

## MODIFICĂRILE GENETICE ȘI INFLUENȚA ACESTORA ÎN DETERMINISMUL RETARDULUI DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ

### GENETIC CHANGES AND THEIR INFLUENCE IN THE INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION DETERMINISM

*Dr. Oana Dimienescu, Alina Jegan Bichiș, prof. univ. dr. Marius Alexandru Moga, asist univ. dr. Cristian Arvătescu, asist univ. dr. Nicușor Bîgiu, șef lucr. dr. Laura Dracea*  
Facultatea de Medicină, Universitatea „Transilvania” din Brașov  
Autor corespondent: **Oana Dimienescu**, dimienescu.oana@gmail.com

#### **Abstract:**

Intrauterine growth restriction of the fetus (RCIU) is so far one of the most complex issue of obstetrics, representing a common complication of pregnancy where the fetus can be defined as the failure to reach the genetically programmed size. Genetic polymorphisms, maternal, placental and fetal are responsible for encoding proteins and hormones, being shown to influence the fetal growth.

Among the best known genetic causes of intrauterine growth retardation are found placental, maternal and fetal genes. This paper presents a review of genetic changes found in intrauterine growth retardation, especially those related to placental genes, with predilection IGF, placental growth factor and other genetic mutations.

**Key-words:** *Intrauterine growth restriction, genes, PIGF, IGF*

#### **Introducere:**

Restricția de creștere intrauterină a fătului (RCIU), constituie, până în prezent, una dintre cele mai complexe probleme ale obstetricii, reprezentând o complicație frecventă a sarcinii, care poate fi definită ca eșecul fătului de a ajunge la dimensiunea la care este programat genetic [3]. Creșterea fetală este determinată în mare măsură de nutriția alimentară, funcția placentară de transport și hormonii de creștere. Recent au fost descoperite mutații ale genelor precum și ale expresiei acestora cu rol important în restricția de creștere intrauterină. Restricția de creștere intrauterină afectează 6% din nașteri și a fost identificată la aproximativ jumătate din feții cu malformații cromozomiale încă din perioada prenatală [7, 16, 32]. Retardul de creștere intrauterină poate fi datorat unei tulburări de aport al produșilor necesari creșterii sau inabilității de a utiliza substanțele primite de la mamă [2, 16].

#### **Cauze genetice ale restricției de creștere fetală**

Deși genomul uman conține aproximativ 30.000 de gene, numai un mic număr dintre acestea sunt activate în interiorul unui țesut particular. Proliferarea și diferențierea celulară

rezultă din abilitatea țesuturilor de a exprima diferite gene ale aceluiași set genetic de bază a cărei informație este stocată în ADN. Micul substrat de gene permite celulelor să producă proteine unice funcției lor.

Deși expresia genelor este controlată de modificările epigenetice, secvența genică reprezintă evident cea mai importantă funcție în proliferarea și diferențierea celulelor [38]. Polimorfismul genetic, matern, placentar și fetal responsabil pentru codificarea proteinelor și hormonilor s-a demonstrat că influențează creșterea fetală. Printre cele mai cunoscute cauze genetice ale retardului de creștere intrauterină se regăsesc genele placentare, maternelle și fetale. Genele maternelle prezintă o influență majoră asupra creșterii fetale [39]. Cauzele fetale includ o serie de factori precum malformații congenitale, aberații cromozomiale, artera ombilicală unică, cauze infecțioase sau cauze toxice.

Placenta reprezintă principala sursă de nutriție a fătului și joacă un rol important în dezvoltarea normală a acestuia. Anumite anomalii macroscopice (placenta extracorială, corio-angioame voluminoase sau multiple, inserție vilamentoasă), anomalii microscopice (necroză ischemică vilozitară extinsă, leziuni

vasculare alanto-coriale, hipertrofie placentară) și anomalii cromozomiale (mozaicuri placentare) contribuie la retardul de creștere intrauterină [1,28].

Au fost descrise o serie de gene placentare ce contribuie la retardul de creștere intrauterină printre care gena Homeobox cunoscută ca genă homeotică descoperită pentru prima dată la specia *Dorsophila*. Aceste gene placentare conțin 180 de perechi de secvențe homeobox ce încorporează 60 de aminoacizi. Genele homeobox ce dețin un rol important în placenta umană sunt DLX3, DLX4, MSX2, GAX, ESX1L și HLX. Cele responsabile pentru afectarea placentară sunt descrise ca fiind HLX și ESX1L [4]. Polimorfismul nucleotid singular localizat în promoterul SERPINE1 3 al placentei este de asemenea asociat cu retardul de creștere intrauterină [9,28].

Studii recente realizate de către Gremlich și colaboratorii au descris gena NEAT1 ca principalul component al unei structuri nucleare numită "paraspeckle" (compartiment de formă neregulată ce se găsește în nucleii celulelor din spațiul intercromatidian) responsabilă de retenția mRNA hipereditat în nucleu. Acest studiu a demonstrat că expresia mRNA este relativ crescută la nivelul vilozităților trofoblastice din retardul de creștere intrauterină. Pentru că aceste vilozități trofoblastice sunt cruciale în funcția de barieră a placentei, se poate explica disfuncția placentară din retardul de creștere fetală [9,29].

Studii recente susțin faptul că disfuncția placentară implicată în retardul de creștere intrauterină este asociată cu dereglarea expresiei mai multor factori de creștere implicați în dezvoltarea vasculară placentară precum factorul de creștere al endoteliului (VEGF-A) și factorul de creștere placentar (PGF).

Un rol major în vasculogeneza și angiogeneza placentei umane îl joacă factorul de creștere placentar PlGF. Concentrațiile scăzute ale PlGF și concentrațiile crescute ale inhibitorului său Fms-like tyrosine kinase-1 sunt strâns corelate cu modificări ale angiogenezei [18, 26]. De asemenea este relatată o alterare în activitatea și/sau expresia unor aminoacizi, nutrienți și ioni esențiali ai sistemului de transport placentar. Constancia și colaboratorii săi [12] semnalează de altfel rolul IGH2, PEG1

și PEG 2 în inducerea retardului de creștere intrauterină [23, 37].

Börzsönyi [5] relatează faptul că în sarcinile complicate cu retard de creștere fetală valorile ombilicale ale glucozei și insulinei sunt relativ scăzute. Totodată are loc o supraexpresie a IGF2, IGFBP, ceea ce reflectă rolul fiziopatologic în optimizarea energiei într-un mediu slab energetic. Factorul de creștere al insulinei reprezintă un factor cheie utilizat în reglementarea creșterii pre și postnatală. Acesta include insulina (INS), IGF1, IGF2 și receptorii corespunzători lor (IR, IGF1R, IGF2R) precum și șase proteine de legătură IGFBP1-6 [6].

Mai multe studii au demonstrat faptul că în restricția de creștere intrauterină, la nivelul circulației materne și compartimentului fetal se produc anumite modificări ale concentrației hormonilor de creștere placentari (hPGF), factorului de creștere al insulinei-1 (IGF-1) și IGFBPs [18,33]. Koutsaki et al [21] evaluând expresia genelor hPGF, IGF-1, IGFBP-1 și al IGFBP-3 din placenta umană la sarcinile cu RCIU de etiologie aparent neprecizată a observat o creștere semnificativă a expresiei lor în sarcinile complicate cu restricție de creștere fetală. Cu toate acestea, modificările relatate de către Koutsaki nu sunt cunoscute ca factori determinanți ai RCIU sau asociate cu alte mecanisme patogenice. Receptorul de tip 1 al IGF (IGF-1R) este larg exprimat în multe tipuri și țesuturi celulare fetale. Activarea acestui receptor promovează diferențierea și proliferarea celulară. Studiile de specialitate au semnalat o corelare între mutațiile genei IGF-1R și greutatea mică la naștere a fătului [21].

Choi et al [11] au efectuat un studiu pe o familie care prezentau atât o mutație heterozigotă a genei IGF-1R cât și o deleție segmentară ce ține de întreaga genă IGF-1R cu rezistență la IGF-1 și astfel determinând restricția de creștere intrauterină. Studiile realizate în vitro ale fibroblaștilor purtători de genă, demonstrează clar expresia scăzută a IGF-1R cu rezistență scăzută la IGF-1 așa cum este arătată prin fosforilarea IGF-1R. Acest lucru sugerează faptul că mutația IGF-1R ar trebui luată în considerare în diagnosticul diferențial al pacienților cu RCIU familială. Receptorul 2 al factorului de creștere al insulinei IGF2R este situat pe cromozomul 6q25.3 uman și este descris în 10% din expresiile materne

placentare. Una din funcțiile sale majore este degradarea IGF2 ce acționează ca un supresor de creștere. IGF2 și H19 unul dintre cel mai intens studiat factor de inscripționare a genei de pe cromozomul 11p 15 uman [13,19]. Umbers

et al [35] consideră că o anumită inflamație la nivelul patului placentar poate determina modificări ale expresiei IGF și induce retardul de creștere intrauterină.

LOCUS	GENĂ	DESCRIERE	INFLUENȚA
7P12	IGFBP3	proteină transportoare pentru IGF1	Implicat în tumori
12Q23.2	IGF1	factor de creștere	RCIU pre și postnatală
15Q26.3	IGF1R	receptor IGF1 și IGF2	RCIU pre și postnatală
6Q25	IGF2R	clearance al IGF2	corelat cu lungimea cranio-caudală
11P15	H19	factor de creștere placentar și fetal	hipometilarea ICR1

Tabel.1 Principalele gene placentare

Studiile de specialitate relatează prezența micro RNA trofoblastic în plasma maternă. Acestea sunt eliberate în circulație și cresc semnificativ în plasmă la sarcinile complicate cu probleme de creștere fetală. Borzsonyl et al [6 ] au realizat un studiu în care au semnalat o activitate redusă inhibitorie a genei Bcl-2 și o activitate crescută stimulatorie a genei Box în creșterea apoptozei observată în cadrul restricției de creștere intrauterină. Bcl-2 este un membru al familiei de gene antiapoptotice în timp ce Box este o genă proapoptotică. Un nivel scăzut al genei placentare al factorului de creștere epidermal EGF explică parțial reducerea dimensiunilor și funcțiilor placentare din cadrul restricției de creștere intrauterină [6,35].

Totodată RCIU a fost asociat cu o circulație placentară insuficientă ce poate rezulta din modificările patologice precum remodelarea anormală a arterelor spiralate și volumul sanguin matern redus. Morgan consideră că remodelarea arterelor spiralate poate fi corelată cu gena angiotensinogenului [25]. Genotipurile angiotensinogenului au fost divizate în trei grupuri: MM-homozigot pentru angiotensinogen Met235 alele, TT-homozigot pentru angiotensinogen Thr235 alele și MT-heterozigot. S-a demonstrat că genotipul matern și fetal al angiotensinogenului Thr235 este corelat cu risc crescut de restricție de creștere intrauterină [42]. Alte studii au arătat că mutația genei Thr235 a angiotensinogenului este de asemenea un factor de risc pentru DPPNI și preeclampsie. Studiile realizate pe placentă umană au demonstrat că volumul vililor și aria

capilară în restricția de creștere intrauterină sunt semnificativ reduse [40,41].

Din cadrul genelor materne incluse în patologia restricției de creștere fetală face parte Visfatinul care este o adipocitokină viscerală specific fetală cu o greutate moleculară de 52 kd. Malamitsi Puchner a evaluat nivelele circulante de visfatin perinatal și a găsit un nivel crescut semnificativ în cadrul restricției de creștere intrauterină [22]. Grandone și colaboratorii săi [15] într-un studiu retrospectiv au observat corelația dintre greutatea la naștere a nou născuților și prezența factorului V G1691A și mutațiile factorului II A 20210 la mame.

Genele fetale implicate în restricția de creștere intrauterină relevă un nivel crescut al proteinei S100B în urina nou născuților cu RCIU; Florio et al [14] au raportat metoda ca având 95% sensibilitate cu 99,1% specificitate în predicția patologiei neurologice la nou născuți. Deleția genetică a Igf1 (factorul de creștere al insulinei) și genei SHOX a fost raportată într-un studiu realizat de către Caliebe pe un grup de 6 cazuri cu RCIU [11]. Totodată Kawashima [20] a relatat influența mutației genetice în Igf1r (receptor al factorului de creștere intrauterină) asupra retardului de creștere fetală. Această mutație duce la scăderea diviziunii celulare și diminuează efectele IGF [19,20].

Inversia pericentrică a cromozomului 6 cu insuficiența haploidă a genei CDK19 determină microcefalie, falduri bilaterale falciforme congenitale, nistagmus și retard mental [27]. Sindromul de deleție al cromozomului 1p32-p31 și haploinsuficiența

genei NFIA poate determina ventriculomegalie, hipogenezia corpului calos, organe genitale anormale și restricție de creștere intrauterină în trimestrul doi de sarcină [10]. Smigiel a descris cazul a doi frați afectați de dermopatie restrictivă ce au murit în perioada neonatală [33]. Au fost efectuate analize moleculare de la cel de-al doilea făt, al cărui material genetic era disponibil precum și de la ambii părinți. Mutații heterozigote modificatoare de cadru au fost identificate în exonul 1 (c50delA) și exonul 5(c584\_585delAT) ale genei 24ZMPSTE. Moștenirea autozomal recesivă a fost confirmată prin analiza genomică a ambilor părinți. S-a constatat că pierderea parțială a funcției *Ascl2* afectează toate cele trei straturi ale placentei mature și determină restricție de creștere intrauterină. Materialul genetic are un rol funcțional în dezvoltarea și funcționarea placentei și a fost implicat într-o varietate de disfuncții a factorului de creștere fetală [24, 30, 31].

### Concluzii

Înțelegerea mecanismului și patogenezei restricției de creștere intrauterină necesită identificarea factorilor genetici responsabili de creșterea fetală. Aceste modificări genetice ne pot ajuta să înțelegem anumite complicații, mai mult sau mai puțin severe ale sarcinii, cum ar fi restricția de creștere fetală și ne pot oferi un potențial mai precis de monitorizare al acesteia.

Factorii genetici au cel mai mare impact în prima perioadă a gestației, de creștere rapidă celulară. Toți feții cu caracteristici ale retardului de creștere intrauterină necesită o examinare atentă pentru a identifica principalele caracteristici ale anomaliilor cromozomiale, infecțiilor din cadrul complexului TORCH și malformațiilor.

Retardul de creștere intrauterină rămâne încă o provocare atât pentru obstetricieni cât și pentru neonatologi. Întârzierea creșterii intrauterine sub un nivel optim de dezvoltare se asociază cu o rată crescută a morbidității și mortalității, precum și un risc crescut de boli de la vârsta adultă. Recunoașterea factorilor genetici asociați cu creșterea fetală ar putea constitui un instrument de diagnosticare eficient în identificarea și anticiparea limitei de creștere, ceea ce ar oferi beneficii enorme pentru sănătatea pe termen scurt și lung atât mamei cât și copilului.

### Bibliografie:

- [1] Ananth CV, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, et al. Recurrence of ischemic placental disease. *Obstet Gynecol.* 2007. 110: 128-133
- [2] Anderson MS, Hay WW. Intrauterine growth restriction and the small-for-gestational-age infant. In: *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn (5th edn)* Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 1999
- [3] Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 1967, 71: 159-163
- [4] Boog G - Chronic villitis of unknown etiology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008, 136: 9-15
- [5] Börzsönyi B, Demendi C, Nagy Z, Tóth K, Csanád M, Pajor A, et al. Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, insulinlike growth factor 2 and insulin-like growth factor binding protein 3 in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction. *Perinat Med.* 2011, 39:701-707
- [6] Börzsönyi B, Demendi C, Rigó J Jr, Szentpéteri I, Rab A, et al. The regulation of apoptosis in intrauterine growth restriction: a study of Bcl-2 and Bax gene expression in human placenta. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013, 26: 347-350.
- [7] Brodsky D, Christou H. Current concepts in intrauterine growth restriction. *J. Intensive Care Med.* 2004. 19, 307 –319
- [8] Caliebe J, Broekman S, Boogaard M, Bosch CA, Ruivenkamp CA, et al. IGF1, IGF1R and SHOX mutation analysis in short children born small for gestational age and short children with normal birth size (idiopathic short stature). *Horm Res Paediatr.* 2012, 77: 250-260.
- [9] Chelbi ST, Wilson ML, Veillard AC, Ingles SA, Zhang J, et al. Genetic and epigenetic mechanisms collaborate to control SERPINA3 expression and its association with placental diseases. *Hum Mol Genet.* 2012, 21: 1968-1978
- [10] Chen CP, Su YN, Chen YY, Chern SR, Liu YP, Wu PC, Lee CC, Chen YT, Wang W. Chromosome 1p32-p31 deletion syndrome: prenatal diagnosis by array comparative genomic hybridization using uncultured amniocytes and association with NFIA haploinsufficiency, ventriculomegaly, corpus callosum hypogenesis, abnormal external genitalia, and intrauterine growth restriction.

- [11] Taiwan J Obstet Gynecol 2011; 50: 345-352  
Choi JH, Kang M, Kim GH, Hong M, Jin HY, Lee BH, Park JY, Lee SM, Seo EJ, Yoo HW. Clinical and functional characteristics of a novel heterozygous mutation of the IGF1R gene and IGF1R haploinsufficiency due to terminal 15q26.2- & gt; qter deletion in patients with intrauterine growth retardation and postnatal catch-up growth failure. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: E130-E134
- [12] Constancia, M., Hemberger, M., Hughes, J., Dean, W., Ferguson-Smith, A., Fundele, R., et al. Specific IGF-II is a major modulator of placental and fetal growth. Nature. 2002, 417 (6892), 945–948.
- [13] Demetriou C et al. Paternally expressed, imprinted insulin-like growth factor-2 in chorionic villi correlates significantly with birth weight. PLoS ONE 9.2014, e85454.
- [14] Florio P, Marinoni E, Di Iorio R, Bashir M, Ciotti S, et al Urinary S100B protein concentrations are increased in intrauterine growth retarded newborns. Pediatrics. 2006, 118: e747-754.
- [15] Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Pavone G, Paladini D, et al. Lower birth-weight in neonates of mothers carrying factor VG1691A and factor II A(20210) mutations. Haematologica. 2002, 87: 177-181
- [16] Gudrun E. Moore The role and interaction of imprinted genes in human fetal growth. Phil. Trans. R. Soc. 2015, 370:20140074
- [17] Hiden U, Glitzner E, Hartmann M, Desoye G. Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies. J. Anat. 2009, 215, 60 – 68.
- [18] Hromadnikova, Kotlabova K, Doucha J, Dlouha K, Krofta L .Absolute and relative quantification of placenta-specific micrnas in maternal circulation with placental insufficiency-related complications. J Mol Diagn. 2012, 14: 160-167
- [19] Kawashima Y, Higaki K, Fukushima T, Hakuno F, Nagaishi J, et al. Novel missense mutation in the IGF-I receptor L2 domain results in intrauterine and postnatal growth retardation. Clin Endocrinol (Oxf). 2012, 77: 246-254
- [20] Kawashima Y, Takahashi S, Kanzaki S. Familial short stature with IGF-I receptor gene anomaly. Endocr J 2012; 59: 179-185
- [21] Koutsaki M, Sifakis S, Zaravinos A, Koutroulakis D, Koukoura O, Spandidos DA. Decreased placental expression of hPGH, IGF-I and IGFBP-1 in pregnancies complicated by fetal growth restriction. Growth Horm IGF Res 2011; 21: 31-36
- [22] Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Boutsikou M, Kouskouni E, Hassiakos D, et al. Perinatal circulating visfatin levels in intrauterine growth restriction. Pediatrics. 2007, 119: e1314-1318.
- [23] Mate Tsatsaris, V., Goffin, F., Munaut, C., Brichtant, J.F., Pignon, M.R., Noel, A., et al. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003, 88 (11), 5555–5563. Fetal Neonatal Med 26: 995-1002
- [24] Monk D, Arnaud P, Apostolidou S, Hills FA, Kelsey G, Stanier P, Feil R, Moore GE. Limited evolutionary conservation of imprinting in the human placenta. Proc. Natl Acad. Sci. USA 103, 2006, 6623– 6628.
- [25] Morgan T, Craven C, Lalouel JM, Ward K. Angiotensinogen Thr235 variant is associated with abnormal physiologic change of the uterine spiral arteries in first-trimester decidua. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 95-102
- [26] Mouillet JF, Chu T, Hubel CA, Nelson DM, Parks WT, et al. The levels of hypoxia-regulated microRNAs in plasma of pregnant women with fetal growth restriction. Placenta. 2010, 31: 781-784.
- [27] Mukhopadhyay A, Kramer JM, Merckx G, Lugtenberg D, Smeets DF, Oortveld MA, Blokland EA, Agrawal J, Schenck A, van Bokhoven H, Huys E, Schoenmakers EF, van Kessel AG, van Nouhuys CE, Cremers FP. CDK19 is disrupted in a female patient with bilateral congenital retinal folds, microcephaly and mild mental retardation. Hum Genet 2010; 128: 281-291
- [28] Murki S and Sharma D Intrauterine Growth Retardation - A Review Article. J Neonatal Biol. 2014, 3: 135.
- [29] Murthi P, Doherty V, Said J, Donath S, Brennecke SP, et al. Homeobox gene HLX1 expression is decreased in idiopathic human fetal growth restriction. Am J Pathol 2006, 168: 511-518
- [30] Oh-McGinnis R, Bogutz AB, Lefebvre L. Partial loss of Ascl2 function affects all three layers of the mature placenta and causes intrauterine growth restriction. Dev Biol 2011; 351: 277-286
- [31] Rab A, Szentpéteri I, Kornya L, Börzsönyi B, Demendi C, et al. Placental gene expression patterns of epidermal growth factor in intrauterine growth restriction. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013 170:96-99

- [32] Shankar M, Navti O, Amu O, Konje JC. Assessment of stillbirth risk and associated risk factors in a tertiary hospital. *J. Obstet. Gynaecol.* 2002, 22, 34–38.
- [33] Smigiel R, Jakubiak A, Esteves-Vieira V, Szela K, Halon A, Jurek T, Lévy N, De Sandre-Giovannoli A. Novel frameshifting mutations of the ZMPSTE24 gene in two siblings affected with restrictive dermopathy and review of the mutations described in the literature. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 447-452 44
- [34] Street ME, Seghini P, Fieni S, Ziveri MA, Volta C, Martorana D, Viani I, Gramellini D, Bernasconi S. Changes in interleukin-6 and IGF system and their relationships in placenta and cord blood in newborns with fetal growth restriction compared with controls. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 567-574 26
- [35] Umbers AJ, Boeuf P, Clapham C, Stanisic DI, Baiwog F, Mueller I, Siba P, King CL, Beeson JG, Glazier J, Rogerson SJ. Placental malaria-associated inflammation disturbs the insulin-like growth factor axis of fetal growth regulation. *J Infect Dis* 2011; 203: 561-56
- [36] Verkauskiene R, Beltrand J, Claris O, Chevenne D, Deghmoun S, Dorgeret S, Alison M, Gaucherand P, Sibony O, Lévy-Marchal C. Impact of fetal growth restriction on body composition and hormonal status at birth in infants of small and appropriate weight for gestational age. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 605-612
- [37] Vrachnis, N. et al. Placental growth factor (PlGF): a key to optimizing fetal growth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2013, 26.10: 995-1002.
- [38] WollmannHA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res* 1998; 49 Suppl 2:1
- [39] Xiu-Quan Zhang. Intrauterine growth restriction and genetic determinants-existing findings, problems, and further direction *World J Obstet Gynecol* 2012 October 10;1(3):20-2
- [40] Zhang X, Yan J, Hong S. The quantitative and morphological analysis of placenta and brain in rabbits with intrauterine fetal growth retardation. *Zhonghua Fuchanke Zazhi* 1995; 30: 724-727
- [41] Zhang XQ, Craven C, Nelson L, Varner MW, Ward KJ. Placental abruption is more frequent in women with the angiotensinogen Thr235 mutation. *Placenta* 2007; 28: 616-619 42
- [42] Zhang XQ, Varner M, Dizon-Townson D, Song F, Ward K. A molecular variant of angiotensinogen is associated with idiopathic intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 237-242