

**ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ****Η ΦΙΜΠΡΟΝΕΚΤΙΝΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ  
ΣΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ****Ι. Γραμματικάκης, Δ. Μπότσης, Ο. Γρηγορίου, Α. Νταλαμάνγκα, Γ. Κρεατσάς****ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η φμπρονεκτίνη είναι ένα μόριο, το οποίο τα τελευταία χρόνια αποτελεί αντικείμενο επισταμένης διερεύνησης από πολλά ερευνητικά εργαστήρια. Είναι πλέον γνωστό ότι η φμπρονεκτίνη (FBN) είναι μία γλυκοπρωτεΐνη, η οποία συμμετέχει στον πολλαπλασιασμό, στην κινητικότητα, στη διαφοροποίηση, στη μορφογένεση και στην προσκόλληση των κυττάρων. Οι πρώτες έρευνες προσανατολίστηκαν στον πιθανό ρόλο που διαδραματίζει η FBN στην παθογένεια ποικίλων νεοπλασματικών νόσων και ιδιαίτερα στη μετανάστευση και διασπορά εξαλλαγέντων κυττάρων. Πρόσφατα, ωστόσο, ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν πιθανή συσχέτιση των επιπέδων της FBN με διάφορες παθολογικές καταστάσεις της κύησης. Στα πλαίσια αυτά, αντικείμενο της παρούσας ανασκόπησης αποτελεί η συγκέντρωση όλων των δεδομένων που αναφέρονται στην πιθανή χρήση της FBN ως προγνωστικού ή διαγνωστικού δείκτη στην παθολογία της κύησης.

*Όροι ευρετηρίου: φμπρονεκτίνη, παθολογία κύησης*

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η φμπρονεκτίνη (FBN) είναι γλυκοπρωτεΐνη μεγάλου μοριακού βάρους<sup>1-3</sup>, η οποία συμμετέχει στον πολλαπλασιασμό, στην κινητικότητα, στη διαφοροποίηση, στη μορφογένεση και στην προσκόλληση των κυττάρων<sup>4-6</sup>.

Η φμπρονεκτίνη ανευρίσκεται στον άνθρωπο, σε άλλα σπονδυλωτά, όπως και σε πολυκυττάριους οργανισμούς, σφουγγάρια και άλλα ασπόνδυλα<sup>7</sup>. Ανήκει στις α<sub>2</sub>-σφαιρίνες, με μοριακό βάρος περίπου 450kD στους 37°C. Αποτελεί ένα ασύμμετρο διμερές με δύο παρόμοιες υποομάδες, μοριακού βάρους 220-250kD<sup>8-10</sup>. Το μόριο της FBN αποτελείται από 17 διαφορετικά αμινοξέα. Κάθε υποομάδα όμως πρωτεΐνης περιλαμβάνει περισσότερα από 2000 μόρια αμινοξέων. Από το μόριο της FBN λείπουν η 4-υδροξυλίνη, η 1-4 ισοδεμοσίνη και η 1-4 δεμοσίνη (εικόνα 1).

Η φμπρονεκτίνη (FBN) υπάρχει σε δύο μορφές, τη διαλυτή και την αδιάλυτη, ή κυτταρική. Στη διαλυτή μορφή βρίσκεται στο αμνιακό υγρό, στο ENY, στο αλλαντοειδές και στο αρθρικό υγρό και η υψηλή συγκέντρωσή της, στο φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα, κυμαίνεται από 300-500mg/L<sup>11-13</sup>.

Ανάμεσα στους παράγοντες που ευνοούν τη σύνθεση της FBN είναι:

- τα μονοκύτταρα (π.χ. φμπρονεκτίνη παράγεται από ινοβλάστες του αρθρικού υμένα πασχόντων από ρευματοειδή αρθρίτιδα).
- η GRH.

Αντίθετα, η FSH μειώνει την παραγωγή της FBN, ενώ έχει παρατηρηθεί και συσχέτιση με τις μεταβολές του cAMP<sup>14</sup>.

Η γενετική πληροφορία για την παραγωγή της FBN βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2 ή 11. Πιθανολογείται ότι διαφορετικός επίτοπος κωδικοποιεί τη FBN πλάσματος και άλλος τη FBN στην κυτταρική της μορφή<sup>15-16</sup> (εικόνα 2).

Αν και η γενική δομή των δύο μορφών της FBN (διαλυτής ή αδιάλυτης) είναι όμοια και έχουν ανοσολογικά διασταυρούμενη αντίδραση, υπάρχουν σημαντικές βιοχημικές διαφορές<sup>17</sup>. Ειδικότερα, η FBN πλάσματος είναι διαλυτή σε ουδέτερο pH, ενώ η κυτταρική δεν είναι. Επίσης, οι δομικές υποομάδες της κυτταρικής FBN είναι μεγαλύτερες από εκείνες της FBN του πλάσματος.

Φαίνεται ότι οι διαφορές αυτές οφείλονται στο γεγονός ότι η γενετική πληροφορία των δύο μορφών της FBN προέρχεται από διαφορετικά γονίδια ή ότι κατά το στάδιο μετά από τη μετάφραση των γονιδίων γίνονται αλλαγές (στάδιο post-translation).

### ΦΙΜΠΡΟΝΕΚΤΙΝΗ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΣΥΓΚΟΛΛΗΣΗ

Η εξωκυττάρια ουσία αποτελείται από σύμπλεγμα μακρομορίων (κολλαγόνο, ελαστίνη, πρωτεογλυκάνες, μη κολλαγονικές πρωτεΐνες και φιβρονεκτίνη. Ο εξωκυττάριος χώρος καθορίζει το σχήμα, τη μεταβολική δραστηριότητα, την κίνηση και τον προσανατολισμό των κυττάρων<sup>7,18</sup>.

Η φιβρονεκτίνη έχει την ιδιότητα να συνδέεται με τις εξωκυττάρια, τις επιφανειακές και τις ενδοκυττάρια πρωτεΐνες. Το μικρότερο τμήμα της πρωτεΐνης αυτής που απομονώθηκε και αποδείχθηκε ότι συνδέει τα κύτταρα και προσδίδει σ' αυτήν την ιδιότητα να κολλούν στο γυαλί ή σε πλαστική επιφάνεια αποτελείται από 108 αμινοξέα<sup>7</sup>. Η ιδιότητα της φιβρονεκτίνης να συνδέεται με τις κυτταρικές επιφάνειες οφείλεται στο τριπεπτίδιο Αργινίνη-Γλυκίνη-Ασπαργίνη (RGD), το οποίο βρίσκεται στο τμήμα εκείνο της φιβρονεκτίνης που συνδέεται με το κύτταρο.

Ειδικότερα, η εξωκυττάρια φιβρονεκτίνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες-υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης. Πρόκειται για ομάδα διαμεμβρανικών ετεροδιμερών υποδοχέων που συνδέουν τα κύτταρα με τον εξωκυττάριο χώρο. Η σύνδεση των ιντεγκρινών γίνεται με το τριπεπτίδιο RGD των εξωκυττάρων πρωτεϊνών που πρώτα αναγνωρίστηκε στη φιβρονεκτίνη. Η σύνδεση αυτή επιφέρει αλλαγές στο κυτταροπλασματικό σκελετό, έτσι ώστε να ρυθμίζονται λειτουργίες, όπως σύνδεση-επικοινωνία των κυττάρων, πολλαπλασιασμός, μετανάστευση. Ταυτόχρονα μεταφέρονται σήματα στο εσωτερικό του κυττάρου, τα οποία με τη σειρά τους οδηγούν σε περαιτέρω αύξηση της χημικής συγγένειας των ιντεγκρινών με τις εξωκυττάρια πρωτεΐνες. Οι ιντεγκρίνες δύνανται να μεταφέρουν σήματα, τόσο προς το κύτταρο, όσο και από το κύτταρο προς τα έξω (εικόνα 3).

Η ιντεγκρίνη που αποτελεί συχνότερα τον υποδοχέα της φιβρονεκτίνης είναι η α5β1 και συνδέεται με το τριπεπτίδιο RGD της φιβρονεκτίνης, το οποίο βρίσκεται στην υποομάδα FIII-10. Παράλληλα, το τμήμα που περιγράφεται ως PHSRN και εδράζεται στην υποομάδα FIII-9 ονομάζεται "synergy site" και μεγιστοποιεί τη χημική συγγένεια της ιντεγκρίνης α5β1 με τη φιβρονεκτίνη.

### ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΗΣ ΦΙΜΠΡΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΣΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

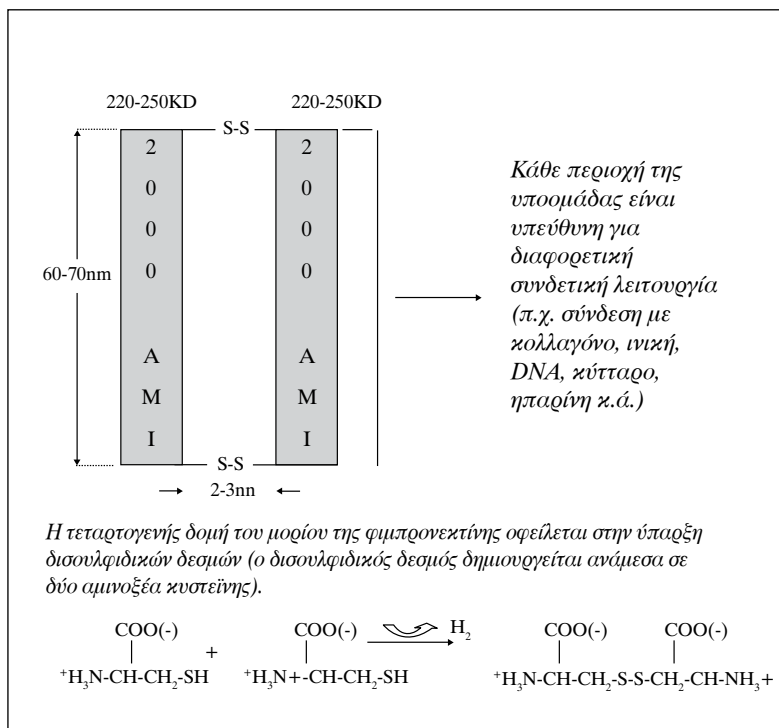
Στον πίνακα 1 αναφέρονται συνοπτικά οι μεταβολές των επιπέδων της FBN σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις.

### Η ΦΙΜΠΡΟΝΕΚΤΙΝΗ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΩΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ Ή ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

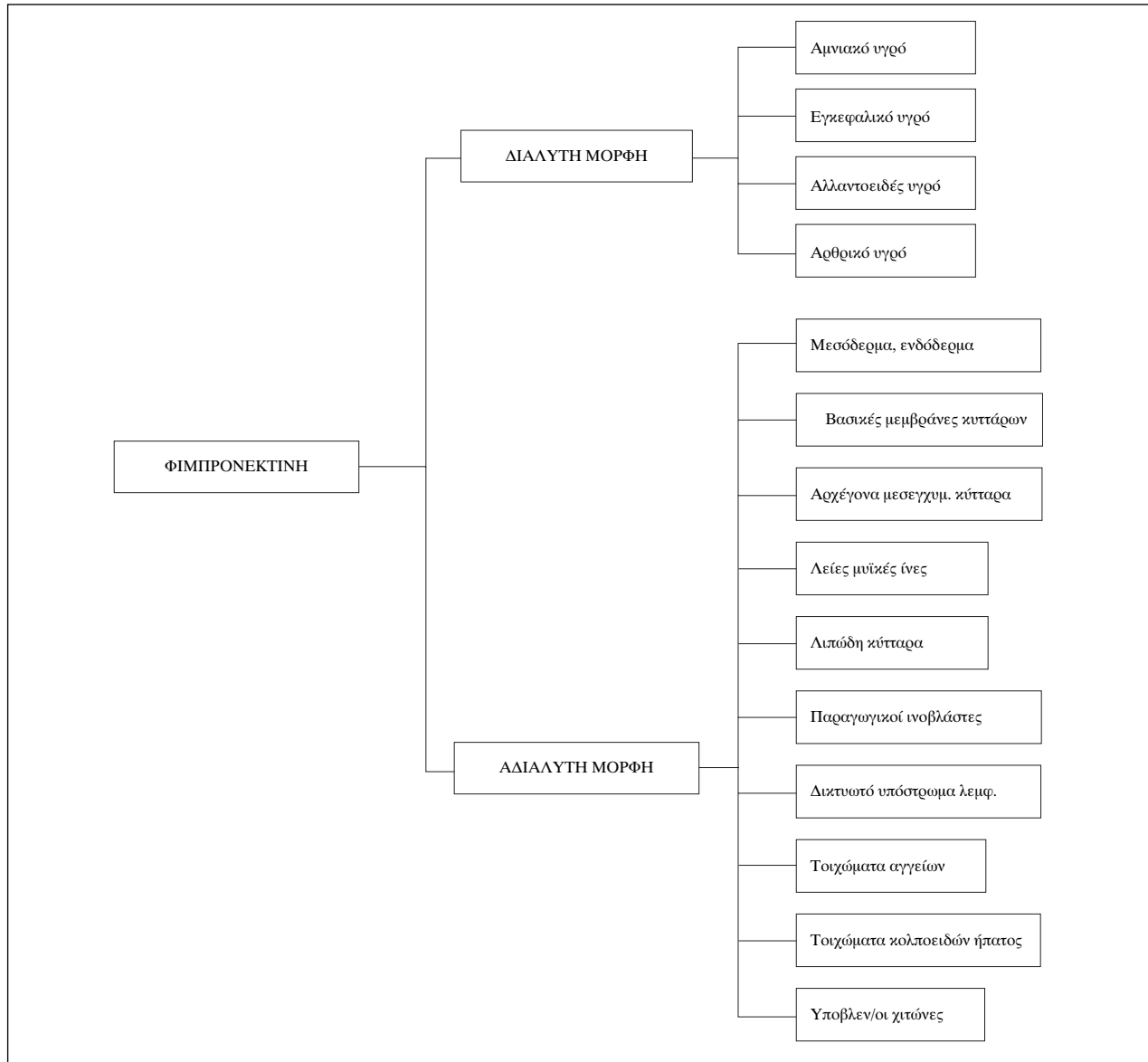
Από τις μέχρι σήμερα επιστημονικές έρευνες έχει διαπιστωθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα φιβρονεκτίνης στο πλάσμα εγκύων γυναικών σχετίζονται με διάφορες παθολογικές καταστάσεις της κύησης, όπως αποβολές, πρόωρος τοκετός, λοιμώξεις, υπερτασική νόσος, εκλαμψία. Ωστόσο, η προγνωστική αξία της φιβρονεκτίνης, ως δείκτης πρόβλεψης μιας από τις προαναφερθείσες παθολογικές καταστάσεις, αποτελεί ακόμη αντικείμενο εκτεταμένης μελέτης σε πολλά ερευνητικά κέντρα.

### Φιβρονεκτίνη και πρόωρος τοκετός

Ειδικότερα, σε ότι αφορά στην πιθανή σχέση των αυξημένων επιπέδων φιβρονεκτίνης στο κοιλιοτραχηλικό υγρό με τον πρόωρο τοκετό, φαίνεται ότι υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα πρόωρου τοκετού στις έγκυες εκείνες που διαπιστώνονται αυξημένα επίπεδα της FBN. Ως αιτιοπαθογενετικός παράγοντας, πιστεύεται ότι αποτελεί αποτέλεσμα



Εικόνα 1. Δομή μορίου φιβρονεκτίνης.



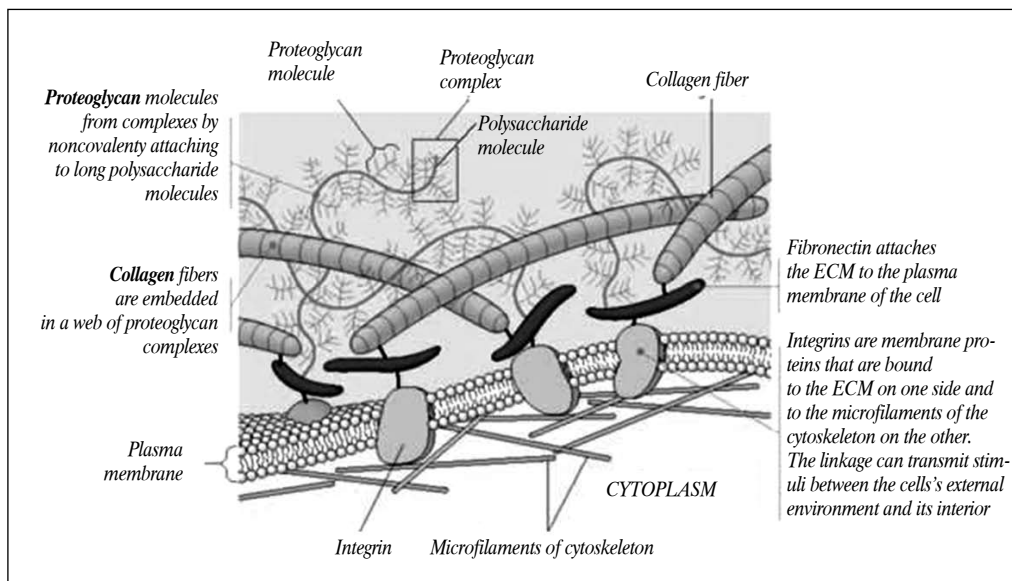
Εικόνα 2. Μορφές και εντόπιση φιμπρονεκτίνης.

της αποκόλλησης του χορίου από την ενδομήτρια κοιλότητα, συνοδευόμενη από ερρηγμένο ή άρρηκτο υμένα<sup>19-25</sup> (εικόνες 4, 5).

Ωστόσο, μία μόνο μέτρηση της φιμπρονεκτίνης στο κολποτραχηλικό υγρό δε φαίνεται να αποτελεί σαφή προγνωστικό δείκτη για πιθανό πρόωρο τοκετό. Δύο ή περισσότερες μετρήσεις μετά την 24η εβδομάδα της κύησης σε συνδυασμό, πάντα, με τα κλινικά ευρήματα οδηγούν, σε μεγάλο ποσοστό, στην έγκαιρη διάγνωση του πιθανού πρόωρου τοκετού. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη σωστότερη και προγραμματισμένη περαιτέρω αντιμετώπιση της εγκυμοσύνης, έτσι ώστε να υπάρξει καλύτερο περιγεννητικό αποτέλεσμα.

Όμως, συχνά τίθεται το ερώτημα αν και κατά πόσο μπορεί να γίνει χρήση της μέτρησης των επιπέδων φιμπρονεκτίνης ως screening test σε ασυμπτωματικές εγκύους, αλλά και γενικότερα σε όλες τις εγκυμοσύνες, με γνώμονα την πρόληψη και σωστή αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού<sup>26-28</sup>.

Τα μέχρι σήμερα επιστημονικά δεδομένα δεν επιτρέπουν ακόμη την αποδοχή της μεθόδου ως έλεγχου ρουτίνας. Ακόμη και ο συνδυασμός ευρημάτων, όπως επίπεδο φιμπρονεκτίνης στο κολποτραχηλικό υγρό, Bishop Score, υπερηχογραφικά ευρήματα δεν αυξάνει την ευαισθησία της μέτρησης<sup>29-31</sup>. Η FBN αποτελεί ένα δείκτη με υψηλή ειδικότητα



Εικόνα 3. Σχηματική αναπαράσταση εντόπισης της φιβρονεκτίνης στον εξωκυττάριο χώρο.

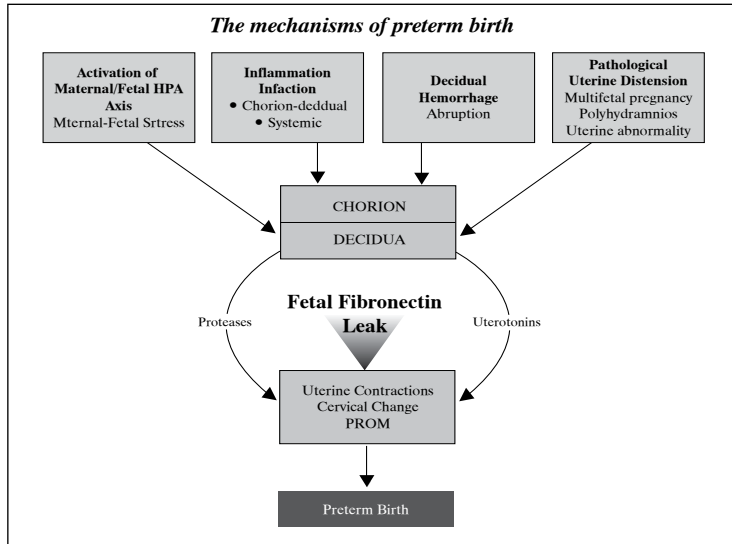
αλλά με μικρή ευαισθησία, όπως προκύπτει από τα μέχρι σήμερα βιβλιογραφικά δεδομένα (ευαισθησία 56-62%, ειδικότητα 83-84%). Επίσης, να αναφερθεί ότι μεγάλες αποκλίσεις καταγράφονται στα ευρήματα των επιμέρους μελετών. Όπως προαναφέρθηκε, η φιβρονεκτίνη μπορεί να μετρηθεί τόσο στο κολποτραχηλικό υγρό, όσο και σε άλλα βιολογικά υγρά, όπως το αμνιακό υγρό. Ούτε όμως και αυτή η διαφοροποίηση ως προς την προέλευση του δείγματος αυξάνει τη διαγνωστική αξία της μεθόδου.

#### Φιβρονεκτίνη και προεκλαμψία

Εξίσου σημαντικός είναι ο ρόλος της φιβρονεκτίνης στην αιτιοπαθογένεια της υπερτασικής νόσου στην εγκυμοσύνη, στην προεκλαμψία και στην εκλαμψία. Ως γλυκοπρωτεΐνη που συμμετέχει στην κυτταρική συγκόλληση, και δεδομένης της ενδοθηλιακής βλάβης των αγγείων στις υπερτασικές-εκλαμπτικές γυναίκες, έγινε προσπάθεια, τα

Πίνακας 1. Μεταβολές των επιπέδων της FBN σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις.

ΧΕΙΡ. ΕΠΕΜΒ.	αρχικά ↑	μετά ↓	έως κανονικά επίπεδα
ΣΗΨΑΙΜΙΑ			↓
ΕΓΚΑΥΜΑΤΑ	αρχικά ↓	μετά ↑	έως κανονικά επίπεδα
ARDS			↓
ΔΕΠ			↓
ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΣ			↓
ΠΕΡΙΤΟΝ.ΔΙΑΛΥΣΗ			↓
Ca	↑	ή	↓
CEA			↑ (μόνο σε δευτεροπαθείς μεταστάσεις)
Οξεία ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ			↑
ΝΕΦΡ. ΣΥΝΔΡΟΜΟ			↑
ΠΡΩΤ. ΧΟΛΙΚΗ ΚΙΡ.			↑
ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ			-
ΡΕΥΜΑΤ. ΑΡΘΡΙΤΙΣ			-
ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ			↓
ΠΛΑΣΜΑ ΝΕΟΓΝΩΝ			↑ (στα πλέον πρόωρα)
ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ			↓
N.KAWASAKI			↓
ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡ.			↑



Εικόνα 4. Παθογενετικός μηχανισμός πρόωρου τοκετού και φιμπρονεκτίνη (Adeza Co, Sunnyvale, California 94089, USA).



Εικόνα 5. Παθογενετικός μηχανισμός πρόωρου τοκετού και φιμπρονεκτίνη (Adeza Co, Sunnyvale, California, USA).

τελευταία χρόνια, να διαπιστωθεί εάν μπορούν τα αυξημένα επίπεδα της φιμπρονεκτίνης στο πλάσμα γυναικών να αποτελέσουν προγνωστικό δείκτη για πιθανή εμφάνιση εκλαμπτικών επεισοδίων<sup>32-34</sup>. Για το λόγο αυτό μελετήθηκαν τα επίπεδα της φιμπρονεκτίνης σε εγκύους, τόσο μεμονωμένα, όσο και ως προς τις μεταβολές τους σε διαφορετικές μετρήσεις. Φαίνεται ότι η μεταβολή των επιπέδων στις διαδοχικές μετρήσεις έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία από ότι μια μεμονωμένη διαπίστωση αυξημένης τιμής σε οποιαδήποτε ηλικία της κύησης.

Ακόμη, διαπιστώθηκε ότι η μέτρηση της φιμπρονεκτίνης έχει φτωχά προγνωστικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις ασυμπτωματικού πληθυσμού εγκύων. Για το λόγο αυτό δεν έχει επικρατήσει η χρήση της μεθόδου σε μαζικό επίπεδο.

Οι πολλαπλές λειτουργίες της φιμπρονεκτίνης στο επίπεδο της κυτταρικής συγκόλλησης έχουν σαν αποτέλεσμα να θεωρείται σήμερα πρωτεύουσας σημασίας, σε ότι αφορά σε ενδοαγγειακές βλάβες, όπως συμβαίνει στις περιπτώσεις της εκλαμψίας. Οι αυξημένες, όμως, τιμές δεν αποτελούν ακόμα αποδεικτικό στοιχείο επερχόμενης υπέρτασης στην εγκυμοσύνη, αλλά μόνο ενδεικτικό παράγοντα<sup>35-39</sup>.

#### Φιμπρονεκτίνη και IUGR έμβρυα

Ωστόσο η προεκλαμψία, όπως είναι γνωστό, συσχετίζεται και με την πιθανή ανάπτυξη IUGR εμβρύων (Intrauterine Growth Retardation). Ο μηχανισμός φαίνεται ότι είναι η εμβρυοπλακουντιακή δυσλειτουργία σε συνθήκες εμβρυϊκής υποξίας. Έτσι λοιπόν, διάφοροι ερευνητές συσχέτισαν τα αυξημένα επίπεδα φιμπρονεκτίνης στο μητρικό πλάσμα με την πιθανή ανάπτυξη IUGR εμβρύου<sup>40,41</sup>.

Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι τα επίπεδα της φιμπρονεκτίνης είναι αρκετά αυξημένα σε περιπτώσεις προεκλαμψίας και, μάλιστα, αρκετά περισσότερο σε σχέση με εγκυμοσύνες με IUGR. Η διαφορά αυτή αποδίδεται στο ότι στην IUGR οι ενδοθηλιακές βλάβες εντοπίζονται στην εμβρυοπλακουντιακή μονάδα ενώ, αντίθετα, είναι συστηματικές στην προεκλαμψία<sup>42</sup>.

#### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Φαίνεται ότι τα αυξημένα επίπεδα της φιμπρονεκτίνης στο μητρικό πλάσμα και στα κολποτραχηλικά υγρά είναι αποτέλεσμα διαφόρων παθογενετικών μηχανισμών σε παθολογικές καταστάσεις της εγκυμοσύνης, όπως πρόωρος τοκετός, προεκλαμψία, IUGR. Απαιτείται όμως περαιτέρω έρευνα για την καθιέρωση της φιμπρονεκτίνης ως προγνωστικού δείκτη στις προαναφερθείσες καταστάσεις, λόγω του ότι, στις μέχρι σήμερα μελέτες, η μέτρηση των επιπέδων FBN είναι μέθοδος με υψηλή ειδικότητα αλλά με χαμηλή ευαισθησία.

#### SUMMARY

Fibronectin is a molecule that is being extensively studied by many different groups over the last two decades. It is known that it is a glucoprotein that plays an important role in proliferation, mobility, differentiation, morphogenesis and adhesion of cells. The first studies oriented towards delineating the role of fibronectin in pathogenesis of several

malignancies and especially in the migration and dispersion of cancer cells. More recently though, new data have arisen implicating fibronectin in a number of pathological conditions found in pregnancy. Consequently, the purpose of the current review is to collect all recent data indicating the importance of fibronectin as a prognostic or a diagnostic marker of pathological conditions during pregnancy.

*Key words: fibronectin, pathological conditions of pregnancy*

#### BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Ruoslahti E, Hayman EG, Pierschbacher MD. Extracellular matrices and cell adhesion. *Arteriosclerosis*. 1985 Nov-Dec; 5(6):581-94.
2. Hormann H. Fibronectin cell interaction. *Klin Wochenschr*. 1986; 64 Suppl 7:51-3.
3. McCarthy JB, Hagen ST, Furcht LT. Human fibronectin contains distinct adhesion- and motility-promoting domains for metastatic melanoma cells. *J Cell Biol*. 1986 Jan; 102(1):179-88.
4. Danen EH, van Muijen GN, van de Wiel-van Kemenade E, Jansen KF, Ruiter DJ, Figdor CG. Regulation of integrin-mediated adhesion to laminin and collagen in human melanocytes and in non-metastatic and highly metastatic human melanoma cells. *Int J Cancer*. 1993 May 8; 54(2):315-21.
5. San Antonio JD, Slover J, Lawler J, Karnovsky MJ, Lander AD. Specificity in the interactions of extracellular matrix proteins with subpopulations of the glycosaminoglycan heparin. *Biochemistry*. 1993 May 11; 32(18):4746-55.
6. Bagambisa FB, Kappert HF, Schilli W. Cellular and molecular biological events at the implant interface. *J Craniomaxillofac Surg*. 1994 Feb; 22(1):12-7.
7. Hynes RO. Fibronectins. *Sci Am*. 1986 Jun; 254(6):42-51.
8. Mosesson MW, Umfleet RA. The cold-insoluble globulin of human plasma. I. Purification, primary characterization, and relationship to fibrinogen and other cold-insoluble fraction components. *J Biol Chem* 1970; 245(21):5728-36.
9. Saba TM, Blumenstock FA, Scovill WA, Bernard H. Cryoprecipitate reversal of opsonic alpha2-surface binding glycoprotein deficiency in septic surgical and trauma patients. *Science* 1978; 201(4356):622-4.
10. Yamada KM, Hahn LH, Olden K. Structure and function of the fibronectins. *Prog Clin Biol Res* 1980; 41:797-819.
11. Wolfenstein-Todel C, Mosesson MW. Human plasma fibrinogen heterogeneity: evidence for an extended carboxyl-terminal sequence in a normal gamma chain variant (gamma'). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980 Sep; 77(9):5069-73.
12. Mosesson MW, Finlayson JS, Umfleet RA. Human fibrinogen heterogeneities. 3. Identification of chain variants. *J Biol Chem*. 1972 Aug 25; 247(16):5223-7.
13. Mosesson MW, Finlayson JS, Umfleet RA, Galanakis D. Human fibrinogen heterogeneities. I. Structural and related studies of plasma fibrinogens which are high solubility catabolic intermediates. *J Biol Chem*. 1972 Aug 25; 247(16):5210-9.
14. Dorrington JH, Skinner MK. Cytodifferentiation of granulosa cells induced by gonadotropin-releasing hormone promotes fibronectin secretion. *Endocrinology*. 1986 May; 118(5):2065-71.
15. Stathakis NE, Mosesson MW, Galanakis DK, Menache D. Human fibrinogen heterogeneities. Preparation and characterization of gamma and gamma' chains. *Thromb Res*. 1978 Sep; 13(3):467-75.
16. Galanakis DK, Mosesson MW, Stathakis NE. Human fibrinogen heterogeneities: distribution and charge characteristics of chains of A alpha origin. *J Lab Clin Med*. 1978 Sep; 92(3):376-86.
17. Yamada KM, Kennedy DW. Fibroblast cellular and plasma fibronectins are similar but not identical. *J Cell Biol*. 1979 Feb; 80(2):492-8.
18. Stenman S, Vaehri A. Distribution of a major connective tissue protein, fibronectin, in normal human tissues. *J Exp Med*. 1978 Apr 1; 147(4):1054-64.
19. Zygmunt M, Lang U, Katz N, Kunzel W. Maternal plasma fibronectin: A predictor of preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 72(2):121-126.
20. Chien PFW, Khan KS, Ogston S, Owen P. The diagnostic accuracy of cervico-vaginal fetal fibronectin in predicting preterm delivery: An overview. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(4):436-444.
21. Mercer BM, Lewis R. Preterm labor and preterm premature rupture of the membranes. Diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(1):177-201.
22. Surbek D, Bosiger H, Pavic N, Huber P, Almedral AC, Holzgreve W. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients at increased risk. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1997; 201(1):15-20.
23. Ascarelli MH, Morrison JC. Use of fetal fibronectin in clinical practice. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52(4):S1-S11.
24. Owen P, Scott A. Can fetal fibronectin testing improve the management of preterm labour? *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997; 24(1):19-22.
25. Langer B, Boudier E, Schlaeder G. Cervico-vaginal fetal fibronectin: predictive value during false labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76(3):218-221.
26. Joffe GM, Jacques D, Bemis-Heys R, Burton R, Skram B, Shelburne P. Impact of the fetal fibronectin assay on admissions for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Mar; 180(3 Pt 1):581-6.
27. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, Cliver SP, Lukes A, Iams JD, Coultrip L, Eriksen N, Holbrook RH, Elliott J, Ingardia C, Pietrantonio M. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Jul; 177(1):13-8.
28. Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Meis PJ, Das A, McNellis D, Miodovnik M, Menard MK, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF. The preterm prediction study: patterns of cervicovaginal fetal fibronectin as predictors of spontaneous preterm delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Jul; 177(1):8-12.
29. Oliveira T, de Souza E, Mariani-Neto C, Camano L. Fetal fibronectin as a predictor of preterm delivery in twin gestations. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998 Aug; 62(2):135-9.
30. Faron G, Boulvain M, Lescrainier JP, Vokaer A. A single cervical fetal fibronectin screening test in a population at low risk for preterm delivery:

- an improvement on clinical indicators? *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Jun; 104(6):697-701.
31. Nageotte MP, Casal D, Senyei AE. Fetal fibronectin in patients at increased risk for premature birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Jan; 170(1 Pt 1):20-5.
  32. Paarlberg KM, de Jong CL, van Geijn HP, van Kamp GJ, Heinen AG, Dekker GA. Total plasma fibronectin as a marker of pregnancy-induced hypertensive disorders: a longitudinal study. *Obstet Gynecol.* 1998 Mar; 91(3):383-8.
  33. Arnaud C, Chau C, Dizier B, Gamarre M, Rochat H. Plasma fibronectin: predictive factor in gestational hypertension? *Pathol Biol* 1997 Jun; 45(6):487-90.
  34. Lazarchick J, Stubbs TM, Romein L, Van Dorsten JP, Loadholt CB. Predictive value of fibronectin levels in normotensive gravid women destined to become preeclamptic. *Am J Obstet Gynecol.* 1986 May; 154(5):1050-2.
  35. Shaarawy M, El Didy H. Thrombomodulin, plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and fibronectin as biomarkers of endothelial damage in preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 55(2):135-139.
  36. Klockenbusch W. Early detection and prevention of hypertension during pregnancy. *Gynakologe* 1996; 29(7):579-584.
  37. DeGroot CJM, Taylor RN. Preeclampsia: An update. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 69(2):59-60.
  38. Ramos JW, Whittaker CA, DeSimone DW. Integrin-dependent adhesive activity is spatially controlled by inductive signals at gastrulation. *Development* 1996; 122(9):2873-2883.
  39. Pijnenborg R, Luyten C, Vercruyssen L, VanAssche FA. Attachment and differentiation in vitro of trophoblast from normal and preeclamptic human placentas. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(1):30-36.
  40. Xiong G, Wang Z, Yu Q. The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation and preeclampsia at earlier stage of the third trimester. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2001 Dec; 36(12):734-7.
  41. Wang Z, Xiong G, Zhu Y. The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation at earlier stage of the third trimester. *J Tongji Med Univ.* 2001; 21(3):253-5.
  42. Friedman SA, de Groot CJ, Taylor RN, Golditch BD, Roberts JM. Plasma cellular fibronectin as a measure of endothelial involvement in preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Mar; 170(3):838-41.