

Mikrokimærisme og kræft blandt kvinder

Katrine Pedersbæk Hansen & Mads Kamper-Jørgensen

STATUSARTIKEL

Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2017;179:V10160722

Ifølge græsk mytologi var Kimære en uhyrlig hybrid mellem en løvinde, en slange og en ged. I moderne videnskab betegner en kimære en organisme, der består af celler eller organer med forskelligt ophav. Mikrokimærisme betegner en tilstand, hvor der i en vært eksisterer små mængder af celler, som stammer fra andre individer. Cellerne persisterer og kan eventuelt proliferere i værten uden afstødning eller bekæmpelse. Mikrokimærisme kan opstå som følge af f.eks. organtransplantation eller blodtransfusion, men forekommer ofte som følge af en naturlig udveksling af celler mellem mor og foster under graviditeten [1]. Den transplacental celletrafik kan ske i begge retninger, og man taler således om mikrokimærisme af maternel oprindelse hos børn, og om mikrokimærisme af føtal oprindelse (FMc) hos kvinder (**Figur 1**).

I løbet af det seneste årti har der været stigende interesse for den langsigtede betydning af mikrokimærisme for kvinders helbred. Interessen udspringer bl.a. af solid epidemiologisk evidens for, at en række sygdomme, heriblandt kræftsygdomme [2], autoimmune lidelser [3] og hjerte-kar-sygdomme [4], blandt kvinder er associeret med graviditet og fødsel. I denne artikel får læseren et overblik over de foreliggende undersøgelser af associationen mellem mikrokimærisme og kræft blandt kvinder, og elementer, som er væsentlige for forståelsen og diskussionen af associationen mellem mikrokimærisme og kræft, fremhæves.

DETEKTION AF MIKROKIMÆRISME

Med de hyppigst anvendte metoder til detektion af mikrokimærisme, *quantitative polymerase chain reaction*

(qPCR) og *fluorescence in situ hybridization* (FISH) kan man identificere Y-kromosom-specifikke markører i blod- og vævsprøver fra kvinder. Af prøvetekniske og økonomiske grunde anvendes mandlig mikrokimærisme som surrogatindikator for FMc. Ved qPCR opføres DNA svarende til DYS14- eller SRY-sekvensen på Y-kromosomet, mens FISH gør det muligt at identificere FMc mikroskopisk in situ og derved visualisere cellernes distribution i vævet [5-7]. Indtil for nylig har DYS14-testen været foretrukket frem for SRY-testen pga. bedre sensitivitet. Stadigt forbedrede teknikker har dog udlignet forskellen mellem testene, og SRY-testen foretrækkes nu, da det er påvist, at DYS14 hos enkelte individer kan forekomme i variabelt antal, hvorimod SRY altid kun findes i én kopi [8]. Dette gør det lettere at kvantificere antallet af celler præcist. Til at identificere FMc fra fostre af begge køn anvendes qPCR, hvor markøren er HLA-polymorfier [9]. Dette er dog en betydeligt dyrere og mere besværlig teknik, hvorfor den kun sjældent bliver benyttet i større undersøgelser.

GRAVIDITET OG MIKROKIMÆRISME

Føtale celler kan detekteres i maternel cirkulation allerede fra uge 4-6 i svangerskabet [10]. Efter uge 24 stiger niveauet af føtale celler, og den maksimale koncentration nås omkring fødslen. Det ansås, at alle gravide kvinder har føtale celler i cirkulationen efter uge 36 [10], og meget tyder på, at cellerne kan forblive i moderens blod og væv livslangt [11]. Det er endnu uvist, om trafikken over placenta er et tilfældigt biprodukt af graviditeten, eller om der er tale om aktiv migration. Passiv udveksling kan være en konsekvens af løsrivelse af trofoblaster omkring maternelle kar i placenta eller uregelmæssigheder i trofoblastmembranen – mens aktiv udveksling kan ske ved transmigration af celler svarende til den, der sker over blod-hjerne-barrieren eller i lymfeknuder [12]. Øget føto-maternel celletrafik ses ved graviditetskomplikationer såsom hæmmet føtalvækst og præeklamsi samt ved kirurgisk abort [13].

LOKALISERING

Mikrokimærisme kan identificeres i prøver fra enten blod eller væv. I de fleste af undersøgelserne i **Tabel 1** er mikrokimærisme identificeret i prøver fra perifert blod. In situ er celler af føtalt ophav identificeret i hematopoietisk væv samt i adskillige organer, hvor de

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Mikrokimærisme betegner en tilstand, hvor der i en vært persisterer små mængder af celler, som stammer fra andre individer. Tilstanden opstår ofte som følge af graviditet, hvor celler fra fosteret er migreret til den gravide kvinde.
- ▶ Den foreliggende litteratur tyder på, at mikrokimærisme er associeret med betydeligt lavere forekomst af brystkræft og betydeligt øget forekomst af kræft i skjoldbruskkirtel og tyktarm.
- ▶ Prospektivt designede undersøgelser med samtidige prøver fra perifert blod, væv og neoplasier, hvor føtalcellernes fænotype analyseres, kan øge indsigten i, hvorfor mikrokimærisme er stærkt associeret med nogle typer kræft blandt kvinder.

udtrykker henholdsvis hæmatopoietiske markører eller specifikke vævsmarkører. Meget tyder på, at stamceller af føtal oprindelse primært findes i niches i den materielle væv, hvorfra de kan mobiliseres til skadet eller neoplastisk væv [25]. Således er det muligt at finde føtale celler i knoglemarv eller væv hos kvinder, der er testet negativ for mikrokimærisme i perifert blod.

DIFFERENTIERING

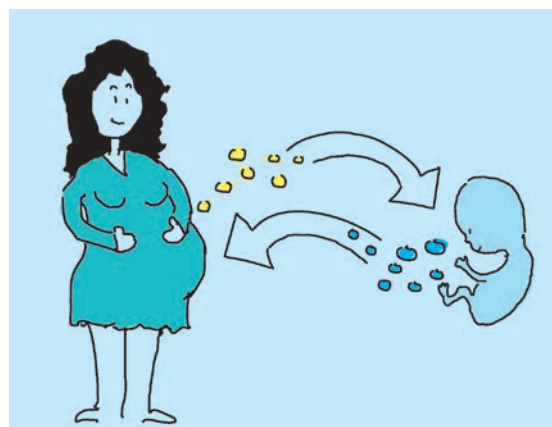
Det er ikke klart, hvilken celletype der ligger til grund for mikrokimærisme. De fænotypisk undersøgte føtalceller bærer hæmatopoietiske markører såvel som epitel-, leukocyt-, hepatocyt- og kardiomyocytmarkører [24, 26, 27]. Cellerne kan persistere i den materielle vært i flere årtier, hvilket tyder på en evne til proliferation. Endvidere tyder cellernes forskellige fænotyper og lokaliseringer på, at de har potentiale til at migere og differentiere. Den store variation i celletyper indikerer enten samtidig overførsel af flere forskellige cellelinjer eller overførsel af helt tidlige stamceller med potentiale til at differentiere til flere cellelinjer. Ud fra en antagelse om det sidste har *Bianchi et al* døbt denne endnu ukendte celletype *pregnancy-associated progenitor cell* [12, 28, 29].

MIKROKIMÆRISME OG KRÆFT

I Tabel 1 vises udvalgte resultater af de undersøgelser, som p.t. foreligger af associationen mellem mikrokimærisme og kræft blandt kvinder, opdelt efter prøvetype og kræftform. I fire studier har man undersøgt associationen mellem mikrokimærisme i perifert blod og brystkræft [6, 14-16]. I alle undersøgelserne rapporteres det, at tilstedeværelse af mikrokimærisme er associeret med en signifikant lavere forekomst af brystkræft på ca. 70% (f.eks. odds ratio = 0,30 (95% konfidensinterval: 0,17-0,52)) [14]. *Gilmore et al* rapporterer meget lignende resultater i en gruppe af patienter med blandede kræfttilfælde, heriblandt brystkræft, lungekræft og leukæmi [17]. Associationen med mikrokimærisme er markant anderledes for kræft i skjoldbruskkirtel og tyktarm. Her viser de foreliggende undersøgelser, at kræftforekomsten er signifikant forøget ca. tre gange [14, 18, 19].

Associationen mellem mikrokimærisme og hhv. brystkræft og skjoldbruskkirtelkræft er ligeledes blevet undersøgt i væv. I disse undersøgelser er man nået til samme konklusion, nemlig at mikrokimærisme er associeret med hhv. reduceret forekomst af brystkræft [7, 20] og øget forekomst af skjoldbruskkirtelkræft [21, 22]. Endelig foreligger der to undersøgelser med meget få deltagere af associationen mellem mikrokimærisme i væv og hhv. livmoderhals- [23] og modermærkekræft [24]. I disse undersøgelser har man oftere fundet mikrokimærisme hos kræftramte kvinder end hos kontrolpersoner.

 FIGUR 1



Udveksling af celler i graviditeten mellem mor og foster.
Illustration: Centre for Online and Blended Learning, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet.

ÅRSAGSMEKANISMER

Årsagerne til, at mikrokimærisme er stærkt associeret med visse kræftsygdomme, er endnu ikke fastlagt. Set i et evolutionært perspektiv kan mikrokimærisme have været en fordel, fordi fosteret først sent er i stand til at overleve uden hjælp fra moderen. Via mikrokimærisme kan fosteret bidrage til moderens helbred ved at overdrage nyttige gener fra faderen og dermed øge hendes beskyttelse mod visse sygdomme eller ved at øge hendes repertoire af antigengenkendelse ved at udtrykke T-celle-receptorer, som hun ikke udtrykker. Undersøgelser af føtalcellernes fænotype kan bidrage med vigtig information. I en undersøgelse har man fundet føtale immunceller i vævsprøver fra neoplasier, men ikke i det omgivende raske væv. Dette tyder på, at føtalceller er involveret i angreb af tumorceller, og det faktum, at de ikke ses i det raske væv, tyder på aktiv migration af leukocytter til de syge områder [21].

Såfremt føtalcellerne er multipotente og kan migrere, er det ikke utænkeligt, at de kan bidrage til tumorudvikling. Dette støttes af, at nogle kvinder tolererer føtalcellerne, og mistanken om, at kræft kan opstå fra almindelige, autologe stamceller [30]. En mulig negativ effekt af føtalcellernes bidrag til vævsreparation kan være øget angiogenese omkring tumoren og dermed øget tumorvækst. Endelig har man i flere undersøgelser fundet en association mellem mikrokimærisme og øget forekomst af autoimmune sygdomme [31]. Således er det muligt, at den øgede risiko for kræft i tyktarmen skyldes kronisk inflammation i tarmen, og at den øgede risiko for kræft i skjoldbruskkirtlen skyldes kronisk inflammation i skjoldbruskkirtlen, begge forårsaget af mikrokimærisme.

Der er lavet et større antal undersøgelser, hvor man har vurderet risikoen for tyktarmskræft blandt kvinder, som tidligere har haft brystkræft. I nogle undersøgelser har man fundet en let øget risiko, mens man i andre en-

TABEL 1

Undersøgelser af
associationen mellem
mikrokimærisme og
kræft blandt kvinder.

Reference	Kræftform	Niche	Undersøgellesdesign: personer, n	Mikrokimærismepositive	
				andel, %	OR for kræft (95% KI)
<i>Kamper-Jørgensen et al, 2012 [14]</i>	Bryst	Perifert blod	Prospektiv case-kohorte-undersøgelse: 89 case, 272 kontrol	Case: 40 Kontrol: 70	0,30 (0,17-0,52)
<i>Gadi & Nelson, 2007 [15]</i>	Bryst	Perifert blod	Retrospektiv case-kontrol-undersøgelse: 35 case, 47 kontrol	Case: 14 Kontrol: 43	0,23 (0,06-0,75)
<i>Gadi et al, 2008 [6]</i>	Bryst	Perifert blod	Retrospektiv case-kontrol-undersøgelse: 54 case, 45 kontrol	Case: 26 Kontrol: 56	0,29 (0,11-0,83)
<i>Eun et al, 2013 [16]</i>	Bryst, in situ	Perifert blod	Retrospektiv case-kontrol-undersøgelse: 89 case, 88 kontrol	Case: 64 Kontrol: 85	0,26 (0,12-0,56)
<i>Gilmore et al, 2008 [17]</i>	Blandet	Perifert blod	Retrospektiv case-kontrol-undersøgelse: 200 case, 200 kontrol	Case: 34 Kontrol: 57	0,39 (0,26-0,58)
<i>Cirello et al, 2010 [18]</i>	Skjoldbruskkirtel	Perifert blod	Retrospektiv case-kontrol-undersøgelse: 57 case, 49 kontrol	Case: 49,1 Kontrol: 77,8	3,21 (1,34-7,67)
<i>Cirello et al, 2015 [19]</i>	Skjoldbruskkirtel	Perifert blod	Retrospektiv case-kontrol-undersøgelse: 87 case, 66 kontrol	Case: 39,1 Kontrol: 63,6	2,73 (1,41-5,28)
<i>Kamper-Jørgensen et al, 2012 [14]</i>	Tyktarm	Perifert blod	Prospektiv case-kohorte-undersøgelse: 67 case, 272 kontrol	Case: 90 Kontrol: 70	3,93 (1,63-9,52)
<i>Gadi, 2010 [7]</i>	Bryst	Væv	Retrospektiv case-kontrol-undersøgelse: 19 case, 19 kontrol	Case: 26 Kontrol: 63	0,21 (0,05-0,83)
<i>Dhimolea et al, 2013 [20]</i>	Bryst	Væv	Retrospektiv case-kontrol-undersøgelse: 114 case, 68 kontrol	Case: 21 Kontrol: 56	0,21 (0,11-0,41)
<i>Cirello et al, 2008 [21]</i>	Skjoldbruskkirtel	Væv	Retrospektiv case-kontrol-undersøgelse: 40 case, 23 kontrol	Case: 47,5 Kontrol: 0	-
<i>Srivatsa et al, 2001 [22]</i>	Skjoldbruskkirtel	Væv	Retrospektiv case-kontrol-undersøgelse: 7 case og 8 kontrol	Case: 71 Kontrol: 0	-
<i>Cha et al, 2003 [23]</i>	Livmoderhals	Væv	Retrospektiv case-kontrol-undersøgelse: 8 case, 7 kontrol	Case: 75 Kontrol: 0	-
<i>Nguyen Huu et al, 2009 [24]</i>	Modermærke	Væv	Retrospektiv case-kontrol-undersøgelse: 16 case, 8 kontrol	Case: 63 Kontrol: 13	-

KI = konfidensinterval; OR = oddsratio.

ten ikke har fundet forskelle eller har fundet en let reduceret risiko. I review af den foreliggende litteratur har man konkluderet, at risikoen for tyktarmskræft er så ens blandt kvinder, der hhv. tidligere har haft og ikke har haft brystkræft, at man ikke bør ændre screeningspraksis for kvinder, som tidligere har haft brystkræft [32]. Det bør noteres, at undersøgelser – hvor man mhp. at danne hypoteser om fælles årsager til sygdommene vurderer risikoen for, at der opstår en sygdom efter en anden tidligere sygdom – er sårbare over for, at patienter kan ændre adfærd efter den første sygdom, at behandling for den første sygdom kan påvirke risikoen for, at den anden sygdom udvikles, og at den anden sygdom kan opdages oftere eller tidligere, fordi patienten er i behandling for den første sygdom.

UDFORDRINGER VED AT UNDERSØGE ASSOCIATIONEN MELLEM MIKROKIMÆRISME OG KRÆFT

Som det ses af Tabel 1, er der stor variation i andelen af mikrokimærismepositive i de forskellige undersøgelser. Dette skyldes sandsynligvis, at de laboratorieteknikker, som er anvendt, har forskellig sensitivitet og specifi-

tet. Det kan også skyldes forskelle i andelen af uerkendte graviditeter. Det er således mere meningsfuldt at foretage sammenligninger inden for undersøgelser end mellem undersøgelser. I alle undersøgelserne i Tabel 1, på nær én, er prøverne fra de kræftsyrge kvinder indsamlet efter diagnosetidspunktet. I disse retrospektive undersøgelser var det ikke muligt at belyse, om det var tilstedeværelsen af mikrokimærisme, der påvirkede risikoen for kræft, eller om tilstedeværelsen af mikrokimærisme blev påvirket af kræftsygdommen. I den ene prospektive undersøgelse, der foreligger [14], er de undersøgte blodprøver indsamlet mange år, før patienterne fik kræft. Undersøgelsens resultater tyder på, at tilstedeværelse af mikrokimærisme påvirker risikoen for at der udvikles kræft og ikke omvendt. Foruden udfordringen med retrospektive data besværliggøres fortolkningen af undersøgelser af mikrokimærisme og kræft af, at mikrokimærisme kan findes i forskellige niches som beskrevet ovenfor. Hvis celler rekrutteres selektivt fra perifert blod til tumorområder, vil man f.eks. ud fra undersøgelser af perifert blod eller væv fejlagtigt kunne konkludere, at mikrokimærisme reducerer risikoen for kræft. Der findes en undersøgelse, hvor man

samtidigt har testet perifert blod og vævsprøver for mikrokimærisme og associationen med skjoldbruskkirtelkræft [18]. Undersøgelsen viste, at nogle kvinder tester positiv for mikrokimærisme i vævsprøver, men negativ i perifert blod. Ud over at pointere, at resultaterne af undersøgelser af associationen mellem mikrokimærisme og kræft kan afhænge af, hvilken niche der tages prøver fra, understøtter de også, at de føtale stamceller primært findes i specielle nicher i det materielle væv, hvorfra de kan mobiliseres til skadede eller neoplastiske væv [25]. Endelig har undersøgelser vist, at nogle kvinder, som ikke har født drengebørn [33], og unge piger, som ikke har været gravide [34], er mikrokimærisme positive. Hvorfor det forholder sig sådan, er uklart, og det kan betyde, at opfattelsen af mikrokimærisme som værende af føtal oprindelse skal gentænkes.

KONKLUSION

Meget tyder på, at mikrokimærisme sjældnere findes i perifert blod og væv hos kvinder med brystkræft end hos raske kvinder. Omvendt findes mikrokimærisme hyppigere hos kvinder med kræft i skjoldbruskkirtlen og tyktarmen end hos raske kvinder. Fordi området er præget af mangel på ætiologisk forskning og suboptimale studiedesign, er det uvist, hvorfor der er disse associationer. Vi efterlyser prospektive undersøgelser, hvor man indsamler prøver fra perifert blod, væv og neoplasier og undersøger føtalcellernes fænotype. Fordi forskellige subtyper af f.eks. brystkræft kan have forskellig ætologi, er det vigtigt, at undersøgelserne dimensioneres herefter.

SUMMARY

Katrine Pedersbæk Hansen & Mads Kamper-Jørgensen:

Microchimerism and cancer in women

Ugeskr Læger 2017;179:V10160722

Fetal origin microchimerism (FMc) denotes the presence and persistence of fetal origin cells in the maternal organism. In all women fetal cells are acquired during pregnancy, and in some women FMc persist lifelong. The consequences of FMc on long-term maternal health including cancer are increasingly being investigated. In this review, we summarize available literature regarding associations between FMc and maternal cancer.

KORRESPONDANCE: Mads Kamper-Jørgensen. E-mail: maka@sund.ku.dk
ANTAGET: 3. januar 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 27. februar 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Artiklen er skrevet med økonomisk støtte fra Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet.

LITTERATUR

1. Bianchi DW, Robert E. Gross Lecture. Fetomaternal cell trafficking: a story that begins with prenatal diagnosis and may end with stem cell therapy. *J Pediatr Surg* 2007;42:12-8.
2. Wohlfahrt J. Pregnancy and breast cancer [disp]. Københavns Universitet, 2005.

3. Chakravarty E. Pre-disease pregnancy complications and systemic sclerosis: pathogenic or pre-clinical? *Arthritis Res Ther* 2012;14:102.
4. Lawlor DA, Emberson JR, Ebrahim S et al. Is the association between parity and coronary heart disease due to biological effects of pregnancy or adverse lifestyle risk factors associated with child-rearing? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Circulation* 2003;107:1260-4.
5. Evans PC, Lambert N, Maloney S et al. Long-term fetal microchimerism in peripheral blood mononuclear cell subsets in healthy women and women with scleroderma. *Blood* 1999;93:2033-7.
6. Gadi VK, Malone KE, Guthrie KA et al. Case-control study of fetal microchimerism and breast cancer. *PLoS One* 2008;3:e1706.
7. Gadi VK. Fetal microchimerism in breast from women with and without breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121:241-4.
8. Jobling MA. Copy number variation on the human Y chromosome. *Cytogenet Genome Res* 2008;123:253-62.
9. Lambert NC, Erickson TD, Yan Z et al. Quantification of maternal microchimerism by HLA-specific real-time polymerase chain reaction: studies of healthy women and women with scleroderma. *Arthritis Rheum* 2004;50:906-14.
10. Ariga H, Ohto H, Busch MP et al. Kinetics of fetal cellular and cell-free DNA in the maternal circulation during and after pregnancy: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Transfusion* 2001;41:1524-30.
11. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ et al. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:705-8.
12. Dawe GS, Tan XW, Xiao ZC. Cell migration from baby to mother. *Cell Adh Migr* 2007;1:19-27.
13. Gammill HS, Nelson JL. Naturally acquired microchimerism. *Int J Dev Biol* 2010;54:531-43.
14. Kamper-Jørgensen M, Biggar RJ, Tjønneland A et al. Opposite effects of microchimerism on breast and colon cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:2227-35.
15. Gadi VK, Nelson JL. Fetal microchimerism in women with breast cancer. *Cancer Res* 2007;67:9035-8.
16. Eun JK, Guthrie KA, Zirpoli G et al. In situ breast cancer and microchimerism. *Sci Rep* 2013;3:2192.
17. Gilmore GL, Haq B, Shaddock RK et al. Fetal-maternal microchimerism in normal parous females and parous female cancer patients. *Exp Hematol* 2008;36:1073-7.
18. Cirello V, Perrino M, Colombo C et al. Fetal cell microchimerism in papillary thyroid cancer: studies in peripheral blood and tissues. *Int J Cancer* 2010;126:2874-8.
19. Cirello V, Colombo C, Perrino M et al. Fetal cell microchimerism in papillary thyroid cancer: a role in the outcome of the disease. *Int J Cancer* 2015;137:2989-93.
20. Dhimolea E, Denes V, Lakk M et al. High male chimerism in the female breast shows quantitative links with cancer. *Int J Cancer* 2013;133:835-42.
21. Cirello V, Recalcati MP, Muzza M et al. Fetal cell microchimerism in papillary thyroid cancer: a possible role in tumor damage and tissue repair. *Cancer Res* 2008;68:8482-8.
22. Srivatsa B, Srivatsa S, Johnson KL et al. Microchimerism of presumed fetal origin in thyroid specimens from women: a case-control study. *Lancet* 2001;358:2034-8.
23. Cha D, Khosrotehrani K, Kim Y et al. Cervical cancer and microchimerism. *Obstet Gynecol* 2003;102:774-81.
24. Nguyen Huu S, Oster M, Avril MF et al. Fetal microchimeric cells participate in tumour angiogenesis in melanomas occurring during pregnancy. *Am J Pathol* 2009;174:630-7.
25. O'Donoghue K, Chan J, de la Fuente J et al. Microchimerism in female bone marrow and bone decades after fetal mesenchymal stem-cell trafficking in pregnancy. *Lancet* 2004;364:179-82.
26. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ et al. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:705-8.
27. Khosrotehrani K, Johnson KL, Cha DH et al. Transfer of fetal cells with multi-lineage potential to maternal tissue. *JAMA* 2004;292:75-80.
28. Nguyen Huu S, Dubernard G, Aractingi S et al. Feto-maternal cell trafficking: a transfer of pregnancy associated progenitor cells. *Stem Cell Rev* 2006;2:111-6.
29. Pritchard S, Bianchi DW. Fetal cell microchimerism in the maternal heart: baby gives back. *Circ Res* 2012;110:3-5.
30. Khosrotehrani K, Aractingi S. Fetal cell microchimerism in cancer: a meaningful event? *Future Oncol* 2009;5:1441-8.
31. Nelson JL. Pregnancy and microchimerism in autoimmune disease: protector or insurgent? *Arthritis Rheum* 2002;46:291-7.
32. Newschaffer CJ, Topham A, Herzberg T et al. Risk of colorectal cancer after breast cancer. *Lancet* 2001;357:837-40.
33. Kamper-Jørgensen M, Mortensen L, Andersen AM et al. Predictors of male microchimerism. *Chimerism* 2012;3:1-8.
34. Müller AC, Jakobsen MA, Barington T et al. Microchimerism of male origin in a cohort of Danish girls. *Chimerism* 2015;6:65-71.