

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste trabalho será disponibilizado somente a partir de 24/02/2019.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Fernanda Piculo

**Análise da proteína quimiotática de monócitos-3 (CCL7) em
gestantes hiperglicêmicas com incontinência urinária:
coorte prospectiva da gestação ao primeiro ano pós-parto**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutor em Ginecologia,
Obstetrícia e Mastologia.

Orientadora: Profª. Dra. Marilza Vieira Cunha Rudge
Coorientadores: Profª. Dra. Débora Cristina Damasceno
Profª. Dra. Angélica Mércia Pascon Barbosa
Prof. Dr. Adonis Hijaz

**Botucatu
2017**

Fernanda Piculo

**Análise da proteína quimiotática de monócitos-3 (CCL7)
em gestantes hiperglicêmicas com incontinência urinária:
coorte prospectiva da gestação ao primeiro ano pós-parto**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutor em Ginecologia,
Obstetrícia e Mastologia.

Orientadora: Profa. Dra. Marilza Vieira Cunha Rudge
Coorientadores: Profa. Dra. Débora Cristina Damasceno
Profa. Dra. Angélica Mércia Pascon Barbosa
Prof. Dr. Adonis Hijaz

Botucatu
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Piculo, Fernanda.

Análise da proteína quimiotática de monócitos-3 (CCL7) em gestantes hiperglicêmicas com incontinência urinária : coorte prospectiva da gestação ao primeiro ano pós-parto / Fernanda Piculo. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Marilza Vieira Cunha Rudge
Coorientador: Débora Cristina Damasceno
Coorientador: Angélica Mércia Pascon Barbosa
Capes: 40101150

1. Mulheres grávidas. 2. Gravidez em diabéticas.
3. Incontinência urinária. 4. Hiperglicemia. 5. Cuidado pós-natal. 6. Proteínas quimioatraentes de monócitos - Análise.

Palavras-chave: CCL7; Diabetes gestacional; Gestação; Incontinência urinária.

Dedicatória

"Nenhuma invenção do ser humano, por mais completa e evoluída que seja, equivale à magia que é o encontro de duas células num ambiente propício a formar um novo ser".

À todas as mães, fontes inspiradoras deste trabalho, a quem dedico com muito carinho a conclusão desta tese, pelo acompanhamento, atenção, compreensão e amizade, visto que foram os instrumentos fundamentais para que essa etapa se concretizasse.

Agradecimientos

À **Deus**, meu maior porto seguro, por abençoar todos os dias da minha vida, iluminar meu caminho e dar forças para seguir sempre em frente.

Aos meus pais, **Ivonildo** e **Genilde**, que por uma vida de dedicação, amor e trabalho sempre possibilitaram a oportunidade de realizar meus sonhos e conquistas. Agradeço por todo amor, incentivo, dedicação e paciência. A vida toda dedicarei minhas vitórias à vocês.

Aos meus irmãos **Ana Paula** e **Julio César**, à minha avó **Alice**, aos meus tios e primos, por me incentivarem e estarem sempre presentes em todas as etapas e conquistas de minha vida. Agradeço as palavras de conforto, perseverança e motivação incondicional que sempre me impulsionaram em direção à vitória dos meus desafios.

À **Profa. Dra. Marilza V.C. Rudge**, um agradecimento especial pela orientação, oportunidade e confiança na condução deste estudo, pelos ensinamentos científicos e exemplo de profissional. Estendo meu agradecimento ao carinho do seu esposo **Dr. Aristides**.

À **Profa. Dra. Débora C. Damasceno**, minha eterna gratidão e respeito por permitir meu crescimento científico e pessoal durante todos esses anos de convivência no laboratório. Obrigada por tantos ensinamentos, ajuda, paciência, confiança e presença no desenvolvimento deste projeto. Agradeço também a amizade e carinho de seu marido **Carlos** e sua filha **Dani**, por momentos agradáveis de convivência.

À **Profa. Dra. Angélica M.P. Barbosa**, pela confiança depositada em mim desde a graduação e pela oportunidade desta trajetória acadêmica. Agradeço todas as contribuições na minha formação pessoal e profissional.

Ao **Prof. Dr. Adonis Hijaz**, pela proposta deste trabalho, pela correção do inglês e por todo apoio científico desde o mestrado.

À **Glilciane Morceli**, um agradecimento especial por acreditar neste trabalho, pela iniciativa e dedicação nas coletas de sangue, além de todo apoio na captação, acompanhamento e carinho com as pacientes.

À **Meire Rose do Nascimento Camargo**, que abraçou o desafio das coletas de sangue na última etapa de acompanhamento pós-parto. Agradeço pela valiosa ajuda, por transformar os momentos de dificuldade em descontração e tornar esse desafio mais leve.

À **Maria José**, enfermeira responsável pelas coletas da Maternidade e **Marcos Pimentel**, por me socorrerem com prestatividade diversas vezes nas coletas deste trabalho.

À **Giovana Vesentini**, por sua solicitude, amizade e ajuda nas etapas do doutorado, além do apoio e incentivo no dia-a-dia.

Aos **amigos do Laboratório de Pesquisa Experimental de Ginecologia e Obstetrícia (LAPGO)**: Aline Bueno, Aline de Oliveira Netto, Ana Paula Campos, Bianca Cassettari, Bruna Dallaqua Jaquie, Carolina Abreu Miranda, Eduardo Kloppllel, Franciane Quintanilha Gallego Souza, Gabriela Marini Prata, Giovana Vesentini, Glilciane Morceli, Isabela Lovizutto Iessi, Joice Vernini, Mariana Alvarez Arantes, Nathália Cristine Dias de Macedo, Rafael Bottaro Gelaleti, Silvana Barroso Corvino e Yuri Karen Sinzato, pela colaboração, aprendizado e convivência diária.

Ao assistente de suporte acadêmico do LAPGO: **Danilo Chaguri**, pela eficiência nos serviços prestados e alegres momentos de convivência.

À meu namorado **Renan**, por todo apoio, amor, compreensão e incentivo. Por sua habilidade com planilhas e gráficos dinâmicos que me salvou tantas vezes e claro, pela companhia nesta trajetória.

Aos primos, **Celina e Marco**, um agradecimento especial pela atenção, carinho e principalmente pela dedicação e apoio na formatação da tese.

À todos os amigos, especialmente às **amigas** Gabi, Luana, Bruna, Sueli, Juliana, Shelly, Marina, Naiara e aos **amigos** Felipe, Rafael, Juan, Thiago, Evandro e Marcel. Agradeço o apoio, companheirismo, momentos de alegria e principalmente por serem bons amigos sempre. De modo particular, agradeço à amiga Gabi que muito tem me ajudado e incentivado diante das novas oportunidades e desafios.

À Faculdade de Medicina de Botucatu_UNESP, em especial ao **Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia**; ao **Departamento de Ginecologia e Obstetrícia** e ao **Laboratório de Pesquisa Experimental de Ginecologia e Obstetrícia (LAPGO)** pela concessão das dependências durante a realização deste trabalho.

Aos **Funcionários do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia**, Aparecida Benedita Vasques, Ligia Maria da Silva Rodrigues, Regina Célia Gamito e à Solange Sako Cagliari (secretária do programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia) pela dedicação e auxílios prestados.

Aos **Funcionários da Seção de Pós-graduação** Janete Aparecida Herculano Nunes da Silva, Andreia Paula Longo Devede, Diego Cezario Bovolim de Oliveira, Luciene de Cassia Jeronimo Tobias, Lilian Cristina Nadal Bianchi, Vanessa Mores Braite e Rosana Aparecida Florencio pela dedicação e solicitude durante o período de pós-graduação;

Ao **Escritório de Apoio a Pesquisa (EAP)** da Faculdade de Medicina de Botucatu, principalmente ao **Prof. Dr. Adriano Dias, Prof. Dr. José Eduardo Corrente e Hélio Rubens de Carvalho Nunes**, pela contribuição no delineamento do projeto e análise estatística dos dados.

Ao serviço da **Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação** da UNESP, Campus de Botucatu, pelo auxílio na pesquisa bibliográfica e elaboração da ficha catalográfica;

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pela concessão da bolsa de doutorado (Processo n°. 2012/25060-3).

Às **participantes deste estudo**, pela permissão e acompanhamento nas diversas etapas da gestação e pós-parto, além do carinho, aprendizado e amizade.

À todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.



Epigrafe



“Porque cada um, independente das habilitações que tenha, ao menos uma vez na vida fez ou disse coisas muito acima da sua natureza e condição, e se a essas pessoas pudéssemos retirar do quotidiano pardo em que vão perdendo os contornos, ou elas a si próprias se retirassem de malhas e prisões, quantas mais maravilhas seriam capazes de obrar, que pedaços de conhecimento profundo poderiam comunicar, porque cada um de nós sabe infinitamente mais do que julga e cada um dos outros infinitamente mais do que neles aceitamos reconhecer.”

José Saramago (A Jangada e a Pedra)



Sumário



Contextualização- Grupo de Pesquisa "Diabete e Gravidez - Clínico e Experimental"	13
Referências.....	18
Capítulo 1/ Chapter 1- Pregnancy-specific urinary incontinence in gestational hyperglycemia worse the occurrence and severity of urinary incontinence and quality of life over the first year postpartum.....	20
Abstract.....	21
Introduction.....	22
Materials and Methods.....	23
Results.....	25
Discussion.....	33
Conclusion.....	36
References.....	37
Capítulo 2/ Chapter 2- Interaction between gestational hyperglycemia, pregnancy-specific urinary incontinence, and CCL7 serum profile on long-term maternal outcome	40
Abstract.....	41
Introduction.....	42
Materials and Methods.....	44
Results.....	48
Discussion.....	55
Conclusion.....	61
References.....	62
Anexos	64

Contextualização

Grupo de Pesquisa “Diabete e Gravidez - Clínico e Experimental”

O Grupo de Pesquisa Acadêmico “Diabete e Gravidez - Clínico e Experimental” é liderado por Rudge, M.V.C. desde 1980 e vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. Em sua tese de livre-docência (1984) investigou o diagnóstico do *Diabetes mellitus* gestacional (DMG) por meio do teste oral de tolerância à glicose (TTG) e perfil glicêmico (PG).

O uso dos dois testes, aplicados em paralelo, identificou quatro grupos de gestantes com características diferentes das apontadas pela literatura, nomeados grupos de Rudge: IA - gestantes não diabéticas com os 2 testes normais; Grupo IB - portadoras de hiperglicemia gestacional leve com apenas o PG alterado; Grupo IIA - portadoras de DMG com apenas o TTG alterado e o grupo IIB- portadoras de DMG e/ou DM2 com os 2 testes alterados (1). Usando a macrosomia fetal como padrão ouro do diagnóstico, Rudge *et al.* identificaram que as gestantes com perfil glicêmico alterado, independente do resultado do TTG, apresentaram maior prevalência de macrosomia fetal. As gestantes que apresentaram alteração apenas no PG foram denominadas portadoras de Hiperglicemia gestacional leve (HGL) e caracterizam um grupo diferenciado de gestantes que vem sendo estudado em diferentes aspectos maternos e perinatais (1). Este estudo deu origem à pesquisas clínicas e experimentais de forma translacional para elucidação das repercussões da hiperglicemia gestacional em diferentes níveis glicêmicos (2).

Dentre os temas de interesse do grupo, a associação entre hiperglicemia gestacional e incontinência urinária (IU) chama atenção pela escassez de estudos na literatura. Pesquisas com associação entre DMG e alteração muscular do assoalho pélvico iniciaram-se a partir de investigações clínicas sobre IU gestacional em mulheres com histórico de DMG. A tese de doutorado de Barbosa em 2006 “Prevalência e fator de risco para incontinência urinária e disfunção do assoalho pélvico dois anos após *Diabetes mellitus* gestacional” gerou resultados

importantes (3) para a fundamentação de uma nova linha de pesquisa, credenciada junto ao grupo de pesquisa no CNPq. Esta linha de pesquisa, denominada "Tríade hiperglicemia gestacional, incontinência urinária gestacional e perfil da miopatia hiperglicêmica gestacional" tem como objetivo identificar biomarcadores morfológicos, bioquímicos, moleculares e ômicos da miopatia diabética gestacional na predição de incontinência urinária pós-parto.

O estudo clínico de Barbosa *et al.* mostrou que a incidência da IU gestacional em mulheres com histórico de DMG foi maior (50,8%) em comparação ao grupo normoglicêmico (31,6%). Dois anos após parto cesárea a IU nas mulheres com histórico DMG prevaleceu 44,8% vs. 18,4% nas normoglicêmicas. Na análise multivariada, o DMG foi considerado fator de risco para IU (OR 2,26; IC 95%: 1,116-4,579). Além disso, a IU pós-parto relacionou-se com a baixa pressão de contração dos músculos do assoalho pélvico (MAP) (OR 20,416; IC 95%: 3,548;117,479) (3).

Estes achados demonstraram déficit funcional dos MAP, possivelmente advindos do processo patológico do DMG, e deram origem à primeira etapa do estudo translacional em relação à interação DMG-MAP ("*bedside to bench*") (2) que teve finalidade de investigar, por meio de estudos experimentais, a musculatura estriada uretral de ratas prenhes diabéticas, análogos aos MAP de mulheres. Esta fase foi conduzida em parceria com pesquisadores da *Case Western Reserve University* (CWRU), Cleveland Ohio/USA. No mestrado de Marini, 2010 (4) (FAPESP 2008/00989-4) e Piculo, 2013 (5) (FAPESP 2010/13303-3) foram desenvolvidos estudos experimentais em ratas prenhes com diabete grave e moderado que demonstraram achados semelhantes em relação à morfologia das fibras musculares do músculo estriado uretral de ratas submetidas à cesárea, como atrofia, adelgaçamento, desorganização e rompimento associado à perda de localização anatômica normal e alteração na proporção das fibras rápidas e lentas. Além dos achados musculares foi evidenciada

mudança significativa na matriz extracelular com presença de fibrose e na ultraestrutura como o acúmulo de mitocôndrias, gotas de lipídios e grânulos de glicogênio. Aspectos relacionados aos danos e exposição temporal a níveis glicêmicos moderados, relacionados à metodologia empregada, levantaram questionamentos que foram elucidados com o desenvolvimento de dois estudos experimentais desenvolvidos em teses de mestrado e doutorado (5, 6). O efeito da indução do diabetes de intensidade e tempo de exposição diferentes foi verificado no doutorado de Marini, 2014 (FAPESP 2010/10740-3). Diferentemente do esperado, o diabetes moderado presente a longo prazo foi mais agressivo para integridade do tecido muscular comparado ao diabetes grave a curto prazo, confirmando que o tempo de exposição ao ambiente hiperglicêmico foi mais determinante para lesão muscular do que a intensidade glicêmica (6). Estes resultados experimentais demonstraram que a associação diabetes e prenhez danifica gravemente o músculo estriado uretral, corroborando os resultados clínicos anteriores de que a IU em diabéticas gestacionais está associada à disfunção muscular do assoalho pélvico (3).

A etapa “*bed to bench*” da pesquisa translacional realizada nos trabalhos publicados pelo nosso grupo consolidaram a base fisiopatológica da IU no DMG e na HGL (2). A etapa “*bench to bed*” deveria ser a intervenção na gestação de diabéticas. Entretanto, o contato e as discussões das proponentes deste projeto com o serviço de Urologia da *Case Western Reserve University–Cleveland (USA)* supervisionado pelo Dr. Adonis Hijaz, indicaram que antes da intervenção é importante o desenvolvimento de mais pesquisa para investigar os mecanismos de recuperação envolvidos nos distúrbios do assoalho pélvico feminino em mulheres com DMG e HGL e que resultarão no melhor atendimento às pacientes. Frente a isso, nosso grupo iniciou a investigação de marcadores envolvidos na mobilização de células-tronco mesenquimais como mecanismo natural de reparo dos MAP envolvidos na IU em mulheres com hiperglicemia gestacional durante a gestação e após o parto, que é tema da presente tese.

Papel da CCL7 na recuperação da IU

A proteína quimiotática de monócitos-3 (MCP-3), atualmente conhecida como CCL7, é uma citocina *homing* de células-tronco mesenquimais, significativamente super-expressa após a distensão vaginal em ratas, principalmente na uretra (7). *Homing* é definido como a captura das células-tronco mesenquimais pela vasculatura de um tecido, seguido de sua transmigração através do endotélio (8). Embora esse processo ainda não esteja totalmente esclarecido, muitos estudos têm sido realizados a respeito da mobilização de células-tronco mesenquimais nativas e do *homing* das células-tronco mesenquimais exógenas infundidas por diversas vias em resposta a um insulto isquêmico/inflamatório.

Em investigação experimental recente de causas de incontinência urinária induzida por trauma de parto e mecanismos de recuperação, foi verificada a relação entre a duração da distensão vaginal e subsequente aumento da expressão de CCL7 e um dos seus receptores associados, CCR-1, na uretra imediatamente após distensão vaginal (9). A infusão intravenosa de célula-tronco mesenquimal em ratas esteve associada a uma recuperação funcional acelerada de perda da resistência uretral (10), sugerindo que a promoção da mobilização de células-tronco pode ter um efeito positivo sobre a recuperação da IU. A importância sobre o papel da CCL7 e sua associação com a mobilização de células-tronco na recuperação da lesão de um tecido segue observação semelhante ao que ocorre no coração após uma lesão isquêmica. As células-tronco são funcionalmente responsáveis pelo desenvolvimento e regeneração dos tecidos e órgãos (11, 12). No adulto, as células-tronco quiescentes normalmente tornam-se ativadas após um episódio de dano tecidual, durante a qual o corpo gera sinais químicos específicos, que servem para direcionar a migração e diferenciação celular (32). Este método tem o potencial de facilitar a recuperação da função sem as dificuldades inerentes no uso de células transplantadas.

Dados atuais sugerem que o parto humano simulado por distensão vaginal em ratas

virgens é conhecido por aumentar a expressão de quimiocinas e receptores envolvidos na migração de células-tronco e reparação de tecidos. Apesar de ser bem caracterizado e ter uso validado, o conhecimento dos efeitos da distensão vaginal na migração de células-tronco e reparação tecidual no cenário da gravidez e do parto ainda vem sendo melhor investigado. Lenis *et al.* (2013) investigaram a hipótese de que a gravidez e o parto em ratas facilitam o reparo da distensão vaginal, aumentando a expressão de quimiocinas e de seus receptores, facilitando a migração de células-tronco endógenas e a reparação tecidual. Os dados mostraram que a distensão vaginal regula a expressão de CCL7 imediatamente após a lesão em ratas virgens e pós-parto (13), o que validou estudos anteriores. A distensão vaginal regulou a expressão de CCL7 uretral em aproximadamente oito vezes comparado aos controles, independentemente da paridade, sendo consistente com os resultados de Wood *et al.* (2008), apesar do uso de uma linhagem diferente de rato (9). Por outro lado, Woo *et al.* relataram aumento aproximado de vinte vezes na expressão uretral de CCL7 em ratas após distensão vaginal. Variações na técnica de dissecação podem explicar estas diferenças entre as investigações (7, 14).

Devido a necessidade de realizar um estudo clínico para mensurar o CCL7 em mulheres com incontinência urinária no período gestacional e pós-parto e a impossibilidade de fazê-lo em tecido específico (uretra), Hijaz *et al.*, 2013 (15) investigou a expressão de CCL7 no soro de modelos murinos de incontinência urinária induzida por trauma de parto. Os resultados mostraram superexpressão de CCL7 no soro de camundongos após a distensão vaginal, indicando que a expressão local de CCL7 está associada a uma resposta sistêmica após lesão, além de sugerir um potencial translacional (15).

Diante disso, o estudo proposto estabelece uma ligação translacional, mensuração de CCL7 em mulheres com hiperglicemia gestacional, e ainda proporciona oportunidades para a exploração futura do papel mecanicista do fator de recuperação na IU feminina.

A presente tese está dividida em 3 partes: Contextualização, Capítulo 1 e Capítulo 2.

Os capítulos estão formatados de acordo com as normas das revistas a que serão submetidos.

REFERÊNCIAS

1. Rudge MV, Peracoli JC, Berezowski AT, Calderon IM, Brasil MA. The oral glucose tolerance test is a poor predictor of hyperglycemia during pregnancy. *Braz J Med Biol Res.* 1990;23(11):1079-89.
2. Rudge MV, Piculo F, Marini G, Damasceno DC, Calderon IM, Barbosa AP. [Translational research in gestational diabetes mellitus and mild gestational hyperglycemia: current knowledge and our experience]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013 Oct;57(7):497-508.
3. Barbosa AM, Dias A, Marini G, Calderon IM, Witkin S, Rudge MV. Urinary incontinence and vaginal squeeze pressure two years post-cesarean delivery in primiparous women with previous gestational diabetes mellitus. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(8):1341-6.
4. Marini G, Pascon A, Damasceno D, Matheus S, Castro R, Girão M, et al. Morphological changes in the fast vs slow fiber profiles of the urethras of diabetic pregnant rats. *Urogynaecologia.* 2011;25(9):31-6.
5. Piculo F, Marini G, Barbosa AM, Damasceno DC, Matheus SM, Felisbino SL, et al. Urethral striated muscle and extracellular matrix morphological characteristics among mildly diabetic pregnant rats: translational approach. *Int Urogynecol J.* 2014 Mar;25(3):403-15.
6. Marini G, Piculo F, Vesentini G, Barbosa AMP, Damasceno DC, Matheus SMM, et al. Effects of short-term severe and long-term mild STZ-induced diabetes in urethral tissue of female rats. *Neurourol Urodynam.* 2016:n/a-n/a.
7. Woo LL, Hijaz A, Kuang M, Penn MS, Damaser MS, Rackley RR. Over expression of stem cell homing cytokines in urogenital organs following vaginal distention. *The Journal of urology.* 2007 Apr;177(4):1568-72.
8. Karp JM, Leng Teo GS. Mesenchymal stem cell homing: the devil is in the details. *Cell Stem Cell.* 2009 Mar 6;4(3):206-16.
9. Wood HM, Kuang M, Woo L, Hijaz A, Butler RS, Penn M, et al. Cytokine expression after vaginal distention of different durations in virgin Sprague-Dawley rats. *The Journal of urology.* 2008 Aug;180(2):753-9.
10. Hijaz A, Woo L, Mal N, Kuang M, Penn M, Rackley R, et al. Stem cell homing and functional recovery after vaginal distension in female rat. 2008.
11. Lo KC, Whirlledge S, Lamb DJ. Stem cells: implications for urology. *Curr Urol Rep.* 2005 Feb;6(1):49-54.
12. Strasser H, Berjukow S, Marksteiner R, Margreiter E, Hering S, Bartsch G. Stem cell therapy for urinary stress incontinence. *Exp Gerontol.* 2004 Sep;39(9):1259-65.
13. Lenis AT, Kuang M, Woo LL, Hijaz A, Penn MS, Butler RS, et al. Impact of parturition on chemokine homing factor expression in the vaginal distention model of stress urinary incontinence. *J Urol.* 2013 Apr;189(4):1588-94.
14. Woo LL, Hijaz A, Pan HQ, Kuang M, Rackley RR, Damaser MS. Simulated childbirth injuries in an inbred rat strain. *Neurourology and urodynamics.* 2009;28(4):356-61.
15. Hijaz AK, Grimberg KO, Tao M, Schmotzer B, Sadeghi Z, Lin YH, et al. Stem cell homing factor, CCL7, expression in mouse models of stress urinary incontinence. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2013 Nov-Dec;19(6):356-61.