

## STRESZCZENIE

### Wpływ wisfatyny na profil transkryptomyczny i proteomiczny komórek lutealnych świni domowej (*Sus scrofa domestica* L.) w okresie implantacji

mgr Grzegorz Tomasz Kopij

Praca została wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Niny Magdaleny Smolińskiej w Katedrze Anatomii i Fizjologii Zwierząt, Wydziału Biologii i Biotechnologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.

Rozprawa doktorska składa się z dwóch prac opublikowanych w roku 2024:

- 1) *Visfatin Affects the Transcriptome of Porcine Luteal Cells during Early Pregnancy*. International Journal of Molecular Science, 25(4): 2339, doi.org/10.3390/ijms25042339  
**IF<sup>1</sup>=5.6; IF<sup>2</sup>=6.2; MEiN<sup>3</sup>=140**
- 2) *Visfatin impact on the proteome of porcine luteal cells during implantation*. Scientific Reports, 14, 14625, doi.org/10.1038/s41598-024-65577-1  
**IF<sup>1</sup>=4.6; IF<sup>2</sup>=4.9; MEiN<sup>3</sup>=140**

w których opisane zostały zmiany transkryptomyczne oraz proteomiczne zachodzące w komórkach lutealnych świni domowej pod wpływem wisfatyny w okresie implantacji.

Tkanka tłuszczowa, oprócz gromadzenia zapasów energetycznych, jest także ważnym narządem endokrynnym wydzielającym ponad 600 aktywnie biologicznie substancji nazywanych adipokinami. Zaangażowane są one w kontrolę apetytu i utrzymanie homeostazy energetycznej, a także w regulację funkcji rozrodczych u ludzi i zwierząt. Wisfatyna, nazywana również fosforybozylotransferazą (NAMPT), została opisana po raz pierwszy w 2005 roku. Dotychczas nie zidentyfikowano specyficznego receptora dla tego hormonu. Sugeruje się jednak, że wisfatyna może oddziaływać na tkanki docelowe poprzez aktywację receptora insuliny (INSR). Oprócz tkanki tłuszczowej ekspresję wisfatyny wykazano również, między

innymi, w strukturach osi podwzgórze-przysadka-gonady (HPG) różnych gatunków ssaków, takich jak podwzgórze myszy, przysadki tryków i samic myszy, oraz w wybranych strukturach jajników człowieka, krów i myszy. Może to sugerować, że wisfatyna należy do grupy adipokin zaangażowanych w regulację funkcji żeńskiego układu rozrodczego. Co więcej, zauważono, że koncentracja adipokiny w ludzkiej tkance tłuszczowej jest zależna od statusu hormonalnego i zmienia się w trakcie ciąży. Hormon ten wydaje się wykazywać właściwości plejotropowe. Wisfatyna, podobnie jak inne adipokiny, może działać jako wskaźnik równowagi metabolicznej, a przez to odgrywać ważną rolę w regulacji płodności samic. Sugeruje się, że hormon ten może pełnić istotną funkcję w procesie implantacji i wytwarzania łożyska. Dotychczasowe badania dotyczące wpływu wisfatyny na funkcjonowanie jajników ograniczały się wyłącznie do komórek ziarnistych pęcherzyka jajnikowego. Wykazano, że wisfatyna bierze udział w regulacji procesu steroidogenezy w komórkach ziarnistych, a efekt ten związany jest z wpływem na ekspresję genów i białek enzymów steroidogennych. Podobne badania nie były dotychczas prowadzone na innych, aktywnych steroidogenicznie, typach komórek jajnikowych, takich jak komórki lutealne.

Brak danych dotyczących roli wisfatyny w regulacji czynności jajników w czasie cyklu rujowego oraz wczesnej ciąży stał się inspiracją do przeprowadzenia badań dotyczących wpływu tego hormonu na globalną ekspresję genów i białek w komórkach lutealnych jajnika świni.

Celem niniejszej pracy była weryfikacja hipotezy zakładającej, że wisfatyna, hormon o działaniu plejotropowym, bierze udział w kontroli funkcjonowania jajników, poprzez regulację ekspresji genów oraz białek w komórkach lutealnych świni domowej w okresie implantacji.

W celu weryfikacji hipotezy zaplanowano następujące zadania badawcze:

1. określenie wpływu wisfatyny na transkryptom i spliceosom komórek lutealnych, w którego zakres wchodziła analiza genów o zmienionych profilach ekspresji (ang. *differentially expressed genes*, DEGs), długich niekodujących RNA (ang. *long non-coding RNAs*, lncRNAs) oraz zdarzeń alternatywnego składania transkryptów (ang. *alternative splicing events*, ASEs) przy użyciu metody Sekwencjonowania Następnej Generacji (NGS, RNA-Seq);

2. określenie wpływu wisfatyny na profil proteomiczny komórek lutealnych za pomocą Chromatografii Cieczowej Sprzężonej z Tandemową Spektrometrią Mas (LC-MS/MS).

W trakcie badań wykazano, że:

1. wisfatyna wpłynęła na zmianę profilu ekspresji 170 genów przypisanych do 45 adnotacji funkcjonalnych. Adipokina wpłynęła również na zmianę ekspresji 40 lncRNAs a także 168 transkryptów wykazujących alternatywne warianty składowania;
2. wisfatyna spowodowała zmianę profilu ekspresji 511 białek przyporządkowanych do 162 adnotacji funkcjonalnych.

Wykazano, że wisfatyna pełni ważną rolę w regulacji funkcji komórek lutealnych regulując ekspresję genów, których produkty zaangażowane są w takie procesy jak: steroidogeneza, proliferacja, angiogeneza, procesy zapalne, regulacja cyklu oraz migracja i adhezja komórek. Analiza profilu proteomicznego komórek lutealnych poddanych działaniu wisfatyny wykazała, że hormon ten poprzez regulację ekspresji odpowiednich białek może być zaangażowany w proces steroidogenezy, lipogenezę, cholesterologenezę oraz regulację szlaku insulinowego. Ponadto wisfatyna regulowała ekspresję białek związanych z procesami proliferacji, apoptozy, angiogenezy i różnicowania komórek, jak również przebudowy tkanek.

Uzyskane wyniki przyczyniły się do pogłębienia wiedzy na temat roli jaką wisfatyna pełni w komórkach lutealnych świni. Na podstawie uzyskanych wyników wykazano, że wisfatyna może być istotnym czynnikiem regulującym procesy rozrodcze i prawidłowe funkcjonowanie jajników w okresie implantacji, a tym samym wpływać na prawidłowy przebieg wczesnej ciąży.

Praca finansowana z projektu badawczego Narodowego Centrum Nauki:  
OPUS 16 (2018/31/B/NZ9/00781)

<sup>1</sup>IF – wskaźnik cytowań (ang. Impact Factor) czasopisma z roku wydania pracy wg Web of Science

<sup>2</sup>IF – pięcioletni wskaźnik cytowani (ang. Impact Factor) czasopism z roku wydania pracy wg Web of Science

<sup>3</sup>Liczba punktów za publikację wg Komunikatu Ministra Edukacji i Nauki w sprawie wykazu czasopism naukowych i recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych z dnia 05.01.2024