

Zaburzenia statyki narządów dna miednicy mniejszej u kobiet (POP - *pelvic organ prolapse*) mają wieloczynnikową etiologię i definiowane są jako obniżenie pochwy i/lub macicy. Zaburzenia te mają negatywny wpływ na funkcjonowanie i jakość życia kobiet. Częstość przypadków POP u kobiet rośnie wraz z wiekiem, dochodzi do 10% u kobiet wieku 20-39 lat, do 30% u kobiet między 40 a 59 rokiem życia, do 40% u kobiet w przedziale wieku 60-79 i aż do 50% u kobiet w wieku 80 lat i więcej. Ryzyko wystąpienia POP zależy od rasy, u kobiet rasy kaukaskiej istnieje wyższe ryzyko ponieważ mają one dłuższe kości miednicy i wrota dźwigacza (*levator hiatus*) niż kobiety rasy niekaukaskiej. Etiologia zaburzenia statyki jest wieloczynnikowa, jak dotąd zidentyfikowano kilka czynników ryzyka, takich jak wiek, porody, warianty genetyczne i styl życia. Za główną przyczynę prowadzącą do zaburzenia statyki uważa się biomechaniczne osłabienie aparatu podtrzymującego (tj. mięśnie, powięzi i więzadła) narząd rodny, które spowodowane jest zmianami w metabolizmie tkanki łącznej. Oprócz tkanki łącznej, zakłócenie funkcji mięśni gładkich może uczestniczyć w rozwoju POP, jednak niewiele wiadomo na temat ich klinicznego znaczenia.

Aktualne analizy genetyczne skupiają się głównie na polimorfizmach pojedynczych nukleotydów (SNPs) w genach zaangażowanych w strukturę i przebudowę tkanki łącznej. Do tej pory badania genetyczne przeprowadzane były na małych grupach pacjentek z POP głównie w wieku pomenopauzalnym. W roku 2015 wykonano sekwencjonowanie eksomowe u 8 pacjentek pochodzących z Chin (Chinese Han origin).

Proponowane przez nas badanie, mające na celu identyfikację wariantów genetycznych u młodych kobiet z POP w oparciu o sekwencjonowanie całego eksomu (WES), wydaje się być właściwym podejściem w przypadku analizy zaburzenia o nie wyjaśnionym i przypuszczalnie złożonym podłożu genetycznym. Zakładamy, że czynniki genetyczne mogą grać kluczową rolę w rozwoju POP u młodych kobiet, ponieważ inne ważne czynniki ryzyka, takie jak wiek i związany z nim spadek poziomu hormonów płciowych, nie mają w tych wypadkach znaczenia. Istnieją ograniczone dane na temat wykorzystania sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w przypadku POP, techniki która mogłyby przyspieszyć odkrycie nowych wariantów genetycznych istotnych dla rozwoju zaburzenia statyki narządów miednicy mniejszej.

Celem projektu jest identyfikacja zmian u 40 młodych kobiet (do 40 roku życia) z obciążeniem rodzinnym POP (n=20) lub bez (n=20), w oparciu o sekwencjonowanie WES, które pozwala na analizę kodujących regionów w genomie człowieka, ważnych w aspekcie relacji sekwencja nukleotydowa DNA-sekwencja aminokwasowa białka. Uzyskane w tym badaniu dane o klinicznie istotnych wariantach genetycznych zostaną skorelowane z fenotypem pacjentek, ponadto zidentyfikowane będzie ich pochodzenie, tzn. wykonane zostanie sekwencjonowanie wyselekcjonowanych wariantów u rodziców pacjentek. Dodatkowo oznaczane zostanie stężenie N-końcowego propeptydu prokolagenu typu III (PIIINP) w surowicy, aby ocenić czy istnieje różnica w obrocie kolagenu w grupie kobiet z obciążeniem rodzinnym POP w porównaniu do grupy bez takiego obciążenia.