

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

**RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN LA GESTACIÓN POR
OVODONACIÓN COMO FACTOR DE RIESGO PARA LA
PREECLAMPSIA**

Programa de Doctorado regulado por el RD1393/2007

Tesis doctoral por compendio de publicaciones de Alicia M^a Martínez Varea

Directores: Dra. Begoña Pellicer Iborra y Dr. José Bellver Pradas

Valencia, Mayo 2017

A mis padres, por su constante apoyo y amor incondicional.

TÍTULO

Respuesta inmunológica en la gestación por ovodonación (OD) como factor de riesgo para la preeclampsia.

AUTOR

Alicia M^a Martínez Varea, Licenciada en Medicina.

DIRECTORES

- Begoña Pellicer, Doctora en Medicina. Profesor Asociado del departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia.
- José Bellver Pradas, Doctor en Medicina. Profesor Asociado del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de Valencia. Universidad de Valencia.

Justificación codirección

El Dr. José Bellver Pradas lleva trabajando 17 años en reproducción asistida, fundamentalmente en el Institut Universitari IVI de Valencia. Es Profesor Asociado del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de Valencia y Profesor Titular acreditado por la ANECA. Tiene 208 artículos originales o capítulos de libro publicados (78 de ellos en revistas internacionales con factor de impacto), 8 libros editados, 155 comunicaciones o pósters en congresos (74 de ellas en congresos internacionales), 77 ponencias invitadas (44 de ellas en congresos internacionales), es premio extraordinario de Licenciatura y de Doctorado, tiene un premio a la trayectoria profesional en el campo de la investigación científica de la biomedicina y de las ciencias de la salud 2010 (Generalitat Valenciana), y es revisor de 22 revistas internacionales en el campo de la ginecología y obstetricia.

Su participación en el desarrollo del proyecto implica la colaboración en el diseño de la tesis, selección de pacientes para la misma, recogida de muestras, interpretación de resultados y escritura de los mismos.

CENTRO DE REALIZACIÓN

Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia). Proyecto en colaboración con Instituto Valenciano de Infertilidad (Valencia).

INTRODUCCIÓN

La primera gestación exitosa por ovodonación, descrita en 1984, tuvo lugar en una paciente de 25 años con fallo ovárico precoz (1). En la actualidad son numerosas las indicaciones de ovodonación, incluyendo la edad materna avanzada (2-10), la reserva ovárica reducida (10-12), una infertilidad secundaria al tratamiento de enfermedades malignas (13-15), la castración quirúrgica (13, 14), las anomalías genéticas maternas hereditarias (8, 13, 14) y los múltiples tratamientos no exitosos de fertilización *in vitro* (FIV) (8, 13, 14, 16). De hecho, en los ciclos de donación de ovocitos realizados en Estados Unidos en 2012, independientemente de la edad de la receptora, se obtuvo una tasa de éxito (recién nacido vivo) del 56%, en comparación con una tasa del 37% en ciclos FIV con ovocitos propios (11). Todo ello explica el incremento de casi un 40% en el número de ciclos con donación de ovocitos o embriones en Estados Unidos, de 14,323 en 2003 a 19,847 en 2012 (11). En Europa, el incremento en el número de ciclos ovodonación ha sido incluso mayor, de 7,171 en 2001 (17) a 25,187 en 2010 (18).

Desde el punto de vista genético, la gestación mediante donación de ovocitos es única, puesto que la totalidad del genoma fetal es diferente del de la gestante. El feto representa, por tanto, un trasplante alogénico para la embarazada (19). Esta interacción inmunológica es particularmente interesante, puesto que el feto es tolerado, no rechazado, por la gestante (19). Su completo entendimiento supone un reto. La limitada evidencia actual revela una diferente respuesta inmune en la gestante mediante ovodonación, en comparación con aquella embarazada espontáneamente o mediante técnicas de reproducción asistida con ovocitos propios (19, 20).

Respecto a la respuesta inmunológica materna en el útero, el estudio anatomopatológico microscópico placentario ha revelado que placentas de gestaciones mediante donación de ovocitos presentan hallazgos patológicos en comparación con aquellas de embarazos con ovocitos de la gestante (19-22). Inicialmente, en 2003 Styer *et al.* (21) encontraron lo que se conoce como “villitis de

etiología desconocida” en el 10.8% (4/37) de placentas de gestaciones mediante FIV con ovocitos propios y en el 22.2% (6/27) de placentas de gestaciones ovodon (p=0.21). El tamaño muestral fue una limitación del estudio. Puesto que la incidencia basal de la lesión en la población general es del 10%, este estudio tiene un poder limitado para excluir definitivamente una diferencia en su incidencia (20). La villitis de etiología desconocida es definida por los patólogos como la presencia de celularidad de inflamación crónica, principalmente linfocitos y macrófagos, infiltrando el estroma de las vellosidades terminales, en ausencia de evidencia histológica de causa infecciosa (21, 23-27). Anatomopatológicamente, cuando la lesión implica principalmente a las vellosidades de anclaje embebidas en el plato basal y adyacentes a las vellosidades terminales, se diagnostica villitis basal, la cual está casi siempre asociada con deciduitis crónica (26). Se diagnostica deciduitis crónica cuando se identifica en la decidua basal un infiltrado inflamatorio crónico (células mononucleares R20 con/sin células plasmáticas) (25, 28, 29). Perni *et al.* (25) objetivaron en 2005 que, en comparación con placentas de gestaciones FIV con ovocitos propios, las placentas ovodon presentaron significativamente más hallazgos patológicos: villitis crónica (1/55 FIV no ovodon vs 12/36 ovodon; p<0.001), deciduitis crónica (1/55 FIV no ovodon vs 5/36 ovodon; p=0.034), fibrina peri-villosa aumentada (2/55 FIV no ovodon vs 10/36 ovodon; p=0.001), cambio isquémico/infarto (2/55 FIV no ovodon vs 11/36 ovodon; p=0.001) y trombos inter-vellositarios (0/55 FIV no ovodon vs 5/36 ovodon; p=0.008). En 2010, Gundogan *et al.* (22) hallaron deciduitis crónica en el 8% (5/60) de placentas de gestaciones mediante FIV con ovocitos propios y en el 45% (15/33) de placentas de gestaciones mediante ovodonación (p=0.0002). Además, no evidenciaron deposición densa de fibrinoide en el plato basal de placentas de gestaciones mediante FIV (0/60), mientras que sí en 39.4% (13/33) de placentas de gestaciones ovodon (p<0.01). Es en el plato basal donde el citotrofoblasto de origen fetal está en contacto e invade la decidua materna (20, 22). Estudios inmunohistoquímicos subrayaron la infiltración celular difusa “en banda” en el plato basal de placentas de gestaciones mediante ovodonación y los acúmulos celulares focales en placentas de embarazos mediante FIV con ovocitos propios (22). Mediante la cuantificación de la celularidad total del plato basal se evidenció un aumento significativo del número de células en los casos ovodon (114 ± 5 en no ovodon vs. 145 ± 10 en ovodon, media ± error estándar de la media;

p=0.16) (22). El incremento en la celularidad en placentas ovodón fue el resultado de una infiltración de leucocitos (CD45+) significativamente aumentada en placentas ovodón (38% ± 2% en FIV no ovodón vs. 51% ± 4% en ovodón; p=0.03). La mayoría de las células fueron T CD3+ en ambos grupos (45% ± 4% en FIV no ovodón vs 57% ± 4% en FIV ovodón; p=0.07). De forma interesante, las células T CD4+ helper se hallaron significativamente elevadas en el grupo FIV ovodón (50% ± 6%), en comparación con el grupo FIV no ovodón (26% ± 4%; p=0.02). El conteo de células T CD8+ fue similar en ambos grupos (34% ± 3% en FIV no ovodón y 35% ± 5% en FIV ovodón; p=0.5). También se demostró un incremento significativo de células CD56+ *Natural Killer* (NK) o “naturales asesinas” en placentas ovodón (24% ± 6%), en comparación con casos no ovodón (4% ± 0.5%; p=0.03). Este hallazgo es particularmente interesante puesto que el infiltrado inflamatorio en la villitis de etiología desconocida está predominantemente compuesto por células T CD8+ (30). Por tanto, Gundogan *et al.* (22) demostraron que el patrón inflamatorio observado en placentas ovodón es claramente distinto al de villitis de etiología desconocida. Sugirieron que la actividad inmune incrementada y la deposición fibrinoide en la interfaz materno-fetal de placentas ovodón podría representar un fenómeno similar al rechazo del injerto por el huésped (22). No obstante, estos hallazgos también podrían representar un esfuerzo para suprimir el rechazo (20). Finalmente, en 2012 Schonkeren *et al.* (31) analizaron 26 placentas de ciclos ovodón. Hallaron una lesión en el plato coriónico en el 38.5% (10/26) de las placentas, caracterizada por un infiltrado inflamatorio difuso que envuelve la totalidad el plato coriónico desde el epitelio amniótico hasta el espacio intervellositario. La mayoría de células presentes en la lesión del plato coriónico presentaron dos cromosomas X detectados mediante análisis FISH, lo que es compatible con un infiltrado de células maternas, y presentaron elevada expresión del marcador macrofágico CD14+ y del marcador M2 CD163+. De forma interesante, se observó una incidencia significativamente menor de preeclampsia en el grupo que presentó lesión en el plato coriónico en comparación con el grupo sin la lesión (0% vs 45.5%), independientemente de la edad materna. Por tanto, se sugirió que los hallazgos representan un mecanismo protector inmune materno que contribuye a la protección contra la preeclampsia (31). Estudios de Van der Hoorn *et al.* apoyaron en

2016 la hipótesis de que la presencia de un infiltrado de macrófagos tipo 2 en la placenta parece ser protector para el desarrollo de preeclampsia (32).

No sólo en la interfaz materno-fetal, sino también a nivel sistémico se han descrito diferencias en gestantes mediante ovodonación en comparación con aquellas con cigotos de ovocitos propios (19, 20). Los trastornos hipertensivos del embarazo incluyen la hipertensión crónica, preeclampsia y eclampsia, preeclampsia superimpuesta a hipertensión crónica, e hipertensión gestacional (33-35) (Tabla 1). Afectando al 3-5% de gestaciones, la preeclampsia es la principal causa de morbilidad y mortalidad materna y fetal (34, 36-41). Esta enfermedad específica del embarazo puede evolucionar a eclampsia, que afecta a 2.7-8.2 mujeres por 10,000 partos (34, 42). Un metaanálisis publicado en 2011 por Pecks *et al.* (43) reveló que la Odds Ratio (OR) para el desarrollo de un trastorno hipertensivo del embarazo (hipertensión gestacional o preeclampsia) en gestaciones mediante ovodonación, en comparación con otras técnicas de reproducción asistida con ovocitos propios (como inseminación artificial o FIV convencional), es 2.57 [intervalo de confianza (IC) 95%: 1.91-3.47]. Sorprendentemente, la OR para el desarrollo de un trastorno hipertensivo del embarazo tras donación de ovocitos, en comparación con gestaciones espontáneas, es 6.60 (IC 95%: 4.55-9.57) (43). En 2015, una revisión sistemática y metaanálisis conducida por Masoudian *et al.* (44) confirmaron que la ovodonación aumenta el riesgo de hipertensión gestacional y preeclampsia, en comparación con gestaciones espontáneas (OR 7.94, IC 95%: 1.73-36.36, $p=0.008$ y OR 4.34, IC 95% 3.10-6.06, $p<0.0001$, respectivamente) o mediante otras técnicas de reproducción asistida (OR 3.00, IC 95%: 2.44-3.70, $p<0.0001$ y OR 2.54, IC 95% 1.98-3.24, $p<0.0001$, respectivamente). En comparación con gestaciones mediante técnicas de reproducción asistida con ovocitos propios, el riesgo de desarrollo de hipertensión gestacional en gestaciones mediante ovodonación es mayor tanto en gestaciones únicas (OR 2.86, IC 95%: 2.10-3.90, $p<0.0001$) como múltiples (OR 3.08, IC 95%: 1.95-4.87, $p<0.0001$). Asimismo, el riesgo de desarrollo de preeclampsia tras donación de ovocitos es superior tanto en gestaciones únicas (OR 2.24, IC 95% 1.42-3.53, $p<0.0005$) como múltiples (OR 2.56, IC 95% 1.84-3.58, $p<0.0001$) (44). De acuerdo con ello, en un estudio comparativo de cohortes, Letur *et al.* hallan en 2016 que el riesgo de preeclampsia es significativamente mayor en gestaciones únicas mediante FIV con

ovocitos donados en comparación con aquellas con ovocitos autólogos [19/169 (11.2%) vs. 8/284 (2.8%), $p=0.001$] (45). La posterior revisión de Savasi *et al.* (20) en 2016 revela que la incidencia promedio de hipertensión gestacional en gestaciones mediante ovodonación es de 24.25% (rango 16% a 39%) en gestaciones únicas y de 35.98% (rango 24.6% a 62%) en gestaciones gemelares. Además, la incidencia promedio de preeclampsia es de 12.82% (rango 9.3% a 16.9%) en gestaciones ovodón únicas, y de 41.36% (rango 15.8% a 100%) en gestaciones gemelares (20). Respecto a las gestaciones espontáneas, Wang *et al.* (2016) (46) han objetivado una tasa de trastornos hipertensivos del embarazo (hipertensión gestacional o preeclampsia) en gestaciones únicas de 4.2%, siendo en gemelares de 8.6% (46).

Aunque el origen de la preeclampsia no ha sido claramente establecido (39), algunas bases fisiopatológicas han sido aceptadas. Así, en 1989 Roberts *et al.* describieron, por primera vez, el concepto de *activación y disfunción endotelial* como sustrato etiológico de la enfermedad (47). La disfunción materna generalizada de células endoteliales permitió explicar la mayoría de aspectos clínicos: hipertensión debida a un control endotelial anómalo del tono vascular, retención de fluidos por permeabilidad endotelial aumentada, y disfunción en la coagulación resultante de una expresión endotelial de procoagulante anómala. La eclampsia fue definida como isquemia focal cerebral resultante de vasoconstricción, de acuerdo con evidencias de cambios detectados mediante técnicas de imagen cerebral (48). La disfunción hepática intrínseca al síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, y bajo recuento de plaquetas) fue también atribuida a los efectos de una hipoperfusión aguda. Es numerosa la evidencia científica que apoyó la descripción inicial (49-51). Redman *et al.* (52) sugirieron en una revisión en 1999 que la disfunción endotelial es parte de una reacción inflamatoria intravascular generalizada, que implica leucocitos intravasculares, así como el sistema del complemento y el de coagulación. Defendieron que la preeclampsia surge cuando la respuesta inflamatoria intravascular materna a la gestación se descompensa (52). Posteriormente, Sibai *et al.* señalaron en 2005 que eran dos las teorías aceptadas sobre la etiología de la preeclampsia: la vascular, mediante la cual la isquemia-reperfusión conlleva estrés oxidativo y enfermedad vascular, y la inmunológica, basada en una maladaptación inmunológica materna-paterna (ej. reacción aloinmune materna desencadenada por un rechazo hacia feto)

(39). No obstante, Sibai *et al.* (39) estuvieron de acuerdo con Chaouat *et al.* (53), quienes enfatizaron que los eventos vasculares e inmunes estaban correlacionados, puesto que la mayoría de las citoquinas poseen propiedades pleiotrópicas cuya acción sobre el endotelio vascular y el músculo liso, coagulación, y otras células inmunes es relevante para la preeclampsia. Chaiworapongsa *et al.* (34) también expusieron en 2014 que la anómala interacción trofoblasto-decidual, junto con estrés oxidativo, factores genéticos y un incremento de auto-anticuerpos contra el receptor de angiotensina II tipo 1 (AT₁), contribuyen al fallo de la transformación fisiológica del segmento miometrial de las arterias espirales, induciendo placentación defectuosa y subsiguiente disfunción placentaria. Puesto que la incidencia de preeclampsia es mayor en gestaciones por ovodonación en comparación con aquellas con ovocitos propios de la gestante, y dado que gestantes con ovocitos donados presentan una diferente respuesta inmunológica a nivel placentario en comparación con gestantes con ovocitos propios (19, 20), se presentó para el trabajo de tesis doctoral la hipótesis de la *respuesta inmunológica materna durante la gestación mediante ovodonación como factor de riesgo para preeclampsia*.

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

El primer trabajo (referencia 54, DOI: [10.1155/2014/210241](https://doi.org/10.1155/2014/210241)) fue una revisión sobre la *relación entre la respuesta inmunológica materna durante la gestación y el desarrollo de preeclampsia* (54).

El segundo (referencia 55, DOI: [10.1155/2015/128616](https://doi.org/10.1155/2015/128616)) fue un estudio longitudinal prospectivo en el que se pretendió comparar la respuesta inmune humoral materna durante la gestación en mujeres con gestaciones espontáneas, mediante FIV con ovocitos propios y mediante ovodonación (55). Se seleccionó *Chemokine Human 10-Plex Panel (Invitrogen)* y *Cytokine Human 10-Plex Panel (Invitrogen)*, añadiendo los kits ELISA de *soluble interleukin (IL)-4 receptor (Biocompare)*, *stromal-derived factor-1alpha (SDF-1 α , abcam)*, *transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1, Invitrogen)* y *human interferon alpha (IFN α , Invitrogen)*, así como la IL-17, para cuantificar quimiocinas y citoquinas en plasma materno. Estas quimiocinas y citoquinas fueron halladas en estudios previos en relación con la

respuesta inmune materna al feto semi-alogénico o alogénico en gestaciones por ovodonación (56-58), o evidenciadas en investigaciones previas elevadas tanto en plasma o suero materno como en placentas de gestaciones con preeclampsia, en comparación con gestaciones sin la enfermedad (59-67). Así, respecto a quimiocinas, los niveles circulantes de *interferon-inducible protein* (IP)-10 y MCP-1 se hallaron elevados en gestantes con preeclampsia, en comparación con gestantes sanas (63). Mediante análisis microarray de células deciduales *natural killer* (dNK) purificadas obtenidas de interrupciones voluntarias de embarazo en el primer trimestre de gestaciones sanas se evidenció que genes que codifican para las quimiocinas IP-10, SDF-1 α y CCL5 (también conocida como RANTES) eran expresados (presentando la más alta expresión el de RANTES y la menor expresión el de SDF-1 α) (56). Mediante arrays DNA se mostró que la expresión del gen de RANTES estaba regulada al alza en placentas de gestaciones con preeclampsia temprana (25-27 semanas) en comparación con placentas de gestaciones sanas de edades gestacionales similares (61). El estudio de la expresión de SDF-1 [también conocido como C-X-C motif chemokine 12 (CXCL12)] en células madre mesenquimales derivadas de deciduas tanto de gestaciones sanas como de aquellas con preeclampsia reveló que los niveles de SDF-1 fueron mayores en gestaciones sanas en comparación con gestaciones con preeclampsia (64). Por otra parte, la concentración de growth related oncogene-alpha [GRO-alpha, también conocida como *chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (CXCL1)*] se halló elevada en plasma libre de plaquetas obtenido de pacientes con preeclampsia, en comparación con gestantes sanas (60). Respecto a las citoquinas, pacientes preeclámplicas mostraron elevados niveles plasmáticos de las citoquinas proinflamatorias IL-8 (66), IL-6 (63, 65, 66), IFN- γ (66), y TNF α (63, 65), en comparación con gestantes sanas. Además, en comparación con preeclámplicas, gestantes normotensas mostraron elevados niveles plasmáticos de la citoquina reguladora IL-10 (66), la cual es sintetizada (junto con TGF- β) por las células T reguladoras (68). En suero, se halló en pacientes preeclámplicas niveles significativamente elevados de IL-6, IL-8 y IL-4R soluble, en comparación con gestantes sanas (62). *In vitro*, la hipoxia estimuló la producción de las citoquinas inflamatorias TNF α , IL-1 α e IL-1 β por explantes de vellosidades placentarias obtenidas de gestaciones con y sin preeclampsia, no siendo la producción superior en placentas preeclámplicas (59). Además, el estudio de la expresión de TNF α , IL-6 e IL-10 en

vellosidades trofoblásticas, nudos sincitiales y decidua de placentas obtenidas de gestaciones con preeclampsia, síndrome de HELLP y gestaciones sanas de similares edades gestacionales, no halló diferencias estadísticamente significativas en la expresión de las tres citoquinas en los tres segmentos evaluados entre los tres grupos de estudio (67). También se evidenció que células uterinas NK deciduales sintetizan citoquinas como TGF β (57, 58).

CONCLUSIONES

Tolerancia materna al feto semi-alogénico o alogénico en gestaciones exitosas

La revisión realizada en 2014 apoyó el concepto de que, durante la gestación, la respuesta inmunológica materna permite una tolerancia materna hacia el feto semi-alogénico (en gestaciones espontáneas y mediante FIV con ovocitos propios) o alogénico (en gestaciones mediante ovodonación). Una respuesta inmune materna defectuosa puede contribuir al desarrollo de complicaciones gestacionales, como sangrado durante el primer trimestre, hipertensión inducida por la gestación, o preeclampsia (54). Aunque numerosos autores han estudiado el resultado materno-fetal en gestaciones mediante ovodonación, en comparación con gestaciones espontáneas o mediante FIV con ovocitos propios, permanece en controversia si el resultado está relacionado con el empleo de ovocitos donados y sus diferencias antigénicas con la receptora o está relacionado con otros factores de confusión (ej. edad materna avanzada, empleo de técnicas de reproducción asistida, o incidencia incrementada de gestación múltiple) (20). La edad materna avanzada es la principal indicación actual para ovodonación. De hecho, en 2010, la edad de la receptora de ovocitos fue ≥ 40 años en el 58.7% de los casos (18). Múltiples estudios han hallado una elevada prevalencia de hipertensión gestacional, preeclampsia, diabetes gestacional, cesárea, neonatos pequeños para edad gestacional y mortalidad perinatal, en gestantes de edad avanzada (69-74). Una limitación de la mayoría de estudios que han investigado el desenlace materno de gestantes de edad avanzada es la falta de información sobre la forma de concepción. Por otra parte, Barton *et al.* (75) mostraron que nulíparas de edad igual o superior a 40 años con gestaciones espontáneas, clasificadas en obesas y no obesas, parieron a una edad significativamente menor y

con una mayor incidencia de cesárea, diabetes gestacional, parto pretérmino, y neonato con bajo peso, en comparación con controles más jóvenes.

En segundo lugar, algunos autores han evidenciado que gestantes mediante FIV asocian complicaciones perinatales adversas, como preeclampsia, retraso de crecimiento intrauterino, parto pretérmino, y neonato con bajo peso al nacimiento (76, 77). Se han postulado como causas el tratamiento de reproducción asistida *per se*, que tiempos largos de cultivo para embriones y su criopreservación puedan tener un efecto deletéreo mediante posibles modificaciones epigenéticas, y la potencial influencia de la estimulación ovárica en la calidad embrionaria y su impacto en el desenlace perinatal (78). Además, la subfertilidad, con o sin tratamientos de infertilidad, se ha asociado con un riesgo incrementado de resultados adversos materno-fetales (79, 80).

En tercer lugar, un contribuyente esencial del desenlace materno y fetal de gestaciones mediante ovodonación es la incidencia incrementada de gestaciones múltiples (20). Según el reporte de la ESHRE en 2014, las tasas de partos múltiples en 2010 en gestaciones mediante técnicas de reproducción asistida permaneció relativamente estable en comparación con años previos en 20.6% (18). Tras 5763 partos de gestaciones mediante ovodón, 1430 fueron gemelos (24.8%) y 32 trillizos (0.6%) (18). Gestantes con gemelos tienen una incidencia mayor de diabetes gestacional y trastornos hipertensivos del embarazo. Además, la gestación gemelar *per se* asocia un riesgo incrementado 4 veces de preeclampsia (81), y la preeclampsia ha sido descrita en el 6-31% de todas las gestaciones gemelares (82). Por tanto, teniendo en cuenta que tanto la edad materna avanzada como el empleo de FIV y la gestación múltiple asocian elevada incidencia de preeclampsia y otras complicaciones tanto maternas como fetales, es vital, al interpretar estudios sobre desenlace gestacional en gestaciones mediante ovodonación, que la selección de controles sea minuciosamente detallada (20).

Similar respuesta inmune humoral materna en gestaciones espontáneas, mediante FIV y mediante FIV ovodonación

El estudio longitudinal prospectivo publicado en 2015 mostró que mujeres con gestaciones espontáneas, mediante FIV con ovocitos propios y mediante ovodonación,

presentan un patrón similar de citoquinas y quimiocinas en plasma a lo largo de la gestación. Los niveles de todas las citoquinas cuantificadas, excepto RANTES, TNF α , IL8, TGF β y SDF1 α , se incrementaron en el segundo trimestre en comparación con el primero, y permanecieron estos niveles altos estables en el tercer trimestre (55). Este ha sido el primer trabajo que ha revelado el perfil de citoquinas y quimiocinas a lo largo del embarazo en gestantes mediante ovodonación, mediante FIV con ovocitos autólogos y mediante gestaciones espontáneas. El no haber hallado diferencias significativas en la respuesta inmune humoral en gestantes mediante ovodonación, en comparación con aquellas mediante FIV con ovocitos propios o gestaciones espontáneas, puede deberse al limitado tamaño muestral del estudio. No obstante, también puede deberse a que las gestantes mediante ovodonación presentan una mayor tolerancia inmune hacia el feto alogénico, en comparación con gestantes con feto semi-alogénico, que consigue mostrar una respuesta inmune humoral sistémica de la gestante con ovocitos donados similar a la de aquella con ovocitos autólogos y, por tanto, permite el adecuado desarrollo de un feto completamente distinto desde un punto de vista genético de la embarazada en gestaciones por ovodonación. Lashley *et al.* sí hallaron en 2014 un estadísticamente significativo ($p < 0.0001$) mayor desarrollo materno de anticuerpos anti-HLA en gestaciones sanas mediante ovodonación [31/45 (68.9%)], en comparación con gestaciones sanas mediante FIV con ovocitos autólogos [9/36 (25.0%)] y gestaciones sanas espontáneas [12/51 (23.5%)] (83). Específicamente, el número de diferencias HLA-DR entre la gestante y el niño fue un factor de riesgo independiente para la producción de aloanticuerpos específicos de HLA clase I [OR 3.93 (IC 95% 1.53-10.08), $p = 0.004$] (83). Puesto que el grado de diferencias antigénicas en gestaciones mediante ovodonación es comparable con el de un trasplante de órgano sólido con donantes no relacionados con diferencias HLA, fue sugerido que las interacciones inmunológicas entre madre e hijo en gestaciones mediante ovodonación podrían ser relevantes para la inducción de tolerancia inmunológica en trasplante de órgano sólido (84). Van der Hoorn *et al.* también hallaron en 2014 una diferente inmunoregulación durante el tercer trimestre en gestaciones exitosas mediante ovodonación y mediante FIV con ovocitos autólogos, en comparación con gestaciones espontáneas (85). En concreto, mostraron que gestantes con ovocitos donados y gestantes mediante FIV con ovocitos autólogos presentan en el tercer trimestre

mayores niveles de células $CD4^+CD25^{bright}$ [mostradas en estudios previos con características fenotípicas de células T reguladoras $FoxP3^+$, $CTLA-4^+$, $HLA-DR^+$ (86)] y $CD4^+CD25^{dim}$ [consideradas células T activadas (86)] en comparación con gestaciones espontáneas (85). El porcentaje medio del marcador de células T reguladoras $FoxP3^+$ hallado en la fracción $CD4^+CD25^{bright}$ fue 78.2%. Específicamente, el porcentaje de $FoxP3^+$ en la fracción $CD4^+CD25^{bright}$ en gestantes mediante ovodonación fue 83.4%, en gestantes mediante FIV con ovocitos autólogos 89.1%, y en gestaciones espontáneas 62.3% (85). Además, el porcentaje de células (activadas) en gestaciones mediante ovodonación se correlacionó positivamente con el número de diferencias HLA. Así, la proporción de células $CD4^+CD25^{dim}:CD4^+CD25^{bright}$ fue menor en gestaciones mediante ovodonación y mediante FIV con ovocitos autólogos que en gestaciones espontáneas ($p=0.0018$). Se halló una correlación positiva significativa entre el porcentaje de células $CD4^+CD25^{dim}$ en sangre periférica y el número de diferencias HLA en gestaciones mediante ovodonación ($R^2: 0.022$, $p=0.015$) (85). De forma interesante, al estimular células de las gestantes de los tres grupos con sangre de su propio cordón umbilical, se evidenció que células mononucleares de sangre periférica del grupo ovodonación mostraron una proliferación significativamente menor contra la sangre de su propio cordón umbilical (con una diferencia HLA-DR), en comparación con gestaciones espontáneas ($p=0.0079$) y mediante FIV con ovocitos autólogos ($p=0.0079$). Incluso gestaciones ovodón con dos diferencias HLA, comparadas con gestaciones espontáneas con una diferencia HLA-DR, presentaron una respuesta significativamente menor ($p=0.03$) (85). Además, estudiaron los niveles de algunas citoquinas en sangre materna y en decidua en los tres grupos de estudio, y hallaron que gestaciones mediante ovodonación expresan menos IL-10, IL-6, gal-1 y Flt-1 en la decidua, así como más IL-10 e IL-6 en sangre periférica, en comparación con gestaciones espontáneas (85). Los autores no hallaron diferencias en la respuesta inmune materna en gestaciones exitosas mediante ovodonación y mediante FIV con ovocitos autólogos, lo que coincide con el estudio de Martínez-Varea et al. 2015 (55). Ello sugiere que la preparación hormonal en gestaciones mediante FIV, tanto con ovocitos autólogos como donados, puede modificar el ambiente endocrino normal y puede por tanto interferir con los eventos tempranos de placentación (20). De hecho, ha sido demostrado en gestaciones de monos que la elevación prematura de los niveles de

estrógenos en el primer trimestre puede suprimir la remodelación trofoblástica de las arterias espirales uterinas y tener un impacto en la dinámica de flujo sanguíneo uterina y umbilical (20, 87). Los estrógenos tienen un papel fundamental promoviendo el desarrollo de vasos sanguíneos vellositarios placentarios mediante su impacto en angiogénesis y la expresión de factores de crecimiento angio-reguladores. La exitosa placentación y crecimiento embrionario/fetal depende de una óptima vascularización de las vellosidades placentarias (20, 88).

SDF1 α reducido en gestantes mediante ovodonación y elevado en gestantes con preeclampsia

El estudio de 2015 también reveló que, gestantes mediante ovodonación, mostraron niveles plasmáticos de SDF1 α menores en el tercer trimestre de gestación, en comparación con mujeres con gestaciones espontáneas o mediante FIV con ovocitos autólogos (54). Además, en el trabajo de 2015 se evidenció que las pacientes que desarrollaron preeclampsia presentaron niveles plasmáticos de SDF1 α mayores en el tercer trimestre, en comparación con aquellas gestantes que no desarrollaron la enfermedad (54). SDF1 α es considerado un marcador aloinmune (89), habiéndose evidenciado su expresión elevada en rechazo crónico de injerto renal humano (90). El hallazgo de menores niveles de SDF1 α en el tercer trimestre en gestantes mediante ovodonación, en comparación con gestaciones espontáneas o mediante FIV con ovocitos propios, sugiere que gestantes mediante ovodonación precisan una mayor tolerancia hacia el feto alogénico. A su vez, el hallazgo de elevados niveles plasmáticos de SDF1 α en el tercer trimestre en pacientes con preeclampsia apoya la hipótesis de maladaptación inmunológica como causa de preeclampsia en gestaciones por ovodonación (19, 20). De acuerdo con este hallazgo, otros autores han evidenciado niveles séricos significativamente elevados de SDF-1 en gestantes preeclámpticas comparadas con controles [1322.7 \pm 402.7 vs. 951.3 \pm 421.8 ng/ml ($p = 0.001$) (91); 2000 \pm 402 vs. 1484 \pm 261 pg/ml ($p = 0.01$) (92)]. Además, la expresión de CXC *chemokine ligand-12* (CXCL12, también conocido como SDF-1) se ha objetivado significativamente mayor en placentas de mujeres preeclámpticas, en comparación con gestantes sanas (93). No obstante, más estudios son necesarios para aclarar la función de SDF1 α en preeclampsia, puesto que otros grupos han hallado niveles

reducidos de SDF1 en células madre mesenquimales derivadas de decidua de gestaciones preeclámpticas, en comparación con gestaciones sanas (64); una expresión significativamente reducida de SDF1 α en biopsias del lecho placentario de gestaciones preeclámpticas en comparación con gestaciones normotensas (94); y una expresión significativamente menor de CXCL12 en trofoblasto de placentas con preeclampsia grave comparadas con placentas de gestaciones sanas (95). Un estudio sobre la expresión trofoblástica de SDF-1 ha revelado que ésta decrece con la edad gestacional, por lo que los autores han sugerido que SDF-1 se asocia con tolerancia inmune materno-fetal durante toda la gestación (96). De hecho, ha sido descrito que CXCL12 induce proliferación e invasión de trofoblastos humanos, lo cual es crucial para el establecimiento de una gestación exitosa (97-101). Puesto que la mayor fuente de CXCL12 en placenta humana son los trofoblastos, y dado que sus receptores de membrana CXCR4 y CXCR7 son expresados por células del tejido placentario como trofoblastos, células NK uterinas y células endoteliales, se ha sugerido que el eje CXCL12/CXCR4/CXCR7 puede potenciar la interacción entre trofoblastos y otras células deciduales tanto de forma paracrina como autocrina (101-106). Por otra parte, Tseng *et al.* (107) han hallado mayores niveles de CXCL12 en líquido amniótico de gestantes preeclámpticas comparadas con sanas, durante el segundo trimestre. Recientemente, Xu *et al.* (108) han evidenciado ausencia de diferencias significativas del polimorfismo CXCL12-801G/A en gestantes preeclámpticas en comparación con sanas, en una población china. El polimorfismo G801A en CXCL12 en la posición 801 que implica transición G>A es una variante funcional que puede regular al alza la expresión de CXCL12 (109). Este polimorfismo se ha asociado con cáncer de pulmón, de mama, linfoma mieloide agudo, leucemia y hepatitis aguda (110).

Incidencia aumentada de sangrado del primer trimestre, preeclampsia y parto mediante cesárea en gestantes mediante ovodonación

Respecto al desenlace gestacional materno en los tres grupos de estudio, gestantes con fetos alogénicos presentaron una mayor incidencia de sangrado durante el primer trimestre de la gestación, en comparación con gestantes con fetos semi-alogénicos (55). El hallazgo está relacionado con la descrita incrementada incidencia de sangrado vaginal durante el primer trimestre en gestaciones por ovodonación (12-53%

de casos) (14, 19, 111-113). La incidencia de sangrado vaginal durante el primer trimestre es mayor en gestaciones por ovodonación en comparación con gestaciones mediante FIV con ovocitos autólogos (19, 112-114). No obstante, aunque ha sido descrita una incidencia de sangrado vaginal durante el primer trimestre significativamente mayor en gestaciones con ovocitos donados en comparación con gestaciones con ovocitos autólogos (20.6% vs. 10.3%, $p=0.005$), la diferencia no se ha hallado significativa en gestaciones únicas (21.8 vs. 13.6, $p=0.08$) y sí en múltiples (17.5% vs. 1.8%, $p=0.01$) (114). Se postuló inicialmente que el sangrado del primer trimestre en gestaciones con fetos alogénicos sería el resultado de múltiples sitios de implantación y pérdida fetal temprana (115). No obstante, la frecuencia del sangrado permanece elevada en gestaciones mediante ovodonación en las que se han transferido sólo dos ovocitos (112, 113). También se ha sugerido que el tratamiento de preparación endometrial podría ser responsable de esta incrementada incidencia de sangrado del primer trimestre en gestaciones con donación de ovocitos (19).

En segundo lugar, la significativa mayor incidencia de cesáreas en gestaciones mediante ovodonación hallada en el trabajo de 2015 (55), en comparación con gestaciones mediante FIV convencional y gestaciones espontáneas, es también conocida. La tasa de parto mediante cesárea en gestaciones con donación de ovocitos es mayor en comparación con gestaciones espontáneas, aconteciendo entre el 40 y el 76% de casos (4, 15, 16, 19, 20, 111-113, 116-118). La tasa de parto mediante cesárea también es mayor en gestaciones mediante ovodonación en comparación con aquellas mediante FIV con ovocitos autólogos, tanto en gestaciones únicas como gemelares, sin indicaciones clínicas claras (20). Debido a que la mayor parte de receptoras de ovocitos son mayores de 40 años, siendo frecuente la nuliparidad, por la alta tasa de gestación múltiple y la incidencia de complicaciones gestacionales, la mayor parte de gestantes por ovodonación finalizan su gestación mediante cesárea (20).

En tercer lugar, se halló en el estudio de 2015 una incidencia incrementada de preeclampsia en gestaciones mediante ovodonación en comparación con gestaciones espontáneas (55), de acuerdo a lo descrito previamente (19, 20). No obstante, la incidencia en gestaciones mediante ovodonación y aquellas mediante FIV con ovocitos autólogos no fue diferente, probablemente debido al limitado tamaño muestral (55). Se predeterminó ese tamaño muestral (25 gestaciones espontáneas, 25 mediante FIV y

25 mediante FIV con ovodonación) tanto por motivos económicos como para realizar el reclutamiento de pacientes en un periodo de tiempo razonable.

No incremento de la incidencia de parto pretérmino o bajo peso al nacer en gestaciones mediante ovodonación

Respecto al desenlace gestacional del feto, no se halló una incidencia incrementada de parto pretérmino o bajo peso al nacer en gestaciones con donación de ovocitos en comparación con aquellas mediante FIV con ovocitos autólogos o gestaciones espontáneas (55). Otros autores han descrito que la incidencia de retraso de crecimiento intrauterino o parto pretérmino no está incrementada en gestaciones mediante ovodonación en comparación con la población general (19, 112, 113). La gestación gemelar es el único factor de riesgo que ha sido descrito significativamente asociado con un mayor riesgo de parto pretérmino en gestaciones por ovodonación, en comparación con gestaciones mediante FIV con ovocitos autólogos [OR = 8.9 (CI 95% 4.0-19.9)] (20, 119). Aunque algunos estudios han revelado que la ovodonación asocia bajo peso al nacer (12, 120-122), tras ajustar por complicaciones obstétricas, la mayor parte de estudios describen una diferencia menos pronunciada o incluso ausencia de diferencia (20).

Por otra parte, no se ha objetivado un incremento de la incidencia de malformaciones congénitas en neonatos resultantes de gestaciones por ovodón, cuando se emplean ovocitos de mujeres jóvenes (20, 117, 118, 123).

Futuros estudios

En gestaciones mediante ovodonación, el sistema inmune de la embarazada debe tolerar los antígenos y células alogénicas fetales para lograr una gestación exitosa (19, 20). En los trasplantes, el grado de diferencias HLA entre donante y receptor influencia la supervivencia del órgano trasplantado (124). Futuros estudios deben dilucidar si el emparejamiento HLA entre la donante y la receptora en gestaciones por ovodonación es protector para el desarrollo de preeclampsia, como ha sido propuesto (32). Además, se ha evidenciado una significativamente ($p=0.006$) menor tasa de recién nacidos vivos por ciclo tras transferencia de dos embriones con ovocitos donados en madres con haplotipo KIR AA [5/67 (7.5%)], en comparación con aquellas

con KIR AB [23/87 (26.4%)] y KIR BB [17/79 (21.5%)] (125). Es sabido que el genotipo materno KIR AA se asocia a patologías relacionadas con placentación defectuosa (abortos recurrentes, preeclampsia o retraso de crecimiento intrauterino), cuando el feto posee más genes HLA-C2 que la madre (ejemplo: madre C1/C1 y feto C1/C2, o madre C1/C2 y feto C2/C2) (126). Por tanto, próximos trabajos podrían evidenciar si el seleccionar a la donante específicamente por su HLA-C, para que no tuviese más HLA-C2 que la receptora, asociaría una menor incidencia de preeclampsia en gestaciones mediante ovodonación.

Por otra parte, en la mayoría de estudios realizados en gestaciones por ovodonación no se especifica si el semen es de la pareja o de donante. Ello es importante puesto que ha sido sugerido que la exposición al semen puede inducir tolerancia a antígenos HLA-I o -II paternos (127). De forma interesante, el riesgo de preeclampsia en gestaciones mediante inyección intra-citoplasmática, en las que se ha inyectado espermatozoides a ovocitos autólogos, es significativamente mayor si el espermatozoides ha sido obtenido quirúrgicamente (gestantes no previamente expuestas a espermatozoides de la pareja) en comparación con espermatozoides obtenido mediante eyaculación (gestantes expuestas previamente al espermatozoides y líquido seminal de la pareja) (128). Es por tanto esencial realizar un estudio prospectivo con cuatro grupos de gestantes: 1) gestaciones espontáneas, 2) gestaciones mediante FIV con ovocitos autólogos (distinguiendo entre semen de pareja –mediante eyaculación u obtenido quirúrgicamente- o semen donado), 3) gestaciones mediante ovodonación (diferenciando entre semen de pareja –mediante eyaculación u obtenido quirúrgicamente- o semen donado), y 4) gestaciones con donación de embrión. Se distinguirá si la gestación es única, gemelar o triple. Como objetivo del estudio, se propone en primer lugar determinar si gestaciones sanas con un feto alogénico para la gestante (gestaciones mediante donación de ovocitos o embriones) muestran una respuesta inmune distinta, tanto en sangre periférica, placenta, como cordón umbilical, en comparación con gestaciones mediante FIV con ovocitos autólogos y gestaciones espontáneas. En segundo lugar, estudiar si existen diferencias en la tasa de complicaciones gestacionales (incluyendo hipertensión asociada a la gestación, preeclampsia, retraso de crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, parto pretérmino o diabetes gestacional) entre los cuatro grupos de estudio. En tercer lugar, caracterizar la respuesta inmune materno-fetal en gestaciones

con complicaciones gestacionales en los cuatro grupos de estudio. Y en cuarto lugar, determinar si el desenlace neonatal de gestaciones con feto alogénico para la embarazada difiere de aquellas con feto semi-alogénico para la gestante.

Respecto al análisis anatomopatológico placentario, se ha descrito que la proteína placentaria 13 (PP13) es predominantemente expresada por el sincitiotrofoblasto y liberada de la placenta a la circulación materna. *In vitro*, induce apoptosis de células T activadas. Una reducida expresión placentaria de PP13 y sus bajas concentraciones en suero materno durante el primer trimestre se asocian con elevado riesgo de preeclampsia (129). Por tanto, futuros análisis en placentas de gestaciones mediante ovodonación podrían ser llevados a cabo para dilucidar su expresión en gestaciones exitosas y si una expresión reducida asocia elevado riesgo de preeclampsia. Asimismo, el análisis en suero materno de PP13 en los tres trimestres de gestación revelaría sus niveles en gestaciones mediante ovodonación tanto exitosas como con preeclampsia o hipertensión gestacional.

En definitiva, el origen de la preeclampsia es múltiple. El profundo conocimiento de la respuesta inmune materna, especialmente en gestaciones por ovodonación, podrá permitir un diagnóstico y tratamiento precoces de la preeclampsia. Incluso se podría evitar el desarrollo de preeclampsia en gestantes con feto alogénico, si se seleccionase adecuadamente a la donante.

Tabla 1. Trastornos hipertensivos del embarazo

Hipertensión crónica

- Presencia de tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg antes de la gestación y a una edad gestacional < 20 semanas, o diagnóstico por vez primera durante la gestación sin resolución postparto (34)

Preeclampsia y eclampsia

- La preeclampsia se define por la aparición de hipertensión arterial [tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg en dos ocasiones separadas por un periodo de al menos 4 horas o $\geq 160/110$ mmHg dentro de un corto intervalo de tiempo (minutos)] y proteinuria en ≥ 20 semanas de gestación, en mujeres con tensión arterial previa normal (34, 36-40)
- En ausencia de proteinuria, se considera preeclampsia la aparición de hipertensión en la gestación asociada a la nueva aparición de cualquiera de los siguientes hallazgos: concentraciones de creatinina sérica > 97 $\mu\text{mol/l}$ o la duplicación de la concentración de creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal; elevación de la concentración de transaminasas hepáticas al doble de lo normal; edema pulmonar; y síntomas cerebrales o visuales (34, 130)
- La eclampsia es la aparición de convulsiones en pacientes con preeclampsia que no puede ser atribuida a otras causas (34)

Preeclampsia superimpuesta a hipertensión crónica

- Aparición de proteinuria en pacientes con hipertensión < 20 semanas de gestación (34)
- En mujeres con hipertensión y proteinuria < 20 semanas de gestación, el desarrollo de cualquiera de los siguientes hallazgos: incremento repentino de proteinuria, incremento repentino de presión arterial en mujeres cuya hipertensión estaba previamente bien controlada, trombocitopenia ($< 100,000$ plaquetas por mm^3), y elevación de los niveles de transaminasas hepáticas (34)

Hipertensión Gestacional

- Aparición de tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg detectada ≥ 20 semanas de gestación, no asociada a proteinuria
- En estos casos, no se desarrolla preeclampsia y la tensión arterial vuelve a valores normales dentro de las 12 semanas postparto (34)

Proteinuria se define como la excreción urinaria de proteínas ≥ 300 mg/24h, ratio total proteína:creatinina ≥ 30 mg/mmol (o ≥ 0.3 cuando ambos son medidos en mg/dl), o una tira reactiva de orina de $\geq 1+$ (sólo si otros métodos cuantitativos no están disponibles) (34, 131)

Glosario de términos

Células NK	Células <i>natural killer</i> o “naturales asesinas”
Células dNK	Células deciduales <i>natural killer</i> o “naturales asesinas”
Células T CD4+	Células T CD4+ <i>helper</i>
Células T CD8+	Células T CD8+ citotóxicas
Células T CD4⁺ CD25^{bright} FoxP3⁺	Células T reguladoras
GRO-alpha	<i>Growth related oncogene-alpha</i> . También conocido como <i>chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (CXCL1)</i>
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i> o antígenos leucocitarios humanos
IFNα	Interferón alfa
IL	Interleucina
IP-10	<i>Interferon gamma-induced protein 10</i> . También conocida como CXCL10
KIR	<i>Immunoglobulin-like receptor</i> o receptor de células citolíticas tipo inmunoglobulinas de las células NK
PP13	Proteína placentaria 13
RANTES	<i>Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted</i> . También conocido como CCL5
SDF-1α	<i>Stromal-derived factor-1alpha</i> o factor 1 α derivado de estroma. También conocido como <i>CXC chemokine ligand-12 (CXCL12)</i>
TGF-β	<i>Transforming growth factor beta</i> o factor de crecimiento transformante beta
TNFα	<i>Tumor necrosis factor alpha</i> o factor de necrosis tumoral alfa

BIBLIOGRAFÍA

1. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature*. 1984 Jan 12-18;307(5947):174-5.
2. Devroey P, Camus M, van den Abbeel E, van Waesberghe L, Wisanto A, van Steirteghem AC. Establishment of 22 pregnancies after oocyte and embryo donation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989 Aug;96(8):900-6.
3. Antinori S, Versaci C, Gholami GH, Panci C, Caffa B. Oocyte donation in menopausal women. *Hum Reprod*. 1993 Sep;8(9):1487-90.
4. Blanchette H. Obstetric performance of patients after oocyte donation. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Jun;168(6 Pt 1):1803-7; discussion 7-9.
5. Edwards RG. Pregnancies are acceptable in post-menopausal women. *Hum Reprod*. 1993 Oct;8(10):1542-4.
6. Flamigni C. Egg donation to women over 40 years of age. *Hum Reprod*. 1993 Sep;8(9):1343-4.
7. Paulson RJ, Sauer MV. Regulation of oocyte donation to women over the age of 50: a question of reproductive choice. *J Assist Reprod Genet*. 1994 Apr;11(4):177-82.
8. Michalas S, Loutradis D, Drakakis P, Milingos S, Papageorgiou J, Kallianidis K, et al. Oocyte donation to women over 40 years of age: pregnancy complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996 Feb;64(2):175-8.
9. Oocyte donation to postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2004 Sep;82 Suppl 1:S254-5.
10. Keegan DA, Krey LC, Chang HC, Noyes N. Increased risk of pregnancy-induced hypertension in young recipients of donated oocytes. *Fertil Steril*. 2007 Apr;87(4):776-81.
11. Centers for Disease Control and Prevention ASfRM, Society for Assisted Reproductive Technology. 2012 Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report. 2014: Available from: http://www.cdc.gov/art/pdf/2012-report/national-summary/art_2012_national_summary_report.pdf.
12. Elenis E, Sydsjo G, Skalkidou A, Lampic C, Svanberg AS. Neonatal outcomes in pregnancies resulting from oocyte donation: a cohort study in Sweden. *BMC Pediatr*. 2016 Oct 21;16(1):170.
13. Barri PN, Coroleu B, Martinez F, Parera N, Veiga A, Calderon G, et al. Indications for oocyte donation. *Hum Reprod*. 1992 Jun;7 Suppl 1:85-8.
14. Pados G, Camus M, Van Steirteghem A, Bonduelle M, Devroey P. The evolution and outcome of pregnancies from oocyte donation. *Hum Reprod*. 1994 Mar;9(3):538-42.
15. Kavic SM, Sauer MV. Oocyte donation treats infertility in survivors of malignancies: ten-year experience. *J Assist Reprod Genet*. 2001 Mar;18(3):181-3.
16. Klein J, Sauer MV. Oocyte donation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2002 Jun;16(3):277-91.
17. Andersen AN, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2005 May;20(5):1158-76.
18. Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, Erb K, D'Hooghe T, Castilla JA, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE dagger. *Hum Reprod*. 2014 Oct 10;29(10):2099-113.

19. van der Hoorn ML, Lashley EE, Bianchi DW, Claas FH, Schonkeren CM, Scherjon SA. Clinical and immunologic aspects of egg donation pregnancies: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2010 Nov-Dec;16(6):704-12.
20. Savasi VM, Mandia L, Laoreti A, Cetin I. Maternal and fetal outcomes in oocyte donation pregnancies. *Hum Reprod Update*. 2016 Sep;22(5):620-33.
21. Styer AK, Parker HJ, Roberts DJ, Palmer-Toy D, Toth TL, Ecker JL. Placental villitis of unclear etiology during ovum donor in vitro fertilization pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Oct;189(4):1184-6.
22. Gundogan F, Bianchi DW, Scherjon SA, Roberts DJ. Placental pathology in egg donor pregnancies. *Fertil Steril*. 2010 Feb;93(2):397-404.
23. Gersell DJ. ASCP survey on placental examination. *American Society of Clinical Pathologists. Am J Clin Pathol*. 1998 Feb;109(2):127-43.
24. Redline RW. Placental inflammation. *Semin Neonatol*. 2004 Aug;9(4):265-74.
25. Perni SC, Predanic M, Cho JE, Baergen RN. Placental pathology and pregnancy outcomes in donor and non-donor oocyte in vitro fertilization pregnancies. *J Perinat Med*. 2005;33(1):27-32.
26. Redline RW. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Human pathology*. 2007 Oct;38(10):1439-46.
27. Boog G. Chronic villitis of unknown etiology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Jan;136(1):9-15.
28. Khong TY, Bendon RW, Qureshi F, Redline RW, Gould S, Stallmach T, et al. Chronic deciduitis in the placental basal plate: definition and interobserver reliability. *Human pathology*. 2000 Mar;31(3):292-5.
29. Edmondson N, Bocking A, Machin G, Rizek R, Watson C, Keating S. The prevalence of chronic deciduitis in cases of preterm labor without clinical chorioamnionitis. *Pediatr Dev Pathol*. 2009 Jan-Feb;12(1):16-21.
30. Kim JS, Romero R, Kim MR, Kim YM, Friel L, Espinoza J, et al. Involvement of Hofbauer cells and maternal T cells in villitis of unknown aetiology. *Histopathology*. 2008 Mar;52(4):457-64.
31. Schonkeren D, Swings G, Roberts D, Claas F, de Heer E, Scherjon S. Pregnancy close to the edge: an immunosuppressive infiltrate in the chorionic plate of placentas from uncomplicated egg cell donation. *PLoS One*. 2012;7(3):e32347.
32. Claas FHJL, L.; Van der Hoorn, M.-L. Oocyte donation pregnancy, a major challenge for the maternal immune system. *J Reprod Immunol*. 2016;115:40.
33. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jul;183(1):S1-S22.
34. Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Aug;10(8):466-80.
35. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014 Apr;4(2):97-104.
36. Romero R, Lockwood C, Oyarzun E, Hobbins JC. Toxemia: new concepts in an old disease. *Semin Perinatol*. 1988 Oct;12(4):302-23.
37. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1592-4.
38. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*. 2005 Dec;46(6):1243-9.
39. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005 Feb 26-Mar 4;365(9461):785-99.
40. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*.

2010 Aug 21;376(9741):631-44.

41. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011 Aug;25(4):391-403.
42. Thornton C, Dahlen H, Korda A, Hennessy A. The incidence of preeclampsia and eclampsia and associated maternal mortality in Australia from population-linked datasets: 2000-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Jun;208(6):476 e1-5.
43. Pecks U, Maass N, Neulen J. Oocyte donation: a risk factor for pregnancy-induced hypertension: a meta-analysis and case series. *Dtsch Arztebl Int.* 2011 Jan;108(3):23-31.
44. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Mar;214(3):328-39.
45. Letur H, Peigne M, Ohl J, Cedrin-Durnerin I, Mathieu-D'Argent E, Scheffler F, et al. Hypertensive pathologies and egg donation pregnancies: Results of a large comparative cohort study. *Fertil Steril.* 2016 Aug;106(2):284-90.
46. Wang YA, Chughtai AA, Farquhar CM, Pollock W, Lui K, Sullivan EA. Increased incidence of gestational hypertension and preeclampsia after assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril.* 2016 Apr;105(4):920-6 e2.
47. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Nov;161(5):1200-4.
48. Matsuda Y, Tomosugi T, Maeda Y, Kamitomo M, Kanayama N, Terao T. Cerebral magnetic resonance angiographic findings in severe preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1995;40(4):249-52.
49. Taylor RN, Crombleholme WR, Friedman SA, Jones LA, Casal DC, Roberts JM. High plasma cellular fibronectin levels correlate with biochemical and clinical features of preeclampsia but cannot be attributed to hypertension alone. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Oct;165(4 Pt 1):895-901.
50. McCarthy AL, Woolfson RG, Raju SK, Poston L. Abnormal endothelial cell function of resistance arteries from women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Apr;168(4):1323-30.
51. Kraayenbrink AA, Dekker GA, van Kamp GJ, van Geijn HP. Endothelial vasoactive mediators in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Jul;169(1):160-5.
52. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Feb;180(2 Pt 1):499-506.
53. Chaouat G, Ledee-bataille N, Zourbas S, Dubanchet S, Sandra O, Martal J, et al. Implantation: can immunological parameters of implantation failure be of interest for pre-eclampsia? *J Reprod Immunol.* 2003 Aug;59(2):205-17.
54. Martinez-Varea A, Pellicer B, Perales-Marin A, Pellicer A. Relationship between maternal immunological response during pregnancy and onset of preeclampsia. *J Immunol Res.* 2014;2014:210241.
55. Martinez-Varea A, Pellicer B, Serra V, Hervas-Marin D, Martinez-Romero A, Bellver J, et al. The Maternal Cytokine and Chemokine Profile of Naturally Conceived Gestations Is Mainly Preserved during In Vitro Fertilization and Egg Donation Pregnancies. *J Immunol Res.* 2015;2015:128616.

56. Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Avraham I, Greenfield C, Natanson-Yaron S, et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nature Medicine*. 2006;12(9):1065-74.
57. Higuma-Myojo S, Sasaki Y, Miyazaki S, Sakai M, Siozaki A, Miwa N, et al. Cytokine profile of natural killer cells in early human pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2005 Jul;54(1):21-9.
58. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med*. 2007 Apr;28(2):192-209.
59. Benyo DF, Smarason A, Redman CW, Sims C, Conrad KP. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jun;86(6):2505-12.
60. Mellembakken JR, Solum NO, Ueland T, Videm V, Aukrust P. Increased concentrations of soluble CD40 ligand, RANTES and GRO-alpha in preeclampsia--possible role of platelet activation. *Thromb Haemost*. 2001 Nov;86(5):1272-6.
61. Heikkila A, Tuomisto T, Hakkinen SK, Keski-Nisula L, Heinonen S, Yla-Herttuala S. Tumor suppressor and growth regulatory genes are overexpressed in severe early-onset preeclampsia--an array study on case-specific human preeclamptic placental tissue. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 Jul;84(7):679-89.
62. Jonsson Y, Ruber M, Matthiesen L, Berg G, Nieminen K, Sharma S, et al. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J Reprod Immunol*. 2006 Jun;70(1-2):83-91.
63. Szarka A, Rigo J, Jr., Lazar L, Beko G, Molvarec A. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. *BMC Immunol*. 2010;11:59.
64. Hwang JH, Lee MJ, Seok OS, Paek YC, Cho GJ, Seol HJ, et al. Cytokine expression in placenta-derived mesenchymal stem cells in patients with pre-eclampsia and normal pregnancies. *Cytokine*. 2010 Jan;49(1):95-101.
65. Kronborg CS, Gjedsted J, Vittinghus E, Hansen TK, Allen J, Knudsen UB. Longitudinal measurement of cytokines in pre-eclamptic and normotensive pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Jul;90(7):791-6.
66. Pinheiro MB, Martins-Filho OA, Mota AP, Alpoim PN, Godoi LC, Silveira AC, et al. Severe preeclampsia goes along with a cytokine network disturbance towards a systemic inflammatory state. *Cytokine*. 2013 Apr;62(1):165-73.
67. Marusic J, Prusac IK, Tomas SZ, Karara JR, Roje D. Expression of inflammatory cytokines in placentas from pregnancies complicated with preeclampsia and HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonat*. 2013 May;26(7):680-5.
68. Guerin LR, Prins JR, Robertson SA. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Hum Reprod Update*. 2009 Sep-Oct;15(5):517-35.
69. Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstetrics and gynecology*. 2005 May;105(5 Pt 1):983-90.
70. Luke B, Brown MB. Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age. *Human Reproduction*. 2007 May;22(5):1264-72.
71. Kenny LC, Lavender T, McNamee R, O'Neill SM, Mills T, Khashan AS. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. *PLoS One*. 2013;8(2):e56583.
72. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Dec;42(6):634-43.

73. Laopaiboon M, Lumbiganon P, Intarut N, Mori R, Ganchimeg T, Vogel JP, et al. Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment. *BJOG*. 2014 Mar;121 Suppl 1:49-56.
74. Waldenstrom U, Aasheim V, Nilsen AB, Rasmussen S, Pettersson HJ, Schytt E. Adverse pregnancy outcomes related to advanced maternal age compared with smoking and being overweight. *Obstetrics and gynecology*. 2014 Jan;123(1):104-12.
75. Barton JR, Sibai AJ, Istwan NB, Rhea DJ, Desch CN, Sibai BM. Spontaneously conceived pregnancy after 40: influence of age and obesity on outcome. *Am J Perinatol*. 2014 Oct;31(9):795-8.
76. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2004 Mar;103(3):551-63.
77. Schieve LA, Ferre C, Peterson HB, Macaluso M, Reynolds MA, Wright VC. Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States. *Obstetrics and gynecology*. 2004 Jun;103(6):1144-53.
78. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Soderstrom-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013 Mar-Apr;19(2):87-104.
79. Luke B. Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. *Am J Obs Gynecol*. 2017 Mar 18.
80. Luke B, Gopal D, Cabral H, Stern JE, Diop H. Pregnancy, Birth, and Infant Outcomes by Maternal Fertility Status: The Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology. *Am J Obs Gynecol*. 2017 Apr 08.
81. Coonrod DV, Hickok DE, Zhu K, Easterling TR, Daling JR. Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: a population-based cohort study. *Obstetrics and gynecology*. 1995 May;85(5 Pt 1):645-50.
82. Sekhon LH, Gerber RS, Rebarber A, Saltzman DH, Klauser CK, Gupta S, et al. Effect of oocyte donation on pregnancy outcomes in in vitro fertilization twin gestations. *Fertil Steril*. 2014 May;101(5):1326-30.
83. Lashley LE, van der Hoorn ML, Haasnoot GW, Roelen DL, Claas FH. Uncomplicated oocyte donation pregnancies are associated with a higher incidence of human leukocyte antigen alloantibodies. *Hum Immunol*. 2014 Jun;75(6):555-60.
84. van der Hoorn ML, Scherjon SA, Claas FH. Egg donation pregnancy as an immunological model for solid organ transplantation. *Transpl Immunol*. 2011 Sep;25(2-3):89-95.
85. van der Hoorn ML, van Egmond A, Swings GM, van Beelen E, van der Keur C, Tirado-Gonzalez I, et al. Differential immunoregulation in successful oocyte donation pregnancies compared with naturally conceived pregnancies. *J Reprod Immunol*. 2014 Mar;101-102:96-103.
86. Tilburgs T, Roelen DL, van der Mast BJ, de Groot-Swings GM, Kleijburg C, Scherjon SA, et al. Evidence for a selective migration of fetus-specific CD4+CD25bright regulatory T cells from the peripheral blood to the decidua in human pregnancy. *J Immunol*. 2008 Apr 15;180(8):5737-45.
87. Aberdeen GW, Bonagura TW, Harman CR, Pepe GJ, Albrecht ED. Suppression of trophoblast uterine spiral artery remodeling by estrogen during baboon pregnancy: impact on uterine and fetal blood flow dynamics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 May 15;302(10):H1936-44.

88. Albrecht ED, Pepe GJ. Estrogen regulation of placental angiogenesis and fetal ovarian development during primate pregnancy. *Int J Dev Biol.* 2010;54(2-3):397-408.
89. Khanna AK, Xu J, Uber PA, Burke AP, Baquet C, Mehra MR. Tobacco smoke exposure in either the donor or recipient before transplantation accelerates cardiac allograft rejection, vascular inflammation, and graft loss. *Circulation.* 2009 Nov 03;120(18):1814-21.
90. Hoffmann U, Banas B, Kruger B, Banas M, Bergler T, Boger C, et al. SDF-1 expression is elevated in chronic human renal allograft rejection. *Clin Transplant.* 2006 Nov-Dec;20(6):712-8.
91. Karakus S, Bagci B, Bagci G, Sancakdar E, Yildiz C, Akkar O, et al. SDF-1/CXCL12 and CXCR4 gene variants, and elevated serum SDF-1 levels are associated with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2016 Dec 21:1-7.
92. Schanz A, Winn VD, Fisher SJ, Blumenstein M, Heiss C, Hess AP, et al. Preeclampsia is associated with elevated CXCL12 levels in placental syncytiotrophoblasts and maternal blood. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Jul;157(1):32-7.
93. Hwang HS, Kwon HS, Sohn IS, Park YW, Kim YH. Increased CXCL12 expression in the placentae of women with pre-eclampsia. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Feb;160(2):137-41.
94. Kim SC, Moon SH, Lee DH, Park MJ, Joo BS, Lee KS. Differential expressions of stromal cell-derived factor-1 α and vascular endothelial growth factor in the placental bed of pregnancies complicated by preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2014 Feb;33(1):31-40.
95. Lu J, Zhou WH, Ren L, Zhang YZ. CXCR4, CXCR7, and CXCL12 are associated with trophoblastic cells apoptosis and linked to pathophysiology of severe preeclampsia. *Exp Mol Pathol.* 2016 Feb;100(1):184-91.
96. Yang Y, Zou L, Li M, Zhao Y. CXCL12/CXCR4 expression in trophoblasts takes part in materno-fetal immune tolerance and vascular remodeling. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2006;26(4):466-8.
97. Jaleel MA, Tsai AC, Sarkar S, Freedman PV, Rubin LP. Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) signalling regulates human placental trophoblast cell survival. *Mol Hum Reprod.* 2004 Dec;10(12):901-9.
98. Li MQ, Tang CL, Du MR, Fan DX, Zhao HB, Xu B, et al. CXCL12 controls over-invasion of trophoblasts via upregulating CD82 expression in DSCs at maternal-fetal interface of human early pregnancy in a paracrine manner. *Int J Clin Exp Pathol.* 2011 Mar;4(3):276-86.
99. Zhao HB, Tang CL, Hou YL, Xue LR, Li MQ, Du MR, et al. CXCL12/CXCR4 axis triggers the activation of EGF receptor and ERK signaling pathway in CsA-induced proliferation of human trophoblast cells. *PLoS One.* 2012;7(7):e38375.
100. Du MR, Zhou WH, Piao HL, Li MQ, Tang CL, Li DJ. Cyclosporin A promotes crosstalk between human cytotrophoblast and decidual stromal cell through up-regulating CXCL12/CXCR4 interaction. *Human Reproduction.* 2012 Jul;27(7):1955-65.
101. Wang L, Li X, Zhao Y, Fang C, Lian Y, Gou W, et al. Insights into the mechanism of CXCL12-mediated signaling in trophoblast functions and placental angiogenesis. *Acta Biochim Biophys Sin.* 2015 Sep;47(9):663-72.
102. Hanna J, Wald O, Goldman-Wohl D, Prus D, Markel G, Gazit R, et al. CXCL12 expression by invasive trophoblasts induces the specific migration of CD16⁺ human natural killer cells. *Blood.* 2003 Sep 01;102(5):1569-77.
103. Wu X, Li DJ, Yuan MM, Zhu Y, Wang MY. The expression of CXCR4/CXCL12 in first-trimester human trophoblast cells. *Biol Reprod.* 2004 Jun;70(6):1877-85.

104. Zhou WH, Du MR, Dong L, Yu J, Li DJ. Chemokine CXCL12 promotes the cross-talk between trophoblasts and decidual stromal cells in human first-trimester pregnancy. *Hum Reprod.* 2008 Dec;23(12):2669-79.
105. Schanz A, Baston-Bust D, Krussel JS, Heiss C, Janni W, Hess AP. CXCR7 and syndecan-4 are potential receptors for CXCL12 in human cytotrophoblasts. *J Reprod Immunol.* 2011 Apr;89(1):18-25.
106. Ren L, Liu YQ, Zhou WH, Zhang YZ. Trophoblast-derived chemokine CXCL12 promotes CXCR4 expression and invasion of human first-trimester decidual stromal cells. *Hum Reprod.* 2012 Feb;27(2):366-74.
107. Tseng JJ, Chen YF, Hsieh YT, Chou MM. Elevated amniotic fluid stromal cell-derived factor-1alpha (SDF-1alpha) concentration in mid-gestation as a predictor of adverse birth outcomes. *J Chin Med Assoc.* 2009 Dec;72(12):638-42.
108. Xu J, Chen K, Li A, Guo M, Wang J, Liu S, et al. Polymorphism-801G/A in the 3'-untranslated region of CXCL12 is not associated with preeclampsia in Chinese Han population. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(1):23-8.
109. Luan B, Han Y, Zhang X, Kang J, Yan C. Association of the SDF1-3'A polymorphism with susceptibility to myocardial infarction in Chinese Han population. *Mol Biol Rep.* 2010 Jan;37(1):399-403.
110. Colobran R, Pujol-Borrell R, Armengol MP, Juan M. The chemokine network. II. On how polymorphisms and alternative splicing increase the number of molecular species and configure intricate patterns of disease susceptibility. *Clin Exp Immunol.* 2007 Oct;150(1):1-12.
111. Abdalla HI, Billett A, Kan AK, Baig S, Wren M, Korea L, et al. Obstetric outcome in 232 ovum donation pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Mar;105(3):332-7.
112. Soderstrom-Anttila V, Sajaniemi N, Tiitinen A, Hovatta O. Health and development of children born after oocyte donation compared with that of those born after in-vitro fertilization, and parents' attitudes regarding secrecy. *Hum Reprod.* 1998 Jul;13(7):2009-15.
113. Soderstrom-Anttila V, Tiitinen A, Foudila T, Hovatta O. Obstetric and perinatal outcome after oocyte donation: comparison with in-vitro fertilization pregnancies. *Hum Reprod.* 1998 Feb;13(2):483-90.
114. Stoop D, Baumgarten M, Haentjens P, Polyzos NP, De Vos M, Verheyen G, et al. Obstetric outcome in donor oocyte pregnancies: a matched-pair analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012 Jun 06;10:42.
115. Shaw KJS, M.V. Obstetric care of surrogates and recipients of donor oocytes. *Semin Reprod Endocrinol.* 1995;13:237-43.
116. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Oocyte donation to women of advanced reproductive age: pregnancy results and obstetrical outcomes in patients 45 years and older. *Hum Reprod.* 1996 Nov;11(11):2540-3.
117. Yaron Y, Ochshorn Y, Amit A, Kogosowski A, Yovel I, Lessing JB. Oocyte donation in Israel: a study of 1001 initiated treatment cycles. *Hum Reprod.* 1998 Jul;13(7):1819-24.
118. Sheffer-Mimouni G, Mashiach S, Dor J, Levran D, Seidman DS. Factors influencing the obstetric and perinatal outcome after oocyte donation. *Hum Reprod.* 2002 Oct;17(10):2636-40.
119. Le Ray C, Scherier S, Anselem O, Marszalek A, Tsatsaris V, Cabrol D, et al. Association between oocyte donation and maternal and perinatal outcomes in women aged 43 years or older. *Hum Reprod.* 2012 Mar;27(3):896-901.

120. Zegers-Hochschild F, Masoli D, Schwarze JE, Iaconelli A, Borges E, Pacheco IM. Reproductive performance in oocyte donors and their recipients: comparative analysis from implantation to birth and lactation. *Fertil Steril*. 2010 May 01;93(7):2210-5.
121. Gibbons WE, Cedars M, Ness RB. Toward understanding obstetrical outcome in advanced assisted reproduction: varying sperm, oocyte, and uterine source and diagnosis. *Fertil Steril*. 2011 Apr;95(5):1645-9 e1.
122. Malchau SS, Loft A, Larsen EC, Aaris Henningsen AK, Rasmussen S, Andersen AN, et al. Perinatal outcomes in 375 children born after oocyte donation: a Danish national cohort study. *Fertil Steril*. 2013 May;99(6):1637-43.
123. Shufaro Y, Schenker JG. The risks and outcome of pregnancy in an advanced maternal age in oocyte donation cycles. *J Matern Fetal Neona*. 2014 Nov;27(16):1703-9.
124. Opelz G, Dohler B. Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. *Transplantation*. 2007 Jul 27;84(2):137-43.
125. Alecsandru D, Garrido N, Vicario JL, Barrio A, Aparicio P, Requena A, et al. Maternal KIR haplotype influences live birth rate after double embryo transfer in IVF cycles in patients with recurrent miscarriages and implantation failure. *Hum Reprod*. 2014 Dec;29(12):2637-43.
126. Hiby SE, Apps R, Sharkey AM, Farrell LE, Gardner L, Mulder A, et al. Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by fetal HLA-C2. *J Clin Invest*. 2010 Nov 1;120(11):4102-10.
127. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Nakashima A, Shiozaki A. Inadequate tolerance induction may induce pre-eclampsia. *J Reprod Immunol*. 2007;76(1-2):30-9.
128. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, Norman RJ, Chan A, Dekker GA. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Lancet*. 2002 Feb 23;359(9307):673-4.
129. Than NG, Balogh A, Romero R, Karpati E, Erez O, Szilagyi A, et al. Placental Protein 13 (PP13) - A Placental Immunoregulatory Galectin Protecting Pregnancy. *Front Immunol*. 2014;5:348.
130. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, Gatt S, McLintock CK, McMahon LP, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2009 Jun;49(3):242-6.
131. Pregnancy ACoOaGTFoHi. Hypertension in Pregnancy2013: Available from: http://www.acog.org/resources_and_publications/task_force_and_work_group_reports/hypertension_in_pregnancy.