

P R A C E P O G L Ą D O W E
położnictwo

Genetyczne podstawy preeklampsji

Genetic background of preeclampsia

Seremak-Mrozikiewicz Agnieszka, Drews Krzysztof

Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych Katedry Perinatologii i Ginekologii
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Badania populacyjne od dawna sugerują genetyczną predyspozycję do pojawiania się preeklampsji (PE – preeclampsia). Przy rodzinnym występowaniu tej choroby wskazuje się na większą częstość preeklampsji u matek, córek i sióstr kobiet obciążonych wywiadem w tym kierunku oraz większe ryzyko wystąpienia ciężkiej postaci schorzenia. Chociaż w patomechanizmie rozwoju PE wskazuje się również udział pojedynczego genu preeklampsji, większość autorów analizuje wspólne działanie genów kandydujących włączonych w szereg procesów patofizjologicznych PE. Tak więc preeklampsja uważana jest za fenotyp końcowy (wzrost ciśnienia tętniczego i rozwój powikłań wielonarządowych), który jest wynikiem działania fenotypów pośrednich modulowanych jednocześnie przez czynniki środowiskowe i zaliczana jest do chorób uwarunkowanych wieloczynnikowo (complex human disease). Obserwacje dotyczące udziału genotypu matczynego, ojcowskiego oraz płodowego w powstawaniu i rozwoju PE pozostają nadal niejednoznaczne. Sugeruje się tutaj silny wpływ genów matczynych ze stosunkowo mniejszym udziałem genów pochodzenia ojcowskiego. Mimo istniejących rozbieżności w otrzymanyach wynikach (doniesienia na temat podstaw genetycznych PE nie są zgodne, co wynika prawdopodobnie w dużej mierze z występujących różnic populacyjnych i małych liczebnie grup badanych) obecnie uważa się, że konieczne jest zidentyfikowanie genetycznych czynników ryzyka, co ułatwi wyłonienie grupy kobiet predysponowanych do wystąpienia PE i wczesne zastosowanie profilaktyki.

Słowa kluczowe: **preeklampsja / podstawy genetyczne /**

Abstract

Population studies have been suggesting genetic predisposition to the appearance of preeclampsia (PE) for a considerable period of time now. In familial occurrence of the disease higher frequency of preeclampsia has been observed in mothers, daughters and sisters of women burned of this poor medical history and higher risk to severe PE development. Although a single gene may contribute to the development of the patomechanism of PE, most authors focus on the analysis of the common influence of candidate genes which are involved in a series of pathophysiological processes of PE. Thus, PE is often believed to be the final phenotype (increase of blood pressure and multiorgan complications development), being the result of intermediate phenotypes acting at the same time and being modulated by environmental factors. PE belongs to the complex human disease.

Adres do korespondencji:

Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Polna 33, 60-535 Poznań
e-mail: asm@data.pl

Otrzymano: 23.05.2007

Zaakceptowano do druku: 18.07.2007

Seremak-Mrozikiewicz A, et al.

The results of the findings connected with the contribution of maternal, paternal and fetal genotypes in PE development remain unclear, though a stronger influence of maternal genes, with a weaker influence of those transferred from the father, may be observed .

Despite the existing divergences (the findings on the genetic background of PE are in conflict, no doubt due to the population differences and small number of investigated groups), the results obtained so far stress the necessity to discover the genetic risk factors as it may do both: facilitate the identification of groups of women predisposed to preeclampsia and allow for an early prophylactic administration.

Key words: **preeclampsia / genetic backgrounds /**

Wstęp

Duża częstość występowania preeklampsji (PE – *preeclampsia*) (5-8% wszystkich ciąży) oraz występowanie niejednokrotnie ciężkich powikłań u matki i płodu są powodem prowadzenia wielokierunkowych badań dotyczących patomechanizmu tej jednostki chorobowej. W ostatnich latach szczególną uwagę zwraca się również na udział czynników genetycznych w rozwoju preeklampsji.

Podłoże genetyczne PE potwierdzają już od dawna wskazywane różnice rasowe i populacyjne częstości występowania tego powikłania. Wiadomo, że kobiety rasy czarnej są w większym stopniu narażone na wystąpienie nadciśnienia przewlekłego, a także preeklampsji w porównaniu do kobiet rasy kaukaskiej [1]. Dodatkowo wykazano, że wśród pierwiastek rasy czarnej częstość występowania PE jest dwa razy większa w porównaniu do pierwiastek rasy białej. Także u kobiet pochodzenia hiszpańskiego obserwuje się częstsze pojawianie się i rozwój tej choroby [2], chociaż tutaj doniesienia są bardziej rozbieżne [3]. Najmniejszą częstość występowania PE spotrzega się w populacjach kobiet pochodzenia azjatyckiego.

Wyniki wieloletnich obserwacji epidemiologicznych sugerują występowanie PE w rodzinach kobiet obciążonych wywiadem w tym kierunku [4, 5]. Już w latach 60-tych XX-go wieku Humphries zaprezentował badanie w grupie kobiet, gdzie choroba ta wystąpiła zarówno u matki, jak i córki urodzonej z ciąży powikłanej preeklampsją. Obserwacja ta dotyczyła aż 28% par matka-córka w porównaniu do 13% par w grupie kontrolnej. W przypadku posiadania dwóch lub więcej córek przez kobiety z preeklampsją, schorzenie to wystąpiło, u co najmniej jednej córki aż w 53% rodzin [6].

Za właściwego jednak pioniera badań genetycznych nadciśnienia w ciąży uznaje się profesora Leona Chesleya z *New York Medical University Center*, który w roku 1968 na podstawie dużej wielopokoleniowej analizy zwrócił uwagę na większą częstość występowania PE wśród matek, siostr, córek oraz wnuczek kobiet, u których preeklampsja pojawiła się w przebiegu ciąży [7].

Obserwacje te były kontynuowane i potwierdzone również przez innych autorów. W latach 80-tych i 90-tych XX-go wieku licznie udokumentowano przypadki występowania preeklampsji w 3 lub nawet 4 generacjach tej samej rodziny [8, 9, 10, 11].

Obecnie rodzinne występowanie choroby poparte jest wieloma doniesieniami naukowymi, a prowadzone badania poświęcone są analizie wzoru dziedziczenia w obciążonych rodzinach przy jednoczesnym rozważaniu wpływu obydwu genotypów rodzicielskich [12, 13, 14].

Prawdopodobnie za rozwój PE odpowiedzialne są zarówno geny matczyne, jak i geny płodowe pochodzenia ojcowskiego. Większość z przeprowadzonych studiów sugeruje, że wpływ genotypu matczynego jest jednak znacznie silniejszy w porównaniu do wpływu genotypu płodowego [15]. Analizy dotyczące udziału genów pochodzenia matczynego są stosunkowo liczne i dobrze udokumentowane. Znana jest tendencja do większej częstości występowania PE u kobiet, które same pochodzą z ciąży powikłanych tym schorzeniem. Córki kobiet, u których w przebiegu ciąży wystąpiła PE wykazują 2 razy większe ryzyko wystąpienia tego powikłania. Nieco tylko mniejsze ryzyko wystąpienia PE zauważa się u siostr kobiet pochodzących z ciąży preeklamptycznych. Występowanie rodzinne PE, szczególnie kiedy dotyczy córek, siostr i wnuczek, przemawia za możliwością wystąpienia ciężkiej jej postaci [16].

Badaniem wykazującym wpływ genotypu ojcowskiego na występowanie PE jest przeprowadzona w dużej grupie populacyjnej w Norwegii retrospektywna analiza 1,7mln urodzeń. Udokumentowano tu dwa razy większą częstość występowania PE w grupie kobiet, które zaszły w ciążę z mężczyzną, posiadającym już dziecko z inną kobietą, pochodzące z ciąży powikłanej stanem przedrzucawkowym [17]. Innymi dowodami na udział genotypu ojcowskiego jest większa częstość preeklampsji stwierdzana w grupie synowych kobiet, u których również wystąpił stan przedrzucawkowy lub rzucawka w przebiegu ciąży [5] oraz fakt, że w grupie mężczyzn urodzonych z ciąży powikłanych PE/E potwierdzono większe prawdopodobieństwo posiadania własnego dziecka również pochodzącego z ciąży, w przebiegu której rozwija się preeklampsja [16, 18].

Jako dowód na dodatkowy udział genotypu płodowego w etiologii stanu przedrzucawkowego wskazywany jest całkowity brak zgodności w częstości pojawiania się PE pomiędzy kobietami-siostrami pochodzącymi z ciąży bliźniaczych monozygotycznych [19, 20]. Zmiana partnera jest czynnikiem ryzyka rozwoju stanu przedrzucawkowego u wieloródek – w grupach tych częstość pojawiania się PE wzrasta do częstości obserwowanej u pierwiastek, co może być zarówno dowodem udziału genotypu płodowego, jak i ojcowskiego w rozwoju PE [21].

Genetyczne podstawy preeklampsji.

Przeciwnicy teorii wpływu genotypu płodowego wskazują natomiast na możliwość rozwoju rzucawki i stanu przedrzucawkowego w ciąży powikłanej wystąpieniem zaśnięcia gro-niastego całkowitego, w którego przebiegu nie spostrzega się obecności elementów płodu.

Preeklampsja jako choroba uwarunkowana kompleksowo oraz koncepcja genów kandydujących

W latach 70-tych XX wieku Cooper i Liston zaproponowali udział jednego tylko, pojedynczego, recesywnego genu warunkującego powstanie i rozwój PE [22, 23].

Inni autorzy wskazują na istnienie genu dominującego o niekompletnej penetracji, ujawniającego swoją ekspresję tylko podczas ciąży u matki. Gen ten może być jednocześnie odpowiedzialny za progresję preeklampsji w eklampsję [24]. Badania tego typu skupiają się na poszukiwaniu genu, którego ekspresja byłaby specyficzna tylko dla okresu ciąży [4]. Jeśli hipoteza o istnieniu pojedynczego genu jest słuszna, prawdopodobnie całkowite zakończenie badań nad budową genomu ludzkiego i przeprowadzenie dokładnych testów określających jego budowę pozwoli na identyfikację genu odpowiedzialnego za powstanie PE, a w następstwie na odpowiednie zapobieganie wystąpieniu tego powikłania u pacjentek z grupy ryzyka.

Większość autorów prezentuje jednak pogląd, że rozwój PE uwarunkowany jest współdziałaniem wielu genów i ich polimorfizmów, które działając razem lub w połączeniu z czynnikami środowiskowymi mogą wpływać na powstanie i rozwój tego powikłania [4, 5, 25].

Jest to koncepcja genów kandydujących, która zyskuje coraz więcej zwolenników. Genem kandydującym nazywamy gen o udokumentowanej biologicznej funkcji i działaniu włączonym w procesy patofizjologiczne w rozwoju PE. Badania dotyczące tego problemu ogniskują się na różnej aktywności genów kandydujących, która może być uwarunkowana obecnością polimorfizmów genetycznych, będących jednocześnie warunkiem międzysobicznej zmienności i różnorodności.

Najczęściej występującymi w genomie wariantami genetycznymi są zmiany o charakterze polimorfizmu pojedynczego nukleotydu w kodonie DNA (SNPs – *single nucleotide polymorphisms*).

Obecnie do udziału w patogenezie PE kandyduje ponad 60 genów. Można tu wyróżnić kilka grup, takich jak: geny związane z regulacją ciśnienia krwi (układ renina-angiotensyna) [26], geny biorące udział w procesie angiogenezy, geny układu cytokin, stresu oksydacyjnego czy geny metabolizmu lipidów [27].

W wielu jednak badaniach sugeruje się, że najbardziej obiecującymi genami kandydującymi są geny związane z funkcją śródbłonna naczyń oraz geny włączone w kaskadę krzepnięcia i fibrylizacji.

Ponad dziesięć lat temu Roberts i wsp. zaproponowali, że dysfunkcja matczynej endotelium jest kluczem dla różnorodnych objawów klinicznych i wykładników biochemicznych w przebiegu preeklampsji. Od tego czasu wiele uwagi poświęcono znaczeniu substancji wazoaktywnych, jak tlenek azotu, czy endotelina [28]. Gen kodujący endotelialną syntazę tlenku azotu (eNOS – *endothelial nitric oxide synthase*) jest wysoce polimorficzny.

Najczęściej analizowanym jest polimorfizm funkcjonalny, który powoduje zamianę aminokwasu – kwasu glutaminowego na kwas asparaginowy w łańcuchu białkowym w pozycji 298 cząsteczki enzymu. Potwierdzono pozytywną asocjację tego polimorfizmu [29, 30], jak również pozytywną korelację wariantu -786T/C w regionie promotorowym genu eNOS [31, 32] z występowaniem stanu przedrzucawkowego.

Wiele badań dotyczy również częstości występowania czynnika Leiden u kobiet z preeklampsją. Mutacja Leiden jest punktową mutacją polegającą na zamianie pojedynczego nukleotydu w eksonie 10 genu, co powoduje zamianę aminokwasu w pozycji 506 łańcucha białkowego czynnika V krzepnięcia. Jest to główna przyczyna wrodzonej oporności na działanie aktywowanego białka C i wzrostu aktywności kaskady krzepnięcia. Należy odnotować, że wykonano wiele meta-analiz wykazujących ścisłą asocjację występowania czynnika V Leiden z rozwojem preeklampsji [33, 34, 35].

Koncepcja współdziałania genów kandydujących uległa w ostatnim czasie dalszemu rozwojowi i obecnie stan przedrzucawkowy uznaje się za powikłanie należące do chorób uwarunkowanych działaniem kompleksu czynników genetycznych i środowiskowych. Są to tzw. choroby uwarunkowane wieloczynnikowo (*human complex diseases*), do których zaliczane są także cukrzyca, nadciśnienie przewlekłe samoistne, otyłość, osteoporoza, astma, rak piersi i niektóre schorzenia psychiatryczne. W chorobach tych sugeruje się, że fenotyp końcowy (w przypadku stanu przedrzucawkowego – pojawienie się nadciśnienia i rozwój powikłań narządowych) jest uwarunkowany ekspresją wielu fenotypów pośrednich, które są ogniwem łączącym pomiędzy ekspresją genów a efektem końcowym.

Z drugiej strony fenotypy pośrednie podlegają regulacji ze strony czynników środowiska na poziomie molekularnym, komórkowym, tkankowym oraz na poziomie całego organizmu. Ponieważ za fenotypy pośrednie uważane są procesy biochemiczne i fizjologiczne uwarunkowane działaniem poszczególnych genów, które uważane są za kandydujące do udziału w rozwoju PE. Są to więc choroby spowodowane więcej niż jednym genem, z których każdy wywiera stosunkowo niewielki efekt i dopiero suma ich działania kształtuje występowanie i przebieg obserwowanego przez nas fenotypu końcowego.

Model dziedziczenia w rodzinie tego typu chorób nie jest tak jasny, jak w przypadku chorób monogenowych, które dziedziczą się według praw Mendla, stąd w chorobach uwarunkowanych wieloczynnikowo stosowanych jest kilka metod analiz molekularnych, z których najczęstsze to analiza asocjacji oraz analiza sprzężeń [24, 36].

W analizie asocjacji (*association study*), najprostszej metodzie badań genetycznych, porównywana jest częstość występowania i dystrybucja alleli oraz genotypów (homozygot i heterozygot) pomiędzy grupą badaną oraz kontrolną. Dla przeprowadzenia tego rodzaju badań kwalifikuje się odpowiednio dużą liczebnie grupę pacjentów niespokrewnionych (nie analizuje się modelu dziedziczenia w rodzinach).

W tym rodzaju studiów można zaobserwować wpływ wielu genów o małym efekcie na rozwój danej choroby.

Dla zapewnienia wiarygodności otrzymanych wyników grupa pacjentek do badań musi być dobrze scharakteryzowana fenotypowo i homogenna etnicznie.

Bardziej zaawansowane studia tego typu – to *case control study*, gdzie grupy pacjentów są porównywalne pod względem wieku oraz pochodzenia etnicznego.

Inną metodą w badaniu podstaw genetycznych w pre-eklampsji jest analiza sprzężeń (*linkage study*). Metoda ta polega na określeniu markerów genetycznych segregujących się łącznie z cechą fenotypową, w tym przypadku z występowaniem pre-eklampsji. Badania przeprowadzane są w rodzinach, w których odnotowuje się częste występowanie choroby. Obejmują one przeszukiwanie całego genomu z wykorzystaniem analiz matematycznych, gdzie próbuje się wskazać regiony o wysokim prawdopodobieństwie występowania genów odpowiedzialnych za rozwój PE. Miarą sprzężenia jest logarytm dziesiąty prawdopodobieństwa (LOD – *logarithm of the odds*). Wartość LOD powyżej 3 wskazuje na sprzężenie, natomiast wartość poniżej minus 2 sugeruje jego brak. Do tej pory rezultaty badań typu *linkage study* pozostają dyskusyjne.

Kolejne analizy wskazują najczęściej chromosom 2, 4, 7 oraz 11 jako prawdopodobne miejsce położenia genów warunkujących rozwój pre-eklampsji. Dla zespołu HELLP analogicznie wskazano chromosom 12, co sugeruje odmienną patogenezę tego zespołu.

Wyniki badania przeprowadzonego przez Arngrimssona i wsp., w roku 1999 w Islandii (343 kobiet), sugerują w grupie kobiet z pre-eklampsją wysokie prawdopodobieństwo występowania genów odpowiedzialnych za rozwój PIH na chromosomie 2 (2p13, LOD 4.70). Na podstawie wyników tych badań zaproponowano, aby miejsce na chromosomie 2 oznaczone zostało symbolem PREG1 (*preeclampsia-eclampsia gene-1*), wskazującym możliwą obecność poszukiwanego genu pre-eklampsji na tym właśnie chromosomie [36].

Badania przeprowadzone w grupie kobiet z pre-eklampsją z Australii i Nowej Zelandii również sugerują występowanie powiązania pomiędzy markerami D2S112 oraz D2S151 a regionami na chromosomie 2 (LOD 2.58).

Równocześnie inne grupy badaczy znalazły słabe asocjacje do chromosomu 11 oraz w regionie położonym na długim ramieniu chromosomu 4 [37]. Podobnie region na długim ramieniu chromosomu 7 (7q36), zawierający miejsce kodowania dla endotelialnej syntazy NO i włączony w regulację ciśnienia krwi, został zidentyfikowany w dwóch badaniach jako wysoce prawdopodobny dla rozwoju pre-eklampsji [38].

W badaniu pochodzącym z Finlandii wykazano 2 miejsca o wysokim prawdopodobieństwie możliwej lokalizacji genów odpowiedzialnych za powstanie PE: region na chromosomie 2 (2p25) oraz na chromosomie 9 (9p13) [39].

Podsumowanie

Na całym świecie bardzo intensywnie prowadzone są studia dotyczące genetycznych uwarunkowań pre-eklampsji, szczególnie w ośrodkach naukowych Stanów Zjednoczonych, Anglii oraz Australii.

Podkreślić jednak należy, że badania te są niesłychanie trudne ze względu na możliwość udziału wielu genów w rozwoju PE. Jednocześnie bowiem z rozważeniem koncepcji rodzinnego występowania PE wskazuje się na model dziedziczenia wielogenowego. Należy zawsze wziąć także pod uwagę działanie możliwych czynników środowiskowych oraz reakcje gen-środowisko i gen-gen.

W badaniach dotyczących podstaw genetycznych pre-eklampsji z pewnością kontynuowane będą dotychczasowe kierunki badań, jak poszukiwania pojedynczego genu pre-eklampsji, wspólnego działania genów kandydujących oraz udziału genotypu matczynego, ojcowskiego w powstawaniu i rozwoju pre-eklampsji. Dużym utrudnieniem w analizie przyczyn genetycznych PE jest fakt, że choroba ta nie dotyczy mężczyzn i nie znajdujemy żadnych jej objawów u kobiet nie-ciężarnych. Liczba badanych osób zawęża się więc do grupy kobiet w okresie rozrodczym i dotyczy tylko specyficznego okresu w życiu kobiety – ciąży oraz dwóch organizmów – matki i dziecka.

Mimo więc istniejących rozbieżności w otrzymywanych wynikach (doniesienia na temat podstaw genetycznych PE nie są zgodne, co wynika prawdopodobnie w dużej mierze z występujących różnic populacyjnych, małych liczebnie grup badanych) obecnie coraz częściej uważa się, że konieczne jest zidentyfikowanie czynników ryzyka, wyłonienie grupy kobiet predysponowanych do wystąpienia PE i wczesne zastosowanie profilaktyki.

W chwili obecnej jasnym również jest, że obydwie najintensywniej badane dziedziny, patofizjologia oraz genetyka, dają coraz bardziej precyzyjny wgląd w naturę pre-eklampsji, a badania toczone w ich ramach nawzajem się uzupełniają.

Obydwie te dziedziny w przyszłości na pewno pomogą osiągnąć założony cel – zrozumienie fundamentalnych podstaw rozwoju stanu przedrzucawkowego.

Piśmiennictwo

1. Goodwin A, Mercer B. Does maternal race or ethnicity affect the expression of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*. 2005, 193, 973-978.
2. Tanaka M, Jaamaa G, Kaiser M, [et al.]. Racial disparity in hypertensive disorders of pregnancy in New York State: a 10-year longitudinal population-based study. *Am J Public Health*. 2007, 97, 163-170.
3. Wolf M, Shah A, Jimenez-Kimble R, [et al.]. Differential risk of hypertensive disorders of pregnancy among Hispanic women. *J Am Soc Nephrol*. 2004, 15, 1330-1338.
4. Roberts J, Cooper D. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001, 357, 53-56.
5. Broughton Pipkin F. Risk factors for preeclampsia. *N Engl J Med*. 2001, 344, 925-926.
6. Humphries J. Occurrence of hypertensive toxemia of pregnancy in mother-daughter pairs. *Johns Hopkins Hosp Bull*. 1960, 107, 271-277.
7. Chesley L, Anntito J, Cosgrove R. The familial factor in toxemia of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1968, 32, 303-311.
8. Chesley L, Cooper D. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Brit J Obstet Gynaecol*. 1986, 93, 898-908.
9. Cooper D, Hill J, Chesley L, [et al.]. Genetic control of susceptibility to eclampsia and miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988, 95, 644-653.
10. Arngrimsson R, Bjornsson S, Geirsson R, [et al.]. Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre-eclampsia in a defined population. *Brit J Obstet Gynaecol*. 1990, 97, 762-769.
11. Morgen I, Hogberg U, Winkvist A, [et al.]. Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiology*. 1999, 10, 518-522.
12. Robillard P, Dekker G, Hulsey T. Revisiting the epidemiological standard of preeclampsia: primigravidity or primipaternity? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999, 84, 37-41.
13. Zusterzeel P, te Morsche R, Rajmakers M, [et al.]. Paternal contribution to the risk for pre-eclampsia. *J Med Genet*. 2002, 39, 44-45.
14. Cross J. The genetics of pre-eclampsia: a feto-placental or maternal problem? *Clin Genet*. 2003, 64, 96-103.
15. Cooper D, Brennecke S, Wilton A. Genetics of pre-eclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 1993, 12, 1-23.
16. Skjaerven R, Vatten L J, Wilcox A [et al.]. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ*. 2005, 331, 877-881.

Genetyczne podstawy preeklampsji.

17. Lie R, Rasmussen S, Brunborg H, [et al.]. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ*. 1998, 316, 1343-1347.
18. Esplin M, Fausett M, Fraser A, [et al.]. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *New Eng J Med*. 2001, 344, 867-872.
19. Thornton J, Macdonald A. Twin mothers, pregnancy hypertension and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999, 106, 570-575.
20. Lachmeijer A, Aarnoudse J, ten Kate L, [et al.]. Concordance for pre-eclampsia in monozygous twins. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998, 105, 1315-1317.
21. Li D, Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2000, 151, 57-62.
22. Cooper D, Liston W. Genetic control of severe pre-eclampsia. *J Medical Genet*. 1979, 16, 409-416.
23. Liston W, Kilpatrick D. Is genetic susceptibility to pre-eclampsia conferred by homozygosity for the same single recessive gene in mother and fetus? *Br J Obstet Gynaecol*. 1991, 98, 1079-1086.
24. Arngimsson R, Bjornsson H, Geirason R. Analysis of difference inheritance patterns in preeclampsia/eclampsia syndrome. *Hypertens Preg*. 1995, 14, 27-38.
25. Broughton Pipkin F. What is the place of genetics in the pathogenesis of preeclampsia? *Biol Neonate*. 1999, 76, 325-330.
26. Davis GK, Roberts DH. Molecular genetics of the renin-angiotensin system: implications for angiotensin II receptor blockade. *Pharmacol Ther*. 1997, 75, 43-50.
27. Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K. Znaczenie polimorfizmów genetycznych w nadciśnieniu indukowanym ciążą. *Post Farmakoter*. 2001, 2, 60-65.
28. Roberts J, Taylor R, Musci T, [et al.]. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1989, 161, 1200-1204.
29. Yoshimura T, Yoshimura M, Tabata A, [et al.]. Association of the missense Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene with severe preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig*. 2000, 7, 238-241.
30. Hakli T, Romppanen E, Hiltunen M, [et al.]. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism in preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig*. 2003, 10, 154-157.
31. Serrano N, Casas J, Diaz L, [et al.]. Endothelial NO synthase genotype and risk of preeclampsia: a multicenter case-control study. *Hypertension*. 2004, 44, 702-707.
32. Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, Mrozikiewicz P. The -786T/C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007. W druku.
33. Kosmas I, Tatsioni A, Ioannidis J. Association of Leiden mutation in factor V gene with hypertension in pregnancy and pre-eclampsia: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2003, 21, 1221-1228.
34. Dudding T, Attia J. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype: a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2004, 91, 700-711.
35. Nurk E, Tell G, Refsum H, [et al.]. Factor V Leiden, pregnancy complications and adverse outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *QJM*. 2006, 99, 289-298.
36. Arngimsson R, Sigurdar ttr S, Frigge M, [et al.]. A genome-wide scan reveals a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia on chromosome 2p13. *Hum Mol Genet*. 1999, 8, 1799-1805.
37. Moses E, Lade J, Guo G, [et al.]. A genome scan in families from Australia and New Zealand confirms the presence of a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia, on chromosome 2. *Am J Hum Genet*. 2000, 67, 1581-1585.
38. Guo G, Lade J, Wilton A, [et al.]. Genetic susceptibility of pre-eclampsia and chromosome 7q36. *Hum Genet*. 1999, 105, 641-647.
39. Laivuori H, Lahermo P, Ollikainen V, [et al.]. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. *Am J Hum Genet*. 2003, 72, 168-177.

IV Krajowa Konferencja Szkoleniowa

Ginekologia i położnictwo 2007

30.XI - 1.XII 2007

Kraków

Nowohuckie Centrum Kultury
al. Jana Pawła II, 232

Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego

prof. Jan Kotarski

Organizator

Medycyna Praktyczna

Akredytacja

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

Program :

- Małoinwazyjne metody leczenia mięśniaków
prof. Jan Kotarski (Akademia Medyczna, Lublin)
- Rola histerektonii przezpochwowej
prof. Tomasz Rechberger (Akademia Medyczna, Lublin)
- Endometriozę – skuteczność leczenia
prof. Stefan Sajdak (Uniwersytet Medyczny, Poznań)
- Choroby tarczycy u kobiet w ciąży
prof. Barbara Jarzab Śląska Akademia Medyczna, Katowice)
- Zakażenia dróg moczowych u kobiet w ciąży
prof. Jan Duława (Śląska Akademia Medyczna, Katowice)
- Choroby z autoagresji u kobiet w ciąży
dr Mamert Milewski (Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków)
- Przebieg i leczenie ostrej stanów chirurgicznych u kobiet w ciąży
prof. Adam Dziki (Uniwersytet Medyczny, Łódź)
- Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży – czy można uniknąć rzucawki?
prof. Bożena Leszczyńska-Gorzela (Akademia Medyczna, Lublin)
- Postępowanie w przypadku ciąży wielopłodowej
prof. Witold Malinowski (Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin)
- Przydatność metod monitorowania śródporodowego płodu
prof. Jerzy Sikora (Śląska Akademia Medyczna, Katowice)
- Postępowanie w przypadku nieprawidłowego wyniku badania cytologicznego
dr hab. Ewa Nowak-Markwitz (Uniwersytet Medyczny, Poznań)
- Zakażenia dróg rodnych
prof. Piotr Heczko (Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków)
- Brak miesiączki – algorytm postępowania
prof. Leszek Pawelczyk (Uniwersytet Medyczny, Poznań)
- Przydatność testów diagnostycznych w endokrynologii ginekologicznej
prof. Piotr Skalba (Śląska Akademia Medyczna, Katowice)
- Tajemnica lekarska
sędzia Mariusz Żelichowski
- Sesja poświęcona zespołowi Downa

W piątek po wykładach zapraszamy na spektakl teatru „Bagatela”

Koszt uczestnictwa:

240 zł – dla aktualnych prenumeratorów

„Medycyny Praktycznej – Ginekologii i Położnictwa”

290 zł – dla pozostałych osób

300 zł – specjalny pakiet: udział w konferencji + roczna prenumerata

„Medycyny Praktycznej – Ginekologii i Położnictwa”

Opłata obejmuje: udział w obradach, materiały zjazdowe, wstęp na stoiska wystawowe, lunch, spektakl teatralny.

Zgłoszenia:

Medycyna Praktyczna

Dział Szkoleń

ul. Krakowska 41, 31-066 Kraków

tel.: (012) 293 40 04

fax: (012) 293 40 10

e-mail: szkolenia@mp.pl

<http://szkolenia.mp.pl>