View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Via Medica Journals

Polimorfizm genów kodujących MMP-1 oraz MMP-3 a ryzyko wystąpienia wysiłkowego nietrzymania moczu i zaburzeń statyki dna miednicy mniejszej

MMP-1 and MMp-3 gene encoding polymorphism and the risk of the development of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence

Skorupski Paweł, Miotła Paweł, Jankiewicz Katarzyna, Rechberger Tomasz

II Klinika Ginekologii Operacyjnej UM w Lublinie

Streszczenie

Cel pracy: *Celem pracy była ocena związku między polimorfizmem w pozycji -1607/1608 promotora genu kodującego metaloproteinazę typu 1 (MMP-1) oraz polimorfizmem w pozycji -1612/1617 promotora genu dla stromielizyny typu 1 (MMP-3) a ryzykiem wystąpienia obniżenia narządów dna miednicy mniejszej (ZSNDM) oraz wysiłkowego nietrzymania moczu (WNM).*

Materiał i metody: *Do analizy włączono 347 pacjentki. Grupę badaną stanowiły pacjentki z obniżeniem pochwy/macicy w stopniu ocenianym w skali POP-Q jako 2, 3, 4. Grupę kontrolną stanowiły pacjentki z prawidłową statyką pochwy/macicy (POP-Q 0, 1) i bez nietrzymania moczu. W części badania dotyczącej WNM porównywano: grupę badaną – pacjentki zgłaszające objawy WNM oraz grupę kontrolną: pacjentki bez nietrzymania moczu i z prawidłową statyką pochwy/macicy. Po wyizolowaniu z próbek krwi DNA leukocytarnego, metodą RFLP dokonano identyfikacji polimorfizmów.*

Wyniki: *Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości występowania wariantów polimorficznych w pozycji -1607/1608 genu dla MMP-1. W przypadku polimorfizmów w pozycji -1612/1617 także nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.*

Częstość występowania alleli G lub GG (MMP-1) oraz 5A lub 6A (MMP-3) w badanych miejscach polimorficznych nie różniła się w sposób istotny statystycznie. Powyższe wyniki analizy statystycznej dotyczyły związku między wariantami polimorficznymi a wystąpieniem zarówno WNM jak i ZSNDM.

Wnioski: *Polimorfizmy typu G/GG promotora genu kodującego MMP-1 oraz typu 5A/6A promotora genu kodującego MMP-3 nie wykazują związku z ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnego ZSNDM i WNM.*

Słowa kluczowe: **wysiłkowe nietrzymanie moczu / obniżenie narządów dna miednicy mniejszej / polimorfizm / MMP-1 / MMP-3 /**

Adres do korespondencji:
Paweł Skorupski
II Klinika Ginekologii Operacyjnej
20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8
tel. 81 7244686, faks 81 7244849,
e-mail: pawskor@tlen.pl

Otrzymano: **15.05.2010**
Zaakceptowano do druku: **25.07.2010**

Abstract

Objectives: *The estimation of the association between the polymorphism at position -1607/1608 of the gene promoter encoding matrix metalloproteinase type 1 (MMP-1) and the polymorphism at position -1612/1617 of the gene promoter encoding stromelysin type 1 (MMP-3) and the risk of the occurrence of pelvic organ prolapse (POP) and stress urinary incontinence (SUI).*

Material and methods: *347 women were included into the analysis. POP study: the study group consisted of patients with clinically significant POP (POP-Q scale: 2, 3, 4). Women with normal pelvic floor statics (POP-Q scale: 0, 1) and not reporting symptoms of urinary incontinence were included into the control group. SUI study: the study group – patients with symptoms of stress urinary incontinence, the control group – continent women with normal pelvic floor statics (POP-Q scale: 0, 1). Samples of DNA were isolated from whole blood. The type of polymorphism was detected by RFLP method.*

Results: *Both, in the POP and the SUI study, we have observed no statistically significant differences in the occurrences of MMP-1 and MMP-3 promoter polymorphisms between the study and the control groups. Also, the presence of the alleles G/GG (MMP-1) or 5A/6A (MMP-3) did not modify the risk of the POP and SUI development.*

Conclusions: *Polymorphism type G/GG of gene promoter encoding MMP-1 and polymorphism type 5A/6A of the gene promoter encoding MMP-3 are not associated with the risk of the development of POP and SUI.*

Key words: **stress urinary incontinence** / **pelvic organ prolapse** / **polymorphism** / / **MMP-1** / **MMP-3** /

Wstęp

Dno miednicy mniejszej stanowiące rusztowanie dla dolnego odcinka układu moczowego oraz pochwy i macicy składa się głównie z elementów mięśniowych i łącznotkankowych. Każde poważne uszkodzenie tych struktur powoduje wystąpienie objawów klinicznych pod postacią wysiłkowego nietrzymania moczu (WNM) i/lub zaburzeń statyki pochwy, macicy, pęcherza moczowego i odbytnicy.

Zarówno WNM jak i zaburzenia statyki narządów dna miednicy mniejszej (ZSNDM) są chorobami dotykającymi znaczną część populacji kobiet. Czynniki ryzyka wystąpienia tych chorób w znacznej mierze się pokrywają, co sugeruje wspólne tło etiopatologiczne WNM i ZSNDM. Ocenia się, że wiek, menopauza, przebyte ciąże zakończone porodami siłami natury odpowiadają za wystąpienie tych zaburzeń.

Doniesienia wskazują również na ich występowanie rodzinne, co sugeruje istnienie genetycznych czynników promujących WNM i ZSNDM. Genami mogącymi odgrywać rolę w etiopatogenezie WNM i ZSNDM są geny kodujące białka kolagenowe oraz metaloproteinazy będące enzymami odpowiedzialnymi za degradację i remodelowanie macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM).

Metaloproteinaza typu 1 (kolagenaza typu 1, MMP-1) posiada unikalną wśród enzymów zdolność trawienia potrójnej helisy kolagenu oraz innych składników ECM. Wykazano występowanie zmienności sekwencji nukleotydowej tj. polimorfizmu miejsca –1607/1608 promotora genu kodującego MMP-1. Polimorfizm ten polega na zastąpieniu pojedynczej reszty guaninowej (G) dwoma resztami gunaninowymi (GG), czego efektem jest występowanie w populacji trzech genotypów: heterozygot G/GG i homozygot G/G i GG/GG. Badania Ruttera i wsp. dowiodły, że polimorfizm G/GG ze względu na zlokalizowanie w promotorze genu i tworzenie nowego miejsca wiązania czynnika transkrypcyjnego Ets zwiększa poziom transkrypcji genu [1]. Może to prowadzić do wzrostu aktywności MMP-1 w tkance łącznej i w konsekwencji do nasilenia procesów rozpadu kolagenu włókienkowego.

Podobny efekt biologiczny wywołuje polimorfizm 5A/6A miejsca -1612/1617 promotora genu kodującego stromielizynę typu 1 (MMP-3).

Skutkiem tego polimorfizmu jest występowanie trzech różnych genotypów: heterozygot 5A/6A i homozygot 5A/5A i 6A/6A. Obecność allelu 6A zwiększa powinowactwo wiązania nici DNA z czynnikiem represyjnym ZBP-89 i w konsekwencji obniża ekspresję genu kodującego MMP-3 [2].

Zwiększona aktywność MMP-1 lub MMP-3 może poprzez enzymatyczną degradację składników ECM miednicy mniejszej odgrywać rolę w rozwoju zarówno WNM jak i ZSNDM.

Cel pracy

Celem pracy było sprawdzenie związku między polimorfizmem G/GG miejsca –1607/1608 promotora genu kodującego MMP-1 oraz polimorfizmem 5A/6A miejsca -1612/1617 promotora genu kodującego MMP-3 a ryzykiem wystąpienia WNM i ZSNDM.

Materiał i metodyka

Po uzyskaniu wywiadu ukierunkowanego na identyfikację objawów nietrzymania moczu i obniżenia narządów dna miednicy mniejszej pacjentki były poddane dwuręcznemu badaniu ginekologicznemu oraz badaniu wziernikiem dwułyżkowym. Statykę pochwy i macicy oceniano według skali POP-Q.

Do grupy kontrolnej zakwalifikowano pacjentki bez zaburzeń statyki narządów dna miednicy mniejszej (stopień POP-Q; 0, 1) oraz niezgłaszające subiektywnych objawów nietrzymania moczu. Pacjentki tej grupy były hospitalizowane z powodu nieprawidłowych krwawień z macicy lub mięśniaków macicy. Grupę badaną stanowiły pacjentki zgłaszające wysiłkowe nietrzymanie moczu i istotne klinicznie zaburzenia statyki narządów dna miednicy mniejszej (stopień POP-Q 2, 3, 4).

WNM było definiowane jako epizody niekontrolowanego wyciekania moczu podczas kaszlu, dźwigania lub innych czynności zwiększających ciśnienie śródbrzuszne. Pacjentki z innymi typami nietrzymania moczu niż WNM nie były włączane do badania.

Łącznie do analizy zakwalifikowano 347 pacjentek. Jednak ze względu na to, że jednoznaczny wynik analizy typu polimorfizmu był w niektórych przypadkach niemożliwy ostateczna liczba pacjentek w poszczególnych porównywanych grupach była mniejsza.

© Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

Tabela I. Warunki reakcji PCR dla polimorfizmu miejsca -1607/1608 genu kodującego MMP-1.

Liczba cykli	1		40		1	
	Temp. [ºC]	Czas	Temp. [ºC]	Czas	Temp. [ºC]	Czas
Denaturacja	99	7 min.	94	30 sek.	--	--
Annealing	--	--	52	30 sek.	--	--
Elongacja	--	--	72	45 sek.	72	5 min.

Tabela II. Warunki reakcji PCR dla polimorfizmu miejsca -1612/1617 genu kodującego MMP-3.

Liczba cykli	1		40		1	
	Temp. [ºC]	Czas	Temp. [ºC]	Czas	Temp. [ºC]	Czas
Denaturacja	98	5 min.	94	30 sek.	--	--
Annealing	--	--	58	30 sek.	--	--
Elongacja	--	--	72	30 sek.	72	5 min.

Tabela III. Porównanie częstości występowania wariantów polimorficznych 1G1G, 1G2G, 2G2G promotora genu MMP-1 między grupami kontrolną z prawidłową statyką pochwy (POPQ 0, 1) i z z obniżeniem pochwy (badana) (POPQ 2, 3, 4) oraz między grupą bez nietrzymania moczu (kontrolna) i grupą kobiet z wysiłkowym nietrzymaniem moczu (badana).

POPQ	polimorfizm MMP-1						
	1G1G	%	1G2G	%	2G2G	%	test chi^2 Pearsona
kontrolna (n=132)	45	34,1	54	40,9	33	25	
badana (n=133)	47	35,3	54	40,6	32	24,1	
							χ^2=0,07, p=0,97
WNM	**polimorfizm MMP-1**						
kontrolna (n=111)	34	30,6	49	44,1	28	25,2	
badana (n=155)	58	37,4	60	38,7	37	23,9	
							χ^2=1,37, p=0,5

Informacja o liczebności grup badanych i kontrolnych została podana w tabelach.

Pacjentki grupy kontrolnej i grupy badanej nie różniły się pod względem wieku, rodności i wieku w jakim wystąpiła menopauza. Do badania nie były kwalifikowane pacjentki po przebytych uprzednio operacjach obejmujących dno miednicy mniejszej. Zabiegi nienaruszające ciągłości struktur anatomicznych tej okolicy, np. wyłyżeczkowanie jamy macicy nie stanowiły kryterium wyłączającego z udziału w analizie.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Warunkiem włączenia pacjentki było uzyskanie od niej zgody na udział w badaniu.

Od pacjentek pobierano 5ml krwi żylnej. Następnie za pomocą zestawu Amersham Blood DNA Isolation Kit izolowano DNA leukocytarne. Po elektroforetycznej kontroli jakości i ilości uzyskanego DNA próbki poddawano reakcji łańcuchowej amplifikacji DNA (PCR) z zastosowaniem specyficznych dla badanego polimorfizmu starterów oligonukleotydowych.

Analiza statystyczna została przeprowadzona z zastosowaniem testów χ^2 Pearsona z zastosowaniem pakietu oprogramowania Statistica.

Polimorfizm MMP-1

Do PCR użyto następujących starterów:
5'-TGACTTTTAAAACATAGTCTATGTTCA–3' *(forward)*
5'-TCTTGGATTGATTTGAGATAAGTCATAGC–3' *(reverse)*
[3]. Warunki PCR zostały przedstawione w tabeli I.

Produkt PCR poddano trawieniu enzymem restrykcyjnym *Alu*I (10 U na próbkę o objętości 10µl) w temperaturze 37°C przez ~16 godzin. Produkty trawienia rozdzielano w 3% żelu agarozowym, a uzyskany obraz prążków charakterystyczny dla polimorfizmu typu G/GG rejestrowano za pomocą cyfrowego systemu dokumentacji żeli Gel Logic 100 Imaging System (Kodak). Sposób identyfiakcji typu polimorfizmu przedstawia rycina 1.

Polimorfizm MMP-3

Zastosowano następujące startery:
5'-GGTTCTCCATTCCTTTGATGGGGGGAAAgA–3'
(forward),
5'-CTTCCTGGAATTTCACATCACTGCCACCACT–3'
(reverse) [4].

Warunki PCR zostały przedstawione w tabeli II.

Układ prążków typowy dla danego typu polimorfizmu (5A/6A) uzyskiwano po trawieniu produktu PCR enzymem *Tht111* I (10 U/próbkę, 37ºC, ~16 godzin) i elektroforetycznym rozdzieleniu w 3% żelu agarozowym. (Rycina 2).

Wyniki były archiwizowane za pomocą cyfrowego systemu dokumentacji żeli.

Wyniki

Polimorfizm MMP-1 (G/GG, pozycja -1607/1608)

Porównanie częstości występowania polimorfizmów promotora genu kodującego MMP-1 u pacjentek (grupa badana) z nieprawidłową statyką pochwy i macicy, pacjentek (grupa kontrolna) bez zaburzeń statyki pochwy i macicy oraz pacjentek z WNM (grupa badana) i kobiet bez zaburzeń w utrzymywaniu moczu i z prawidłową statyką narządów dna miednicy mniejszej przedstawia tabela III.

Polimorfizm MMP-3 (5A/6A, pozycja - 1612/1617)

Porównanie częstości występowania polimorfizmów promotora genu kodującego MMP-3 u pacjentek (grupa badana) z nieprawidłową statyką pochwy i macicy, pacjentek (grupa kontrolna) bez zaburzeń statyki pochwy i macicy oraz pacjentek z WNM (grupa badana) i kobiet bez zaburzeń w utrzymywaniu moczu i z prawidłową statyką narządów dna miednicy mniejszej przedstawia tabela IV.

Tabela IV. Porównanie częstości występowania wariantów polimorficznych 5A5A, 5A6A, 6A6A promotora genu MMP-3 między grupami kontrolną z prawidłową statyką pochwy (POPQ 0, 1) i z z obniżeniem pochwy (badana) (POPQ 2, 3, 4) oraz między grupą bez nietrzymania moczu (kontrolna) i grupą kobiet z wysiłkowym nietrzymaniem moczu (badana).

POPQ	polimorfizm MMP-3						
	5A5A	%	5A6A	%	6A6A	%	test chi^2 Pearsona
kontrolna (n=132)	34	25,8	79	59,9	19	14,4	
badana (n=126)	28	22,2	81	64,3	17	13,5	
							χ^2=0,57, p=0,75
WNM	**polimorfizm MMP-3**						
kontrolna (n=109)	28	25,7	65	59,6	16	14,7	
Badana (n=149)	34	22,8	95	63,8	20	13,4	
							χ^2=0,46, p=0,79

Tabela V. Porównanie częstości występowania alleli 1G lub 2 G w miejscu polimorficznym -1607 promora genu dla MMP-1 między grupami kontrolną z prawidłową statyką pochwy (POPQ 0, 1) i z z obniżeniem pochwy (badana) (POPQ 2, 3, 4) oraz między grupą bez nietrzymania moczu (kontrolna) i grupą kobiet z wysiłkowym nietrzymaniem moczu (badana).

POPQ	polimorfizm MMP-1				
	allel 1G	%	allel 2G	%	test chi^2 Pearsona
kontrolna	144	54,3	121	45,7	
badana	149	55,8	118	44,2	
					χ^2=0,1, p=0,73
WNM	**polimorfizm MMP-1**				
kontrolna	116	52,5	105	47,5	
badana	177	56,9	134	43,1	
					χ^2=1,022, p=0,31

W dalszej części analizy sprawdzono, czy występowanie pojedynczego allelu w miejscach polimorficznych ma wpływ na częstość występowania ZSNDM i WNM

Tabela VI. Porównanie częstości występowania alleli 5A lub 6A w miejscu polimorficznym -1612/1617 promotora genu MMP-3 między grupami kontrolną z prawidłową statyką pochwy (POPQ 0, 1) i z z obniżeniem pochwy (badana) (POPQ 2, 3, 4) oraz między grupą bez nietrzymania moczu (kontrolna) i grupą kobiet z wysiłkowym nietrzymaniem moczu (badana).

POPQ	polimorfizm MMP-3				
	allel 5A	%	allel 6A	%	test chi^2 Pearsona
kontrolna	146	55,5	117	44,5	
badana	138	54,6	115	45,5	
					χ^2=0,05, p=0,82
WNM	**polimorfizm MMP-3**				
kontrolna	120	55,3	97	44,7	
badana	164	54,9	135	45,1	
					χ^2=0,01, p=0,91

Polimorfizm MMP-1 (allel G lub GG, miejsce polimorficzne - 1607/1608)

Porównanie częstości występowania alleli G lub GG w promotorze genu kodującego MMP-1 u pacjentek z zaburzeniami statyki (grupa badana) i pacjentek bez istotnych zaburzeń statyki pochwy (grupa kontrolna) oraz u pacjentek z WNM i z prawidłową kontrolą nad mikcją i bez defektów statyki przedstawia tabela V.

Polimorfizm MMP-3 (5A lub 6A, miejsce polimorficzne -1612/1617)

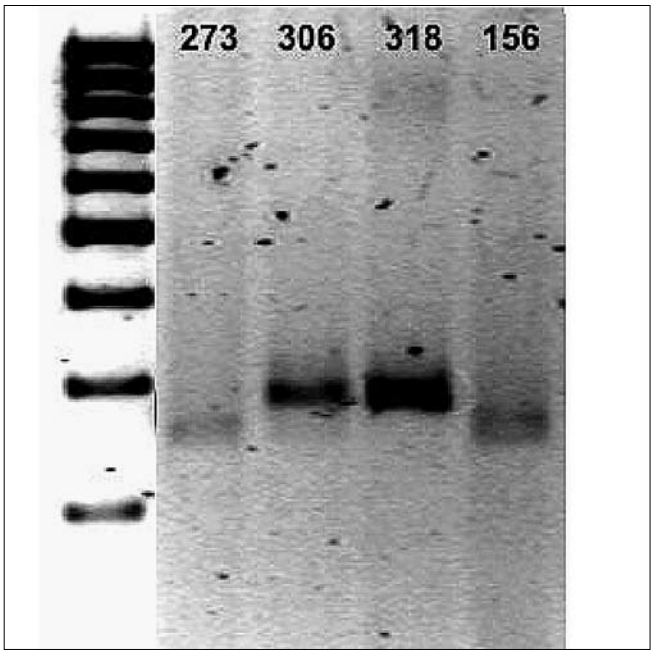
Porównanie częstości występowania alleli 5A i 6A w promotorze genu kodującego MMP-3 u pacjentek z zaburzeniami statyki (grupa badana) i pacjentek bez istotnych zaburzeń statyki pochwy (grupa kontrolna) oraz u pacjentek z WNM i z prawidłową kontrolą nad mikcją i bez i defektów statyki przedstawia tabela VI.

Polimorfizm promotora genu kodującego MMP-1 polegający na występowaniu pojedynczej reszty guaninowej (G) lub dwóch reszty guaninowych (GG) nie wpływa na częstość występowania WNM i ZSNDM.

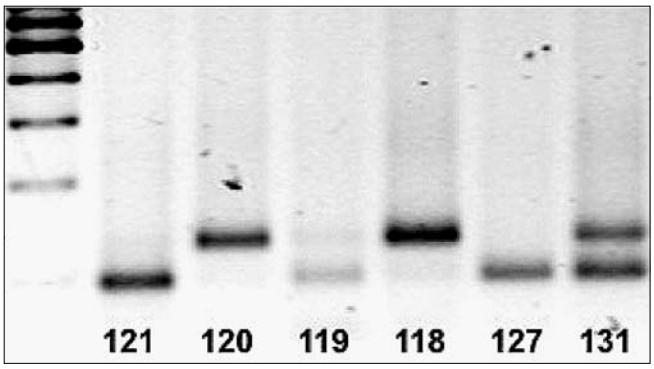
Zbliżony wynik uzyskano również w przypadku polimorfizmu promotora genu kodującego MMP-3. Niezależnie od występowania w miejscu polimorficznym 5 lub 6 reszt alaninowych częstość występowania WNM i ZSNDM nie różni się między porównywanymi grupami w sposób istotny statystycznie.

Również analiza częstości występowania alleli G lub GG i 5A lub 6A w badanych miejscach polimorficznych genów MMP-1 i MMP-3 nie wykazała istnienia statystycznie istotnych różnic w częstości występowania WNM i ZSNDM między grupą kontrolą i badaną.

© Polskie Towarzystwo Ginekologiczne



Rycina 1. Przykładowy sposób identyfikacji typu polimorfizmu w pozycji -1607/1608 promotora genu dla MMP-1. Linia; 273 – G/G, 306 – G/GG, 318 – GG/GG, 156 – G/G.



Rycina 2. Przykładowy sposób identyfikacji typu polimorfizmu w pozycji -1612/1617 promotora genu dla MMP-3. Linia; 121 – 5A/5A, 120 – 6A/6A, 119 – 5A/5A, 118 – 6A/6A, 127 – 5A/5A, 131 – 5A/6A.

Dyskusja

Powszechne występowanie wysiłkowego nietrzymania moczu oraz zaburzeń statyki narządów dna miednicy mniejszej sprawia, że można je traktować jako choroby społeczne.

W badaniu WHI nieprawidłowe położenie pochwy i macicy wykazano u 41% kobiet w wieku 50-79 lat [5]. Jest to więc problem znacznej części populacji kobiet w wieku około i pomenopauzalnym, jednak nie ogranicza się do niej i dotyka również kobiet będących na początku okresu rozrodczego. Dietz i wsp. wykazali istnienie zmiennej osobniczo ruchomości szyjki macicy u nieródek w wieku od 18 do 24 lat [6].

W związku z niewystępowaniem typowych czynników ryzyka ZSNDM uznano, że u kobiet ze zwiększoną ruchomością szyi pęcherza moczowego, szyjki macicy i bańki odbytnicy mogą występować genetyczne czynniki niekorzystnie wpływające na właściwości podporowe tkanki łącznej miednicy mniejszej.

Potwierdzenie genetycznego tła ZSNDM przynoszą wyniki badań ukazujące ich zmienną częstość występowania w genetycznie różnych grupach etnicznych [7]. Jednak szczególnie interesująco przedstawiają się wyniki analizy przeprowadzonej w parach bliźniąt monozygotycznych i dwuzygotycznych, gdzie obok wpływów środowiskowych udowodniono istnienie czynników genetycznych predysponujących do ZSNDM i WNM [8].

Czynnikiem podlegającym dziedziczeniu i odpowiedzialnym za wystąpienie ZSNDM mogą być zmienności polimorficzne genów regulujących metabolizm tkanki łącznej – podstawowego rusztowania dla narządów miednicy mniejszej. Wykazano, że u kobiet z ZSNDM zawartość w tkance łącznej kolagenu typu I jest statystycznie istotnie niższa w porównaniu do zdrowej części populacji, przy porównywalnej zawartości elastyny, krzyżowych wiązań pirydynolinowych i niezmienionym stosunku zawartości kolagenu typu I do kolagenu typu III [9]. Zmniejszenie zawartości kolagenu jest efektem zwiększonej kolagenolizy w tkance łącznej.

MMP-1 jest głównym enzymem ludzkiej tkanki łącznej posiadającym zdolność degradacji kolagenu włókienkowego. Z kolei, MMP-3 degraduje kolageny typu II, IV oraz proteoglikany, lamininę, fibronektynę [10, 11]. Istotna jest również zdolność tego enzymu do przekształcania nieczynnych prokolagenaz, w tym proMMP-1 w aktywne formy enzymów.

Jednym z czynników wpływających na transkrypcję genów są niewielkie zmienności ich sekwencji nukleotydowej – polimorfizmy. Wykazano, że polimorfizm typu TT w miejscu -1240 w genie kodującym łańcuch α-1 kolagenu typu I jest związany ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na WNM [12].

Badania na małej grupie pacjentek wykazały, że polimorfizm typu G/GG w pozycji - 1607/1608 genu MMP-1 może wpływać na ryzyko wystąpienia ZSNDM i WNM [13]. Jednak badania własne przeprowadzone na grupie pacjentek o liczebności zapewniającej odpowiednią moc statystyczną analizy nie potwierdziły występowania takiej zależności. Podobny wynik uzyskano w przypadku polimorfizmu genu kodującego MMP-3, gdzie niezależnie od liczby reszt adenylowych w pozycji -1612/1617 różnice w ryzyku wystąpienia ZSNDM i WNM nie były statystycznie istotne.

Wyniki badania pozwalają wnioskować, że polimorfizmy G/GG genu kodującego MMP-1 i 5A/6A genu kodującego MMP-3 nie odgrywają roli w etiopatogenezie ZSNDM i WNM. Z pewnością aktywność tkankowa MMP-1 i MMP-3 podlega licznym genetycznym i pozagenetycznym regulacjom. Wiadomo bowiem, że fizjologiczna aktywność MMP jest niska i wzrasta tylko podczas remodelowania tkanek, zaś w warunkach patologicznych jest stale wysoka w większości tkanek nowotworów złośliwych. Genotyp GG/GG wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka płuc i okrężnicy [14, 15]. Istotne stało się wykazanie dodatniej korelacji między obecnością genotypu GG/GG a rozwojem zwłóknienia płuc, co dowodzi wpływu tego polimorfizmu na metabolizm tkanki łącznej [16].

Brak związku między polimorfizmem 5A/6A a ryzykiem wystąpienia WNM i ZSNDM nie pozwala na jednoznaczne wykluczenie wpływu tej zmienności genetycznej na aktywność MMP-3. Przeciwnie, wpływ na metabolizm tkanki łącznej jest istotny, bowiem obecność allelu 6A skutkuje, poprzez obniżenie ekspresji MMP-3, zmniejszeniem ryzyka wystąpienia raka płuca, jamy ustnej i gruczołu sutkowego [17, 18, 19].

Oczywiście na poziom transkrypcji genów mają wpływ nie tylko badane zmienności polimorficzne, a przede wszystkim wiązanie czynników transkrypcyjnych do określonych sekwencji DNA w obrębie promotora genu. Badanie obejmowało jedynie pojedyncze elementy istotne z punktu widzenia regulacji transkrypcji genów MMP-1 i MMP-3. Poza tym, aktywność MMP-1 i MMP-3 jest regulowana przez tkankowe inhibitory metaloproteinaz (TIMPs). U pacjentek nie przeprowadzono analizy ekspresji TIMPs oraz nie zbadano tkankowej zawartości tych białek.

Wykazanie roli zaburzeń metabolizmu tenascyny w patogenezie zaburzeń statyki narządu rodnego sugeruje, że efekt biologiczny może występować w przypadkach współistnienia kilku polimorfizmów w kolagenowych i niekolagenowych białkach tkanki łącznej [20].

Wnioski

Polimorfizmy typu G/GG promotora genu kodującego MMP-1 oraz typu 5A/6A promotora genu kodującego MMP-3 nie wykazują związku z ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnego ZSNDM i WNM.

Praca finansowana z programu badawczego KBN nr N 407 093 32/3453.

Piśmiennictwo

1. Rutter J, Mitchell T, Buttice G, [et al.]. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription. *Cancer Res.* 1998, 58, 5321–5325.
2. Zhu C, Odeberg J, Hamsten A, [et al.]. Allele-specific MMP-3 transcription under in vivo conditions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006, 348, 1150–1156.
3. Zhu Y, Spitz M, Lei L, [et al.]. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter enhances lung cancer susceptibility. *Cancer Res.* 2001, 61, 7825-7829.
4. Fang S, Jin X, Wang R, [et al.]. Polymorphisms in the MMP1 and MMP3 promoter and non-small cell lung carcinoma in North China. *Carcinogenesis.* 2005, 26, 481-486.
5. Hendrix S, Clark A, Nygaard I, [et al.]. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2002, 186,1160–1166.
6. Dietz H, Hansell N, Grace M, [et al.]. Bladder neck mobility is a heritable trait. *BJOG.* 2005, 112, 334-339.
7. Scherf C, Morison L, Fiander A, [et al.]. Epidemiology of pelvic organ prolapse in rural Gambia, West Africa. *BJOG.* 2002, 109, 431–436.
8. Altman D, Forsman M, Falconer C, [et al.]. Genetic influence on stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Eur Urol.* 2008, 54, 918-922.
9. Jackson S, Avery N, Tarlton J, [et al.]. Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *Lancet.* 1996, 347,1658-1661.
10. Barksby H, Milner J, Patterson A, [et al.]. Matrix metalloproteinase 10 promotion of collagenolysis via procollagenase activation: implications for cartilage degradation in arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006, 54, 3244–3253.
11. Woessner Jr J. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J.* 1991, 5, 2145–2154.
12. Skorupski P, Król J, Starega J, [et al.]. An alpha-1 chain of type I collagen Sp1-binding site polymorphism in women suffering from stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 194, 346-350.
13. Vishwajit S, Rohozinski J, Andersson K, [ety al.]. Association of MMP-1 promoter variant with stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women. *Urol J.* 2009, 181, 481.
14. Zhu Y, Spitz M, Lei L, [et al.]. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter enhances lung cancer susceptibility. *Cancer Res.* 2001, 61, 7825–7829.
15. Woo M, Park K, Nam J, [et al.]. Clinical implications of matrix metalloproteinase -1, -3, -7, -9, -12, and plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007, 22, 1064–1070.
16. Checa M, Ruiz V, Montano M, [et al.]. MMP-1 polymorphisms and the risk of idiopathic pulmonary fibrosis. Hum Genet. 2008, 124, 465–472.
17. Fang S, Jin X, Wang R, [et al.]. Polymorphisms in the MMP1 and MMP3 promoter and non-small cell lung carcinoma in North China. *Carcinogenesis.* 2005, 26, 481–486.
18. Ghilardi G, Biondi M, Caputo M, [et al.]. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-3 promoter enhances breast cancer susceptibility. *Clin Cancer Res.* 2002, 8, 3820–3823.
19. Vairaktaris E, Yapijakis C, Vasiliou S, [et al.]. Association of −1171 promoter polymorphism of matrix metalloproteinase-3 with increased risk for oral cancer. *Anticancer Res.* 2007, 27, 4095–4100.
20. Goepel C. Differential elastin and tenascin immunolabeling in the uterosacral ligaments in postmenopausal women with and without pelvic organ prolapse. *Acta Histochem.* 2008, 110, 204-209.

© Polskie Towarzystwo Ginekologiczne