

---

Prof. MUDr. Dušan Dobrota, CSc.

## **Z laboratória do klinickej praxe I**

**Autor:** © Prof. MUDr. Dušan Dobrota, CSc., 2018

**Korektúra:**

Diana s.r.o., Lučenec

**Recenzenti:**

doc. MVDr. Zuzana Kostecká, PhD.

doc. RNDr. Mária Kožurková CSc.

prof. Ing. Oľga Križanová, DrSc.

Vydala: © Tlačiareň P+M, s.r.o., Turany 2018

Všetky práva vyhradené. Žiadna časť tejto knihy nemôže byť reprodukováná bez súhlasu vydavateľa.

Prvé vydanie.

© Grafická úprava a tlač: Tlačiareň P+M, s.r.o., Turany

ISBN 978-80-89694-41-9

# Preeklampsia: Ochorenie spôsobené nesprávnou funkciou retrovirálneho elementu?

Peter Búran, Soňa Reznáková, Vanda Repiská, Helena Gbelcová, Petra Priščáková

petra.priscakova@fmed.uniba.sk

Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Slovenská republika

## Abstrakt

Preeklampsia (PE) predstavuje závažné ochorenie počas tehotenstva, pre ktoré v dnešnej dobe neexistuje efektívna liečba a ani rýchle a spoľahlivé markery na jej včasnú diagnostiku. Jej hlavné príznaky sú vysoký tlak počas tehotenstva a zvýšený obsah proteínov v moči. PE vzniká predovšetkým nesprávnym formovaním trofoblastu v tehotenstve. Abnormálna diferenciacia trofoblastu je z veľkej miery zapríčinená zníženou expresiou syncytínu-1 kódovaným génom *ERVW-1*. *ERVW-1* je gén patriaci do rodiny endogénnych retrovirálnych elementov (ERV). Expresia týchto sekvencií je bežne v somatických bunkách potlačená, narozdiel od bunkovej línie trofoblastu, kde je jeho expresia výrazne zvýšená. Jeho úloha spočíva predovšetkým v tvorbe mnohojadrového syncytia, regulácii bunkového cyklu, regulácii apoptózy a imunosupresívnej odpovedi. Všetky tieto úlohy sú nevyhnutné pre správnu tvorbu placenty a deregulácia expresie *ERVW-1* prináša komplexné problémy vyúsťujúce do patogenézy PE. Vzhľadom na to, že PE je multisystémové ochorenie, je tiež možné, že príčiny jej vzniku budú tiež komplexné a polygénne.

**Kľúčové slová:** preeklampsia, syncytín-1, *ERVW-1*

## Úvod

Preeklampsia (PE) je multifaktoriálne ochorenie v tehotenstve, charakterizované predovšetkým zvýšeným krvným tlakom matky a zvýšeným výskytom bielkovín v moči (proteinúria). PE celosvetovo postihuje približne 6 % tehotenstiev, spôsobuje 15 – 20 % všetkých úmrtí matiek v rozvojových krajinách a zapríčiňuje až 13 % prípadov narodenia mŕtvych plodov (Carty a kol., 2010). S touto štatistikou sa PE zaraďuje k najčastejším príčinám mortality a morbidity v tehotenstve. Hoci v súčasnej dobe nie sú plne pochopené príčiny vzniku PE, hlavným činiteľom sú patologické deje v placente a jej abnormálne formovanie (Uzan a kol., 2011; Carty, 2010; Roberts a Copper, 2001).

V niektorých vážnych či chronicky neliečených prípadoch môže PE vyústiť do rozvoja eklampsie – ochorenie spôsobujúce poškodenie mozgu sprevádzané záchvatmi. Cerebrovaskulárne komplikácie ako mŕtvica a mozgová hemorágia sú najčastejšou príčinou smrti pri eklampsii (Powe a kol. 2011; Sibai, 2005).

K niektorým ďalším pridruženým komplikáciám patria poruchy zrážania krvi, HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*), obmedzený rast embrya (IUGR – *intrauterine growth restriction*), narušenie tkaniva placenty, *ascites* (zvýšený obsah vody v brušnej dutine), nekróza pečene, pretrhnutie pečene, vnútorné krvácanie, pľúcny edém a akútne zlyhanie obličiek (Carty, 2010; Uzan a kol. 2011; Powe a kol. 2011).

PE neohrozuje len zdravie matky, ale aj zdravie nenarodeného plodu. Deti narodené matkám s PE majú približne o 5 % nižšiu hmotnosť ako deti z fyziologicky normálneho tehotenstva. V prípadoch, kedy sa príznaky PE objavili už v skorom štádiu tehotenstva, majú deti až o 23 % nižšiu hmotnosť ako deti z tehotenstiev bez PE (Bokslag a kol. 2014).

Čím je spôsobená PE? Súčasný stav vedeckého poznania zatiaľ nedokáže spoľahlivo odpovedať na túto otázku. Je však pravdepodobné, že centrálnym problémom je nesprávne formovanie placenty, ktoré je spôsobené abnormálnou génovou reguláciou pri jej diferenciacii (Uzan a kol. 2014).

Skutočnosť, že placenta je hlavným orgánom patogenézy PE, vyplýva aj z pozorovania, že odstránením placenty (prirodzeným alebo vyvolaným pôrodom) sa strácajú prejavy PE. Sú zaznamenané prípady molárnych tehotenstiev, kedy sa prejavila PE navzdory neprítomnosti plodu, čo ďalej dokazuje dôležitosť placenty pri rozvoji PE (Powe a kol. 2011).

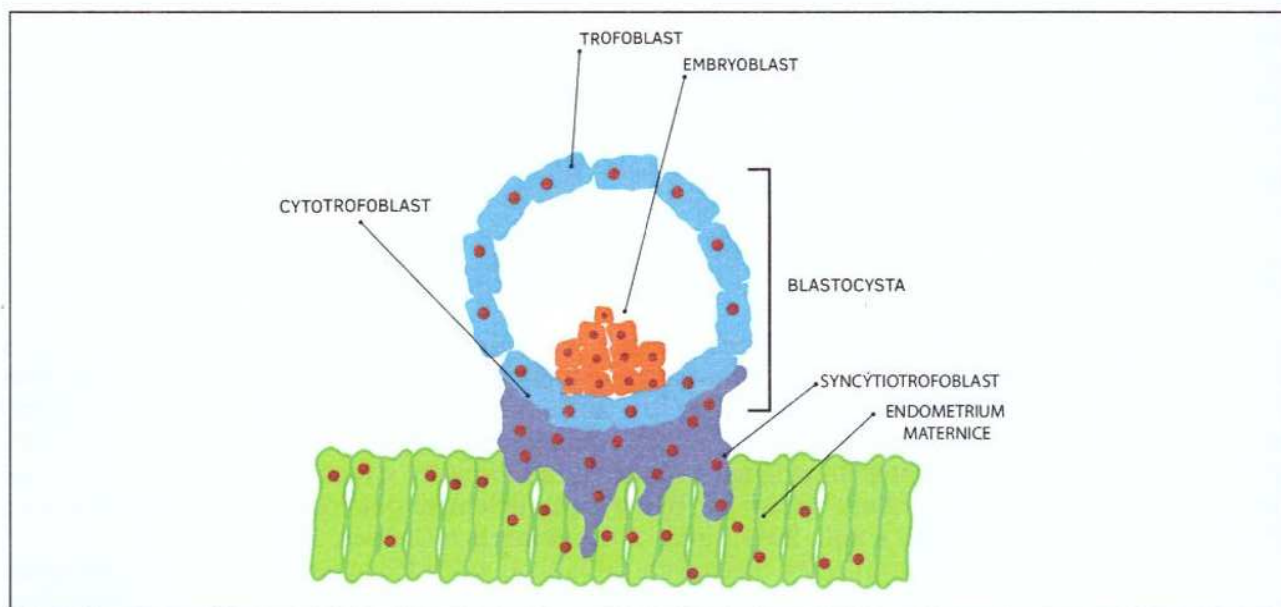
Analýzy placent z vážnych prípadov PE odhalili mnohé abnormality v tkanive, medzi ktoré patrili infarkty, ateroskleróza, krvné zrazeniny a chronický zápal. Je pravdepodobné, že niektoré, ak nie všetky, zistené abnormality sú spôsobené vysokým tlakom a následným poškodením tkaniva placenty počas PE (Powe a kol. 2011).

## Preeklampsia a diferenciácia placenty

Pre účely pochopenia patogenézy PE je nutné poznať procesy diferenciácie placenty. Po oplodnení vajíčka, v prípade človeka, sa proliferáciou buniek vytvorí mnohobunkový útvar, blastocysta, s vonkajšou a vnútornou vrstvou buniek. Vonkajšia vrstva sa diferencuje na trofoblast, zatiaľ čo vnútorné bunky, embryoblast, dávajú základ pre diferenciáciu plodu (Soncin a kol. 2015). Hlavný diferenciačný dej trofoblastu predstavuje vznik mnohohľadového útvaru, ktorý sa nazýva syncýtium a vnútorná vrstva sa diferencuje na primitívny cytotrofoblast (Soncin a kol. 2015) (Obr. 1).

Syncýtium tvorí dôležité rozhranie medzi matkou a plodom, a produkuje veľké množstvo steroidných a peptidových hormónov. Syncýtium takisto predstavuje fyzickú bariéru, ktorá ochraňuje plod a zaisťuje výmenu živín, metabolitov, odpadov a plynov. Jeden z hlavných faktorov vplyvajúcich na rozvoj PE je práve nedostatočná diferenciácia trofoblastu sprevádzaná nedostatočnou fúziou buniek pri vzniku syncýtiotrofoblastu (Huang a kol., 2013).

Jedným z hlavných faktorov potrebných pre správny vývin placenty je syncytín-1, ktorý svojimi fúzigénnymi vlastnosťami zabezpečuje formovanie syncýtia. Syncytín-1 je kódovaný génom *ERVW-1*, ktorý patrí do rodiny ľudských endogénnych retrovirálnych elementov (ERV) (Knerr a kol. 2004).



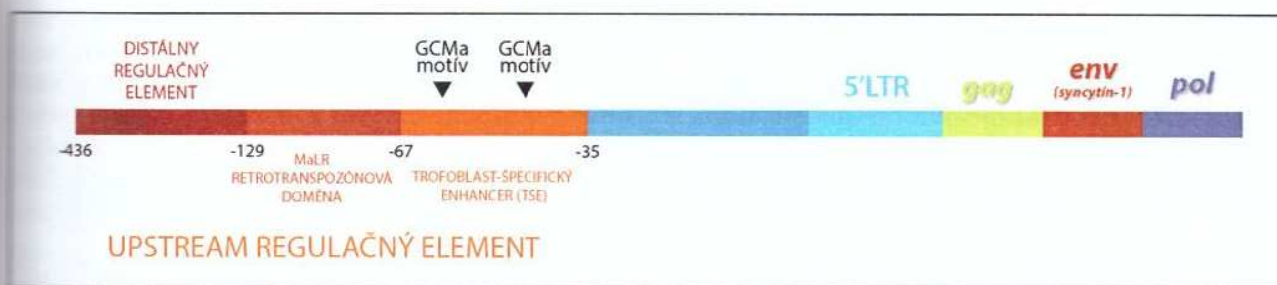
Obrázok 1 Znárodnenie jednotlivých bunkových línií po implantácii embrya do maternice

## Retrovirálne gény a placenta

ERV sú parazitické sekvencie pochádzajúce z retrovirusov. Jedna z charakteristických črt retrovirusov je ich schopnosť integrácie genetickej informácie do hostiteľskej bunky pomocou reverznej transkriptázy. Infekcia pohlavnej bunky nasledovaná integráciou provírusu do genómu môže viesť k preneseniu retrovirálnych sekvencií do ďalších generácií. Genóm človeka pozostáva z približne ôsmich percent zo sekvencií, ktoré patria retrovirálnym elementom (Chuang, 2013; Gifford a Tristem, 2003; Knerr a kol. 2004, Sugimoto a kol. 2009).

Tieto sekvencie sú bunkami bežne transkripčne umlčané a väčšina podľahla degenerácii počas evolúcie. Zaujímavým kontrastom preto pôsobí zistenie, že v cicavčom trofoblaste (bunková línia vznikajúca bezprostredne po implantácii embrya do endometria) si svoju aktivitu niektoré elementy zachovávajú (Chuong, 2013; Golding a kol. 2010). Tieto údaje naznačujú, že v skorom vývine cicavčieho embrya vírusové sekvencie zohrávajú dôležitú úlohu. V prípade ľudského embrya túto úlohu zastáva endogénny retrovirálny element *ERVW-1* kódujúci funkčný proteín syncytín-1, ktorý je esenciálny v diferenciácii a vývine placenty. Schematické znázornenie sekvencie *ERVW-1* spolu s regulačnými oblasťami možno vidieť na obrázku 2.

Dôležitým pozorovaním v súvislosti s patofyziológiou preeklamptických placent je znížená expresia syncytínu-1 v takýchto placentách (Huang a kol. 2013, Huang a kol. 2014a, Knerr a kol. 2005).



Obrázok 2 Regulačné oblasti génu *ERVW-1* (upravené podľa Prudhomme a kol. 2004)

## Úloha *ERVW-1* v diferenciácii placenty

Prvá, najviac očividná, esenciálna vlastnosť syncytínu-1 v tvorbe placenty sú jeho fúzogénne vlastnosti potrebné pre vznik syncytia. Vyplýva to z faktu, že *ERVW-1* je sekvencia zodpovedajúca sekvencii *env* retrovirálneho elementu. Tieto sekvencie kódujú obalové proteíny vírusov, ktoré sú zodpovedné za fúziu membrány vírusu a hostiteľskej bunky. V priebehu evolúcie sekvencie *gag* a *pol* degenerovali a funkcia *env* dnes slúži na tvorbu syncytia (Trejbalova a kol. 2011).

Fúzia buniek však nie jediná funkcia syncytínu-1. Huang a kol. (2013) demonštrovali, že *knock-down* syncytínu-1 v BeWo bunkách, vedie k zastaveniu proliferácie buniek zablokovaním prechodu z G1 do S fázy bunkového cyklu. BeWo bunky sú bunková línia choriokarcinómu (vzniká z buniek trofoblastu), ktorá si zachováva niekoľko morfológických a funkčných vlastností, ktoré sú charakteristické pre bunky trofoblastu.

Výskumy z oblasti onkológie takisto naznačujú zapojenie syncytínu-1 v bunkovej proliferácii. Zvýšená expresia *ERVW-1* bola dokázaná v karcinómoch endometria (Strick a kol. 2006), karcinómoch prsníka (Bjerregaard a kol. 2006) a lymfómoch (Sun a kol. 2010). Je preto pravdepodobné, že syncytín-1 hrá dôležitú úlohu pri formovaní syncytia prostredníctvom mitogénnych vlastností (Huang a kol. 2013, Uzan a kol. 2011).

Syncytín-1 má úlohu aj na druhom spektre regulačných procesov bunkového cyklu – v bunkovej smrti pomocou apoptózy. Počas tehotenstva sú detegovateľné kusky syncytia v krvnom obehú matky. Tieto uvoľnené bunky naznačujú, že kontinuálna apoptóza (a proliferácia) buniek syncytia sú súčasťou fyziologicky správneho vývinu placenty. Významne preto pôsobí pozorovanie, že preeklamptické placenty, ako aj placenty pri iných komplikáciách tehotenstva ako *mola hydatidosa* či spomalený rast plodu, javia zvýšenú apoptózu trofoblastu (Allaire a kol. 2000, Austgulen kol. (2004), Sharp a kol. (2010). Znížená expresia *ERVW-1* priamo vplyva na aktivitu a lokalizáciu niektorých apoptických faktorov, ktoré zapríčiňujú zvýšenú apoptózu. Zvýšená apoptóza, v kombinácii so zníženou proliferáciou, môže viesť k disrupcii fyziologicky zdravého vývinu placenty (Huang a kol. 2014b, Sargent a kol. 2003, Chambers a kol. 2012).

Okrem fúzie buniek má syncytín-1 ešte jednu vlastnosť, ktorá je priamo odvodená z vírusového pôvodu. Počas evolúcie si vírusy zaobstarali mnoho mechanizmov na oklamanie bezpečnostných systémov hostiteľskej bunky. Jedným z týchto mechanizmov je potlačenie imunitného systému. Táto taktika spočíva v tzv. CKS sekvencii v obalovom proteíne retrovírusu pozostávajúcej zo 17 aminokyselín, ktoré spoločne tvoria imunosupresívnu doménu (ISD). CKS sekvencia dokáže úspešne potlačiť imunitnú odpoveď hostiteľskej bunky. V skutočnosti k tomu nie je potrebný celý vírus, ale na atenuáciu postačuje aj prítomnosť samotnej CKS sekvencie v bunke, čo bolo dokázané sériou experimentov *in vitro* ako aj *in vivo* (Cianciolo a kol. 1985). Táto sekvencia rôznymi spôsobmi ovplyvňuje aktivitu lymfocytov, monocytov, makrofágov, *natural killer* buniek a *natural killer* T-buniek. Svojou prítomnosťou potláča tvorbu Th1 cytokínov, ktoré sú zodpovedné za zápalové reakcie. Okrem toho zvyšuje tvorbu Th2 cytokínov, ktoré naopak stoja za protizápalovými reakciami (Cianciolo a kol. 1985, Hummel a kol. 2015).

V súvislosti so správnym priebehom tehotenstva a tvorby placenty je to zásadne dôležité. Práve posun k produkcii Th2 cytokínov a potlačenie Th1 cytokínov je charakteristický proces pre tehotenstvo a zabezpečí, že zápalové procesy neohrozia plod ani správny vývin plodu (Reinhard a kol. 1998).

## Príčiny preeklampsie?

Z nášho zhrnutia funkcií syncytínu-1 je evidentné, prečo je PE multisystémové ochorenie. Syncytín-1 má mnoho funkcií, z ktorých ťažko vybrať jednu najhlavnejšiu. Túto skutočnosť podporuje aj

rôzna lokalizácia podjednotiek syncytínu-1, čo môže naznačovať ich rôznu úlohu v procese tvorby placenty (Holder a kol. 2012). Znížená expresia *ERVW-1* v tkanivách preeklamptických placent môže mať viaceré dôvody. Za dysregulovanú expresiu môžu byť zodpovedné mutácie v regulačnej oblasti *ERVW-1*, ktorá obsahuje mnohé väzobné domény pre transkripčné faktory (Obr. 2). Mutácie v týchto regiónoch môžu zapríčiniť nižšiu afinitu pre transkripčné faktory ako napríklad *Glial cell missig* – chorión špecifický transkripčný faktor (GCMA) kódovaný génom *GCM1*. V *upstream* regulačnej oblasti *ERVW-1* boli identifikované dva motívy pre GCMA, ktorý po naviazaní následne zabezpečuje vysokú expresiu syncytínu-1 v trofoblaste (Yu a kol. 2002).

Naša pozornosť by sa však nemala sústreďovať len na samotnú reguláciu *ERVW-1*. Rovnako plauzibilná hypotéza vysvetľujúca zníženú expresiu syncytínu-1 môže byť dysregulácia samotného transkripčného faktora GCMA. Znížená expresia *GCM1* bola zistená v preeklamptických tkanivách, ako na úrovni transkripcie, tak aj translácie (Chen a kol. 2004).

Tiež je známe, že väčšina chorôb je polygénna, čo dokazujú mnohé celogenómové asociačné štúdie (Visscher a kol. 2012). Skutočnosť, že PE sa vyznačuje širokým spektrom príznakov môže byť podmienená práve jej polygénnosťou. Celogenómové štúdie prišli dodnes s celkovo šiestimi asociačnými polymorfizmami v súvislosti s PE. Odhalené boli niektoré polymorfizmy v génoch pre rastové faktory či faktory zapojené v oprave DNA (Zhaó a kol. 2013). Okrem syncytínu-1 sa na tvorbe placenty podieľajú aj mnohé iné proteíny ako napríklad syncytín-2, ktorého znížená expresia bola takisto zistená v tkanivách preeklamptických žien (Vargas a kol. 2011). Na mieste je tiež možnosť, že PE nie je jedna choroba, ale súbor rozdielnych chorôb vyznačujúcich sa spoločnými symptómami.

## Záver

Z uvedených informácií je zrejmé, že primárne dôvody vzniku a rozvoja PE sa v súčasnosti stále nepodarilo identifikovať. Dôležitým postupom preto stále zostáva hlbšie pochopenie vývinu placenty a bunkovej signalizácie, ktorá ju sprevádza. To, čo sa však podarilo identifikovať sú pravdepodobné ciele, na ktoré je nutné sa zamerať pri identifikácii príčin PE. Medzi tieto ciele nepochybne patrí gén *ERVW-1* so svojimi centrálnymi úlohami pri tvorbe placenty. Netreba však prepadať prehnanému redukcionizmu vo svete komplexnej a širokej bunkovej regulácie, ktorej celistvé pochopenie môže viesť k odhaleniu a následnej úspešnej liečbe PE.

## Poďakovanie

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci operačného programu Výskum a vývoj pre projekt: „Centrum translačnej medicíny“, (ITMS 26220220021), spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja a „BIOMEDIRES“ (ITMS 26210120041), podporenými zo zdrojov Operačného Programu Výskum a Inovácie ERDF a EU sources. Finančne prispeli aj Lesy SR.

## Referencie

- Allaire, A., Ballenger, B., Wells, S., McMahon, M. (2000): Placental apoptosis in preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, 96(2): 271-276
- Austgulen, R., Isaksen, C. V., Chedwick, L., Romundstad, P., Vatten, L., Craven, C. (2004): Pre-eclampsia: associated with increased syncytial apoptosis when the infant is small-for-gestational-age. *Journal of Reproductive Immunology*, 61(1), (2004): 39-50
- Bjerregaard, B., Holck, S., Christensen, I. J., Larsson, L. (2006): Syncytin is involved in breast cancer-endothelial cell fusions. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 63(16), 1906-1911.
- Bokslag, A., Weissenbruch, M. V., Mol, B. W., Groot, C. J. (2016): Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Human Development*, 102(5), 47-50
- Carty, David M., Christian Delles, and Anna F. Dominiczak (2010): Preeclampsia and Future Maternal Health. *Journal of Hypertension* 28(7), 1349-355.
- Cianciolo, G., Copeland, T., Oroszlan, S., Snyderman, R., (1985): Inhibition of lymphocyte proliferation by a synthetic peptide homologous to retroviral envelope proteins *Science*, 230(4724), 453-455.
- Gifford, R., Tristem, M., (2003): The evolution, distribution and diversity of endogenous retroviruses. *Virus Genes*, 26(3), 291-315.
- Golding, M. C., Zhang, L., & Mann, M. R. (2010): Multiple Epigenetic Modifiers Induce Aggressive Viral Extinction in Extraembryonic Endoderm Stem Cells. *Cell Stem Cell*, 6(5), 457-467.

- Holder, B., Tower, C., Abrahams, V., Aplin, J. (2012): Syncytin 1 in the human placenta. *Placenta*, 33(6), 460-466.
- Huang, Q., Chen, H., Wang, F., Brost, B. C., Li, J., Gao, Y., Jiang, S. (2014)b: Reduced syncytin-1 expression in choriocarcinoma BeWo cells activates the calpain1-AIF-mediated apoptosis, implication for preeclampsia. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 71(16): 3151-3164.
- Huang, Qiang, Haibin Chen, Jinping Li, Matthew Oliver, Xiaoling Ma, David Byck, Ya Gao, Shi-Wen Jiang. (2014)a: Epigenetic and Non-epigenetic Regulation of Syncytin-1 Expression in Human Placenta and Cancer Tissues. *Cellular Signalling* 26(3): 648-56.
- Huang, Qiang, Jinping Li, Fengchao Wang, Matthew T. Oliver, Tracy Tipton, Ya Gao, Shi-Wen Jiang. (2013): Syncytin-1 Modulates Placental Trophoblast Cell Proliferation by Promoting G1/S Transition. *Cellular Signalling* 25(4), 1027-035.
- Hummel, J., Kammerer, U., Muller, N., Avota, E., Schneider-Schaulies, S. (2015): Human endogenous retrovirus envelope proteins target dendritic cells to suppress T-cell activation. *European Journal of Immunology*, 45(10), 1748-1759.
- Chambers, A. E., Griffin, C., Naif, S. A., Mills, I., Mills, W. E., Syngelaki, A., Nicolaides, K., Banerjee, S. (2012): Quantitative ELISAs for serum soluble LHCGR and hCG-LHCGR complex potential diagnostics in first trimester pregnancy screening for stillbirth, Down's syndrome, preterm delivery and preeclampsia. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 10(1), 113.
- Chen, C.-P., C.-Y. Chen, Y.-C. Yang, T.-H. Su, H. Chen. (2004): Decreased Placental GCM1 (Glial Cells Missing) Gene Expression in Pre-eclampsia. *Placenta* 25(5), 413-21.
- Chuong Y., Edward B., Kollins A. (2004): Retroviruses Facilitate the Rapid Evolution of the Mammalian Placenta." *BioEssays*, 55(12), 513-11
- Knerr I., Huppertz B., Weigel C., Dotsch J., Wich C., Schild R.L., Beckmann M.W., Rascher W. Endogenous retroviral syncytin (2004): Compilation of experimental research on syncytin and its possible role in normal and disturbed human placentogenesis. *Mol. Hum. Reprod.*,10(5), 81-588.
- Knerr I., Schubert W., Wich Ch., Amann, K., Aigner, T., Vogler, T., Jung, R., Dalsch, J., Rascher, W., Haschemolhosseini A. (2005): Stimulation of GCMA and Syncytin via cAMP Mediated PKA Signaling in Human Trophoblastic Cells under Normoxic and Hypoxic Conditions. *FEBS Letters*, 579(18), 3991-998.
- Powe, C. E., R. J. Levine, S. A. Karumanchi. (2011): Preeclampsia, a Disease of the Maternal Endothelium: The Role of Antiangiogenic Factors and Implications for Later Cardiovascular Disease. *Circulation*, 123(24), 2856-869.
- Reinhard, G., Noll, A., Schlebusch, H., Mallmann, P., Ruecker, A. V. (1998): Shifts in the TH1/TH2 Balance during Human Pregnancy Correlate with Apoptotic Changes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 245(3), 933-938.
- Roberts, J., D. Cooper. (2001): Pathogenesis and Genetics of Pre-eclampsia. *The Lancet* 357(92), 53-56.
- Sargent, I., Germain, S., Sacks, G., Kumar, S., Redman, C. (2003): Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in pre-eclampsia. *Journal of Reproductive Immunology*, 59(2), 153-160
- Sharp, A. N., Heazell, A. E., Crocker, I. P., Mor, G. (2010): Placental Apoptosis in Health and Disease. *American Journal of Reproductive Immunology*, 64(3),159-169.
- Sibai, Baha M., Indal, O. (2005):Diagnosis, Prevention, and Management of Eclampsia *Obstetrics & Gynecology*, 105(2): 402-10.
- Soncin, F., Natale, D., Parast, M. M. (2015): Signaling pathways in mouse and human trophoblast differentiation: A comparative review. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 72(7), 1291-1302.
- Strick, R., Ackermann, S., Langbein, M., Koscheck, T., Beckmann, M., Strissel, P. (2006): The regulation between Human Endogenous Retroviral Syncytin and TGF-beta results in Proliferation or Cell-Cell Fusion of Endometrial Carcinoma. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 66(1), 23-27
- Sugimoto, J., Schust, D. J., Schroeder, J., (2015): Review: Human Endogenous Retroviruses and the Placenta. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 72(7), (2015), 1291-1302.
- Sun, Y., Ouyang, D., Pang, W., Tu, Y., Li, Y., Shen, X., Zheng, Y. (2010): Expression of syncytin in leukemia and lymphoma cells. *Leukemia Research*, 34(9), 1195-1202.
- Trejbalová, K., Blažková, J., Matoušková, M., Kučerová, D., Pecnová, L., Vernerová, Z., Hejnar, J. (2011): Epigenetic regulation of transcription and splicing of syncytins, fusogenic glycoproteins of retroviral origin. *Nucleic Acids Research*, 39(20), 8728-8739.
- Uzan, A., Carbonnel, M, Piconne, O., Roland, A., Ayoubi, JM. (2011): Pre-eclampsia: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Vascular Health and Risk Management*, 43(7), 23-27
- Vargas, A., Zhou, S., Éthier-Chiasson, M., Flipo, D., Lafond, J., Gilbert, C., Barbeau, B. (2014): Syncytin proteins incorporated in placenta exosomes are important for cell uptake and show variation in abundance in serum exosomes from patients with preeclampsia. *The FASEB Journal*, 28(8), 3703-3719.
- Visscher PM, Brown MA; McCarthy MI, Yang J.. (2012): Five Years of GWAS Discovery. *The American Journal of Human Genetics*. 13:90(1),7-24
- Yu, C., Chen I., Lin Y. (2002): GCMA Regulates the Syncytin-mediated Trophoblastic Fusion. *Journal of Biological Chemistry* 277(51), 50062-0068.
- Zhao, L., Bracken, M. B., & Dewan, A. T. (2013): Genome-Wide Association Study of Pre-Eclampsia Detects Novel Maternal Single Nucleotide Polymorphisms and Copy-Number Variants in Subsets of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cohort. *Annals of Human Genetics*, 77(4), 277-287.