

PAŃSTWO I SPOŁECZEŃSTWO

STATE AND SOCIETY

E-ISSN 2451-0858 ISSN 1643-8299

ROK XXIV: 2024, NR 2

DOI: 10.48269/2451-0858-pis-2024-2-012

Data wpłynięcia: 3.02.2024

Data akceptacji: 13.05.2024

ROLA GENETYKI W ETIOLOGII ZABURZENIA STATYKI NARZĄDÓW MIEDNICY MNIEJSZEJ

Anna Sadakierska-Chudy^{A,D,F}

ORCID: 0000-0001-9869-321X

Angelika Bartosiewicz^{A,D}

ORCID: 0000-0003-3567-9079

Uniwersytet Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie, Collegium Medicum – Wydział Lekarski,
Katedra Genetyki

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych,
D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Autor do korespondencji

Anna Sadakierska-Chudy, Uniwersytet Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie, Collegium Medicum –
Wydział Lekarski, Katedra Genetyki, ul. G. Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków
email: asadakierska-chudy@afm.edu.pl

Streszczenie

Zaburzenie statyki narządów miednicy mniejszej stanowi poważny problemem ginekologiczny występujący u wielu kobiet w różnym wieku. Ze względu na swoją złożoną, wieloczynnikową etiologię oraz nakładanie się czynników genetycznych i środowiskowych, badania nad zmianami molekularnymi i biochemicznymi są znacznie utrudnione. Najważniejszą kwestią jest identyfikacja kobiet predysponowanych do obniżenia narządów, dzięki czemu można by wcześniej podjąć działania profilaktyczne zapobiegające rozwojowi tego zaburzenia. Artykuł przedstawia omówienie wyników badań dotyczących komponenty genetycznej zaburzenia statyki w obrębie miednicy.

Słowa kluczowe: kolagen, ekspresja genów, elastyna, polimorfizmy SNP, obniżenie narządów miednicy mniejszej

Wprowadzenie

Tkanka łączna włóknisto-mięśniowa w obrębie miednicy odpowiada za stabilizację zlokalizowanych w niej narządów. Zaburzenia statyki narządów miednicy mniejszej (*pelvic organ prolapse*, POP) wynikają z uszkodzenia struktur mięśniowo-powięziowo-nerwowych; nieprawidłowe napięcie w obrębie miednicy prowadzi do wysuwania się pochwy i/lub szyjki macicy, a w końcowym etapie do całkowitego wypadania macicy [1]. Narządy miednicy przesuwiają się w dół z powodu anatomicznych i/lub funkcjonalnych deformacji tkanek podtrzymujących. Do intensyfikacji obniżenia dochodzi zwykle podczas wzrostu ciśnienia wewnątrzbrzusznego, ale może ono występować również w spoczynku [2].

Dysfunkcja w obrębie dna miednicy to częsty problemem zdrowotny dotyczący ponad 50% kobiet powyżej 50 r.ż. i ok. 30% kobiet w wieku 20–49 lat. POP, zaraz po histerektomii, jest najczęstszym powodem operacji ginekologicznych [1,3]. Ryzyko operacji w związku z POP w ciągu całego życia kobiety szacowane jest na 19%, a ryzyko reoperacji przy prawidłowo wykonanym zabiegu na ok. 30% [4,5].

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie związku polimorfizmów genetycznych i zmian w poziomie ekspresji genów z funkcjonowaniem tkanki łącznej i ryzykiem rozwoju POP u kobiet.

Etiologia

Etiologia POP jest wieloczynnikowa. Wśród czynników ryzyka wymienia się uszkodzenia mechaniczne struktur więzadłowych (np. podczas porodu), naturalny proces starzenia się (niedobór hormonów), czynniki środowiskowe i genetyczne. Do czynników środowiskowych zalicza się: poród drogami natury, poród kleszczowy, wysoką wagę urodzeniową dziecka, chroniczny wzrost ciśnienia w jamie brzusznej, otyłość, wiek, niedobór estrogenów (w tym menopauzę), przewlekłą chorobę płuc, chroniczny kaszel spowodowany długoletnim paleniem papierosów [6–9]. Podobnie jak w przypadku innych chorób o złożonej patogenezie, publikacje potwierdzające dokładny udział każdej ze zmiennych etiologicznych w powstaniu POP nie są liczne, co w konsekwencji ogranicza możliwość opracowania skutecznych strategii zapobiegawczych [10,11]. Obecnie głównym celem społeczności uroginekologicznej jest przewidywanie, u których kobiet rozwinie się POP. Aby móc prognozować ryzyko rozwoju zaburzenia, niezbędna jest intensyfikacja działań w dwóch obszarach poradnictwa i terapii, zwłaszcza pacjentek objętych opieką położniczą [12].

Zmiany molekularne i biochemiczne w POP

Kolagen i elastyna to dwa główne białka tworzące macierz zewnątrzkomórkową (*extracellular matrix*, ECM) tkanki łącznej. Kolagen odpowiada za wytrzymałość tkanek na rozciąganie i zapewnia integralność strukturalną. Z kolei elastyna zapewnia im elastyczność i sprężystość. Istnieją dowody na to, że niedostateczna synteza i/lub degradacja włókien kolagenowych oraz elastynowych może być związana z POP [13–16]. W procesy powstawania i remodelingu ECM zaangażowanych jest kilka białek, które można podzielić na dwie grupy. Pierwsza odpowiada za syntezę ECM i zalicza się do niej takie białka jak białko morfogenetyczne kości (BMP1), fibuliny, lamininy, fibryliny oraz rodzinę białek LOX. Druga grupa odgrywa rolę w rozpadzie i przebudowie ECM, do niej należą enzymy takie jak metaloproteinazy (MMP), elastaza neutrofilowa, alfa-1 antytrypsyna (AAT), katepsyny oraz tkankowe inhibitory metaloproteinaz (TIMPs) i inhibitor alfa-1 proteinazy [17].

Badania *in vivo* wskazują, że niedobór oksydazy lizylowej-1 (LOXL1), białka niezbędnego do poporodowego odkładania się włókien elastynowych, doprowadził do ciężkiego POP u myszy wkrótce po urodzeniu potomstwa drogami natury [18–20]. Fibulina-5 (FBLN-5) to białko ECM, które odpowiada za stabilizację i organizację włókien elastynowych [21]. Drewes i wsp. wykazali, że u 92% myszy z delecją genu *FBLN5* w szóstym miesiącu życia rozwija się POP. Ponadto tkanki pochwy u ciężarnych myszy z delecją *FBLN5* wykazywały poważne zaburzenie formowania włókien elastynowych. Wyniki przeprowadzonych badań sugerują, że synteza i formowanie włókien elastynowych ma kluczowe znaczenie dla odzyskania wsparcia narządu miednicy po porodzie drogą pochwową, a zaburzenie homeostazy włókien elastynowych ma znaczący udział w patogenezie POP u myszy [22]. W próbkach z pochwy od pacjentek z POP, które są jeszcze przed menopauzą, wykryto zmniejszenie poziomu ekspresji LOX, LOXL1 i LOXL3 na poziomie mRNA i białka [23]. Zmiany w ich ekspresji mogą upośledzać syntezę i/lub składanie białek ECM, prowadząc do zaburzenia interakcji komórka–ECM i w konsekwencji do nieprawidłowości w tworzeniu tkanki łącznej [17]. Zbadano również białko BMP1 będące C-proteinazą prokolagenu, która tnie prokolagen i reguluje jego odkładanie. BMP1 bierze udział w dojrzewaniu łańcuchów prokolagenowych i aktywacji LOX [24,25]. Zaobserwowano, że ekspresja genu *BMP1* była zmniejszona u kobiet z zaawansowanym stopniem POP przed i po menopauzie w porównaniu z kobietami bezobjawowymi, które stanowiły grupę kontrolną. Natomiast ekspresja niektórych izoform białka BMP1 różniła się istotnie pomiędzy pacjentkami z POP w zależności od stanu menopauzalnego, a konkretnie ekspresja izoform 130 kDa, 92,5 kDa i 82,5 kDa BMP1 była obniżona u pacjentek po menopauzie, podczas gdy ekspresja izoformy 130 kDa BMP1 była zwiększona u pacjentek przed menopauzą w odniesieniu do grupy kontrolnej. Nasuwa się wniosek, że zaburzenia w poziomie BMP1 mogą przyczyniać

się do niedoborów tkanki łącznej i że istnieje związek między ryzykiem rozwoju POP a białkami zaangażowanymi w biogenezę ECM [26]. Tabela 1 przedstawia białka zaangażowane w proces przebudowy ECM.

Tabela 1. Rodzaje i funkcje białek przebudowujących macierz zewnątrzkomórkową

Białko/rodzina białek	Funkcja
LOX (oksydaza lizylova)	sieciowanie tropoelastyny i prokolagenu w celu utworzenia dojrzałych włókien elastyny i kolagenu
LOXL1 (oksydaza lizylova-1)	poporodowe odkładanie się włókien elastycznych
FIB-5 (fibulina-5)	stabilizacja i organizacja włókien elastycznych
BMP1 (białko morfogenetyczne kości 1)	dojrzewanie łańcuchów prokolagenowych i aktywacja LOX
MMPs (metaloproteinazy macierzy)	rozkładanie kolagenu
TIMPs (inhibitory metaloproteinaz)	regulacja MMP
AAT (alfa-1 antytrypsyna)	neutralizacja działania proteaz, zapobieganie niszczeniu tkanek

Źródło: opracowanie własne na podstawie [18–25].

Nie tylko zaburzenia w powstawaniu kolagenu i elastyny są istotne dla dysfunkcji dna miednicy. Duże znaczenie w rozwoju POP przypisuje się też wzmożonej aktywności elastolitycznej oraz aktywacji biodegradacji kolagenu. Kolagen jest rozkładany przez rodzinę enzymów proteolitycznych, metaloproteinazy macierzy (MMP), które są regulowane przez specyficzne tkankowo inhibitory metaloproteinaz (TIMP) [27,28]. Ilość i obrót kolagenu w tkankach podporowych dna miednicy, podobnie jak w innych narządach, zależą od zachowania równowagi pomiędzy MMP i TIMP [29]. Wykazano, że ekspresja MMP-1, MMP-2 i MMP-9 była zwiększona w więzadle krzyżowo-macicznym i w tkance pochwy pacjentek z POP w porównaniu z grupą kontrolną [13,30,31]. Alarab i wsp. zaobserwowali, że ekspresja i aktywność MMPs wzrosła, natomiast znacząco obniżona była ekspresja enzymów z rodziny TIMPs w próbkach tkanki pochwy u kobiet przed menopauzą z POP w porównaniu z kobietami bez POP [32]. Ważną dla funkcjonowania tkanki łącznej jest AAT, glikoproteina wydzielnicza, która neutralizuje działanie proteaz w kilku układach narządów przez wiązanie i hamowanie elastazy neutrofilowej (proteazy degradującej wiele białek ECM), przez co zapobiega niszczeniu tkanek [33,34]. Chen i wsp. wykazali istotne zmniejszenie ekspresji alfa-1-antytrypsyny i TIMP-1 oraz wzrost ekspresji mRNA *MMP-1* w tkankach kobiet chorych na wysiłkowe nietrzymanie moczu i POP w porównaniu z grupą kontrolną [35,36].

Podsumowując, u pacjentek z POP dochodzi do deregulacji równowagi między produkcją a degradacją białek macierzy zewnątrzkomórkowej, która zaburza strukturę i obniża jakość tkanki łącznej. U kobiet z POP zauważono również wyraźnie większy udział kolagenu typu III i niedojrzałego kolagenu – kolagen typu III tworzy cienkie, mniej trwałe włókna, które są bardziej podatne na pękanie [37–41].

Rodzinne występowanie POP

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że w rozwoju POP istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne. Na przykład Buchsbaum i wsp. badali 143 pary sióstr i stwierdzili wysoki stopień zgodności POP w parach siostrzanych (nieródka vs. rodząca), co sugeruje rodzinną predyspozycję do rozwoju tego zaburzenia [41]. Altman i wsp. zbadali żeńskie pary bliźniąt mono- i dzygotycznych, aby określić zależności między genetycznymi i środowiskowymi czynnikami ryzyka a koniecznością leczenia operacyjnego POP. Stwierdzili oni większą zależność u bliźniąt monozygotycznych, co wskazuje na udział składnika genetycznego w etiologii POP [42].

Inne badanie, w którym udział wzięło 10 rodzin młodych kobiet z zaawansowanym stopniem POP, wykazało, że zaburzenie przekazywane jest w sposób dominujący z niepełną, ale wysoką penetracją zarówno przez krewnych ze strony matki, jak i ojca [43]. Z kolei badania epidemiologiczne wykazały, że jeśli rodzice chorowali na POP, względne ryzyko rozwoju POP u ich dzieci jest 2–3-krotnie wyższe [44], a 5-krotnie wyższe u rodzeństwa kobiet z zaawansowanym POP [43]. Do chwili obecnej większość zidentyfikowanych przez badaczy genów to te związane z ECM, takie jak *MMP*, *COL3A1* i *LAMC1* [38–40].

Polimorfizmy genetyczne

Dwa ludzkie genomy są niemal identyczne, różnica dotyczy jedynie 0,1% sekwencji DNA. Zmiany dotyczące jednego nukleotydu w sekwencji, czyli polimorfizm pojedynczego nukleotydu (*Single Nucleotide Variant*, SNV), stanowią najczęstszy typ zmienności i występują z częstością ok. 1 na 7000 par zasad [45]. Warianty polimorficzne wpływają na wiele cech, m.in. odpowiadają za podatność na choroby, czy odmienną reakcję na leki. Warto podkreślić, że zdecydowana większość SNV nie niesie za sobą konsekwencji biologicznych, natomiast warunkuje duże zróżnicowanie fenotypowe populacji [46].

Warianty genetyczne analizowane są również u kobiet z POP, badania skupiają się głównie na polimorfizmach SNV w genach kodujących białka strukturalne i przebudowujące tkankę łączną. Zbadano wiele polimorfizmów i część z nich zupełnie nie wykazywała związku z POP, ale dla części można było zauważyć korelację między występowaniem POP a konkretną grupą etniczną [47]. Ze względu na wieloczynnikową etiologię nie można jednak w sposób jednoznaczny i bezbłędny wskazać konkretnych polimorfizmów powiązanych z POP, gdyż jest zbyt dużo istotnych zmiennych. Wśród tych czynników rasa i przynależność etniczna wydają się mieć duże znaczenie. Na przykład Jeon i wsp. zauważyli, że zmiana nukleotydu G na A w eksonie 31 genu kodującego kolagen typu III (*COL3A1*) występowała częściej w grupie koreańskich kobiet z POP niż w kontroli [48].

Z kolei nie zaobserwowano tej zmiany w populacji brazylijskich kobiet [49]. Inna analiza wykazała, że wariant rs1800255 *COL3A1* powiązany jest z POP zarówno w populacji holenderskiej, jak i azjatyckiej [50].

Chen i wsp. zaobserwowali związek POP z polimorfizmem rs17576 w genie *MMP9* u tajwańskich kobiet [51]. Do tej pory przeprowadzono wiele badań dotyczących związku polimorfizmów genetycznych z POP, najistotniejsze polimorfizmy przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Geny, ich lokalizacja chromosomowa oraz numer polimorfizmu SNV

Geny kodujące białka strukturalne i wspomagające ECM			
Symbol genu	Lokalizacja chromosomowa	SNV	Bibliografia
<i>COL1A1</i>	17q21.33	rs1800012	[52]
<i>COL3A1</i>	2q32.2	rs1800255	[50,53,54]
		rs1801183	
		rs1801184	
<i>COL18A1</i>	21q22.3	rs8224	[55]
		rs2236479	
<i>LAMC1</i>	1q25.3	rs109911193	[50,53]
		rs20563	
<i>FBLN5</i>	14q32.12	rs20558	[52]
		rs12589592	
		rs2018736	
Geny kodujące enzymy przebudowujące ECM			
<i>LOXL1</i>	15q24.1	rs2304719	[49]
		rs1048661	
		rs16958477	
<i>MMP1</i>	11q22.2	rs1799750	[49,50,53]
		rs2071230	
<i>MMP3</i>	11q22.2	rs3025058	[49,50,53]
		rs679620	
		rs3025058	
<i>MMP9</i>	20q13.12	rs17576	[50,51,53,56]
		rs17577	
		rs3918242	
		rs2250889	
		rs3918253	
		rs3918256	
		rs4918278	
		rs2274755	
		rs2236416	
rs3787268			

Geny kodujące białka strukturalne i wspomagające ECM			
Symbol genu	Lokalizacja chromosomowa	SNV	Bibliografia
Geny kodujące receptory hormonalne			
<i>ESR1</i>	6q25.1-q25.2	rs17847075	[49,50,52]
		rs2228480	
		rs2234693	
		rs3798577	
<i>PGR</i>	11q22.1	rs484389	[49,50,57]
		rs500760	

Źródło: opracowanie własne na podstawie [49–57].

Ekspresja genów w tkance łącznej

Przypuszcza się, że zaburzenie funkcji tkanki łącznej może wynikać ze zmian w poziomie ekspresji genów. W mięśniu łonowo-guzicznym zaobserwowano zróżnicowaną ekspresję genów kodujących aktynę, miozynę i różne białka ECM [58]. W warunkach *in vitro* fibroblasty więzadła kardynalnego poddawano przewlekłemu cyklicznemu rozciąganiu mechanicznemu. Rozciąganie indukowało ekspresję genów regulujących aktynę, przebudowę ECM i adhezję komórek [59]. W 2009 r. Brizzolara i wsp. przeanalizowali profil ekspresji genów w próbkach więzadła obłego i krzyżowo-macicznego po przeprowadzeniu histerektomii z powodu POP, wykorzystując w tym celu mikromacierze z 32 878 sondami i zaobserwowali zróżnicowaną ekspresję 249 genów [60]. Geny o podwyższonej ekspresji zaangażowane były w różne procesy biologiczne, takie jak odporność i obrona (*IFNGR2*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1*, *LY96*), zapalenie (*IL-6*, *CCL2*, *CXCR4*, *CXCL2*, *CXCL1*, *PTGS2*), regulacja transkrypcji (*NFKBIA*, *NR4A1*, *NR4A2*, *NR4A3*) i przekazywanie sygnału (*ICAM1*, *RGS1*, *TNFSF10*, *TNFAIP2*). Natomiast badacze nie zaobserwowali zmian w ekspresji genów kodujących kolagen.

Piętnaście lat później inna grupa badaczy również oceniała profil ekspresji genów w więzadle krzyżowo-macicznym u kobiet z POP wykorzystując macierze z większą liczbą sond (54 675) [61]. Stwierdzono statystycznie istotne obniżenie ekspresji genu *KIF11* u pacjentek po ≥ 3 porodach w porównaniu z pacjentkami po < 3 porodach. U kobiet z POP w okresie przedmenopauzalnym obserwowano obniżenie ekspresji genów *SCARBI* i *NKX2-3* w porównaniu z grupą kontrolną (kobiety bez POP w okresie przedmenopauzalnym). Natomiast ekspresja genu *UGT1A1* była istotnie obniżona u pacjentek z POP zarówno przed, jak i po menopauzie. Zaobserwowano, że czas trwania menopauzy wpływa również na poziom ekspresji genów. U pacjentek z menopauzą trwającą ≥ 5 lat zidentyfikowano sześć genów o obniżonej ekspresji (*DPP6*, *SYNPO2*, *SLC2A14*, *SLC30A1*, *COL4A3* i *EPPK1*) w porównaniu z grupą pacjentek z menopauzą trwającą < 5 lat. Badanie to pokazało, że do rozwoju POP może prowadzić zaburzona ekspresja genów

zaangażowanych w takie procesy jak cykl komórkowy, proliferacja, adhezja komórek oraz rozwój embrionalny.

Analiza poziomu ekspresji genów metodą sekwencjonowania następnej generacji (*next-generation sequencing*, NGS) wykazała zróżnicowaną ekspresję 81 genów u kobiet z POP [62]. Najwięcej genów o zmienionej ekspresji przypisano do kanonicznej ścieżki sygnałowej Wnt, procesów związanych z odpowiedzią immunologiczną i oddziaływaniem neuroaktywnym ligand-receptor. Badacze wskazują, że wytypowane przez nich geny mogą mieć swój udział w patogenezie POP. Szczególnie geny związane z funkcją macierzy zewnątrzkomórkowej, takie jak *COMP*, *NDP* i *SNAI2*. Ponadto zaobserwowano różnice w poziomie ekspresji genów zależne od stadium POP: we wczesnym stadium (II) więcej genów wykazywało zmienioną ekspresję niż w zaawansowanym stadium (III–IV). Podsumowując, wyniki powyższych badań wskazują, że zmiany w ekspresji genów są zależne od liczby porodów, wieku pacjentki i stadium obniżenia narządów. Przypuszcza się, że procesy prowadzące do POP można zidentyfikować profilując ekspresję genów tkanki łącznej miednicy. W tabeli 3 zestawiono geny o zmienionej ekspresji przedstawione powyżej.

Warto podkreślić, że mechanizmy epigenetyczne, takie jak metylacja DNA i acetylacja/metylacja histonów (czyli modyfikacje nie zmieniające sekwencji DNA), które są zaangażowane w proces kontroli ekspresji genów, mogą również mieć swój udział w rozwoju POP [63–65]. Jednakże udział regulacji epigenetycznej w rozwoju i progresji POP nie został jeszcze dostatecznie poznany i wymaga dalszych badań.

Tabela 3. Symbole, nazwy i funkcje genów o zmienionej ekspresji u kobiet z POP

Symbol genu	Nazwa genu	Funkcja genu
<i>CCL2</i>	Chemokine (C–C motif) ligand 2	uczestniczy w procesach immunoregulacyjnych i zapalnych
<i>COL4A3</i>	Collagen Type IV-Alpha 3	kolagen typu IV, główny składnik strukturalny błon podstawnych
<i>CXCL1</i>	Chemokine (C-X-C motif) ligand 1	białko sygnałowe zaangażowane w proces zapalny; chemoatraktant dla neutrofilii
<i>CXCL2</i>	Chemokine (C-X-C motif) ligand 2	uczestniczy w procesach immunoregulacyjnych i zapalnych
<i>CXCR4</i>	Chemokine (C-X-C motif) receptor 4	receptor uczestniczący w transdukcji sygnału, aktywuje ścieżkę sygnałową MAPK1/MAPK3
<i>COMP</i>	Cartilage Oligomeric Matrix Protein	białko macierzy zewnątrzkomórkowej oddziałujące z innymi białkami, takimi jak kolagen i fibronektyna
<i>DPP6</i>	Dipeptidyl-Peptidase 6	moduluje aktywność kanału potasowego KCND2
<i>EPPK1</i>	Epiplakin 1	białko cytoszkieletu, które łączy się z włóknami pośrednimi i kontroluje ich reorganizację w odpowiedzi na stres

Symbol genu	Nazwa genu	Funkcja genu
<i>HLA-DQA1</i>	Major histocompatibility complex, class II, DQ alpha 1	białko HLA klasy II, odgrywa kluczową rolę w układzie odpornościowym, prezentując peptydy pochodzące z białek zewnątrzkomórkowych
<i>HLA-DQB1</i>	Major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1	białko HLA klasy II, wiąże peptydy pochodzące z antygenów, które prezentuje komórkom T CD4+
<i>ICAM1</i>	Intercellular adhesion molecule 1	cząsteczka adhezyjna biorąca udział w interakcjach komórka–komórka lub komórka–macierz zewnątrzkomórkowa
<i>IFNGR2</i>	Interferon gamma receptor 2 (interferon gamma transducer 1)	receptor dla interferonu gamma, transdukcja sygnału i aktywacja ścieżki sygnałowej JAK/STAT
<i>IL-6</i>	Interleukin-6	cytokina zaangażowana w procesy zapalne i dojrzewanie limfocytów B
<i>KIF11</i>	Kinesin family member 11	pozycjonowanie chromosomów, separacja centrosomów i tworzenie wrzeciona podczas podziałów mitotycznych komórki
<i>LY96</i>	Lymphocyte antigen 96	współpracuje z receptorami TLR2 i TLR4 w wrodzonej odpowiedzi immunologicznej
<i>NDP</i>	Norrin Cystine Knot Growth Factor NDP	białko tworzy oligomery połączone mostkami dwusiarczkowymi w macierzy zewnątrzkomórkowej
<i>NFKBIA</i>	Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha	uczestniczy w odpowiedzi zapalnej
<i>NKX2-3</i>	Nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3	czynnik transkrypcyjny potencjalnie zaangażowany w różnicowanie komórek
<i>NR4A1</i>	Nuclear receptor subfamily 4, group A, member 1	jądrowy czynnik transkrypcyjny, translokacja białka z jądra do mitochondriów indukuje apoptozę; reguluje odpowiedź zapalną makrofagów
<i>NR4A2</i>	Nuclear receptor subfamily 4, group A, member 2	działa jako czynnik transkrypcyjny
<i>NR4A3</i>	Nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3	działa jako czynnik transkrypcyjny
<i>PTGS2</i>	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2	odpowiedzialny za biosyntezę prostanoidów bierze udział w zapaleniu i mitogenezie
<i>RGS1</i>	Regulator of G-protein signaling 1	uczestniczy w transdukcji sygnału, osłabia aktywność sygnalizacyjną białek G
<i>SCARB1</i>	Scavenger Receptor Class B, Member 1	białko pośredniczy w przenoszeniu cholesterolu do i z frakcji HDL
<i>SLC2A14</i>	Solute Carrier Family 2-Member 14	białko błonowe odpowiada za transport glukozy i fruktozy
<i>SLC30A1</i>	Solute Carrier Family 30-Member 1	przypuszczalnie inhibitor kanału chlorkowego i aktywator transbłonowego transportera jonów cynku

Symbol genu	Nazwa genu	Funkcja genu
<i>SNAIL2</i>	Snail Family Transcriptional Repressor 2	represor transkrypcyjny, który moduluje zarówno transkrypcję zależną od aktywatora, jak i transkrypcję podstawową
<i>SYNPO2</i>	Synaptopodin 2	regulator włókien aktynowych, ma zdolność wiązania i łączenia włókien aktynowych
<i>TNFAIP2</i>	Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 2	prawdopodobnie odgrywa rolę mediatora zapalnego
<i>TNFSF10</i>	Tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 10	białko sygnałowe, aktywuje ścieżki MAPK8/JNK, kaspazy 8 i kaspazy 3, indukuje apoptozę
<i>UGT1A1</i>	UDP Glucuronosyltransferase 1Family	białko zaangażowane w II fazę biotransformacji, ułatwia detoksykację

Źródło: opracowanie własne na podstawie [66].

Podsumowanie

Pomimo licznych badań nie wskazano jednoznacznie wiodącego czynnika zwiększającego ryzyko wystąpienia obniżenia narządów miednicy mniejszej. Istnieją pewne ograniczenia dotyczące badań nad rolą zmian molekularnych i biochemicznych w patogenezie zaburzenia statyki narządów miednicy mniejszej. Dotychczas prowadzone badania obejmowały heterogenne, małe populacje, czyli nie do końca reprezentatywne, co utrudnia przełożenie wyników na całą populację. Dlatego obecnie najistotniejsze wydaje się przeprowadzenie badań obejmujących sekwencjonowanie całego genomu w dużej próbie kobiet chorujących na POP, a także zdrowych ochotniczek. Identyfikacja wariantów genetycznych umożliwiłaby klasyfikację kobiet do grupy wysokiego ryzyka i podjęcie działań zapobiegawczych, takich jak fizjoterapia, unikanie forsownego wysiłku, a nawet planowe cięcie cesarskie zamiast porodu siłami natury.

Źródło finansowania

Praca powstała w wyniku realizacji projektu badawczego o nr 2018/31/B/NZ5/01055 finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki.

Bibliografia

1. Surkont G, Właźlak E, Suzin J. *Operacyjne leczenie zaburzeń statyki narządu płciowego u kobiet – gdzie jesteśmy, dokąd zmierzamy*. Przegląd Uroinekologiczny. 2006; 4(38): 35–40.

2. Samuelsson EC, Victor FTA, Tibblin G, Svärdsudd KF. *Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors.* Am J Obstet Gynecol. 1999; 180(2 Pt 1): 299–305.
3. Bump RC, Norton PA. *Epidemiology and natural history of pelvic floor dysfunction.* Obstet Gynecol Clin North Am. 1998; 25(4): 723–746.
4. Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. *Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence.* Obstet Gynecol. 1997; 89(4): 501–506.
5. Smith FJ, Holman CDJ, Moorin RE, Tsokos N. *Lifetime risk of undergoing surgery for pelvic organ prolapse.* Obstet Gynecol. 2010; 116(5): 1096–1100.
6. Brown JS, Waetjen LE, Subak LL, Thom DH, Van den Eeden S, Vittinghoff E. *Pelvic organ prolapse surgery in the United States, 1997.* Am J Obstet Gynecol. 2002; 186(4): 712–716.
7. Rortveit G, Brown JS, Thom DH, Van Den Eeden S, Creasman JM, Subak LL. *Symptomatic pelvic organ prolapse: prevalence and risk factors in a population-based, racially diverse cohort.* Obstet Gynecol. 2007; 109(6): 1396–1403.
8. Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. *Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence.* Obstet Gynecol. 1997; 89(4): 501–506.
9. Altman D, Falconer C, Cnattingius S, Granath F. *Pelvic organ prolapse surgery following hysterectomy on benign indications.* Am J Obstet Gynecol. 2008; 198(5): 572.e1–572.e6.
10. Patel DA, Xu X, Thomason AD, Ransom SB, Ivy JS, DeLancey JOL. *Childbirth and pelvic floor dysfunction: an epidemiologic approach to the assessment of prevention opportunities at delivery.* Am J Obstet Gynecol. 2006; 195(1): 23–28.
11. Bortolini MAT, Drutz HP, Lovatsis D, Alarab M. *Vaginal delivery and pelvic floor dysfunction: current evidence and implications for future research.* Int Urogynecol J. 2010; 21(8): 1025–1030.
12. Rizk DEE. *Minimizing the risk of childbirth-induced pelvic floor dysfunctions in the developing world: “preventive” urogynecology.* Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2009; 20(6): 615–617.
13. Jackson SR, Avery NC, Tarlton JF, Eckford SD, Abrams P, Bailey AJ. *Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse.* Lancet. 1996; 347(9016): 1658–1661.
14. Moalli PA, Shand SH, Zyczynski HM, Gordy SC, Meyn LA. *Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapse.* Obstet Gynecol. 2005; 106(5 Pt 1): 953–963.
15. Takano CC, Girão MJBC, Sartori MGF, Castro RA, Arruda RM, Simões MJ, Baracat EC, Rodrigues de Lima G. *Analysis of collagen in parametrium and vaginal apex of women with and without uterine prolapse.* Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2002; 13(6): 342–345.
16. Klutke J, Ji Q, Campeau J, Starcher B, Felix JC, Stanczyk FZ, Klutke C. *Decreased endopelvic fascia elastin content in uterine prolapse.* Acta Obstet Gynecol Scand. 2008; 87(1): 111–115.
17. Bortolini MAT, Rizk DEE. *Genetics of pelvic organ prolapse: crossing the bridge between bench and bedside in urogynecologic research.* Int Urogynecol J. 2011; 22(10): 1211–1219, <https://doi.org/10.1007/s00192-011-1502-4>.

18. Liu X, Zhao Y, Pawlyk B, Damaser M, Li T. *Failure of elastic fiber homeostasis leads to pelvic floor disorders*. Am J Pathol. 2006; 168(2): 519–528.
19. Liu G, Daneshgari F, Li M, Lin D, Lee U, Li T, Damaser MS. *Bladder and urethral function in pelvic organ prolapsed lysyl oxidase like-1 knockout mice*. BJU Int. 2007; 100(2): 414–418.
20. Alperin M, Debes K, Abramowitch S, Meyn L, Moalli PA. *LOXLI deficiency negatively impacts the biomechanical properties of the mouse vagina and supportive tissues*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008; 19(7): 977–986.
21. Nakamura T, Lozano PR, Ikeda Y, Iwanaga Y, Hinek A, Minamisawa S, Cheng C-F, Kobuke K, Dalton N, Takada Y, Tashiro K, Ross J Jr, Honjo T, Chien KR. *Fibulin-5/DANCE is essential for elastogenesis in vivo*. Nature. 2002; 415(6868): 171–175.
22. Drewes PG, Yanagisawa H, Starcher B, Hornstra I, Csiszar K, Marinis SI, Keller P, Word RA. *Pelvic organ prolapse in fibulin-5 knockout mice: pregnancy-induced changes in elastic fiber homeostasis in mouse vagina*. Am J Pathol. 2007; 170(2): 578–589.
23. Alarab M, Bortolini MAT, Drutz H, Lye S, Shynlova O. *LOX family enzymes expression in vaginal tissue of premenopausal women with severe pelvic organ prolapse*. Int Urogynecol J. 2010; 21(11): 1397–1404.
24. Trackman PC. *Diverse biological functions of extracellular collagen processing enzymes*. J Cell Biochem. 2005; 96(5): 927–937.
25. Ge G, Greenspan DS. *Developmental roles of the BMP1/TLD metalloproteinases*. Birth Defects Research (Part C). 2006; 78(1): 47–68.
26. Bortolini MAT, Shynlova O, Drutz HP, Girão MJBC, Castro RA, Lye S, Alarab M. *Expression of bone morphogenetic protein-1 in vaginal tissue of women with severe pelvic organ prolapse*. Am J Obstet Gynecol. 2011; 204(6): 544.e1–544.e8.
27. Shapiro SD. *Matrix metalloproteinase degradation of extracellular matrix: biological consequences*. Curr Opin Cell Biol. 1998; 10(5): 602–608.
28. Gomez DE, Alonso DF, Yoshiji H, Thorgeirsson UP. *Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions*. Eur J Cell Biol. 1997; 74(2): 111–122.
29. Chen B, Wen Y, Wang H, Polan ML. *Differences in estrogen modulation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-1 expression in cultured fibroblasts from continent and incontinent women*. Am J Obstet Gynecol. 2003; 189(1): 59–65.
30. Strinic T, Vulic M, Tomic S, Capkun V, Stipic I, Alujevic I. *Matrix metalloproteinases-1, -2 expression in uterosacral ligaments from women with pelvic organ prolapse*. Maturitas. 2009; 64(2): 132–135.
31. Gabriel B, Watermann D, Hancke K, Gitsch G, Werner M, Tempfer C, zur Hausen A. *Increased expression of matrix metalloproteinase 2 in uterosacral ligaments is associated with pelvic organ prolapse*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2006; 17(5): 478–482.
32. Alarab M, Kufaishi H, Lye S, Drutz H, Shynlova O. *Expression of extracellular matrix-remodeling proteins is altered in vaginal tissue of premenopausal women with severe pelvic organ prolapse*. Reprod Sci. 2014; 21(6): 704–715.
33. Kelly E, Greene CM, Carroll TP, McElvaney NG, O’Neill SJ. *Alpha-1 antitrypsin deficiency*. Respir Med. 2010; 104(6): 763–772.

34. Kawabata K, Hagio T, Matsuoka S. *The role of neutrophil elastase in acute lung injury*. Eur J Pharmacol. 2002; 451(1): 1–10.
35. Chen BH, Wen Y, Li H, Polan ML. *Collagen metabolism and turnover in women with stress urinary incontinence and pelvic prolapse*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2002; 13(2): 80–87.
36. Chen B, Wen Y, Polan ML. *Elastolytic activity in women with stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse*. Neurourol Urodyn. 2004; 23(2): 119–126.
37. Jack GS, Nikolova G, Vilain E, Raz S, Rodriguez LV. *Familial transmission of genitovaginal prolapse*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2006; 17(5): 498–501.
38. Skorupski P, Jankiewicz K, Miotła P, Marczak M, Kulik-Rechberger B, Rechberger T. *The polymorphisms of the MMP-1 and the MMP-3 genes and the risk of pelvic organ prolapse*. Int Urogynecol J. 2013; 24(6): 1033–1038, <https://doi.org/10.1007/s00192-012-1970-1>.
39. Ferrari M, Rossi G, Biondi M, Vigano P, Dell’utri C, Meschia M. *Type I collagen and matrix metalloproteinase 1, 3 and 9 gene polymorphisms in the predisposition to pelvic organ prolapse*. Arch Gynecol Obstet. 2012; 285(6): 1581–1586, <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2199-9>.
40. Nikolova G, Lee H, Berkovitz S, Nelson S, Sinsheimer J, Vilain E, Rodríguez LV. *Sequence variant in the laminin gamma1 (LAMC1) gene associated with familial pelvic organ prolapse*. Hum Genet. 2007; 120(6): 847–856.
41. Buchsbaum GM, Duecy EE, Kerr LA, Huang L-S, Perevich MA, Guzik DS. *Pelvic organ prolapse in nulliparous women and their parous sisters*. Obstet Gynecol. 2006; 108(6): 1388–1393.
42. Altman D, Forsman M, Falconer C, Lichtenstein P. *Genetic influence on stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse*. Eur Urol. 2008; 54(4): 918–923.
43. Jack GS, Nikolova G, Vilain E, Raz S, Rodríguez LV. *Familial transmission of genitovaginal prolapse*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2006; 17(5): 498–501.
44. Chiaffarino F, Chatenoud L, Dindelli M, Meschia M, Buonaguidi A, Amicarelli F, Surace M, Bertola E, Di Cintio E, Parazzini F. *Reproductive factors, family history, occupation and risk of urogenital prolapse*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1999; 82(1): 63–67.
45. Brookes AJ. *The essence of SNPs*. Gene. 1999; 234(2): 177–186.
46. Shastri B. *SNP alleles in human disease and evolution*. J Hum Genet 2002; 47(11), 561–566
47. Allen-Brady K, Chua JWF, Cuffolo R, Koch M, Sorrentino F, Cartwright R. *Systematic review and meta-analysis of genetic association studies of pelvic organ prolapse*. Int Urogynecol J. 2022; 33(1): 67–82, <https://doi.org/10.1007/s00192-021-04782-2>.
48. Jeon MJ, Chung SM, Choi JR, Jung HJ, Kim SK, Bai SW. *The relationship between COL3A1 exon 31 polymorphism and pelvic organ prolapse*. J Urol. 2009; 181(3): 1213–1216.
49. Martins K, Fonseca A, Castro R, Girão M, Bella Z, Silva I, Sartori M. *Collagen type 3 alpha 1 polymorphism as a risk factor for genital prolapse*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2010; 21(Suppl 1): S380–S382.
50. Ward RM, Velez Edwards DR, Edwards T, Giri A, Jerome RN, Wu JM. *Genetic epidemiology of pelvic organ prolapse: a systematic review*. Am J Obstet Gynecol. 2014; 211(4): 326–335, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.04.006>.

51. Chen H-Y, Lin W-Y, Chen Y-H, Chen W-C, Tsai F-J, Tsai C-H. *Matrix metalloproteinase-9 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse in Taiwanese women*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010; 149(2): 222–224.
52. Deng Z-M, Dai F-F, Yuan M-Q, Yang D-Y, Zheng Y-J, Cheng Y-X. *Advances in molecular mechanisms of pelvic organ prolapse (Review)*. Exp Ther Med. 2021; 22(3): 1009.
53. Bortolini MAT, Rizk DEE. *Genetics of pelvic organ prolapse: crossing the bridge between bench and bedside in urogynecologic research*. Int Urogynecol J. 2011; 22(10): 1211–1219, <https://doi.org/10.1007/s00192-011-1502-4>.
54. Niu K, Chen X, Lu Y. *COL3A1 rs1800255 polymorphism is associated with pelvic organ prolapse susceptibility in Caucasian individuals: Evidence from a meta-analysis*. PLoS ONE. 2021; 16(4): e0250943.
55. Giri A, Wu JM, Ward RM, Hartmann KE, Park AJ, North KE, Graff M, Wallace RB, Barih G, Qi L, O'Sullivan MJ, Reiner AP, Edwards TL, Velez Edwards DR. *Genetic Determinants of Pelvic Organ Prolapse among African American and Hispanic Women in the Women's Health Initiative*. PLoS ONE. 2015; 10(11): e0141647, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141647>.
56. Li L, Ma Y, Yang H, Sun Z, Chen J, Zhu L. *The polymorphisms of extracellular matrix-remodeling genes are associated with pelvic organ prolapse*. Int Urogynecol J. 2022; 33(2): 267–274, <https://doi.org/10.1007/s00192-021-04917-5>.
57. Putra IGM, Megadhana IW, Mahayasa PD, Jaya MS, Surya IGNHW, Darmawan NK. *Type B Progesterone Receptor Polymorphism Increases the Risk of Pelvic Organ Prolapse in Balinese Women*. European Journal of Medical and Health Sciences. 2022; 4(4): 1–5, <https://doi.org/10.24018/ejmed.2022.4.4.1383>.
58. Visco AG, Yuan L. *Differential gene expression in pubococcygeus muscle from patients with pelvic organ prolapse*. Am J Obstet Gynecol. 2003; 189(1): 102–112, <https://doi.org/10.1067/mob.2003.372>.
59. Ewies AAA, Elshafie M, Li J, Stanley A, Thompson J, Styles J, White I, Al-Azzawi F. *Changes in transcription profile and cytoskeleton morphology in pelvic ligament fibroblasts in response to stretch: the effects of estradiol and levormeloxifene*. Mol Hum Reprod. 2008; 14(2): 127–135, <https://doi.org/10.1093/molehr/gam090>.
60. Brizzolara SS, Killeen J, Urschitz J. *Gene expression profile in pelvic organ prolapse*. Mol Hum Reprod. 2009; 15(1): 59–67, <https://doi.org/10.1093/molehr/gan074>.
61. Ak H, Zeybek B, Atay S, Askar N, Akdemir A, Aydin HH. *Microarray gene expression analysis of uterosacral ligaments in uterine prolapse*. Clin Biochem. 2016; 49(16–17): 1238–1242, <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.08.004>.
62. Xie R, Xu Y, Fan S, Song Y. *Identification of Differentially Expressed Genes in Pelvic Organ Prolapse by RNA-Seq*. Med Sci Monit. 2016; 22: 4218–4225, <https://doi.org/10.12659/msm.900224>.
63. Jaenisch R, Bird A. *Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals*. Nat Genet. 2003; 33 Suppl: 245–254.
64. Leung AKL, Sharp PA. *MicroRNA functions in stress responses*. Mol Cell. 2010; 40(2): 205–215.
65. Holliday R. *Epigenetics: a historical overview*. Epigenetics. 2006; 1(2): 76–80.
66. GeneCards – the human gene database; <https://www.genecards.org> [dostęp: 15.01.2024].

The role of genetics in the etiology of pelvic organ prolapse

Abstract

Pelvic organ prolapse is a serious gynaecological problem that affects many women at any age. Due to its complex, multifactorial etiology and the overlap of genetic and environmental factors, research on molecular and biochemical changes is challenging. The most important issue is the identification of women predisposed to organ prolapse so that preventive measures can be taken earlier to reduce the risk of prolapse. This article presents the results of research on the genetic component of pelvic organ prolapse.

Key words: collagen, gene expression, elastin, SNP polymorphism, pelvic organ prolapse