

Alexandre Urban Borbely

**Expressão de pequenos proteoglicanos
ricos em leucina: decorim e biglicam, em
placentas humanas a termo normais e com
alterações da invasividade trofoblástica**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Biologia Celular e Tecidual do
Instituto de Ciências Biomédicas
da Universidade de São Paulo,
para obtenção do Título de Mestre
em Ciências.

São Paulo

2009

Alexandre Urban Borbely

Expressão de pequenos proteoglicanos ricos em leucina: decorim e biglicam, em placentas humanas a termo normais e com alterações da invasividade trofoblástica

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Tecidual do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração:
Biologia Celular e Tecidual

Orientador:
Prof. Dr. Sérgio Ferreira de Oliveira

São Paulo

2009

Resumo

Borbely, AU. Expressão de pequenos proteoglicanos ricos em leucina: decorim e biglicam, em placentas humanas a termo normais e com alterações da invasividade trofoblástica [Dissertação]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2009.

Os proteoglicanos decorim e biglicam são membros da família dos pequenos proteoglicanos ricos em leucina (PPRLs) e são constituintes tanto da matriz extracelular, quanto da superfície celular. Na matriz extracelular, o decorim e o biglicam tem sido apontados como importantes fatores no controle da proliferação, migração e invasão de células trofoblásticas. Existem algumas patologias que apresentam uma atividade invasora exacerbada do trofoblasto. Tais patologias podem se desenvolver durante ou após a gestação, podendo ser fatais para a mãe e para o feto, como ocorre na placenta acreta, na mola invasora e no coriocarcinoma. O objetivo deste trabalho foi de caracterizar, através de uma análise imunohistoquímica, a expressão diferencial e a distribuição de decorim e biglicam em placentas humanas normais a termo, na placenta acreta, na mola invasora e no coriocarcinoma. Na placenta normal a termo, as células decíduais apresentaram positividade para o decorim, enquanto o citotrofoblasto extraviloso foi negativo. O decorim foi fracamente expresso na matriz endometrial, mas negativo no fibrinoide do tipo matriz. Na placenta acreta e na mola invasora, o citotrofoblasto extraviloso mostrou positividade para o decorim, entretanto, a matriz endometrial foi negativa. No coriocarcinoma, somente o citotrofoblasto e células metastáticas foram imunorreativas para o decorim, incluindo figuras de mitose do citotrofoblasto. A imunohistoquímica para biglicam apresentou resultados similares aos do decorim em quase todos os casos, com exceção do fibrinoide do tipo matriz na placenta normal e acreta, o qual apresentou forte marcação para o biglicam. Os resultados apresentados neste trabalho demonstram que o decorim e o biglicam são expressos diferencialmente em placentas normais e em patologias placentárias, além de sugerir que os padrões de expressão de ambos os proteoglicanos na placenta acreta, na mola invasora e no coriocarcinoma indicam um provável papel do decorim e do biglicam na modulação da migração e da invasão do trofoblasto.

Palavras-chave: Placenta normal; Placenta acreta; Mola invasora; Coriocarcinoma; Invasão trofoblástica; Decorim; Biglicam.

Abstract

Borbely, AU. Localization of small leucine-rich proteoglycans: decorin and biglycan in Human Normal and Pathological Placentas. Master Thesis (Tecdial and Cellular Biology). São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2009.

Decorin and biglycan are members of the small leucine-rich proteoglycans (SLRPs) family, and are constituents of both extracellular matrix and cell surface. In the extracellular matrix, decorin and biglycan have been pointed as important factors in the control of trophoblast proliferation, migration and invasion. There are some pathologies that present an increased invasive activity of the trophoblast. These pathologies can be developed during or after gestation, and could be fatal for both mother and fetus, like the placenta accreta, invasive mole and choriocarcinoma. The aim of this study was to characterize, throughout immunohistochemistry analyses, the differential expression and the localization of proteoglycans, decorin and biglycan, in normal term placenta, placenta accreta, invasive mole and choriocarcinoma. In normal term placenta, decidual cells presented positivity for decorin whereas the extravillous cytotrophoblast was negative. Decorin was weakly stained in endometrial matrix, however, the matrix-type fibrinoid was not reactive. In placenta accreta and invasive mole, extravillous cytotrophoblast cells were positive for decorin whereas endometrial matrix was negative. In choriocarcinoma samples, only cytotrophoblast cells and metastatic cells were immunoreactive for decorin, including mitotic figures of cytotrophoblast cells. Immunohistochemistry for biglycan showed similar results to decorin immunohistochemistry in almost all cases, with exception of the matrix-type fibrinoid in normal term placenta and placenta accreta that presented strong staining for biglycan. These results demonstrated that decorin and biglycan are differentially expressed in normal term placenta and in placental pathologies. These results further suggest that the expression patterns of both proteoglycans in placenta accreta, invasive mole and choriocarcinoma might play a possible role in modulating trophoblast migration and invasion.

Keywords: Normal term placenta; Placenta accreta; Invasive mole; Choriocarcinoma; Trophoblast invasion; Decorin; Biglycan.

1 Introdução

A placenta é um órgão dividido em duas grandes e diferentes estruturas: o córion viloso (parte fetal) e a decídua basal (parte materna). Possui importantes funções, sendo indispensável para o correto desenvolvimento do concepto até seu nascimento. É responsável pelo metabolismo fetal, secreção endócrina e transporte de gases e nutrientes.

As vilosidades coriônicas são revestidas por trofoblasto (sinciciotrofoblasto em posição mais externa e citotrofoblasto mais internamente), que descansam sobre o mesênquima embrionário, rico em macrófagos (células de Hofbauer) e capilares fetais. Com o desenvolvimento placentário, há uma diminuição da população citotrofoblástica, aumento do sinciciotrofoblasto, aumento de depósitos de fibrinoide e potencialização das trocas gasosas e de nutrientes, devido ao adelgaçamento da barreira hematoplacentária (Boyd e Hamilton, 1970).

A parte materna da placenta é composta por células decíduais, células imunológicas (células *Natural killer* uterinas [uNk] e células apresentadoras de antígeno, entre as quais se destacam macrófagos, células dendríticas, e diferentes populações linfocitárias), e componentes do sistema vascular arterial e venoso.

Em um primeiro momento, logo após a implantação embrionária, o sinciciotrofoblasto invade o estroma uterino e abre os capilares da região endometrial mais superficial, resultando no extravasamento do sangue materno nas lacunas trofoblásticas que, após a formação do córion e a maturação placentária, dá origem aos espaços intervilosos da porção fetal da placenta. Nestes dois momentos do desenvolvimento placentário, entretanto, esta região está envolvida com trocas gasosas e moleculares entre mãe e feto (Boyd e Hamilton, 1970).

Em uma segunda onda de invasão, o citotrofoblasto invade a decídua basal mais internamente e as artérias espiraladas uterinas (Benirschke et al., 2006). Na região em que as vilosidades se ancoram à decídua basal, células do citotrofoblasto extrapolam os limites das vilosidades placentárias e invadem a decídua basal, sendo denominadas de células do citotrofoblasto extraviloso.

Essas células invasivas nas regiões mais próximas ao córion formam uma camada celular contínua e colunar (capa citotrofoblástica), e nas regiões mais distais dispersam-se, formando o trofoblasto intersticial (sob a forma de células gigantes multinucleadas ou não). Outro tipo celular, o citotrofoblasto extraviloso endovascular também se origina a partir do citotrofoblasto das extremidades vilosas. Estas células invadem os vasos arteriais espiralados, modulando sua estrutura morfológica e propriedades funcionais. (Kaufmann e Castelucci, 1997; Kemp et al., 2002; Loregger et al., 2003; Benirschke et al., 2006). No entanto, se atingem a parede vascular a partir do interstício decidual ou via leito vascular são possibilidades ainda em discussão na literatura (Loregger et al., 2003; Smith et al., 2009).

Durante a gestação podem ocorrer patologias relacionadas a alterações no grau de invasividade do trofoblasto extraviloso, levando a condições que podem ser fatais tanto para a mãe quanto para o feto. Dentre estas patologias, destaca-se a placenta acreta.

A condição patológica de uma placenta acreta é caracterizada pela aderência anormal das vilosidades coriônicas ao miométrio, porém sem ultrapassar seus limites. Na placenta acreta ocorre ausência ou deficiência da reação decidual, mantendo o estroma endometrial sob a forma de um tecido conjuntivo frouxo (Irving e Hertig, 1937; Miller, 1959; Kraus et al., 2004). A patogenia da placenta acreta ainda é pouco conhecida, mas para muitos autores a existência de um citotrofoblasto extraviloso altamente invasivo pode ser resultante ou não da ausência ou de um defeito na decidualização (Khong 2008; Tantbirojn et al., 2008).

Estudos prévios demonstraram diferenças morfológicas entre as células do citotrofoblasto extraviloso da placenta acreta, em comparação com o citotrofoblasto extraviloso das placentas normais de mesma idade gestacional. Nesses estudos, o citotrofoblasto extraviloso de placenta acreta apresenta uma morfologia similar ao trofoblasto encontrado no começo da gestação, de característica muito mais invasiva (Pijnenborg et al., 1980; Pijnenborg et al., 1981; Khong e Robertson, 1987). Entretanto, alguns autores sugerem que a patogenia da placenta acreta esteja relacionada tanto a uma deficiência da decidualização, quanto à uma atividade invasora exacerbada do trofoblasto (Khong, 2008; Tantbirojn et al., 2008)

Outras patologias que incluem alterações no grau de invasão trofoblástica são as doenças trofoblásticas gestacionais (DTGs). As DTGs incluem o grupo de patologias conhecidas como molas hidatiformes, o coriocarcinoma e outras neoplasias trofoblásticas, além de condições não-molares e não-neoplásicas (Tavasolli e Devilee, 2003). Nestes casos, porém, parece ser o perfil invasivo do trofoblasto que se encontra exacerbado.

As molas hidatiformes são tumores benignos derivados de erros no processo de fecundação (Ohlsson et al., 1993; Redline e Abdul-Karim, 1995). Podem ser classificadas em mola parcial, mola completa, mola invasora e mola metastática (Tavasolli e Devilee, 2003).

A mola parcial origina-se geralmente através de uma fecundação dispérmica de um oócito por dois espermatozóides, resultando em um cariótipo triploide (Kajii e Ohama, 1977; Szuhman e Surti, 1978). A mola completa por sua vez é comumente formada a partir da fecundação de um oócito vazio por um único espermatozóide, o qual se replica partenogeneticamente, resultando em um cariótipo diploide, um genoma andrógeno (Kajii e Ohama, 1977; Szuhman e Surti, 1978; Jacobs et al., 1980).

Apesar da diferenciação genética, a diferenciação histopatológica das DTGs é muito difícil. Histologicamente, a mola completa e a mola parcial são caracterizadas por degeneração hidrópica das vilosidades coriônicas com intensa hiperplasia trofoblástica com a formação de cisternas citoplasmáticas (Benirschke et al., 2006). A presença de âmnio e/ou tecido fetal, algumas vilosidades normais e remanescentes de capilares sanguíneos caracterizam a mola parcial; enquanto a não-evidência de feto, córion, vasos coriônicos e de vilosidades normais caracterizam a mola completa (Maesta et al., 1998). Já a mola invasora é um neoplasma maligno composto de trofoblasto infiltrante e vilosidades molares, derivado geralmente de gestações molares benignas prévias. Difere do coriocarcinoma apenas pela presença de vilosidades, embora seu comportamento seja similar ao do coriocarcinoma (Benirschke et al., 2006).

O coriocarcinoma é um tumor maligno que se caracteriza por um alto grau de invasividade, capacidade imunogênica, afinidade por determinados tecidos maternos e grandes períodos de latência. O trofoblasto penetra o miométrio, erode vasos e produz intensa hemorragia. O tumor é composto por

células do citotrofoblasto e do sinciciotrofoblasto, hemorragia e necrose tecidual (Benirschke et al., 2006). No coriocarcinoma não há formação de vilosidades, fato que diferencia o coriocarcinoma dos tumores benignos e da mola invasora. Interessantemente, o coriocarcinoma é totalmente refratário à atividade inibitória de invasão exibida pelo fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e moléculas da matriz extracelular do tipo decorim (Xu et al., 2002).

O painel de eventos gênicos e biológicos associados aos mecanismos de invasão do trofoblasto tem sido há muito tempo comparado aos de células neoplásicas (Yagel et al., 1990; Corvinus et al., 2003; Xu et al., 2003). A relevante diferença, entretanto, é que o processo de invasão trofoblástica é controlado temporal e espacialmente ao longo da gestação, de forma fisiológica. No rol de fatores envolvidos nesta regulação estão incluídos muitos fatores de crescimento, citocinas, quimiocinas, morfógenos e vários componentes da matriz extracelular, em especial alguns proteoglicanos.

A matriz extracelular é formada de uma complexa mistura de proteínas, glicoproteínas, glicosaminoglicanos e proteoglicanos, provendo suporte físico e bioquímico para a organização celular. Os proteoglicanos são um grupo heterogêneo de proteínas que se ligam covalentemente a cadeias de glicosaminoglicanos (Iozzo e Murdoch, 1996).

Dentre as várias famílias de proteoglicanos, os da família de pequenos proteoglicanos ricos em leucina (PPRLs) tem sido muito estudados nas últimas décadas devido a seus papéis-chave como mediadores de fenômenos celulares como a proliferação, a diferenciação, a sobrevivência celular e a migração (Kinsella et al., 1997; Moscatello et al., 1998; Fisher, 1999; Tufvesson e Westergren-Thornsson, 2003).

A família dos PPRLs inclui proteoglicanos como o decorim, biglicam, fibromudulim, lumicam, epiphicam e keratocam, entre outros (Iozzo e Murdoch, 1996).

O decorim é formado por uma proteína contendo uma cadeia de glicosaminoglicano composta de sulfato de condroitina ou de dermatan sulfato e dois ou três oligossacarídeos N-ligados. O decorim está presente na matriz extracelular de diferentes tecidos conjuntivos, sendo encontrado ligado às fibras de colágeno, onde participa da regulação do diâmetro da fibra de

colágeno do tipo I (Pringle e Dodd, 1990; Ruoslahti e Yamaguchi 1991; Iozzo, 1998), tipo III (Thiesen e Rosenquist, 1994) e tipo VI (Bidanset et al., 1992). Pode se ligar à fibronectina (Schmidt et al., 1987) e ao TGF- β , exercendo uma ação moduladora na atividade destes fatores (Hildebrand et al., 1994; Kolb et al., 2001; Shaefer et al., 2002). Além disso, o decorim induz a produção de metaloproteinase do tipo 1 (MMP-1) e pode inibir a adesão celular à trombospondina-1 (Winnemoller et al., 1991), exercendo desta forma atividades antitrombóticas (Delorme et al., 1998). Sua ação já foi comprovada sendo independente da presença de TGF- β (Xu et al., 2002), inibindo a adesão celular (Schmidt et al., 1991; Bidanset et al., 1992), a migração (Kinsella et al., 1997; Merle et al., 1999; Tufvesson e Westergren-Thornsson, 2003), e a proliferação (Santra et al., 1997; Moscatello et al., 1998; Seidler et al., 2006).

Particularmente, o decorim tem sido muito estudado quanto ao seu papel sobre a atividade inibidora da proliferação, migração, e invasão *in vitro* de células trofoblásticas extravilosas (Lysiak et al., 1995; Chakraborty et al., 2002; Xu et al., 2002; Iacob et al., 2008). Decorim já foi localizado, através de imunohistoquímica, em células decíduas de placentas humanas normais a termo e na matriz extracelular de vilosidades coriônicas do primeiro trimestre (Lysiak et al., 1995; Durand et al., 2003).

Outro proteoglicano que vem despertando interesse é o biglicam. Esse proteoglicano é composto de duas cadeias de glicosaminoglicanas de sulfato de condroitina ou de dermatan sulfato. Localiza-se geralmente na superfície celular ou pericelularmente e ligado à proteoglicanos associados à matriz extracelular (Fedarko et al., 1990). Possui muitas funções, em sua maioria, idênticas às do decorim (Yamaguchi et al., 1990; Bidanset et al., 1992; Pogány et al., 1994; Hocking et al., 1996; Iozzo, 1998; Wiberg et al., 2002). Exceção à regra é sua capacidade de estimular a migração de células endoteliais (Kinsella et al., 1997)

Mesmo sabendo que ambos proteoglicanos vem sendo estudados por seus papéis na regulação de diferentes ações celulares como a proliferação, a adesão, a migração e a invasão, todas estas possuindo grande importância no microambiente placentário normal e patológico; e, embora o decorim e o biglicam tenham sido estudados de maneiras diferentes nas placentas normais a termo e mesmo em algumas patologias placentárias, até a conclusão deste

trabalho, não existe nenhum registro ou estudo feitos demonstrando a localização *in vivo* desses proteoglicanos, através de imunohistoquímica, na placenta normal a termo, placenta acreta, mola mola invasora e no coriocarcinoma.

7 Conclusões

Dos resultados apresentados neste trabalho podemos concluir que:

1. Os proteoglicanos decorim e biglicam foram expressos diferencialmente nas placentas normais e nas patologias placentárias, placenta acreta e mola invasora e no coriocarcinoma;
2. Consistente com a literatura, o decorim e o biglicam apresentaram marcação nas células decíduais de placentas normais a termo;
3. As células do citotrofoblasto extraviloso de placentas altamente invasoras como a placenta acreta e a mola invasora, apresentaram marcação para os proteoglicanos estudados;
4. No coriocarcinoma, decorim e biglicam exibiram padrões de expressão distintos entre os tipos celulares encontrados: sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto e células metastáticas.

Referências Bibliográficas

¹Abrahamsohn PA, Zorn TMT, Oliveira SF. Decídua in rodents, In: Glasser R, Aplin JD, Giudice LC, Tabibzadeh S, editors. The Endometrium. London: Taylor & Francis Group. 2002; p.273-9.

ACOG: ACOG committee opinion. Placenta accreta. American College of Obstetricians and Gynecologists. Intern J Gynecol Obstet. 2002;77:77-78.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Biologia molecular da célula. 4ª Ed. Porto Alegre: Arned; 2004. p.1090-112.

Aplin JD. Expression of integrin alpha6beta4 in human trophoblast and its loss from extravillous cells. Placenta. 1993;14:203-15.

Aplin JD, Jones CJP. Extracellular matrix in endometrium and decidua. In: Genbacev O, Klopper A, Beaconsfield R. Placenta as a model and a source. London: Plenum Publishing Corporation; 1989 p.115-28.

Aplin JD, Lacey H, Haigh T, Jones CJ, Chen CP, Westwood M. Growth factor-extracellular matrix synergy in the control of trophoblast invasion. Biochem Soc Trans. 2000;28:199-202.

Aplin JD, Haigh T, Jones CJ, Church HJ, Vicóvac L. Development of cytotrophoblast first-trimester human placental villi: role of fibronectin and integrin alpha5beta1. Biol Reprod. 1999; 60(4):828-38.

Baergen RN. Gestational choriocarcinoma. Gen Diagn Pathol. 1997;143:127-41.

Bagshawe KD. Choriocarcinoma. The clinical biology of the trophoblast and its tumors. Baltimore: Williams & Wilkins; 1969.

Behmer OA, Tolosa EMC, Neto AGF. Manual de técnicas para histologia normal e patológica. São Paulo: IMPRESS; 1976.

¹ **De acordo com:**

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journal: sample references. Available from: <http://www.icmje.org> [2009 Aug 10].

Benirschke K, Kaufmann P, Baergen RN. Pathology of the human placenta. New York: Springer-Verlag; 2006.

Beutler B. Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signaling. *Nature*. 2004;430:257-63.

Bi X, Tong C, Dockendorff A, Bancroft L, Gallagher L, Guzman G, Iozzo RV, Augenlicht LH, Yang W. Genetic deficiency of decorin causes intestinal tumor formation through disruption of intestinal cell maturation. *Carcinogenesis*. 2008;29:1435-40.

Bidanset DJ, LeBaron R, Rosenberg L, Murphy-Ullrich JE, Hook M. Regulation of cell substrate adhesion: effects of small galactosaminoglycan-containing proteoglycans. *J Cell Biol*. 1992;118:1523-31.

Bischof P, Friedli E, Martelli M, Campana A. Expression of extracellular matrix-degrading metalloproteinases by cultured human cytotrophoblast cells: effects of cell adhesion and immunopurification. *Amer J Obstet Gynecol*. 199;165:1791-801.

Border WA, Noble NA, Yamamoto T, Harper JR, Yamaguchi Y, Pierschbacher MD, Ruoslahti E. Natural inhibitor of transforming growth factor-beta protects against scarring in experimental kidney disease. *Nature*. 1992;360(6402):361-4.

Bowe MA, Mendis DB, Fallon JR. The small leucine-rich proteoglycan biglycan binds to α -dystroglycan and is upregulated in dystrophic muscle. *Journal of Cell Biology*. 2000;148:801-10.

Boyd JD, Hamilton WJ. *The Human Placenta*. Heffer, Cambridge; 1970.

Carvalho HF, Recco-Pimentel SM. *A célula*. São Paulo: editora Manole Ltda; 2001.

Castelucci M, Crescimanno C, Schröter CA, Kaufmann P, Mühlhauser J. Extravillous trophoblast: immunohistochemical localization of extracellular matrix molecules. In: Genazzani AR, Petraglia F, Genazzani AD, editors. *Frontiers in gynecologic and obstetric investigation*. New York: Parthenon publishing group; 1993. p.19-25.

Chakraborty C, Gleeson L, McKinnon T, Lala PK. Regulation of human trophoblast migration and invasiveness. *Can J Physiol Pharmacol*. 2002;80:116-24.

Chen CP, Liu SH, Lee MY, Chen YY. Heparan sulfate proteoglycans in the basement membranes of the human placenta and decidua. *Placenta*. 2008;29(4):309-16.

Chlabra S, Dhorey M. Retained placenta continues to be fatal but frequency can be reduced. *J Obstet Gynaecol*. 2002;22(6):630-3.

Choi HU, Johnson TL, Pal S, Tang LH, Rosenberg L, Neame PJ. Characterization of the dermatan sulfate proteoglycans, DS-PGI and DS-PGII, from bovine articular cartilage and skin isolated by octyl-sepharose chromatography. *J Biol Chem*. 1989; 264:2876-84.

Church HJ, Vičovac LM, Williams JD, Hey NA, Aplin JD. Laminins 2 and 4 are expressed by human decidual cells. *Lab Invest*. 1996;74:21-32.

Comstock CH. Antenatal diagnosis of placenta accreta: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26(1):89-96.

Corvinus FM, Fitzgerald JS, Friedrich K, Markert UR. Evidence for a correlation between trophoblast invasiveness and STAT3 activity. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2004;50:316-21.

Couchman JR, McCarthy KJ, Abrahamson DR, Fine JD, Parry G. Immunological and molecular approaches to the study of basement membrane proteoglycan diversity. *Biochemical Society Transactions*. 1990;8:819-20.

Cramer SF. Letter to the editor: case report. *Pediatr Dev Pathol*. 1987;7:473-5.

Dallenbach-Hellweg G, Sievers S. The histological reaction of the endometrium to gestagens applied locally. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1975;368:289-98.

Damsky C, Sutherland A, Fisher S. Extracellular matrix 5: adhesive interactions in early mammalian embryogenesis, implantation, and placentation. *FASEB J*. 1993;7:1320-9.

de Lange Davies C, Melder RJ, Munn LL, Mouta-Carreira C, Jain RK, Boucher Y. Decorin inhibits endothelial migration and tube-like structure formation: role of thrombospondin-I. *Microvasc Res.* 2001;62:26-42.

De Luca A, Santra M, Baldi A, Giordano A, Iozzo RV. Decorin-induced growth suppression associated with upregulation of p21, an inhibitor of cyclin-dependent kinases. *J Biol Chem.* 1996;271(31):18961-5.

Deligdisch L, Driscoll SG, Goldstein DP. Gestational trophoblastic neoplasms: morphologic correlates of therapeutic response. *Amer J Obstet Gynecol.* 1978;130:801-6.

Delorme MA, Xu L, Berry L, Mitchell L, Andrew M. Anticoagulant dermatan sulfate proteoglycan (decorin) in the term human placenta. *Thromb Res.* 1998;90:147-53.

Durand S, Abadie P, Angeletti S, Genti-Raimondi S. Identification of multiple differentially expressed messenger RNAs in normal and pathological trophoblast. *Placenta.* 2003;24:209-18.

Durst-Zivkovic B. Quantitative aspects of structural changes in chorioallantoic placenta of the rat during its development. *Experientia.* 1978;34:1343-5.

Earl UM, Bulmer JN, Briones A. Placenta accreta: an immunohistological study of trophoblast populations. *Placenta.* 1987;8:273-82.

Edmonds HW. Genesis of hydatiform mole: old and new concepts. *Ann NY Acad Sci.* 1959;80:86-104.

Enders AC. Cytodifferentiation of trophoblast in the anchoring villi and trophoblastic shell in the first half of gestation in the macaque. *Microsc Res Tech.* 1997a;38:3-20.

Enders AC. Transition from lacunar to villous stage of implantation in the macaque, including establishment of the trophoblastic shell. *Acta Anat (Basel).* 1995;152:151-69.

Fedarko NS, Termine JD, Young MF, Gehron Robey P. Temporal regulation of hyaluronan and proteoglycan metabolism by human bone cells in vitro. *J Biol Chem.* 1990;265:12200-9.

Feinberg RF, Kliman HJ. Tropho-uteronection (TUN): A unic oncofetal fibronectin deposited in the extracellular matrix of the tropho-uterine junction and regulated *in vitro* by cultured human trophoblast cells. *Trophoblast Res.* 1993;7:167-81.

Feinberg RF, Kliman HJ, Wang CL. Transforming growth factor beta stimulates trophoblast oncofetal fibronectin synthesis *in vitro*: implications for trophoblast implantation *in vivo*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(5):1241-8.

Feinberg RF, Kliman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Biol Reprod.* 1991;138(3):537-43.

Fisher L. Extracellular matrix, anchor, and adhesion proteins. New York: Oxford University Press Inc; 1999. p. 356-68.

Frank HG, Genbacev O, Blaschitz A, Chen CP, Clarson L, Evain-Brion D, Gardner L, Malek A, Morrish D, Loke YW, Tarrade A. Cell culture models of human trophoblast--primary culture of trophoblast--a workshop report. *Placenta.* 2000; 21 Suppl A: S120-22.

Frank HG, Huppertz B, Kertschanska S, Blanchard D, Roelcke D, Kaufmann P. Anti-adhesive glycosylation of fibronectin-like molecules in human placental matrix-type fibrinoid. *Histochem Cell Biol.* 1995;104:317-29.

Frank HG, Malekzadeh F, Kertschanska S, Crescimanno C, Castellucci M, Lang I, Desoye G, Kaufmann P. Immunohistochemistry of two different types of placental fibrinoid. *Acta Anat (Basel).* 1994;150:55-68.

Franzén A, Heinegård D. Characterization of proteoglycans from the calcified matrix of bovine bone. *Biochem J.* 1984;224(1):59-66.

Friedl P, Bröcker EB. The biology of cell locomotion within three-dimensional extracellular matrix. *Cell Mol Life Sci.* 2000;57:41-64.

Goldstein DP, Berkowitz RS. Trophoblastic neoplasms. Clinical principles of diagnosis and management. Philadelphia: Saunders; 1982.

Götte M, Sofeu Feugaing DD, Kresse H. Biglycan is internalized via a chlorpromazine-sensitive route. *Cell Mol Biol Lett.* 2004;9:475-81.

Grant DS, Yenisey C, Rose RW, Tootell M, Santra M, Iozzo RV. Decorin suppresses tumor cell-mediated angiogenesis. *Oncogene*. 2002;21:4765-7.

Hascall VC, Kimura JH. Proteoglycans: isolation and characterization. *Methods Enzymol*. 1982; 82A:769-800.

Hildebrand A, Romaris M, Rasmussen LM, Heinegard, D; Twardzik DR, Border WA, Ruoslahti E. Interaction of the small interstitial proteoglycans biglycan, decorin and fibromodulin with transforming growth factor beta. *Biochem J*. 1994;302:527-34.

Hocking AM, Shinomura T, McQuillan DJ. Leucine-rich repeat glycoproteins of the extracellular matrix. *Matrix Biol*. 1998;17(1):1-19.

Hocking AM, Strugnell RA, Ramamurthy P, McQuillan DJ. Eukaryotic expression of recombinant biglycan. Post-translational processing and the importance of secondary structure for biological activity. *J Biol Chem*. 1996;27:19571-7.

Hohn HP, Parker CR Jr, Boots LR, Denker HW, Höök M. Modulation of differentiation markers in human choriocarcinoma cells by extracellular matrix: on the role of a three-dimensional matrix structure. *Differentiation*. 1992;51:61-70.

Horn LC, Bilek K. Histologic classification and staging of gestational trophoblastic disease. *Gen Diagn Pathol*. 1997;143:87-101.

Hung TH, Shau WY, Hsieh CC, Chiu TH, Hsu JJ, Hsieh TT. Risk factors for placenta accreta. *Obstet Gynecol*. 1999;93(4):545-50.

Hunt JS, Banerjee S, Pace JL. Differential expression and regulation of a human transgene, HLA-B27, in mouse placental and embryonic cell lines. *Mol Hum Reprod*. 1998;4:817-25.

Huppertz B, Kertschanska S, Demir AY, Frank HG, Kaufmann P. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases (MMP), their substrates, and their inhibitors (TIMP) during trophoblast invasion in the human placenta. *Cell Tissue Res*. 1998d;291:133-48.

Huppertz B, Kertschanska S, Frank HG, Gaus G, Funayama H, Kaufmann P. Extracellular matrix components of the placental extravillous trophoblast: immunocytochemistry and ultrastructural distribution. *Histochem Cell Biol.* 1996;106: 291-301.

Iacob D, Cai J, Tsonis M, Babwah, Chakraborty C, Bhattacharjee RN, Lala PK. Decorin-mediated inhibition of proliferation and migration of the human trophoblast via different tyrosine kinase receptors. *Endocrinology.* 2008;140:6137-97.

Iozzo RV, Moscatello DK, McQuillan DJ, Eichstetter I. Decorin is a biological ligand for the epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem.* 1999;274(8):4489-92.

Iozzo RV, Murdoch AV. Proteoglycans of the extracellular environment: clues from the gene and protein side offer novel perspectives in molecular diversity and function. *FASEB J.* 1996;10:598-614.

Iozzo RV. Matrix proteoglycans from molecular design to cellular function. *Annu Rev Biochem.* 1998;67:609-52.

Iozzo RV. Proteoglycans: structure, function and role in neoplasia. *Lab Invest.* 1985;53:373-96.

Irving FC, Hertig AT. A study of placenta accreta. *Surg Gynecol Obstet.* 1937;64:178-200.

Isaka Y, Brees DK, Ikegaya K, Kaneda Y, Imai E, Noble NA, Border WA. Gene therapy by skeletal muscle expression of decorin prevents fibrotic disease in rat kidney. *Nat Med.* 1996;2(4):418-23.

Iwanaga S. Ultrastructural observations on human endometrial stromal cells during the normal menstrual cycle-with special reference to so-called "predecidual cells". *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1983;35:177-82.

Jackson LR, Busch SJ, Cardin AD. Glycosaminoglycans: molecular properties, protein interactions, and role in physiological processes. *Physiol Rev.* 1991;71:481-539.

Jacobs PA, Wilson CM, Sprenkle JA, Rosenshein NB, Migeon BR. Mechanism of origin of complete hydatiform moles. *Nature*. 1980;286:714-16.

Järveläinen HT, Kinsella MG, Wight TN, Sandell LJ. Differential expression of small chondroitin/dermatan sulfate proteoglycans, PG-I/biglycan and PG-II/decorin, by vascular smooth muscle and endothelial cells in culture. *J Biol Chem*. 1991;266:23274-81.

Kaiser R. On the degenerative processes in the decidua during pregnancy. *Arch Gynakol*. 1960;192:209-20.

Kajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatiform mole. *Nature*. 1977;268:633-4.

Kaufmann P, Castelucci M. Extravillous trophoblast in the human placenta. A review. *Trophoblast Res*. 1997;10:21-65.

Kaufmann P. Basic morphology of the fetal and maternal circuits in the human placenta. *Contrib Gynecol Obstet*. 1985;13:5-17.

Kemp B, Kertschanska S, Kadyrov M, Rath W, Kaufmann P, Huppertz B. Invasive depth of extravillous trophoblast correlates with cellular phenotype: a comparison of intra- and extrauterine implantation sites. *Histochem Cell Biol*. 2002;117:401-14.

Khong TY, Robertson WB. Placenta creta and placenta previa creta. *Placenta*. 1987;8:399-409.

Khong Y. The pathology of placenta accreta, a worldwide epidemic. *J Clin Pathol*. 2008;61:243-6.

Kinsella MG, Fischer JW, Mason DP, Wight TN. Retrovirally mediated expression of decorin by macrovascular endothelial cells. Effects on cellular migration and fibronectin fibrillogenesis in vitro. *J Biol Chem*. 2000;275:13924-32.

Kinsella MG, Tsoi CK, Jarvelainen HT, Wight, TN. Selective expression and processing of biglycan during migration of bovine aortic endothelial cells. The role of endogenous basic fibroblast growth factor. *J Biol Chem*. 1997;272:318-25.

Kisalus LL, Herr JC. Immunocytochemical localization of heparan sulphate proteoglycan in human decidua cell secretory bodies and placental fibrinoid. *Biol. Reprod.* 1988;39:419-30.

Kisalus LL, Herr JC, Little CD. Immunolocalization of extracellular matrix proteins and collagen synthesis in first-trimester human decidua. *The Anatomical Record.* 1987;218:402-15.

Kliman HJ, Feinberg RF. Human trophoblast-extracellular matrix (ECM) interactions in vitro: ECM thickness modulates morphology and proteolytic activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.* 1990;87:3057-61.

Kolb M, Margetts PJ, Sime PJ, Gauldie J. Proteoglycans decorin and biglycan differentially modulate TGF-beta-mediated fibrotic responses in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001;280:L1327-34.

Koops A, Kappler J, Junghans U, Kuhn G, Kresse H, Müller HW. Cultured astrocytes express biglycan, a chondroitin/dermatan sulfate proteoglycan supporting the survival of neocortical neurons. *Brain Res Mol Brain Res.* 1996;41:65-73.

Korhonen M, Virtanen I. The distribution of laminins and fibronectins is modulated during extravillous trophoblastic cell differentiation and decidual cell response to invasion in the human placenta. *J Histochem Cytochem.* 1997;45:569-81.

Kosanke G, Kadyrov M, Korr H, Kaufmann P. Maternal anemia results in increased proliferation in human placental villi. *Trophoblast Res.* 1998;11:339-57.

Kraus FT, Redline RW, Gerseil DJ, Nelson DM, Dicke JM. Disorders of placental development. In: King DW, editor. *Atlas of nontumor pathology, placental pathology.* Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2004. p.47-74.

Lala PK, Graham CH, Lysiak JJ, Khoo NKS, Hamilton GS. TGF-beta regulation of placental function. *Trophoblast Res.* 1998;11:149-57.

Lawn AM, Wilson EW, Finn CA. The ultrastructure of human decidua and predecidual cells. *J. Reprod. Fertil.* 1971;26:85-90.

Loke YW, King A, Burrows TD. Decidua in human implantation. *Hum Reprod.* 1995; 10: Suppl 2:4-21.

Loke YW, King A. Human implantation – Cell biology and immunology. Cambridge: University Press; 1995.

Loregger T, Pollheimer J, Knöfler M. Regulatory transcription factors controlling function and differentiation of human trophoblast-a review. *Placenta.* 2003;24 Suppl A:S104-10.

Lumley JM. Unexplained antepartum stillbirth in pregnancies after caesarian delivery. *Lancet.* 2003;362:1774-5.

Lysiak JJ, Hunt J, Pringle GA, Lala PK. Localization of transforming growth factor beta and its natural inhibitor decorin in the human placenta and deciduas throughout gestation. *Placenta.* 1995;16:221-31.

Maesta I, Calderón IMP, Rudge MVC, Sales MM, Saggiaro FP, Peraçoli JC. Mola Completa em Gravidez Gemelar: Relato de Caso. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 1998;20(7):415-19.

Martin BR, Orr JW, Austin JM. Cervical choriocarcinoma associated with an intrauterine contraceptive device: a case report. *Amer J Obstet Gynecol.* 1983;147:343-4.

Martins JAP. Placentologia-placenta-membranas-cordão umbilical. São Paulo: Rocca; 1986.

Marzusch K, Dietl J. Immunologische Aspekte im Rahmen der regelrechten und gestörten Schwangerschaft beim Menschen. Tübingen: Universitäts-Frauenklinik Tübingen, 1994.

Medzhitov R, Janeway CJr. Innate immunity. *N Engl J Med.* 2000;343:338-44.

Merle B, Durussel L, Delmas PD, Clezardin P. Decorin inhibits cell migration through a process requiring its glycosaminoglycan side chain. *J Cell Biochem.* 1999;75:538-46.

Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta. *Amer J Obstet Gynecol.* 1997a;177:210-4.

Miller DA, Goodwin TM, Gherman RB, Paul RH. Intrapartum rupture of the unscarred uterus. *Obstet Gynecol.* 1997b;89:671-3.

Miller WG. A clinical and pathological study of placenta accreta. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1959;66:353-64.

Montes GS, Junqueira LC. The use of the Picrosirius-polarization method for the study of the biopathology of collagen. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.* 1991;86:1-11.

Moscatello DK, Santra M, Mann DM, McQuillan DJ, Wong AJ, Iozzo RV. Decorin suppresses tumor cell growth by activating the epidermal growth factor receptor. *J Clin Investig.* 1998;101:406-12.

Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today.* 1996;17:138-46.

Muir H. Proteoglycans as organizers of the intercellular matrix. *Biochem Soc Trans.* 1983;11(6):613-22.

Nash MA, Loercher AE, Freedman RS. In vitro growth inhibition of ovarian cancer cells by decorin: synergism of action between decorin and carboplatin. *Cancer Res.* 1999;59:6192-6.

Nelimarkka I, Salminen H, Kuopio T, Nikkari S, Ekfors T, Laine J, Pellieniemi L, Järveläinen H. Decorin is produced by capillary endothelial cells in inflammation-associated angiogenesis. *Am J Pathol.* 2001;158:345-53.

Nobes CD, Hall A. Rho GTPases control polarity, protrusion, and adhesion during cell movement. *The Journal of Cell Biology.* 1999;144:1235-44.

O'Brien JM, Barton JR, Donaldson ES. The management of placenta percreta: conservative and operative strategies. *Amer J Obstet Gynecol.* 1996;175:1632-8.

Ober WB, Edgcomb JH, Price EB. The pathology of choriocarcinoma. *Ann NY Acad Sci.* 1971;172:299-26.

Ohlsson R, Glasser A, Holmgren L, Franklin G. The molecular biology of placental development. In: Redman CWG, Sargent IL, Starkey PM. *The Human Placenta.* Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1993. p.33-81.

Oliferenko S, Kaverina I, Small JV, Huber LA. Hyaluronic acid (HA) binding to CD44 activates Rac1 and induces lamellipodia outgrowth. *J Cell Biol.* 2000;148:1159-64.

Oritani K, Kincade PW. Identification of stromal cell products that interact with pre-B cells. *J Cell Biol.* 1996;134:771-82.

Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Dixon G, Brosens I. The pattern of interstitial trophoblastic invasion of the myometrium in early human pregnancy. *Placenta.* 1981;2:303-16.

Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta.* 1980;1:3-19.

Pogány G, Hernandez DJ, Vogel KG. The in vitro interaction of proteoglycans with type I collagen is modulated by phosphate. *Arch Biochem Biophys.* 1994;313:102-11.

Pollheimer J, Bauer S, Huber A, Husslein P, Aplin JD, Knöfler M. Expression pattern of collagen XVIII and its cleavage product, the angiogenesis inhibitor endostatin, at the fetal-maternal interface. *Placenta.* 2004;25(10):770-9.

Pringle GA, Dodd CM. Immunoelectron microscopic localization of the core protein of decorin near the d and e bands of tendon collagen fibrils by use of monoclonal antibodies. *J Histochem Cytochem.* 1990;38:1405-11.

Redline RW, Abdul-Karim FW. Pathology of gestational trophoblastic disease. *Semin Oncol.* 1995;2:96-108.

Reed CC, Waterhouse A, Kirby S, Kay P, Owens RT, McQuillan DJ, Iozzo RV. Decorin prevents metastatic spreading of breast cancer. *Oncogene*. 2005;24:1101-10.

Robertson MC, Cosby H, Fresnoza A, Cattini PA, Shiu RP, Friesen HG. Expression, purification, and characterization of recombinant rat placental lactogen-I: a comparison with the native hormone. *Endocrinology*. 1994;134:393-400.

Ruggeri A, Benazzo F. Collagen proteoglycan interaction. In: Ruggeri A, Motta PM, editors. *Ultrastructure of connective tissue matrix*. Boston: Nijhoff Publ. 1984; p.113-25.

Ruoslahti E, Yamaguchi Y. Proteoglycans as modulators of growth factor activities. *Cell*. 1991;64:867-9.

Salamonsen LA, Dimitriadis E, Jones RL, Nie G. Complex regulation of decidualization: a role for cytokines and proteases – A review. *Placenta*. 2003;17:S76-S85.

Santra M, Eichstetter I, Iozzo RV. An anti-oncogenic role for decorin. Down-regulation of ErbB2 leads to growth suppression and cytodifferentiation of mammary carcinoma cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275:35133-61.

Santra M, Mann DM, Mercer EW, Skorski T, Calabretta B, Iozzo RV. Ectopic expression of decorin protein core causes a generalized growth suppression in neoplastic cells of various histogenetic origin and requires endogenous p21, an inhibitor of cyclin-dependent kinases. *J Clin Invest*. 1997;100:149-57.

Santra M, Skorski T, Calabretta B, Lattime EC, Iozzo RV. De novo decorin gene expression suppresses the malignant phenotype in human colon cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92:7016-20.

Shaefer L, Iozzo RV. Biological Functions of the Small Leucine-Rich Proteoglycans: From Genetics to Signal Transduction. *J Biol Chem*. 2008;283(31):21305-9.

Schaefer L, Babelova A, Kiss E, Hausser HJ, Baliova M, Krzyzankova M, Marsche G, Young MF, Mihalik D, Götte M, Malle E, Schaefer RM, Gröne HJ. The matrix component biglycan is proinflammatory and signals through Toll-like receptors 4 and 2 in macrophages. *J Clin Invest*. 2005;115:2223-33.

Schaefer L, Macakova K, Raslik I, Micegova M, Gröne HJ, Schönherr E, Robenek H, Echtermeyer FG, Grössel S, Brukmer P, Schaefer RM, Iozzo RV, Kresse H. Absence of decorin adversely influences tubulointerstitial fibrosis of the obstructed kidney by enhanced apoptosis and increased inflammatory reaction. *Am J Pathol.* 2002;160: 1181-91.

Schmidt G, Hausser H, Kresse H. Interaction of the small proteoglycan decorin and fibronectin. *Biochem J.* 1991;280:411-14.

Schmidt G, Robenek H, Harrach B, Glossl J, Nolte V, Hormann H, Richter H, Kresse H. Interaction of small dermatan sulfate-proteoglycan from fibroblasts with fibronectin, *J Cell Biol.* 1987;104:1683-91.

Schmidt-Matthiesen H. Histochemical studies on endometrial gland secretion. *Acta Histochem.* 1963;16:28-45.

Schönherr E, Levkau B, Schaefer L, Kresse H, Walsh K. Decorin-mediated signal transduction in endothelial cells. Involvement of Akt/protein kinase B in upregulation of p21(WAF1/C1P1) but not p27(K1P1). *J Biol Chem.* 2001;276:40687-92.

Schönherr E, O'Connell BC, Schittny J, Robenek H, Fastermann D, Fisher LW, Plenz G, Vischer P, Young MF, Kresse H. Paracrine or virus-mediated induction of decorin expression by endothelial cells contributes to tube formation and prevention of apoptosis in collagen lattices. *Eur J Cell Biol.* 1999;78:44-55.

Schönherr E, Sunderkötter C, Schaefer L, Thanos S, Grässel S, Oldberg A, Iozzo RV, Young MF, Kresse H. Decorin deficiency leads to impaired angiogenesis in injured mouse cornea. *J Vasc Res.* 2004;41(6):499-508.

Schultze BS. Über velamentöse and placentae insertion der Nabelschnur. *Arch Gynäkol.* 1887;30:47-56.

Schuppan D, Rühl M. Matrix in signal transduction and growth factor modulation. *Braz J Med Biol Res.* 1994;27(9):2125-41.

Scott IC, Imamura Y, Pappano WN, Troedel JM, Recklies AD, Roughley PJ, Greenspan DS. Bone morphogenetic protein-1 processes perlecan. *J Biol Chem.* 2000;275:30504-11.

Scott JE. The nomenclature of glycosaminoglycans and proteoglycans. *Glycoconj J*. 1993;10(6):419-21.

Seidler DG, Goldoni S, Agnew C, Cardi C, Thakur ML, Owens RT, McQuillan DJ, Iozzo RV. Decorin protein core inhibits in vivo cancer growth and metabolism by hindering EGF receptor function and triggering apoptosis via caspase-3 activation. *J Biol Chem*. 2006;281:26408-18.

Shimonovitz S, Hurwitz A, Dushnik M, Anteby E, Geva-Eldar T, Yagel S. Developmental regulation of the expression of 72 and 92 kd type IV collagenases in human trophoblasts: a possible mechanism for control of trophoblast invasion. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1994;171:832-38.

Smith GCS, Pell JP, Dobbie R. Caesarian section and risk of unexplained stillbirth in subsequent pregnancy. *Lancet*. 2003;362:1779-84.

Smith SD, Dunk CE, Aplin JD, Harris LK, Jones RL. Evidence for immune cell involvement in spiral arteriole remodeling in early human pregnancy. *The American Journal of Pathology*. 2009;174(5):1961-71.

Stander M, Naumann U, Wick W, Weller M. Transforming growth factor beta and p21: multiple molecular targets of decorin-mediated suppression of neoplastic growth. *Cell Tissue Res*. 1999;302:527-34.

Stanek J, Drummond Z. Occult placenta accreta: the missing link in the diagnosis of abnormal placentation. *Pediatr Dev Pathol*. 2007;10(4):266-73.

Stark J, Kaufmann P. Die basalplatte der reifen menschlichen placenta. III – Bindegewebs und deciduazellen. *Arch Gynäcol*. 1973;213:185-201.

Szuhman AE, Surti U. The syndrome of hydatiform mole: Cytogenetic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;131:665-71.

Tantbirojn P, Crum CP, Parast, MM. Pathophysiology of placenta creta: the role of decidua and extravillous trophoblast. 2008;29:639-45.

Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics. Tumours of the breast and female genital organs. France: IARC Press; 2003.

Thiesen SL, Rosenquist TH. Expression of collagens and decorin during aortic arch artery development: implications for matrix pattern formation. *Matrix Biol.* 1994;14:573-82.

Torpin R. Placentation in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Obstet Gynecol.* 1969;34:410-3.

Tufvesson E, Westergren-Thornsson, G. Biglycan and decorin induce morphological and cytoskeletal changes involving signaling by the small GTPases RhoA and Rac1 resulting in lung fibroblast migration. *J Cell Science.* 2003;116:4857-63.

Vuillermoz B, Wegrowski Y, Contet-Audonneau JL, Danoux L, Pauly G, Maquart FX. Influence of aging on glycosaminoglycans and small leucine-rich proteoglycans production by skin fibroblasts. *Mol Cell Biochem.* 2005;277:63-72.

Wewer UM, Faber M, Liotta LA, Albrechtsen R. Immunochemical and ultrastructural assessment of the nature of the pericellular basement membrane of human decidual cells. *Lab Invest.* 1985;53:624-33.

Wiberg C, Heinegård D, Wenglén C, Timpl R, Mörgelin M. Biglycan organizes collagen VI into hexagonal-like networks resembling tissue structures. *Journal of Biological Chemistry.* 2002;277:49120-6.

Wight TN. Cell biology of arterial proteoglycans. *Arteriosclerosis.* 1989;9(1):1-20.

Winnemoller M, Schmidt G, Kresse H. Influence of decorin on fibroblast adhesion to fibronectin. *Eur J Cell Biol.* 1991;54:10-7.

Winterhager E, von Ostau C, Grümmer R, Kaufmann P, Fisher SJ. Connexin und E-cadherin expression während der differenzierung des humanen trophoblasten. Jena: 91 Versammlung der Anat Gesellschaft; 1996.

Winterhager E, Kaufmann P, Gruemmer R. Cell-cell-communication during placental development and possible implications for trophoblast proliferation and differentiation. *Placenta*. 2000;21:Suppl A:S61-8.

Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(5):1458-61.

Wynn RM. Electron microscopy of the developing decidua. *Fertil. Steril*. 1965;16:16-26.

Xaus J, Comalada M, Cardo M, Valledor AF, Celada A. Decorin inhibits macrophage colony-stimulating factor proliferation of macrophages and enhances cell survival through induction of p27(kipl) and p21(Waf1). *Blood*. 2001;98:2124-33.

Xu G, Chakraborty C, Lala PK. Reconstitution of smad3 restores TGF-beta response of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 upregulation in human choriocarcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;383-90.

Xu G, Guimond MJ, Chakraborty C, Lala PK. Control of proliferation, migration, and invasiveness of human extravillous trophoblast by decorin, a decidual product. *Biol Reprod*. 2002;67:681-9.

Yagel S, Kerbel R, Lala P, Eldar-Gera T, Dennis JW. Basement membrane invasion by first trimester human trophoblast: requirement for branched complex-type Asn-linked oligosaccharides. *Clinical and Experimental Metastasis*. 1990;8:305-17.

Yamaguchi Y, Mann DM, Ruoslahti E. Negative regulation of transforming growth factor beta by the proteoglycan decorin. *Nature*. 1990;346:281-4.

Zafiropoulos A, Nikitovic D, Katonis P, Tsatsakis A, Karamanos NK, Tzanakakis GN. Decorin-induced growth inhibition is overcome through protracted expression and activation of epidermal growth factor receptors in osteosarcoma cells. *Mol Cancer Res*. 2008;6(5):785-94.

Zafiropoulos A, Tzanakakis GN. Decorin-mediated effects in cancer cell biology. *Connect Tissue Res*. 2008;49(3):244-8.

Zhu JX, Goldoni S, Bix G, Owens RT, McQuillan DJ, Reed CC, Iozzo RV. Decorin evokes protracted internalization and degradation of the epidermal growth factor receptor via caveolar endocytosis. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280:32468-79.

Zybina TG, Frank HG, Biesterfeld S, Kaufmann P. Genome multiplication of extravillous trophoblast cells in human placenta in the course of differentiation and invasion into endometrium and myometrium. II. Mechanisms of polyploidization. *Tsitologiya*. 2004;46:640-8.

Zybina TG, Kaufmann P, Frank HG, Freed J, Kadyrov M, Biesterfeld S. Genome multiplication of extravillous trophoblast cells in human placenta in the course of differentiation and invasion into endometrium and myometrium. I. Dynamics of polyploidization. *Tsitologiya*. 2002;44:1058-67.