

11237
2ij
232



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

Hospital Infantil de México
"Dr. Federico Gómez"

FIBRONECTINA.
MONOGRAFIA.

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de
Especialista en Pediatría Médica

presenta

DRA. MONICA VILLA GUILLEN

Director de tesis: Dr. José D. Gamboa Marrufo



México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1988



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Página
Introducción	1
Aspectos Históricos	3
Distribución y Actividades biológicas de FN	4
Estructura de la Fibronectina	5
Funciones biológicas de Fibronectina	9
Fibronectina y Macrófagos	10
Determinación y Niveles plasmáticos	12
Fibronectina y Enfermedad	14
Fibronectina en Neoplasia	14
Fibronectina y Hemostasia	14
Fibronectina en quemados	15
Fibronectina y Sepsis	16
Fibronectina y otras entidades	19
Inmunoterapia con Fibronectina	21
Conclusiones	23
Referencias bibliográficas	24

INTRODUCCION

El término Fibronectina (FN) , describe una familia de glicoproteínas estructural e inmunológicamente relacionadas que están presentes en muchas superficies celulares , líquido extracelular , tejido conectivo y en la mayoría de las membranas basales (1) . Su interacción con ciertas sustancias extracelulares como glicosaminoglicanos (ej: Heparina) , fibrina , colágena y con estructuras de la superficie celular , parece relacionarse con muchas de sus actividades biológicas entre las que se encuentran : mediación de la adhesión celular ; regula la locomoción celular ; regula la unión de fibrina-fibrinógeno o colágena a macrófagos ; mediación de la retracción del coágulo por fibroblastos (1) .

Antes de que se sugiriera el nombre de Fibronectina , la proteína en sus diversas formas , ha sido designada con una gran variedad de términos incluyendo : Antígeno soluble en fibroblastos (SF- Antígeno) (2) , proteína de superficie celular (CSP)(3) , factor de adhesión celular (CAF)(4), y otros .

La palabra FIBRONECTINA fue creada para enfatizar la propensión de la proteína para unirse a proteínas fibrosas como colágena y fibrina (fiber=fibra ; nectere=unir) .Fue descrita por primera vez en 1948 y llamada " globulina insoluble del plasma " (6) . Se encuentra distribuída en dos formas : en plasma y en las superficies celulares .

El propósito de este trabajo es revisar los aspectos de la estructura y actividades biológicas de la fibronectina, su relación con la enfermedad , métodos de determinación en laboratorio y las perspectivas futuras en relación a su uso como Inmunoterapia en diversos padecimientos cuyo pronóstico se ve afectado adversamente cuando está ausente esta proteína opsónica .

ASPECTOS

HISTORICOS

DISTRIBUCION Y ACTIVIDADES BIO
LOGICAS DE LAS FORMAS TISULARES
DE FIBRONECTINA

Además de ser sintetizada por fibroblastos , la Fibronectina también es producida por células de astrogliá , células de Schwann , células endoteliales , condrocitos , ciertas células epiteliales y otras (6) . Se ha reportado que los macrófagos peritoneales sintetizan y secretan fibronectina .

La expresión celular de la fibronectina está ligada con la diferenciación tisular y con la organogénesis . Durante la embriogénesis se detecta primero en las células de la masa interna de la blástula . Los estudios de fibronectina adicionada a células transformadas han ayudado a clarificar su papel regulador en la función celular (6).

ESTRUCTURA

La fibronectina presenta heterogeneidad molecular. La mayoría de las moléculas tienen un PM de $\pm 450\ 000$ D., y está compuesta de dos cadenas unidas por puentes disulfuro de g proximadamente igual tamaño .

La fibronectina interactúa con una gran variedad de moléculas incluyendo fibrina , colágena, glicosaminoglicanos y DNA. En presencia de factor XIII activado , se une covalentemente a la fibrina y con otras moléculas iguales. Se une a Heparina , Ac. Hialurónico y dextrán sulfato ; puede unirse a la actina , *Stafilococo Aureus* (7) y a las superficies celulares . Las figuras 1 y 2 muestran dos modelos estructurales de fibronectina y los sitios principales de unión a las células y moléculas mencionadas .

La composición de la fibronectina es básicamente proteica con 5% de carbohidratos . Todas las unidades de oligosacárido están unidas a la cadena de proteína por un residuo de aspargina . Los principales azúcares son manosa , galactosa , N . acetil glucosamina y Ac. siálico (1) . Sus características conformacionales están dadas por interacciones entre grupos aromáticos con las cadenas peptídicas y la presencia de "giros beta " .

La fibronectina se encuentra en las plaquetas , dentro de los gránulos secretorios alfa (1) . Datos recientes sugieren que la expresión de la fibronectina plaquetaria en la superficie celular pueda indicar un papel en la adhesión pla

quetaria y en la adhesión a fibrina y tejido conectivo .

La forma plasmática de la fibronectina aparece en la mayoría de los casos como dímero ; la forma celular es multimérica . No parece haber diferencias en tamaño . La primera es básicamente producida por fibroblastos , la segunda por células endoteliales (8) y hepatocitos .

(7)

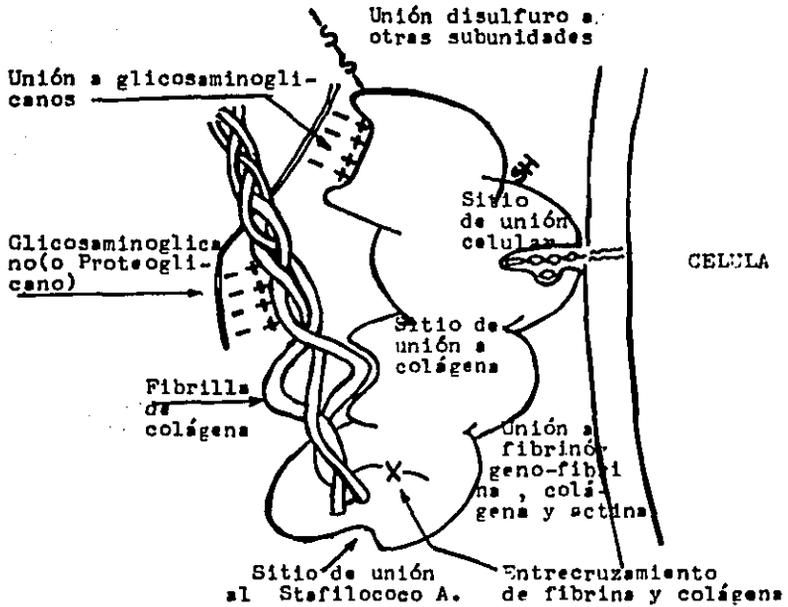


FIGURA 1

Un modelo de una subunidad de fibronectina .

P.N 450 000

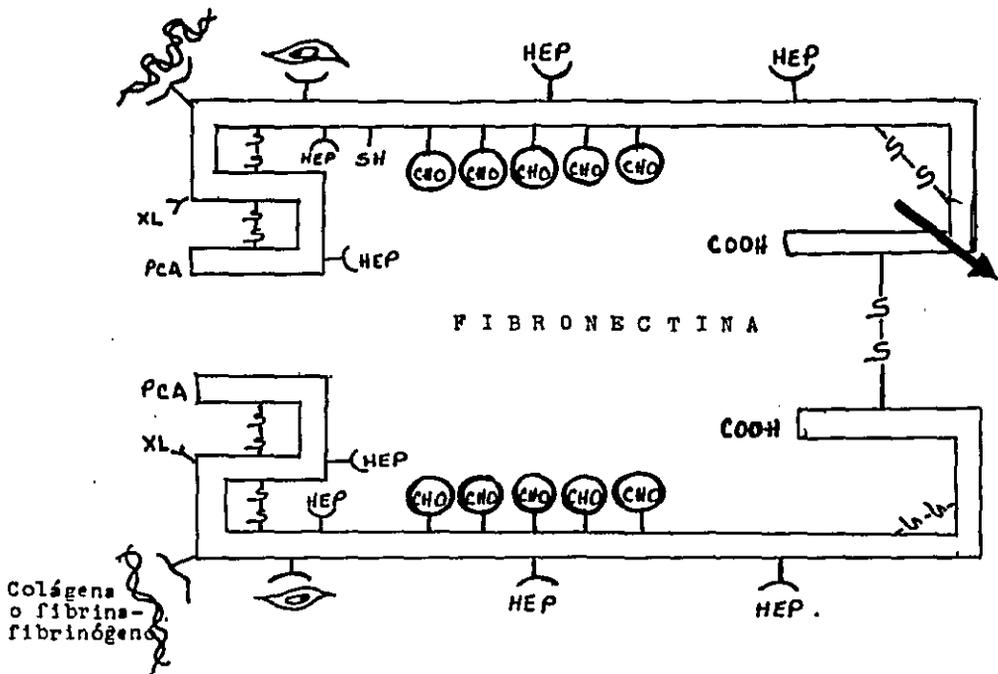


FIGURA 2 2

Modelo estructural de fibronectina . PCA designa a los grupos NH₂ terminales . SH: grupos sulfidrilo . CHO: Carbohidratos
HEP: sitios de unión a Heparina XL : zona de entrecruzamiento
La flecha indica el sitio de hidrólisis por enzimas proteolíticas incluyendo plasmina , catepsina D y Subtilisina

F U N C I O N E S B I O L O G I C A S

(1, 6-8)

1. Adhesión celular
2. Regulación de locomoción celular
3. Regula la unión de fibrina-fibrinógeno o colágena a los macrófagos .
4. Regula la retracción del coágulo por fibroblastos .
5. Regula dispersión celular .
6. Sustrato para el Factor XIII , en plasma y matriz extracelular de células en cultivo .
7. Mediación de fenómenos hemostáticos .
8. Actúa como opsonina .
9. Regula la depuración de partículas como microagregados de fibrina , detritus de colágena y quizás de partículas bacterianas por el Sistema Retículoendotelial .
10. Modula en parte la integridad microvascular , la permeabilidad vascular y la reparación .
11. Unión a bacterias , principalmente *Stafilococo aureus* (?) sugiriendo, posible rol en la defensa contra bacterias .

FIBRONECTINA Y MACROFAGOS

Los agentes opsonicos mejor estudiados son IgG y C3b. La fibronectina también se considera actualmente que interactúa con células y partículas extrañas para el reconocimiento y depuración de los macrófagos (1,8) . Se ha demostrado la ingestión de partículas de látex por una línea de macrófagos murinos que es dependiente de fibronectina y Heparina (9) . Tanto la forma multimérica (tisular) , como la dimérica (plasmática) , son efectivas en mantener la capacidad bactericida de los monocitos y macrófagos , aunque no aumentan la capacidad bactericida de los mismos (10) . Existe sustancial evidencia de que la fibronectina plasmática puede actuar como una opsonina y que los niveles plasmáticos disminuidos resultan en alteración de la función del Sistema Retículo-endotelial (8) . Es cuestionable si esta globulina incrementa el poder de fagocitosis (6,8,10) . La alteración del SRE después de Cirugía Mayor , trauma , quemaduras o sepsis , se asocia con niveles disminuidos de FN en plasma (8 , 12-16, 19) . In vitro , la FN promueve la fagocitosis de partículas cubiertas por gelatina por macrófagos , siendo la Heparina un co-factor , pero no siempre se requiere (9) .

La fagocitosis es inhibida por anticuerpos , antifibronectina y por productos de degradación de fibrina .

Los macrófagos en cultivo producen fibronectina (6) ,

y ha sido demostrado en el retículo endoplásmico rugoso y el Aparato de Golgi en macrófagos de pulmón humano . Las células de Reed Stenberg en el Linfoma de Hodgkin puede contener FN y esto ha sido presentado como evidencia de su origen macrofágico .

Además de actuar como opsonina , la FN puede requerirse para la expresión completa de la función de los macrófagos . Se ha demostrado que aumenta la fagocitosis mediada por C3 y aumenta la respuesta de los macrófagos al MIF (20) .

En la Fig. 3 se muestra un modelo teórico de los roles fisiológicos de la FN en relación a su papel con los macrófagos en la defensa del huésped .

Se ha demostrado que la FN es un factor sérico importante IN VITRO , que se requiere para la máxima fagocitosis de *Stafilococo aureus* (7) .

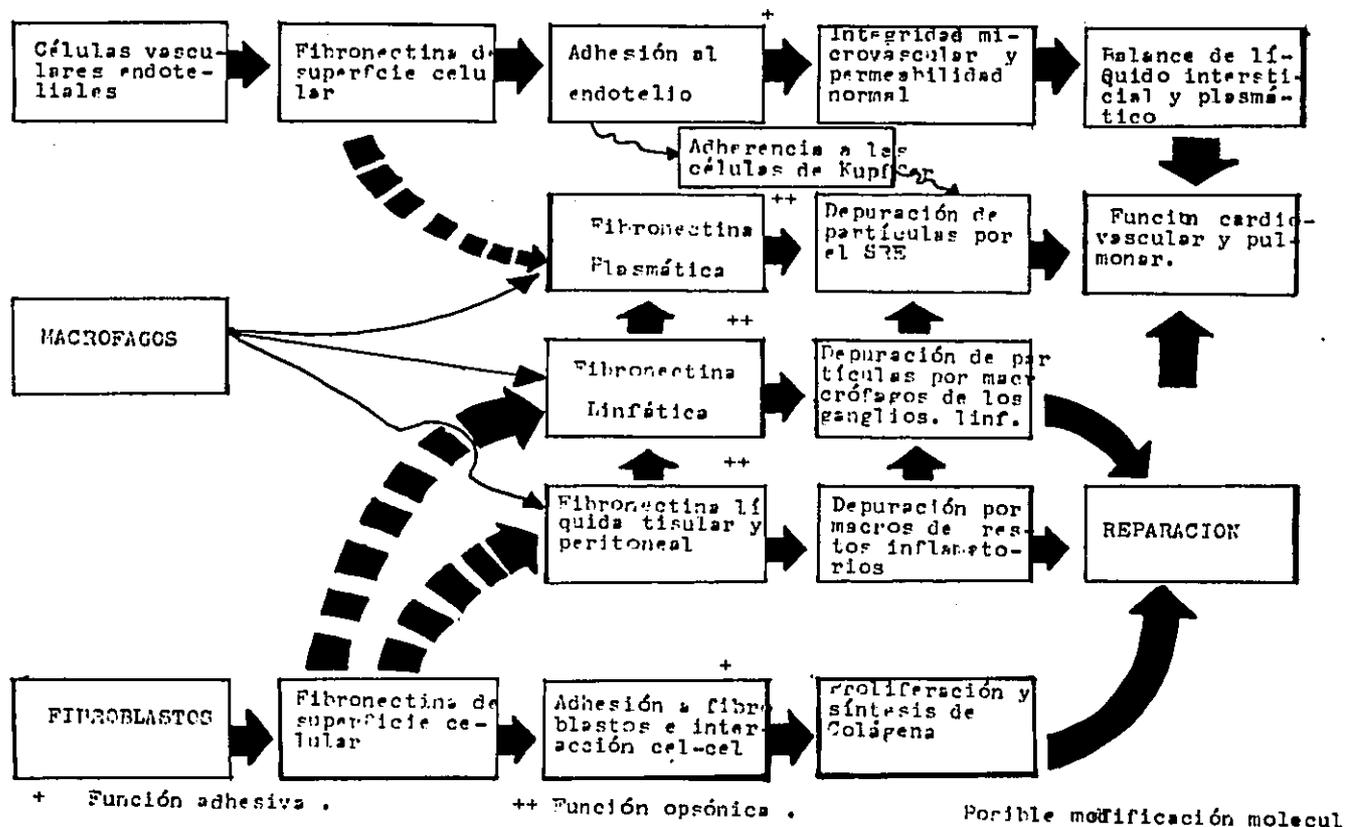


FIG . 3

DETERMINACION

Y

NIVELES PLASMATICOS

El método actualmente mas utilizado es el de ELISA cuyo principio se basa en lo siguiente : La fibronectina en plasma reacciona con anticuerpos monoespecificos. El resultado es un complejo Fibronectina - anticuerpo que puede ser medido turbidométricamente a 340 nm (21) .

La técnica de Electroinmunoensayo descrita por Laurell' s (22) aún es utilizada para determinación de Fibronectina . Menos fidedignas son las técnicas de Electroinmunodifusión (17) y la de Cromatografía (16) .

NIVELES NORMALES

Adultos : 287 ± 51 mcg /ml (14, 17, 22) .

Neonatos : valor medio de 220 mcg/ml (17, 23-25) .

FIBRONECTINA Y ENFERMEDAD

1. FIBRONECTINA EN NEOPLASIA

El reciente interés por la relación entre Fibronectina y Neoplasia ha surgido de las observaciones de la transformación de fibroblastos in vitro por virus oncogénicos, que se acompaña de pérdida de FN de superficie . Se han implicado como posibles mecanismos de pérdida los siguientes : disminución o síntesis de una FN alterada ; destrucción proteolítica de FN ; alteración en la función de los microfilamentos ; pérdida de los receptores celulares para FN (6) . La pérdida de la FN no es una condición SINE QUA NON para el Cáncer. Algunos autores han notado que se pierde solo en forma parcial en stiplias y completamente en Cáncer (26).

Las metástasis hepáticas extensas se han relacionado con niveles disminuidos de FN plasmática . Niveles elevados se encuentran en Carcinoma de mama o pulmón (26,27), aunque pacientes con Cáncer pulmonar de células pequeñas tienen niveles normales o disminuidos . Se han mostrado valores discordantes en Cáncer de Próstata (27) . Niveles bajos se han reportado para Ca de Colon , Estómago , Páncreas , vejiga y células gliales .

2. FIBRONECTINA Y HEMOSTASIA

El papel de la FN en Hemostasia está indicado por sus interacciones con la fibrina y su presencia en las plaque -

tas (1) . Se incorpora covalentemente en el tapón de fibrina , promueve la adhesión de plaquetas in vitro . Existe evidencia de que la FN es el receptor de la colágena en las plaquetas (6) . El papel de la FN en la agregación plaquetaria está en relación con un interesante reporte de una familia con una variante leve heredada en forma autosómica recesiva del Síndrome de Ehrler Danlos y un defecto en la agregación plaquetaria (6) .

Se han demostrado niveles disminuidos de FN plasmática en pacientes severamente enfermos con CID (27) . Se sospecha que hay consumo de esta globulina en exceso en estos pacientes debido a su deposición en trombos intravasculares o su utilización como opsonina no específica . Los niveles disminuidos se correlacionan con un pronóstico desfavorable , pero no se encontró una correlación entre los niveles y la severidad de la enfermedad determinada por concentración de fibrinógeno y productos de degradación de la fibrina .

3. FIBRONECTINA EN QUEMADOS

De gran importancia clínica es la insuficiencia orgánica múltiple en asociación con las complicaciones sépticas en pacientes con cirugía , traumas o quemaduras (8) . El sistema de defensa retículoendotelial es anormal después de trauma

o quemaduras severas . Esta falla es mediada en parte por una deficiencia en la FN . Un estudio en 24 pacientes (14) con quemaduras cubriendo del 30-95% de la SC , demuestra disminución significativa de la FN plasmática mientras que en aquellos con quemaduras del 3-25% de SC , los valores fueron normales . La recuperación hacia valores normales ocurrió después de 3-6 días , mientras que en los pacientes que fallecieron , se mantuvo un nivel bajo constante , lo cual apoya el valor pronóstico de los niveles de FN en pacientes con quemaduras extensas .

4. FIBRONECTINA Y SEPSIS

Niveles bajos de FN se han reportado en pacientes con complicaciones sépticas (6, 8, 12 , 13, 16 , 19 , 23, 25, 30) . No se ha visto disminución en enfermedades crónicas (12) . Sus niveles reflejan la función del SRE y puede ser un marcador de infección junto con otros parámetros . La fagocitosis se ve disminuída en estos pacientes (12) . La función del SRE , modulada por FN plasmática , puede influenciar la integridad cardiovascular y pulmonar , especialmente durante bacteremia . Si la FN secuestrada en áreas de daño tisular , debido a su alta afinidad por colágenos desnaturalizados y depletada del plasma por monómeros de fibrina , complejos de fibrina-fibrinógeno y detritus de colágenos , entonces el paciente persistentemente bacterémico sostiene un -

consumo de FN plasmática excesivo en relación a su síntesis o liberación . Algunos de los eventos relacionados con la deficiencia de la proteína opsónica se mencionan a continuación (8) :

- a) Depleción por unión de la proteína a las células dañadas
- b) Utilización para la depuración de partículas .
- c) Degradación de la molécula circulante por enzimas proteolíticas .
- d) Disminución en la síntesis o secreción por las células endoteliales y fibroblastos principalmente .

Bases de la restauración de niveles de FN plasmática : (8)

- a) Reparación microvascular .
- b) Disminución de la agregación plaquetaria y coagulación intravascular debido a estabilización del curso séptico .
- c) Mejoría en la perfusión tisular .
- d) Aumento en la síntesis de FN .
- e) Liberación de FN previamente consumida .
- f) Aumento en la liberación y síntesis de FN por el SRE .

La elevación de la FN plasmática durante bacteremia por gram negativos puede proteger la barrera vascular del pulmón. Esta respuesta puede ser mediada , ya sea por el apoyo opsónico de la FN o por su influencia en la adhesión celular del endotelio pulmonar (11) . La elevación de los niveles de FN durante la depresión hepática o esplénica puede potenciar la deposición pulmonar de micropartículas extrañas ,

Las cuales tienen una alta afinidad por la FN (15) .

Un estudio en neonatos (19) revela que la FN plasmática puede jugar un papel importante en la patogénesis de la sepsis y que no es un marcador útil para infección lo cual se contraponen a los resultados de otros estudios (13,18,25)

FIBRONECTINA Y SEPSIS NEONATAL

El neonato humano es único en su susceptibilidad para las infecciones diseminadas . La anomalía mas importante del sistema de defensa en ellos radica en los leucocitos PMN con alteraciones en la adherencia , agregación , movimiento, fagocitosis y destrucción intracelular , defectos que se han descrito tanto en neonatos nacidos a término como en prematuros (28) . Tiene además niveles disminuidos de FN (17 , 23-25) , lo cual en ellos puede contribuir a la reducción de la función esplénica .

No hay diferencias significativas entre neonatos sanos a término y pretérmino (23) , así como tampoco entre hombres y mujeres (17) .

En relación a los valores de adultos , el nivel promedio en neonatos es del 33% , y del 48% en relación a sus madres (17) . La deficiencia de FN se ha considerado como un factor de riesgo en el desarrollo y generalización de las enfermedades pio-inflamatorias (13,25) . Una evaluación de 220 neonatos , con sospecha de sepsis neonatal temprana (19) reveló que el valor de la FN no superó en especificidad ni

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ni sensibilidad a otras determinantes como la cuenta de leucocitos , relación bandas/ neutrófilos , velocidad de eritrosedimentación globular , concluyéndose que no es útil como marcador de infección . Otros aseguran que posea valor diagnóstico (13,18,25).

Los valores mas bajos de FN se han correlacionado con altas tasas de mortalidad (23) . Se ha propuesto la terapia con FN en la sepsis neonatal (24) .

5. FIBRONECTINA Y OTRAS ENTIDADES (6, 27)

Valores elevados de FN se han demostrado en una gran variedad de enfermedades . Se incrementa en forma no específica en todas las formas de glomerulonefritis , pero no está presente en los glomerulos hialinizados . En la artritis reumatoide hay niveles aumentados en la sinovia engrosada e hipertrofica ; el mismo incremento se ha descrito en la mucosa rectal de pacientes con Colitis Ulcerativa Crónica inespecífica y en la enfermedad de Chron . En el hígado fibrótico hay aumento de la fibronectina en los tractos portales y septos fibróticos . Es prominente en las placas de aterosclerosis . En escleroderma , hay aumento de la procolágena I y de FN en la dermis profunda . La Fn plasmática es normal en Esclerosis sistémica progresiva . Fibroblastos en cultivo de -

pacientes con Diabetes insulodependiente muestran aumento de la FN y secreción de colágena (6) . Las concentraciones de FN cambian poco en pacientes sometidos a colecistectomía , o quienes sufren de Infarto al Miocardio . Se encuentra elevada en pacientes con Enfermedad del Tejido Conectivo . Es normal o discretamente elevada en pacientes con Leucemia Linfocítica o Mielocítica Crónica , Enfermedad de Hodgkin y Cáncer en general .

Niveles disminuidos de FN en forma extrema o que no revierten se han correlacionado con mal pronóstico en pacientes con CID (22) , quemados (14) y septicemia (13) .

I N M U N O T E R A P I A C O N F I B R O N E C T I N A

La administración de FN humana purificada ha sido propuesta recientemente como una inmunoterapia adicional para el paciente infectado (24) . En la actualidad puede prepararse fibronectina humana purificada en grandes cantidades a partir de plasma humano (29) . La inocuidad y eficacia de FN con inactivación de virus HIV está siendo investigada en la actualidad en traumatismos en pacientes adultos . Por tal razón su administración como inmunoterapia continúa en terreno experimental (24) .

Estudios controlados (8,11) sugieren que hay una marcada mejoría de la función cardiopulmonar en pacientes sépticos (quirúrgicos , traumatizados y quemados) después de la infusión de crioprecipitado de proteína opsónica (FN) . Esta mejoría consiste en una disminución de los cortos circuitos pulmonares , disminución del espacio muerto fisiológico , aumento en el flujo sanguíneo y en el consumo de oxígeno en las extremidades entre otros (8) . Estos estudios sugieren un importante papel homeostático de la FN en la integridad microvascular y de los órganos especialmente en el paciente séptico .

Así , la recuperación en la deficiencia opsónica puede ser una modalidad efectiva en el tratamiento del paciente séptico con daño orgánico . Saba y cols (16) no encontraron alteraciones en los parámetros cardiovascular , respiratorio y hematológico en pacientes operados , traumatizados y que--

mados críticamente enfermos , después de la infusión de FN (590- 988 mg por paciente) , sin embargo incrementaron su actividad opsónica tempranamente (16) .

Es importante considerar el tipo de nutrición en estos pacientes . Ha sido probado que la nutrición parenteral total , facilita la mejoría en la síntesis de FN en pacientes sometidos a stress y sépticos (30) .

CONCLUSIONES

La fibronectina es una glucoproteína sanguínea y tisular descrita por primera vez en 1948 y fundamentalmente producida por fibroblastos , células endoteliales y hepatocitos. Hasta el momento se ha visto implicada en múltiples funciones biológicas entre las que sobresalen su papel en la coagulación , como opsonina y en la integridad microvascular y de órganos en general . Su consumo en pacientes sépticos , quemados , traumatizados y sometidos a cirugía , se ha visto relacionado desfavorablemente con el pronóstico de estos pacientes . Los niveles en recién nacidos son menores en relación a los de los adultos , contribuyendo esto en parte a la alta susceptibilidad de este grupo etario para las infecciones diseminadas . Actualmente se encuentra en estudio como una forma de inmunoterapia . Aún no se aclaran muchas dudas en cuanto al significado biológico de la FN en la defensa inmunitaria y fisiología y metabolismo normal . Al considerarse estas dudas , podrán iniciarse estudios adicionales sobre inocuidad , eficacia y farmacocinética de la administración de FN purificada en pacientes críticamente enfermos .

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mosesson MW and Amrani DL: The structure and biologic activities of plasma fibronectin . *Blood* 1980 ; 56(2): 145-158 .
2. Rouslathi E and Vaheri A : Novel human serum protein from fibroblast plasma membrane . *Nature* 1974 ; 248:790 .
3. Hynes RO and Bye JM : Density and cell cycle dependence of cells surface proteins in hamster fibroblasts . *Cell* 1974 ; 3:113
4. Pearlstein E : Plasma membrane glycoprotein which mediates adhesion of fibroblasts to collagen. *Nature* 1976 ; 62:497
5. Morrison PR, Edsall JT , Miller SG : Preparation and properties of serum and plasma proteins . *J. Am. Chem.Soc.* 1948; 70:3103
6. Ardens AJ and Mc Gee OD : Fibronectin and Disease .*J. of Pathology* 1984; 142: 235-251
7. Lanser ME, Saba TM : Fibronectin as a co-factor necessary for optimal granulocyte phagocytosis of *Staphylococcus Aureus* . *J. of Reticuloendothelial Soc.* 1981 ;30(5):415-424 .
8. Saba TM and Jaffe MD : Plasma Fibronectin (Opsonic glycoprotein) : Its synthesis by vascular endothelial cells and role in cardiopulmonary integrity after trauma as related to reticuloendothelial function . *Am J. of Med* 1980; 68: 577-594 .
9. Van de Water L , Schroeder S, Crenshaw EB and Hynes RO: Phagocytosis of gelatin latex particles by a murine macrophage line is dependent of fibronectin and heparin . *Cell Biol* 1980 ; 90: 33-39 .
10. Proctor RA , Textor JA , Vann JMMosher DF : Role of fibronectin in human monocyte and macrophage bactericidal activity . *Infection and Immunity* 1985 ; 47(3): 629-637 .
11. Cohler LB, Saba TM , Lewis E Vincent PA and Charash WE: Plasma fibronectin therapy and lung protein clearance with bacteremia after surgery . *J. Appl. Physiol* 1987; 63(2) : 623-633 .

12. Barac D, Tarnavski R, Stroil C and Moldovan I: Fibronectin and phagocytosis in acute and chronic infections. *Physiologie* 1987; 24(1) : 53-57 .
13. Brodim G, Briheim G, Cederblad G, Maller R, Schildt B and Ohman S: Plasma fibronectin concentration in suspected septicaemia is related to severity of sepsis. *Acta Chin Scand* 1986 ; 152 : 721-726 .
14. Sheng ZY, XU SH, Jia XM, Lai XJ, Wan SY and Qui PJ: Changes in plasma fibronectin levels in burn patients. *Burns Incl. Therm. Inj.* 1987 ; 13(2) : 114-117 .
15. Kiener JL, Cho E and Saba TM : Comparative effect of circulating bacterial or nonbacterial particulates on plasma fibronectin : relationship to lung deposition of blood-borne foreign particles . *Circ Shock* 1986; 19(4): 357-370 .
16. Saba TM , Blumenstock FA , Shah DM, Landaburu RH, Hrinda ME , Deno DC; Holsman Jm Jr , Cho E, Dayton C and Cardarelli PM : Reversal of opsonic deficiency in surgical, trauma and burn patients by infusion of purified human plasma fibronectin. Correlation with experimental observations . *Am J. of Med.* 1986 ; 80(2) : 229-240 .
17. Backhaus M, Mielke F, Windt E, Grauel EL, Lukowski A and Tausendfreund K : Fibronectin concentrations in the plasma of newborn infants and their mothers and various plasma preparations . *Z. Gesamte INN. Med* 1987 ; 42(16): 450-453 .
18. Ermolin OA , Shelepova TM , Dikov MM, Osmanov SK, and Vloshochuk OM : Possibilities of using immunoenzyme tests systems for determining levels of myoglobin, fibronogen fibrin-fibrinogen degradation products and fibronectin in the diagnosis of somatic diseases . *Biull. Vsesoiuznogo Kardiol. Nauchn Tsentra AMN SSSR* 1987;10(1): 33-37.
19. Gerdes JS , Polin RA : Sepsis screen in neonates with a evaluation of plasma fibronectin . *Pediatr. Infect. Dis J.* 1987 ; 6(5): 443-446
20. Remels HC , Shaw JE and David JR: A Macrophage surface component related to fibronectin is involved in the response to migration inhibitory factor . *Cell Immunol* 1985 ; 58: 175 .

- 21 . Plasma Fibronectin Assay Sistem . Laboratories CAPPEL .
22. Laurell CB: Electroimmunoassay . Scan Clin Lab Invest 1977 ; 29(suppl. 124): 21 .
23. Barnard DR and Arthur MM: Fibronectin (cold insoluble globulin) in the neonate . J. Pediatrics 1983; 102(3): 453-455 .
24. Yoder MC, Polin RA : Immunotherapy of Neonatal septicaemia . REVIEW ARTICLE . Pediatr. Clin. North Am. 1986 33(3) : 481-501 .
25. Ermolin GA , Azova EA, Shilenok IG, Effemov EE and Filimonova EV ; Plasma fibronectin levels in newborn infants with suppurative inflammatory diseases . Ter Arkh 1986 ; 58(3) : 102-104 .
26. Labat Robert J , Birembaut P, Adnett JJ ; Loss of fibronectin in human breast cancer . Cell Biol Int Rep 1980 ; 4: 609 .
27. Mosher DF and Williams EM : Fibronectin concentration is decreased in plasma of severally ill patients with disseminated intravascular coagulation. J Lab Clin Med 1978 ; 91(5) :729-734 .
28. Hill HR; Biochemical structural and functional abnormalities of polymorphonuclear leukocytes in the neonate . Ped. Res 1987 ; 22(4) : 375-382 .
29. Horowitz B, Chang M, Lippin et al ; Preparation of anti-hemophilic factor and fibronectin from human plasma cryoprecipitate . Transfusion 1984 ; 24: 357 .
30. Van der Linden CJ, Burman WA , Spronken EE and Soeters PB: Fibronectin levels in stressed and septic patients fed with total parenteral nutrition . JPEN J. Parenter Enteral Nutr 1986 ; 10(4): 360-363 .