede resultar en inhibición parcial o ausente del potencial citotóxico de las células asesinas naturales deciduales y alterar su perfil de secreción de citocinas. Aún se discute la función del antígeno leucocitario humano -G de pacientes con preeclampsia, pues se ha reportado que su expresión en el trofoblasto es similar al de las mujeres con embarazo normal,⁸³ y si existe diferencia se debe solo a la necrosis observada en la placenta de pacientes con preeclampsia,⁸⁴ lo que representa el resultado y no la causa de la enfermedad. De acuerdo con los eventos en la interfase 2, se ha observado elevada razón NK1:NK2 en pacientes con preeclampsia,⁴⁹ lo que indica que las células asesinas naturales periféricas contribuyen a la respuesta Th1.

Macrófagos. Pocos estudios se han enfocado en la función de los macrófagos deciduales en pacientes con preeclampsia. Una investigación reportó que estas células tienen un fenotipo con mayor capacidad proinflamatoria en la preeclampsia,⁸⁵ aunque existe controversia al respecto.⁸⁶ Además, se ha sugerido que la incompleta eliminación de células apoptóticas, debido al exceso causado por la hipoxia placentaria, resulta en liberación del contenido de cuerpos apoptóticos e induce la producción de citocinas proinflamatorias por parte de las células presentadoras de antígeno, incluidos los macrófagos deciduales.⁸⁷

Monocitos. En la interfase 2 se ha comprobado que estas células tienen mayor expresión

de marcadores inflamatorios,^{60,87-90} citocinas proinflamatorias⁹¹⁻⁹⁵ y especies reactivas de oxígeno^{60,96} en mujeres con preeclampsia, quizá debido a las grandes cantidades de desechos placentarios,⁹⁷ citocinas proinflamatorias, factores antiangiogénicos⁹⁸ y trifosfato de adenosina (ATP)⁹⁹ liberados por la placenta.

Células dendríticas. Pocos estudios se han enfocado en la función de las células dendríticas deciduales de pacientes con preeclampsia. Un estudio reportó, durante el embarazo temprano, elevada concentración de células dendríticas deciduales maduras.^{100,101}

Linfocitos T reguladores. No se observan diferencias en el porcentaje de estas células en la decidua de pacientes con preeclampsia *versus* sanas, pero existe disminución significativa de linfocitos T reguladores inducidos.⁷² Esto sugiere que la falla en la proliferación de linfocitos T reguladores inducidos es compensada por linfocitos T reguladores naturales, con la finalidad de evitar el aborto. Esta idea se sustenta en un estudio en el que, con cruces alógenos de ratones incapaces de producir linfocitos T reguladores inducidos, se observó reabsorción fetal parcial de casi 10%, y remodelación-reestructuración anormal de las arterias espirales (una característica clave de la preeclampsia).¹⁰² En la interfase 2 se ha reportado disminución del porcentaje de linfocitos T reguladores totales.⁷⁷

Linfocitos Th17. Hasta la fecha no existen estudios relacionados con el porcentaje de linfocitos Th17 en la decidua, pero se ha reportado que su concentración en la interfase 2 es mayor que en mujeres con embarazo normal.^{77,103,104}

Consideraciones clínicas de la preeclampsia

El diagnóstico de preeclampsia implica que el embarazo es de alto riesgo, y requerirá vigilancia estrecha y acuciosa, y el tratamiento se enfocará,



esencialmente, en el control de la hipertensión con la finalidad de interrumpir el embarazo tan pronto el feto sea viable, pues es la única manera, por ahora, de resolver el problema.

Aunque aún se desconoce la causa del trastorno, se ha fortalecido la hipótesis que la preeclampsia es el resultado de un desajuste inmunológico por la falta de una correcta tolerancia inmunitaria materna en la placenta, considerada un injerto semialogénico; sin embargo, aún no se ha establecido un tratamiento efectivo, pero se vislumbran medidas preventivas, como la emitida por el *U.S. Preventive Services Task Force* que recomienda la aspirina en concentraciones bajas (81 mg/d) después de la semana 12 de gestación en mujeres con riesgo de preeclampsia.¹⁰⁵

CONCLUSIÓN

La incapacidad materna para aceptar inmunológicamente a la placenta promueve un proceso inflamatorio que resulta en preeclampsia. Se requieren más estudios para confirmar la fisiopatogenia y el eventual control del proceso inmunológico para evitar, de esta manera, la interrupción del embarazo antes de llegar a término.

Addendum

El Dr. Mario López Llera fue un pionero mexicano en la investigación de la preeclampsia en el Hospital de Ginecoobstetricia del Centro Médico Nacional del IMSS y sus estudios le hicieron merecedor de reconocimiento internacional.^{106,107}

Reconocimientos

Los autores agradecen el apoyo del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) para la realización de este artículo. Arturo Zárate, Renata Saucedo, Marcelino Her-

nández Valencia y Fabián Arechavaleta Velasco son beneficiarios de una beca del Sistema Nacional de Investigadores (SNI/CONACYT). Jorge Valencia Ortega recibe una beca para el doctorado en Ciencias Biomédicas por parte del CONACYT y el IMSS.

REFERENCIAS

1. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631-644.
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066-1074.
3. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:130-137.
4. Hansen JP. Older maternal age and pregnancy outcome: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1986;41:726-742.
5. Zhang J, Zeisler J, Hatch MC, Berkowitz G. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. *Epidemiol Rev* 1997;19:218-232.
6. Mabie W, Pernoll M, Biswas M. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1986;67:197-205.
7. Moutquin J, Rainville C, Giroux L. A prospective study of blood pressure in pregnancy: prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:191-196.
8. Garner P, D'Alton M, Dudley D, Huard P, et al. Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:505-508.
9. Siddiqi T, Rosenn B, Mimouni F, Khoury J, et al. Hypertension during pregnancy in insulin-dependent diabetic women. *Obstet Gynecol* 1991;77:514-519.
10. Sibai B, Ewell M, Levine R. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1003-1010.
11. Bodnar LM, Catov JM, Klebanoff MA, Ness RB, et al. Prepregnancy body mass index and the occurrence of severe hypertensive disorders of pregnancy. *Epidemiology* 2007;18:234-239.
12. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, et al. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:965-972.
13. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med* 2001;344:867-872.
14. Zhang J, Zeisler J, Hatch MC, Berkowitz G. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. *Epidemiol Rev* 1997;19:218-232.
15. Thomson A, Billewicz W. Clinical significance of weight trends during pregnancy. *BMJ* 1957;1:243-247.

16. Redman C. Immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1991;15:257-262.
17. Li DK, Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol* 2000;151:57-62.
18. Robillard P, Hulsey T, Perianin J, Janky E, et al. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1994;344:973-975.
19. Klonoff-Cohen H, Savitz D, Cefalo R, McCann M. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA* 1989;262:3143-3147.
20. Zárate A, Renata S, Valencia J, Manuel L, et al. Early disturbed placental ischemia and hypoxia creates immune alteration and vascular disorder causing preeclampsia. *Arch Med Res* 2014;45:519-524.
21. Redman CW, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2010;63:534-543.
22. Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Tolerance, suppression and the fetal allograft. *J Mol Med* 2005;83:88-96.
23. Sargent IL, Borzychowski AM, Redman C. NK cells and human pregnancy—an inflammatory view. *Trends immunol* 2006;27:399-404.
24. Pantham P, Askelund KJ, Chamley LW. Trophoblast deportation part II: A review of maternal consequences of trophoblast deportation. *Placenta* 2011;32:724-731.
25. Apps R, Murphy SP, Fernando R, Gardner L, et al. Human leucocyte antigen (HLA) expression of primary trophoblast cells and placental cell lines, determined using single antigen beads to characterize allotype specificities of anti-HLA antibodies. *Immunology* 2009;127:26-39.
26. Solier C, Aguerre M, Lenfant F, Campan A, et al. Secretion of pro-apoptotic intron 4-retaining soluble HLA-G1 by human villous trophoblast. *Eur J Immunol* 2002;32:3576-3586.
27. Trowsdale J, Betz AG. Mother's little helpers: Mechanisms of maternal-fetal tolerance. *Nat Immunol* 2006;7:241-246.
28. Geiselhart A, Dietl J, Marzusch K, Ruck P, et al. Comparative analysis of the immunophenotypes of decidual and peripheral blood large granular lymphocytes and T cells during early human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1995;33:315-322.
29. King A. Uterine leukocytes and decidualization. *Hum Reprod Update* 2000;6:28-36.
30. Orange JS, Ballas ZK. Natural killer cells in human health and disease. *Clin Immunol* 2006;118:1-10.
31. Higuma S, Sasaki Y, Miyazaki S, Sakai M, et al. Cytokine profile of natural killer cells in early human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2005;54:21-29.
32. Cooper MA, Fehniger TA, Turner SC, Chen KS, et al. Human natural killer cells: a unique innate immunoregulatory role for the CD56(bright) subset. *Blood* 2001;97:3146-3151.
33. Kopcow HD, Allan DS, Chen X, Rybalov B, et al. Human decidual NK cells form immature activating synapses and are not cytotoxic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:15563-15568.
34. Moretta L, Moretta A. Unravelling natural killer cell function: triggering and inhibitory human NK receptors. *EMBO J* 2004;23:255-259.
35. Haller H, Radillo O, Rukavina D, Tedesco F, et al. An immunohistochemical study of leucocytes in human endometrium, first and third trimester basal decidua. *J Reprod Immunol* 1993;23:41-49.
36. Hanna J, Goldman D, Hamani Y, Avraham I, et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med* 2006;12:1065-1074.
37. Hunt JS, Petroff MG, McIntire RH, Ober C. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *FASEB J* 2005;19:681-693.
38. Soderstrom K, Corliss B, Lanier L, Phillips JH. CD94/NKG2 is the predominant inhibitory receptor involved in recognition of HLA-G by decidual and peripheral blood NK cells. *J Immunol* 1997;159:1072-1075.
39. Rajagopalan S, Long EO. A human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-G-specific receptor expressed on all natural killer cells. *J Exp Med* 1999;189:1093-1100.
40. Chumbley G, King A, Robertson K, Holmes N, et al. Resistance of HLA-G and HLA-A2 transfectants to lysis by decidual NK cells. *Cellular Immunol* 1994;155:312-322.
41. Rouas N, Marchal RE, Kirszenbaum M, Dausset J, et al. The alpha1 domain of HLA-G1 and HLA-G2 inhibits cytotoxicity induced by natural killer cells: is HLA-G the public ligand for natural killer cell inhibitory receptors? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:5249-5254.
42. Chen LJ, Han ZQ, Zhou H, Zou L, et al. Inhibition of HLA-G expression via RNAi abolishes resistance of extravillous trophoblast cell line TEV-1 to NK lysis. *Placenta* 2010;31:519-527.
43. Cantoni C, Verdiani S, Falco M, Pessino A, et al. p49, a putative HLA class I-specific inhibitory NK receptor belonging to the immunoglobulin superfamily. *Eur J Immunol* 1998;28:1980-1990.
44. Colonna M, Navarro F, Bellon T, Llano M, et al. A common inhibitory receptor for major histocompatibility complex class I molecules on human lymphoid and myelomonocytic cells. *J Exp Med* 1997;186:1809-1818.
45. Peritt D, Robertson S, Gri G, Showe L, et al. Differentiation of human NK cells into NK1 and NK2 subsets. *J Immunol* 1998;161:5821-5824.
46. Deniz G, Akdis M, Aktas E, Blaser K, et al. Human NK1 and NK2 subsets determined by purification of IFN- γ -secreting and IFN- γ -nonsecreting NK cells. *Eur J Immunol* 2002;32:879-884.
47. Kwak JY, Gilman A, Kim CE. T helper 1 and 2 immune responses in relationship to pregnancy, nonpregnancy, recurrent spontaneous abortions and infertility of repeated implantation failures. *Chem Immunol Allergy* 2005;88:64-79.



48. Saito S, Sakai M. Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2003;59:161-173.
49. Borzychowski AM, Croy BA, Chan WL, Redman CW, et al. Changes in systemic type 1 and type 2 immunity in normal pregnancy and pre-eclampsia may be mediated by natural killer cells. *Eur J Immunol* 2005;35:3054-3063.
50. Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, Sica A, et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol* 2013;229:176-185.
51. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest* 2012;122:787-795).
52. Bulmer JN, Morrison L, Longfellow M, Ritson A, et al. Granulated lymphocytes in human endometrium: histochemical and immunohistochemical studies. *Hum Reprod* 1991;6:791-798.
53. Rieger L, Honig A, Sutterlin M, Kapp M, et al. Antigen-presenting cells in human endometrium during the menstrual cycle compared to early pregnancy. *J Soc Gynecol Invest* 2004;11:488-493.
54. Gustafsson C, Mjosberg J, Matussek A, Geffers R, et al. Gene expression profiling of human decidual macrophages: evidence for immunosuppressive phenotype. *PLoS One* 2008;3:e2078.
55. Heikkinen J, Mottonen M, Komi J, Alanen A, et al. Phenotypic characterization of human decidual macrophages. *Clin Exp Immunol* 2003;131:498-505.
56. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol* 2005;5:953-964.
57. Ziegler L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood* 2010;116:e74-80.
58. Naccasha N, Gervasi MT, Chaiworapongsa T, Berman S, et al. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in normal pregnancy and maternal infection. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1118-1123.
59. Luppi P, Haluszczak C, Betters D, Richard CA, et al. Monocytes are progressively activated in the circulation of pregnant women. *J Leukoc Biol* 2002;72:874-884.
60. Sacks GP, Studena K, Sargent IL, Redman CW. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:80-86.
61. Redman CW, Tannetta DS, Dragovic RA, Gardiner C. Review: does size matter? Placental debris and the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta* 2012;33:S48-S54.
62. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, et al. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:705-708.
63. Faas MM, van Pampus MG, Anninga ZA, Salomons J, et al. Plasma from preeclamptic women activates endothelial cells via monocyte activation in vitro. *J Reprod Immunol* 2010;87:28-38.
64. Colonna M, Trinchieri G, Liu YJ. Plasmacytoid dendritic cells in immunity. *Nat Immunol* 2004;5:1219-1226.
65. Lutz MB, Schuler G. Immature, semi-mature and fully mature dendritic cells: which signals induce tolerance or immunity? *Trends Immunol* 2002;23:445-449.
66. Rutella S, Danese S, Leone G. Tolerogenic dendritic cells: cytokine modulation comes of age. *Blood* 2006;108:1435-1440.
67. Gardner L, Moffett A. Dendritic cells in the human decidua. *Biol Reprod* 2003;69:1438-1446.
68. Miyazaki S, Tsuda H, Sakai M, Hori S, et al. Predominance of Th2-promoting dendritic cells in early human pregnancy decidua. *J Leukoc Biol* 2003;74:514-522.
69. Lee HM, Bautista JL, Hsieh CS. Thymic and peripheral differentiation of regulatory T cells. *Adv Immunol* 2011;112:25-71.
70. Heikkinen J, Möttönen M, Alanen A, Lassila O. Phenotypic characterization of regulatory T cells in the human decidua. *Clin Exp Immunol* 2004;136:373-378.
71. Tilburgs T, Roelen DL, van der Mast BJ, de Groot-Swings GM, et al. Evidence for a selective migration of fetus-specific CD4+CD25bright regulatory T cells from the peripheral blood to the deciduas in human pregnancy. *J Immunol* 2008;180:5737-5745.
72. Hsu P, Santner B, Dahlstrom J, Fadia M, et al. Altered decidual DC-SIGNC antigen presenting cells and impaired regulatory T cell induction in preeclampsia. *Am J Pathol* 2012;181:2149-2160.
73. Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. Natural and adaptive foxp3+ regulatory T cells: more of the same or a division of labor? *Immunity* 2009;30:626-635.
74. Yadav M, Stephan S, Bluestone JA. Peripherally induced tregs-role in immune homeostasis and autoimmunity. *Front Immunol* 2013;4:232.
75. Bilate AM, Lafaille JJ. Induced CD4+Foxp3+ regulatory T Cells in immune tolerance. *Annu Rev Immunol* 2012;30:733-758.
76. Somerset DA, Zheng Y, Kilby MD, Sansom DM, et al. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology* 2004;112:38-43.
77. Santner B, Peek MJ, Khanam R, Richarts L, et al. Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *J Immunol* 2009;183:7023-7030.
78. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol* 2009;27:485-517.
79. Mjosberg J, Berg G, Jenmalm MC, Ernerudh J. FOXP3+ regulatory T cells and T helper 1, T helper 2, and T helper 17 cells in human early pregnancy decidua. *Biol Reprod* 2010;82:698-705.
80. Nakashima A, Ito M, Yoneda S, Shiozaki A, et al. Circulating and decidual Th17 cell levels in healthy pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2010;63:104-109.

81. Hara N, Fujii T, Yamashita T, Kozuma S, et al. Altered expression of human leukocyte antigen G (HLA-G) on extravillous trophoblasts in preeclampsia: immunohistological demonstration with anti-HLA-G specific antibody "87G" and anti-cytokeratin antibody "CAM5.2". *Am J Reprod Immunol* 1996;36:349-358.
82. Goldman DS, Ariel I, Greenfield C, Hochner-Celnikier D, et al. Lack of human leukocyte antigen-G expression in extravillous trophoblasts is associated with pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod* 2000;6:88-95.
83. Shobu T, Sageshima N, Tokui H, Omura M, et al. The surface expression of HLA-F on decidual trophoblasts increases from mid to term gestation. *J Reprod Immunol* 2006;72:18-32.
84. Sageshima N, Ishitani A, Omura M, Akasaki M, et al. Necrotic feature of the trophoblasts lacking HLA-G expression in normal and pre-eclamptic placentas. *Am J Reprod Immunol* 2003;49:174-182.
85. Schonkeren D, van der Hoorn M, Khedoe P, Swings G, et al. Differential distribution and phenotype of decidual macrophages in preeclamptic versus control pregnancies. *Am J Pathol* 2011;178:709-717.
86. Rieger L, Segerer S, Bernar T, Kapp M et al. Specific subsets of immune cells in human decidua differ between normal pregnancy and preeclampsia--a prospective observational study. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:132.
87. Yui J, Garcia M, Wegmann TG, Gilbert LJ. Cytotoxicity of tumour necrosis factor-alpha and gamma-interferon against primary human placental trophoblasts. *Placenta* 1994;15:819-835.
88. Mellembakken JR, Aukrust P, Olafsen MK, Ueland T, et al. Activation of leukocytes during the uteroplacental passage in preeclampsia. *Hypertension* 2002;39:155-160.
89. Gervasi MT, Chaiworapongsa T, Pacora P, Naccasha N, et al. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:792-797.
90. Luppi P, Tse H, Lain KY, Markovic N, et al. Preeclampsia activates circulating immune cells with engagement of the NF-kappaB pathway. *Am J Reprod Immunol* 2006;56:135-144.
91. Sacks GP, Redman CWG, Sargent IL. Monocytes are primed to produce the Th1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* 2003;131:490-497.
92. Sakai M, Tsuda H, Tanebe K, Sasaki Y, et al. Interleukin-12 secretion by peripheral blood mononuclear cells is decreased in normal pregnant subjects and increased in preeclamptic patients. *Am J Reprod Immunol* 2002;47:91-97.
93. Peraçoli JC, Rudge MV, Peraçoli MT. Tumor necrosis factor-alpha in gestation and puerperium of women with gestational hypertension and pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2007;57:177-185.
94. van Nieuwenhoven AL, Moes H, Heineman MJ, Santema J, et al. Cytokine production by monocytes, NK cells and lymphocytes is different in preeclamptic patients as compared with normal pregnant women. *Hypertens Pregnancy* 2008;27:207-224.
95. Brewster JA, Orsi NM, Gopichandran N, Ekbote UV, et al. Host inflammatory response profiling in preeclampsia using an in vitro whole blood stimulation model. *Hypertens Pregnancy* 2008;27:1-16.
96. Bazavilvaso-Rodríguez MA, Hernández-Valencia M, Santillan-Morelos JG, Galvan-Duarte RE, et al. Oxidative stress changes in pregnant patients with and without severe preeclampsia. *Arch Med Res* 2011;42:195-198.
97. Redman CW, Sargent IL. Placental debris, oxidative stress and pre-eclampsia. *Placenta* 2000;21:597-602.
98. Steinberg G, Khankin EV, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Thromb Res* 2009;123:S93-S99.
99. Spaans F, de Vos PD, Bakker WW, van Goor H, et al. Danger signals from ATP and adenosine in pregnancy and preeclampsia. *Hypertension* 2014;63:1154-1160.
100. Huang SJ, Chen CP, Schatz F, Rahman M, et al. Pre-eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. *J Pathol* 2008;214:328-336.
101. Scholz C, Toth B, Santoso L, Kuhn C, et al. Distribution and maturity of dendritic cells in diseases of insufficient placentation. *Am J Reprod Immunol* 2008;60:238-245.
102. Samstein R, Josefowicz S, Arvey A, Treuting PM, et al. Extrathymic generation of regulatory T cells in placental mammals mitigates maternal-fetal conflict. *Cell* 2012;150:29-38.
103. Toldi G, Rigo J, Stenczer B, Vászárhelyi B, et al. Increased prevalence of IL-17-producing peripheral blood lymphocytes in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2011;66:223-229.
104. Darmochwal D, Kludka M, Tabarkiewicz J, Kolarz B, et al. The predominance of Th17 lymphocytes and decreased number and function of Treg cells in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2012;93:75-81.
105. LeFevre ML. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;161:819-826.
106. Kably A. Adiós al Dr. López Llera. *Ginecol Obstet Mex* 2007;75:52.
107. Zárate A. "Memory note" on Dr. Mario López Llera. *Ginecol Obstet Mex* 2007;75:30.
108. Moffett A, Colucci F. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface. *J Clin Invest* 2014;124:1872-1879.