

## POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU (W JĘZYKU POLSKIM)

Odpowiedź immunologiczna, będąca reakcją obronną organizmu przeciwko patogenom, odgrywa istotną rolę w utrzymaniu homeostazy. Biorą w niej udział m.in. białka ostrej fazy oraz peptydy przeciwdrobnoustrojowe - katelicydyny i defensyny.

Białka ostrej fazy należą do dużej grupy białek surowicy krwi. Ich poziom zmienia się w zależności od stanu zdrowia organizmu. Czynniki wpływającymi na ich produkcję są zakażenia bakteryjne, wirusowe oraz zranienia i urazy, podczas których poziom niektórych białek zwiększa się (pozytywne białka ostrej fazy) - haptoglobina (Hp), amyloid surowicy (SAA), fibrynogen (Fb), ceruloplazmina (Cp), kwaśna  $\alpha_1$ -glikoproteina (AGP),  $\alpha_1$ -antytrypsyna (AAT) oraz laktoferyna (Lf), bądź zmniejsza - transferyna (Tf), transhyretyna (TTR) oraz albuminy. W dotychczasowych badaniach prowadzonych na zwierzętach gospodarskich zauważono ich rolę jako markerów stanów zapalnych m.in. podczas zapalenia gruczołu sutkowego (mastitis) krów i infekcji bakteryjnych u owiec.

W odpowiedzi immunologicznej biorą również udział katelicydyny i defensyny. Peptydy te działają przeciw bakteriom i wirusom. Ich uwolnienie w wyniku kontaktu z patogenem, poza bezpośrednimi właściwościami bójczymi, powoduje aktywację leukocytów. U ssaków zidentyfikowano 30 katelicydyn, z czego u kóz 6 tj., baktencyna 5 (BAC5), baktencyna 7.5 (BAC7.5), katelicydyna 6 (MAP28), katelicydyna 7A (MAP34A) i B (MAP34B) oraz katelicydyna 3.4 (ChBac3.4). Wśród defensyn natomiast wyróżnia się dwie grupy - alfa-defensyny oraz beta-defensyny. U kóz, dotychczas, wykryto tylko dwie beta-defensyny: GBD-1 i GBD-2, które są produkowane w wielu komórkach.

Poważnym problemem dotyczącym zdrowia kóz jest bardzo duży zasięg zakażenia lentiwirusem małych przeżuwaczy (SRLV), należącym do rodziny retrowirusów (*Retroviridae*) i podrodziny lentiwirusów (*Lentivirinae*). Wirus ten u osobników dorosłych wywołuje przewlekłą chorobę objawiającą się przede wszystkim zapaleniem stawów. Jednym z jego docelowych organów, poza stawami, są wymiona, dlatego też poprzez mleko zakażane są koźlęta. Długoletnia choroba prowadzi do wycieńczenia organizmu i przyspieszonego brakowania lub upadków. Choroba ta powoduje duże straty ekonomiczne w skali całego świata, dlatego tak ważne jest poznanie regulacji epigenetycznych ekspresji genów w zakażeniach lentiwirusowych.

Epigenetyka jest nauką zajmującą się badaniem dziedziczności pozagenomowej. Zmiany jakie powodowane są przez przyłączenie grupy metylowej nie powodują wprowadzenia zmian w sekwencji DNA, ale wpływają na ekspresję genów. Przyłączanie grup metylowych (-CH<sub>3</sub>) do cytozyn w znajdujących się w promotorach genów wyspach CpG powodują zmniejszenie ekspresji danego genu. Proces demetylacji powoduje uaktywnienie danego genu. Dotychczasowe badania wykazały niezwykle istotne znaczenie epigenetycznych regulacji. Metylacja DNA podczas zapalenia gruczołu sutkowego u krów, wywołanego przez *Escherichia coli*, ma wpływ na zmniejszenie ekspresji  $\alpha$ S1-kazeiny. Podobne wyniki wstępnych badań otrzymano podczas zakażenia *Streptococcus uberis*. Wykazano również wpływ żywienia na poziom metylacji genu  $\beta$ -kazeiny, a co za tym idzie zmiany w jego ekspresji. Wiele czynników wpływa również na profil ekspresji niekodującego RNA (m.in. miRNA), które reguluje ekspresję genów, kontroluje metylację DNA oraz modyfikację histonów. W badaniach prowadzonych na owcach udokumentowano znaczenie białek ostrej fazy podczas zakażenia Peste des Petitis (PPRV) oraz u krów podczas zakażenia wirusem BRS (Respiratory Syncytial Virus), BVDV (Bovine Viral Diarrhea Virus-wirusowej biegunki bydła) oraz FMDV (Foot and mouth disease virus - pryszczycy).

W projekcie założono, że zakażenia wirusowe wpływają na zmiany stężenia białek ostrej fazy oraz peptydów przeciwdrobnoustrojowych poprzez wpływ na specyficzną metylację regionów regulatorowych genów zaangażowanych w odpowiedź immunologiczną organizmu, jak również poprzez wpływ na profil ekspresji miRNA (niekodujące mikroRNA). Jak dotąd niewiele jest informacji dotyczących wpływu zakażeń wirusowych na wzorzec metylacji DNA czy profil miRNA, dlatego też celem projektu jest określenie wpływu zakażeniem SRLV kóz na te zjawiska epigenetyczne zachodzące w zakażonych organizmach. Ponadto SRLV jest spokrewniony z wirusem HIV, dlatego też kozy zakażone SRLV mogą stanowić model zwierzęcy do badań nad wpływem zakażenia retro- i lentiwirusami u ludzi.