



Τεχνολογικό
Πανεπιστήμιο
Κύπρου

Σχολή Γεωτεχνικών
Επιστημών και Διαχείρισης
Περιβάλλοντος

Πτυχιακή Εργασία

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ CLU, PINK1,
RBM8A, PPDPF, LOC108635834, BLMH,
OSBPL7, SMU1, PIM1 ΣΤΗΝ ΑΙΓΑ
ΔΑΜΑΣΚΟΥ**

Αρχοντία Ρουσή

Λεμεσός, Μάιος 2025

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΥΠΡΟΥ

ΣΧΟΛΗ ΓΕΩΤΕΧΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ
ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ

ΤΜΗΜΑ ΓΕΩΠΟΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Πτυχιακή εργασία

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ CLU, PINK1,
RBM8A, PPDPF, LOC108635834, BLMH,
OSBPL7, SMU1, PIM1 ΣΤΗΝ ΑΙΓΑ
ΔΑΜΑΣΚΟΥ**

της

Αρχοντία Ρουσή

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Δρ. Δέσποινα Μιλτιάδου

Λεμεσός, Μάιος 2025

Πνευματικά δικαιώματα

Copyright © Αρχοντία Ρουσή, 2025

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η έγκριση της πτυχιακής εργασίας από το Τμήμα Γεωπονικών Επιστημών Βιοτεχνολογίας και Επιστήμης Τροφίμων του Τεχνολογικού Πανεπιστημίου Κύπρου δεν υποδηλώνει απαραίτητως και αποδοχή των απόψεων της συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εξετάζει τη σημασία εννέα γονιδίων, συγκεκριμένα των CLU, PINK1, RBM8A, PPDPF, LOC108635834, BLMH, OSBPL7, SMU1, PIM1, ως προς την έκφραση και τη λειτουργική τους σημασία, με σκοπό την εύρεση πληροφοριών που μπορούν να συσχετιστούν με τις διεργασίες που πραγματοποιούνται στο μαστικό επιθήλιο αιγών Δαμασκού, υπό συνθήκες ταυτόχρονου θηλασμού . Η διερεύνηση βασίζεται στη βιβλιογραφική μελέτη διάφορων ερευνών σε διάφορα θηλαστικά ζώα και τον άνθρωπο. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τα παραπάνω γονίδια εμπλέκονται σε διάφορες βιολογικές διεργασίες, όπως είναι η κυτταρική διαφοροποίηση, η μιτοχονδριακή ομοιόσταση και η ανοσολογική απόκριση, η ρύθμιση της μεταγραφής και της συρραφής RNA, η λιπιδική μεταφορά, ο μεταβολισμός και η κυτταρική προστασία, καθώς και ο έλεγχος της γαλακτικής σύστασης. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στα δεδομένα που σχετίζονται με τη συμμετοχή των γονιδίων σε διεργασίες σχετικές με τη γαλουχία, τη φλεγμονώδη απόκριση και τις φυσιολογικές μεταβολές του μαστού, ενώ για τα γονίδια όπου δεν υπήρχαν πληροφορίες, καταγράφονται οι διαθέσιμες ενδείξεις για πιθανή εμπλοκή τους στις διάφορες κυτταρικές λειτουργίες. Η καταγραφή των διαθέσιμων πληροφοριών για τα γονίδια αυτά διευκολύνει την κατανόηση των μηχανισμών και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υπόβαθρο για την βαθύτερη διερεύνηση τους σχετικά με την γαλουχία και τη λειτουργία του μαστικού ιστού στις αίγες.

Λέξεις κλειδιά: γονιδιακή έκφραση, αίγες Δαμασκού, μαστικό επιθήλιο, άλμεξη, γαλουχία

ABSTRACT

This thesis examines the importance of nine genes, namely CLU, PINK1, RBM8A, PPDPF, LOC108635834, BLMH, OSBPL7, SMU1, PIM1, in terms of their expression and functional significance, in order to find information that can be associated with the processes occurring in the mammary epithelium of Damascus goats under conditions of concurrent. The study is based on the literature review of various studies in different mammalian animals and humans. The results show that these genes are involved in various biological processes, such as cell differentiation, mitochondrial homeostasis and immune response, regulation of RNA transcription and splicing, lipid transport, metabolism and cell protection, and control of lactate composition. Particular emphasis is placed on data related to the involvement of genes in processes related to lactation, inflammatory response and physiological changes in the breast, and for genes where information was lacking, the available evidence for their possible involvement in various cellular functions is recorded. Recording the available information on these genes facilitates understanding of the mechanisms and can be used as a background for deeper investigation of their relevance to lactation and mammary tissue function in goats.

Keywords: Gene expression, Damascus goats, Mammary epithelium, Milking, Lactation

Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	iv
ABSTRACT.....	v
1. Εισαγωγή.....	1
2. Κύριο μέρος	2
2.1. Το γονίδιο Clusterin (CLU)	2
2.2. Το γονίδιο PINK1	6
2.3. Το γονίδιο RBM8A.....	8
2.4. Το γονίδιο PPDPF	11
2.5. Το γονίδιο LOC108635834.....	13
2.6. Το γονίδιο Bleomycin hydrolase - BLMH.....	14
2.7. Το γονίδιο OSBPL7 (Oxysterol Binding Protein-Like 7).....	17
2.8. Το γονίδιο SMU1	19
2.9. Το γονίδιο PIM1.....	21
3. Σχολιασμός Αποτελεσμάτων	23
4. Συμπεράσματα	24
Βιβλιογραφία	25

1. Εισαγωγή

Η παραγωγή γάλακτος είναι μια σύνθετη βιολογική διαδικασία που απαιτεί την αλληλεπίδραση διάφορων κυτταρικών, ενδοκρινικών και μοριακών μηχανισμών στα θηλαστικά. Ο μαστικός αδένας είναι ένα όργανο που ανταποκρίνεται στις αλλαγές του κύκλου όπως η κύηση, η γαλουχία και η παλινδρόμηση. Τα γονίδια που εκφράζονται στο μαστικό ιστό είναι πολύ σημαντικά καθώς επηρεάζουν και ρυθμίζουν την παραγωγή, τη σύνθεση και τη σταθερότητα του γάλακτος.

Η παρούσα πτυχιακή εργασία γίνεται ανάλυση της έκφρασης και της λειτουργίας εννέα γονιδίων, συγκεκριμένα των CLU, PINK1, RBM8A, PPDPF, LOC108635834, BLMH, OSBPL7, SMU1 και PIM1, καθώς και των πιθανών λειτουργιών που μπορούν να έχουν στο μαστικό επιθήλιο των αιγών Δαμασκού. Μέσα από την βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση συγκεντρώνονται και αναλύονται τα διαθέσιμα δεδομένα από διάφορες μελέτες και πειραματικά δεδομένα, τα οποία σχετίζονται με την έκφραση και τη συμμετοχή των γονιδίων σε διάφορες διεργασίες όπως η κυτταρική διαφοροποίηση, η φλεγμονώδης απόκριση, τη σταθερότητα και την σωστή λειτουργία των μιτοχονδρίων και την απόπτωση, μεταξύ άλλων.

Παράλληλα, μέσα από την κατανόηση αυτών των μηχανισμών αξιολογείται και η πιθανή εμπλοκή αυτών των μηχανισμών των γονιδίων στις αίγες Δαμασκού. Τέλος, η εργασία αυτή τονίζει τα κενά που υπάρχουν στην βιβλιογραφία και την ανάγκη για την διεξαγωγή περισσότερων ερευνών, με στόχο την κάλυψη των κενών, αλλά και την βελτίωση της υγείας και της παραγωγικότητας των ζώων.

2. Κύριο μέρος

2.1. Το γονίδιο Clusterin (CLU)

Το γονίδιο CLU κωδικοποιεί μια εκκρινόμενη γλυκοπρωτεΐνη με πολλαπλές λειτουργίες και ευρεία κατανομή σε όλα σχεδόν τα σωματικά υγρά, συμπεριλαμβανομένων του γάλακτος, του ορού, των ούρων και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Η πρωτεΐνη Clusterin είναι επίσης γνωστή ως Apolipoprotein J (ApoJ), SGP-2, TRPM-2, ή γλυκοπρωτεΐνη III, και συμμετέχει σε ποικίλες βιολογικές διεργασίες όπως για παράδειγμα, η ρύθμιση της απόπτωσης, η κυτταρική επιβίωση υπό συνθήκες στρες, η μεταφορά λιποπρωτεϊνών, η ανοσολογική απόκριση και η αναδιαμόρφωση του εξωκυττάριου χώρου (Jones & Jomary, 2002; Koch-Brandt & Morgans, 1996).

Παράλληλα, το γονίδιο Clusterin έχει παραμείνει σχεδόν ίδιο σε πολλούς οργανισμούς καθόλη τη διάρκεια της εξέλιξης τους, ενώ ιδιαίτερη ομοιότητα εμφανίζεται στα θηλαστικά. Συγκεκριμένα, το γονίδιο παρουσιάζει 70-80% ομοιότητα αμινοξέων μεταξύ διαφορετικών θηλαστικών, ενώ δεν έχουν ανιχνευθεί ομόλογά του σε οργανισμούς όπως οι ζυμομύκητες και οι μύγες των φρούτων (Jenne & Tschopp, 1992). Επιπλέον, οι Dhorne-Pollet & Martin (2009), κατέγραψαν το Clusterin ως ένα από τα γονίδια με σημαντικές διακυμάνσεις στην έκφρασή τους κατά την τελική διαφοροποίηση του μαστικού ιστού της αίγας κατά τη διάρκεια της κύησης, γεγονός που ενισχύει τη συμμετοχή της στην αναδόμηση του ιστού και στους ανοσολογικούς μηχανισμούς του αδένα. Ακόμη, η παρουσία της Clusterin έχει επιβεβαιωθεί και στο γάλα αιγών μέσω πρωτεομικών αναλύσεων, όπου και εντοπίστηκε ως συστατικό του συνολικού πρωτεώματος του γάλακτος, ενισχύοντας την άποψη ότι η πρωτεΐνη αυτή συμμετέχει ενεργά σε βιολογικές διεργασίες που σχετίζονται με την άμυνα και την φλεγμονή (Liang et al., 2024; Verma et al., 2020).

Το μαστικό επιθήλιο υφίσταται αρκετές μορφολογικές και λειτουργικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της κύησης, της γαλουχίας και ιδιαίτερα της παλινδρόμησης. Σύμφωνα με έρευνες του Itahana et al. (2007), το γονίδιο CLU παρουσιάζει δύο διακριτές φάσεις αυξημένης έκφρασης στη διάρκεια της φυσιολογικής ανάπτυξης του μαστικού αδένα σε ποντίκια. Πιο συγκεκριμένα, η πρώτη φάση είναι στο τέλος της κύησης, δηλαδή την 18η ημέρα, και λίγο πριν την έναρξη της γαλουχίας, όπου παρατηρείται μια μέτρια αύξηση των επιπέδων του mRNA της Clusterin. Ως προς την δεύτερη, αυτή παρατηρείται στην έναρξη της παλινδρόμησης, δηλαδή 1 με 2 ημέρες μετά τον απογαλακτισμό και κατά την οποία

εμφανίζεται μια έντονη παροδική αύξηση της έκφρασής της (Lund et al., 1996; Strange et al., 1992).

Η πρώτη αύξηση πιθανότατα να σχετίζεται με την έναρξη της λειτουργικής διαφοροποίησης των μαστικών κυττάρων σε εκκριτικά κύτταρα που παράγουν γάλα, ενώ αντίστοιχα, για τη δεύτερη κορύφωση, η έκφραση της Clusterin αντανακλάται η ενεργοποίηση προγραμμάτων απόπτωσης και αναδιαμόρφωσης του ιστού που χαρακτηρίζουν την έναρξη της παλινδρόμησης (Lund et al., 1996; Strange et al., 1992). Τα αποτελέσματα από την ανάλυση Northern blot έδειξαν ότι τα επίπεδα του mRNA της Clusterin αυξάνονται σημαντικά στο μεταβατικό στάδιο από γαλουχία προς παλινδρόμηση, ενώ στη συνέχεια μειώνονται ξανά έως την 3η ημέρα της παλινδρόμησης. Η μεταβολή αυτή στην έκφραση συσχετίστηκε με την αποικοδόμηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και την εμφάνιση αποπτωτικών σωμάτων στον αδένα. Επιπλέον, η έκφραση της Clusterin εμφανίζει αντίστροφη δυναμική σε σχέση με το γονίδιο Id-1, έναν αναστολέα της κυτταρικής διαφοροποίησης. Σύμφωνα με τις παρατηρήσεις των Itahana et al. (2007), όταν η Clusterin αυξάνεται στο τέλος της κύησης τότε το Id-1 μειώνεται, ενώ στην παλινδρόμηση, όταν το Id-1 αυξάνεται τότε η Clusterin μειώνεται. Αυτή η αντιστροφή ενισχύει την ιδέα ότι η Clusterin έχει ενεργή συμμετοχή στη διαφοροποίηση και την απόπτωση των κυττάρων του μαστικού επιθηλίου, λειτουργώντας ίσως ως ρυθμιστής της μετάβασης από παραγωγική σε αναδομητική φάση του ιστού (Parrinello et al., 2001).

Προκειμένου να διερευνηθούν οι παράγοντες που ρυθμίζουν την έκφραση της Clusterin στον μαστικό επιθήλιο, οι Itahana et al. (2007) αξιολόγησαν πειραματικά την επίδραση συγκεκριμένων λακτογενών ορμονών και στοιχείων της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Συγκεκριμένα, οι συνθήκες καλλιέργειας περιλάμβαναν την παρουσία προλακτίνης, υδροκορτιζόνης και του εξωκυττάριου συστατικού λαμινίνη, με σκοπό την προσομοίωση του φυσιολογικού μικροπεριβάλλοντος της γαλουχίας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι καμία από τις παραπάνω παραμέτρους δεν είχε σημαντική επίδραση όταν εφαρμόζονταν μεμονωμένα. Ωστόσο, όταν οι παράγοντες αυτοί συνδυάστηκαν, τότε παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη αύξηση στην έκφραση του γονιδίου CLU ήδη από τις πρώτες 12 ώρες της εφαρμογής των συνθηκών καλλιέργειας. Η εύρεση αυτή καταδεικνύει ότι η επαγωγή της Clusterin απαιτεί τη συνεργιστική δράση τόσο των ορμονικών όσο και των μηχανικών σημάτων, κάτι που αναδεικνύει την πολυπλοκότητα του ρόλου της στην υποστήριξη της διαφοροποίησης των εκκριτικών κυττάρων του μαστικού αδένα. Επιπλέον, η διατήρηση της

υψηλής έκφρασης της Clusterin φαίνεται να εξαρτάται από τη συνεχή παρουσία του εξωκυττάριου πλέγματος και των λακτογενών παραγόντων (Desprez et al., 1995; Itahana et al., 2007)

Η επίδραση της TGF-β1 έχει εξίσου σημαντικό ρόλο στην έκφραση του γονιδίου CLU ιδιαίτερα κατά την έναρξη της παλινδρόμησης. Η κυτοκίνη αυτή είναι γνωστό ότι δρα ως αναστολέας κυτταρικού πολλαπλασιασμού και επαγωγέας της απόπτωσης στο μαστικό αδένα. (Daniel & Robinson, 1992; Daniel et al., 1996) Η χορήγηση TGF-β1 σε καλλιέργειες μαζικών επιθηλιακών κυττάρων οδήγησε σε ισχυρή και γρήγορη αύξηση της έκφρασης της Clusterin, ακόμη και σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις. Η επαγωγή αυτή ήταν εξαρτώμενη από τη λειτουργική δέσμευση της β1-ιντεγκρίνης, μιας πρωτεΐνης που μεσολαβεί στη μεταγωγή σημάτων από την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία στο κυτταρόπλασμα. Ωστόσο, όταν έγινε αποκλεισμός της β1-ιντεγκρίνης με ειδικά αντισώματα, η επαγωγή της Clusterin από την TGF-β1 αναστάλθηκε σημαντικά (Bhowmick et al., 2001). Παράλληλα, στην έρευνα των Itahana et al. (2007) έγινε διερεύνηση της επίδρασης της υδροκορτιζόνης και της προλακτίνης στην έκφραση της Clusterin υπό την παρουσία της TGF-β1. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η υδροκορτιζόνης καταστέλλει την επαγωγή της Clusterin από την TGF-β1. Τα επίπεδα της υδροκορτιζόνης είναι υψηλά κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ενώ μειώνονται απότομα μετά τον απογαλακτισμό. Επομένως, η πτώση των επιπέδων της υδροκορτιζόνης ενδεχομένων να επιτρέπει την ανεμπόδιστη δράση της TGF-β1 στη αρχή της παλινδρόμησης, οδηγώντας στην παροδική υπερέκφραση της Clusterin και στη μετέπειτα αποδόμηση του ιστού μέσω απόπτωσης και αναδιαμόρφωσης (Wen et al., 2001; Itahana et al., 2007).

Επιπλέον, η Clusterin φαίνεται να επιδρά στη διατήρηση της λειτουργικότητας των εκκριτικών κυττάρων του μαστικού αδένα. Η έκφρασή της σχετίζεται άμεσα με την παρουσία διαφοροποιημένων χαρακτηριστικών. Πιο συγκεκριμένα, όταν τα επίπεδα της Clusterin είναι χαμηλά, τότε συνοδεύονται από μειωμένη παραγωγή της β-καζεΐνης, η οποία είναι μια βασική πρωτεΐνη του γάλακτος. Η παρατήρηση αυτή υποδεικνύει το σημαντικό ρόλο της Clusterin σαν ρυθμιστικό μόριο για τη σταθερότητα και την εξειδίκευση των λειτουργιών των γαλακτοπαραγωγικών κυττάρων. Ακόμη, η λειτουργική της παρουσία φαίνεται να είναι απαραίτητη για τη διατήρηση του διαφοροποιημένου φαινότυπου, ενώ ενδέχεται να είναι σημαντική και για την ενεργοποίηση βασικών γονιδίων που σχετίζονται με τη σύνθεση και έκκριση του γάλακτος (Itahana, 2007).

Επιπρόσθετα, σε πρόσφατη έρευνα από τους Liang et al. (2024), πραγματοποιήθηκε πρωτεομική ανάλυση σε γάλα αιγών φυλής Laoshan, με τα αποτελέσματα να ενισχύουν τον λειτουργικό ρόλο της Clusterin στη γαλουχία. Η ανίχνευση της πρωτεΐνης έγινε στο κλάσμα της μεμβράνης των σφαιριδίων του λίπους του γάλακτος (MFGM) και παρουσίασε χαρακτηριστική μείωση σε όλη τη διάρκεια της γαλουχίας, από την 1η έως και την 240η ημέρα. Η υψηλή της αφθονία στο πρωτόγαλα και στη συνέχεια η σταδιακή της πτώση υποδηλώνουν την εμπλοκή της στην πρώιμη φάση της γαλακτικής λειτουργίας. Ταυτόχρονα, αυξάνεται και το ενδεχόμενο να εμπλέκονται και στην ενίσχυση της ανοσολογικής προστασίας του νεογνού. Ακόμη, η συμμετοχή της σε δίκτυα πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων μαζί με άλλες πρωτεΐνες του συμπληρώματος όπως το C3, επιβεβαιώνει την λειτουργικά της σε διάφορες πτυχές και την ένταξή της σε μηχανισμούς ρύθμισης έναντι των φλεγμονών, αλλά και της κυτταρικής σταθερότητας στο περιβάλλον της γαλακτοπαραγωγής.

Παρότι τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από μελέτες σε ποντίκια και κυτταρικές σειρές, η υψηλή εξελικτική συντήρηση της πρωτεΐνης Clusterin στα θηλαστικά επιτρέπει την υπόθεση ότι υπάρχουν αντίστοιχοι μηχανισμοί ρύθμισης και για τις αίγες. Συνεπώς, υπό συνθήκες ταυτόχρονου θηλασμού και άμελξης, η έκφραση της Clusterin ενδέχεται να επηρεάζεται, αντικατοπτρίζοντας την ανάγκη του μαστικού ιστού να προσαρμοστεί σε μεταβαλλόμενα ερεθίσματα, αυξημένη έκκριση και πιθανότατα, κυτταρικό στρες.

2.2. Το γονίδιο PINK1

Το γονίδιο PINK1 (PTEN-induced kinase 1) κωδικοποιεί μία σερίνη/θρεονίνη κινάση, η οποία εντοπίζεται στη μιτοχονδριακή μεμβράνη και αποτελεί βασικό ρυθμιστικό παράγοντα της επιλεκτικής απομάκρυνσης κατεστραμμένων μιτοχονδρίων μέσω της διαδικασίας της μιτοφαγίας. Η μιτοφαγία είναι μια εξειδικευμένη μορφή αυτοφαγίας κατά την οποία δυσλειτουργικά ή κατεστραμμένα μιτοχόνδρια απομακρύνονται από το κύτταρο προκειμένου να διατηρηθεί η ομοιόστασή του. Η ενεργοποίηση της PINK1 συνοδεύεται από τη μετακίνηση και ενεργοποίηση της Parkin, μιας κυτταροπλασματικής ουβικιτίνη-λιγάσης, στην επιφάνεια των μιτοχονδρίων. Εκεί, η Parkin προωθεί την ουβικιτινίωση διάφορων μιτοχονδριακών πρωτεϊνών, οδηγώντας στην αναγνώρισή τους από το καταβολικό μηχανισμό της αυτοφαγίας (Zhou et al., 2023).

Η λειτουργία της PINK1 αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον γύρω από την φλεγμονή και τις βακτηριακές λοιμώξεις στο μαστικό επιθήλιο των μηρυκαστικών. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι σε κυτταρικά μοντέλα μακροφάγων από βοοειδή, η μόλυνση με το παθογόνο *Staphylococcus aureus* προκαλεί οξειδωτική βλάβη και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, με σημαντική αύξηση της έκφρασης των PINK1 και Parkin. Η ενεργοποίηση της μιτοφαγίας μέσω του άξονα PINK1/Parkin είχε την συμβολή της στην επιβίωση του βακτηρίου, κάτι που οδήγησε στον περιορισμό της απόκρισης των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Έτσι, αντί το κύτταρο να προχωρήσει στην εξάλειψη του παθογόνου, προχωρούσε σε μηχανισμούς αυτοσυντήρησης, οι οποίοι στο τέλος συνέβαλαν στην αποτυχία του ανοσολογικού καθαρισμού (Zhou et al., 2023).

Αντίστοιχα ευρήματα παρατηρήθηκαν και από τους Li et al. (2021), οι οποίοι μελέτησαν την επίδραση του προβιοτικού *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 (LGR-1) σε MAC-T κύτταρα, τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως ως πρότυπο για τη μελέτη των κυττάρων του μαστικού αδένα των αγελάδων, και τα οποία είχαν μολυνθεί από *E. coli*. Η λοίμωξη προκάλεσε σοβαρή μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, αύξηση των επιπέδων ROS και ενεργοποίησε το φλεγμονώδες σύμπλεγμα NLRP3, κάτι που οδήγησε στην απόπτωση των κυττάρων. Ωστόσο, τα πειράματα *in vitro* έδειξαν ότι έκθεση σε LGR-1 αποκατέστησε την έκφραση των PINK1 και Parkin, ενίσχυσε τη μιτοφαγία και εν τέλει περιόρισε την παραγωγή ROS, την απόπτωση και τη φλεγμονή. Επιπλέον, σε πείραμα όπου χρησιμοποιήθηκαν ποντίκια που είχαν μαστίτιδα, η χορήγηση LGR-1 μείωσε την ιστική φλεγμονή και τις κυτοκίνες IL-1 β και TNF- α , ενώ η σίγαση της PINK1 εξουδετέρωσε την

προστατευτική δράση του προβιοτικού, επιβεβαιώνοντας την κεντρική σημασία της PINK1 στη διατήρηση της μιτοχονδριακής ομοιόστασης (Li et al., 2021).

Η λειτουργία της PINK1 εξετάστηκε επίσης σε ένα άλλο πείραμα όπου υπήρχε φλεγμονή επίκεντρο τα MAC-T από τους Liu et al. (2024), στο οποίο έγινε πρόκληση της φλεγμονής με λιποπολυσακχαρίτες (LPS). Το αποτέλεσμα αυτής της φλεγμονής, συνοδεύτηκε από έντονη παραγωγή ROS, μείωση του μιτοχονδριακού δυναμικού της μεμβράνης και καταστολή της μιτοφαγίας. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε έκθεση σε Forsythiaside A (FTA), το οποίο είναι ένα φυσικό φυτικό μόριο με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Το FTA κατάφερε να αντιστρέψει τα παραπάνω αποτελέσματα, αυξάνοντας την έκφραση των PINK1 και Parkin, κάτι που οδήγησε στην ενίσχυση της μιτοφαγίας. Ωστόσο, στο επόμενο στάδιο του πειράματος, έγινε παρεμπόδιση της έκφρασης της PINK1 με χρήση siRNA, κάτι που είχε ως συνέπεια την αναστολή της αντιφλεγμονώδους δράσης της FTA. Από τα αποτελέσματα της παραπάνω έρευνας ενισχύθηκε η σημασία της PINK1 και η προστατευτική της δράση έναντι των φλεγμονών (Liu et al., 2024).

Οι Chang et al. (2022) μελέτησαν επίσης τα MAC-T κύτταρα, τα οποία όταν εκτέθηκαν σε λιποπολυσακχαρίτες (LPS) απέκτησαν σημαντικές δυσλειτουργίες στα μιτοχόνδρια τους. Ακόμη, προκλήθηκε και μείωση των πρωτεϊνών του οξειδωτικού φωσφορυλισμού (OCPHOS) και αύξηση της παραγωγής μιτοχονδριακών ROS. Οι μεταβολές που προέκυψαν είχαν άμεση συσχέτιση με την ενεργοποίηση της φλεγμονώδους οδού NLRP3, μέσω των αυξημένων επιπέδων Cleaved-Caspase-1 και IL-1 β . Η αναστολή της μιτοφαγίας με 3-MA και η σίγαση της PINK1 οδήγησε σε μεγαλύτερη μιτοχονδριακή βλάβη και φλεγμονή. Από την άλλη, όταν υπήρχε υπερέκφραση του γονιδίου PINK1 τότε η μιτοφαγία ενισχύθηκε, ενώ ταυτόχρονα, μείωσε την παραγωγή ROS και κατέστειλε την ενεργοποίηση του φλεγμονώδους συμπλέγματος NLRP3.

Η συσχέτιση του γονιδίου PINK1 με τη λειτουργία των κυττάρων του μαστικού επιθηλίου αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον στο πλαίσιο της γαλουχίας. Η διαδικασία αυτή συνοδεύεται από αυξημένες ενεργειακές ανάγκες και παραγωγή γάλακτος, γεγονός που απαιτεί υψηλή μιτοχονδριακή δραστηριότητα. Σε περίπτωση που προκύψουν προβλήματα στις μιτοχονδριακές λειτουργίες, τότε αυτό οδηγεί σε παραγωγή ελεύθερων ριζών, οξειδωτικό στρες και αλλοίωση της γαλακτοπαραγωγής. Η παρουσία του γονιδίου PINK1 στην ενεργή μιτοφαγία αποτελεί έναν σημαντικό μηχανισμό προστασίας απέναντι σε τέτοιες βλάβες (Chang et al., 2022).

2.3. Το γονίδιο RBM8A

Το γονίδιο RBM8A (RNA Binding Motif Protein 8A), γνωστό και ως Y14, κωδικοποιεί μία εξαιρετικά συντηρημένη πρωτεΐνη η οποία αποτελεί βασικό συστατικό του Exon Junction Complex (EJC), ενός ριβονουκλεοπρωτεϊνικού συμπλέγματος που συνδέεται με τα mRNA μόρια μετά τη συρραφή (splicing). Η λειτουργία του RBM8A συνδέεται στενά με κρίσιμες κυτταρικές διεργασίες όπως η σταθερότητα των mRNA, η μεταφορά τους στο κυτταρόπλασμα και η επιτήρηση της ποιότητας μέσω του μηχανισμού nonsense-mediated decay (NMD), ο οποίος εντοπίζει και αποδομεί mRNA μόρια που φέρουν πρόωρους κωδικούς τερματισμού (Mauduit et al., 2023; Saedi et al., 2022).

Στον ιστό του μαστικού αδένου, η RBM8A φαίνεται να παίζει πολλαπλούς ρόλους, τόσο στη φυσιολογική ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης όσο και στη διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης. Η συνδυασμένη ανάλυση διαφορετικά εκφραζόμενων γονιδίων (DEGs) στο πλαίσιο της γαλακτοπαραγωγής των βοοειδών από τους Saedi et al. (2022) ανέδειξε την RBM8A ως σημαντικό γονίδιο, το οποίο συμμετέχει ενεργά σε πρωτεϊνικά δίκτυα αλληλεπίδρασης (PPI) και γονιδιακά clusters που εμπλέκονται σε διεργασίες όπως η RNA επεξεργασία, η μεταγραφή και η ρύθμιση της κυτταρικής ενεργοποίησης. Η μελέτη βασίστηκε σε μεταγραφικά δεδομένα (microarray) από Holstein αγελάδες κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, με σκοπό την ανάλυση των DEGs σε κρίσιμες χρονικές στιγμές, όπως για παράδειγμα σε +1, +15, +30, +60, +120, +240, +300 ημέρες μετά τον τοκετό. Στη συνέχεια, μέσα από την επεξεργασία των δεδομένων εντοπίστηκαν 344 γονίδια με σημαντική διαφοροποίηση στην έκφραση, ανάμεσά τους και η RBM8A, η οποία εντάχθηκε σε μια από τις βασικές συστάδες (clusters) του πρωτεϊνικού δικτύου που δημιουργήθηκε με τη χρήση των εργαλείων StringApp και MCODE στην πλατφόρμα Cytoscape. Η RBM8A ανήκε στο Cluster 1 μαζί με τα CDC5L, NCBP2, DNAJC8, CASC3 και άλλα γονίδια, τα οποία σχετίζονται με επεξεργασία RNA και μηχανισμούς μεταγραφής. Το συγκεκριμένο σύμπλεγμα χαρακτηρίστηκε από υψηλή πυκνότητα αλληλεπιδράσεων, κάτι που δείχνει έναν συντονισμένο ρόλο μεταξύ αυτών των παραγόντων στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης στο μαστικό επιθήλιο. Η ενσωμάτωση της RBM8A στο PPI δίκτυο είναι ενδεικτική της κεντρικής θέσης που καταλαμβάνει σε κρίσιμους μηχανισμούς μετάφρασης και μεταγραφής κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. (Saedi et al., 2022).

Επιπρόσθετα, η ανασκόπηση των Mauduit et al. (2023) προσφέρει μια λεπτομερή καταγραφή της κυτταρικής ταυτότητας και λειτουργίας των μυοεπιθηλιακών κυττάρων

(MECs), που περιβάλλουν τις κυψελίδες και τους πόρους των εξωκρινών αδένων, όπως είναι και ο μαστικός αδένας. Τα κύτταρα αυτά είναι σημαντικά για τη μηχανική εκροή του γάλακτος μέσω της σύσπασης, η οποία προκαλείται από την ορμόνη ωκυτοκίνη. Παράλληλα, διαθέτουν σημαντική εκκριτική και δομική λειτουργία, καθώς συμβάλλουν στη σύνθεση της βασικής μεμβράνης και του εξωκυττάριου στρώματος (ECM). Η RBM8A εντοπίζεται σταθερά μεταξύ των 69 κοινών γονιδιακών δεικτών των MECs των μαστικών, σιελογόνων και δακρυϊκών αδένων, όπως διαπιστώθηκε από ανάλυση scRNAseq. Με άλλα λόγια, η RBM8A αποτελεί ένα θεμελιώδες γονίδιο-δείκτη της μοριακής ταυτότητας των MECs, ανεξαρτήτως οργάνου. Τα 69 αυτά γονίδια στα οποία συμπεριλαμβάνεται και η RBM8A σχετίζονται με τη δυναμική του κυτταροσκελετού, την κινητικότητα, την πρωτεϊνοσύνθεση και τη βιογένεση ριβονουκλεοπρωτεϊνικών συμπλεγμάτων. Έτσι, σύμφωνα με τα παραπάνω επιβεβαιώνεται ο ρόλος της RBM8A στην εξασφάλιση της μετάφρασης και της κυτταρικής λειτουργικότητας των MECs. Ακόμη, στον μαστικό αδέντα μυοεπιθηλιακά κύτταρα λειτουργούν ως ρυθμιστικά στοιχεία της αποβολής του γάλακτος, αλλά έχουν επίσης ιδιαίτερες ικανότητες καθώς μπορούν να διαφοροποιηθούν ή να επαναπρογραμματιστούν σε περιπτώσεις τραυματισμού ή αναγέννησης. Η υψηλή έκφραση γονιδίων όπως το RBM8A στις MECs σχετίζεται πιθανότατα με την ανάγκη για συνεχή ανανέωση και ακρίβεια στη ρύθμιση του μεταγραφικού προφίλ αυτών των κυττάρων σε συνθήκες έντονης λειτουργικής δραστηριότητας, όπως είναι η γαλουχία.

Επιπρόσθετα, η RBM8A έχει συσχετιστεί με σημαντικές παθολογικές καταστάσεις στον άνθρωπο, όπως το σύνδρομο θρομβοπενίας-απουσίας κερκίδας (TAR syndrome), ενώ μεταλλάξεις ή υπερέκφρασή της έχουν εντοπιστεί σε διάφορους τύπους καρκίνου, περιλαμβανομένου και του καρκίνου του μαστού. Παρά το γεγονός ότι το άρθρο των Saedi et al. (2022) δεν αναφέρεται άμεσα στην RBM8A, το γεγονός ότι ανήκει σε πυρηνικά clusters με DEGs που εμπλέκονται σε μονοπάτια όπως το TGF- β και τη ζώνη προσκόλλησης (adherens junction), τα οποία σχετίζονται τόσο με την ανάπτυξη του μαστικού ιστού όσο και με την καρκινογένεση, συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του μαστού, είναι μια σημαντική πληροφορία για τον τρόπο λειτουργίας του.

Ακόμη, σε ότι αφορά την γαλουχία των βοοειδών, οι Saedi et al. υπογράμμισαν τη σημασία γονιδίων που σχετίζονται με την προσκόλληση κυττάρων, κυτταρική διαφοροποίηση και μεταφορά σημάτων, ιδιότητες που θα μπορούσαν να εξαρτώνται από την ομαλή λειτουργία της RBM8A ως ρυθμιστικού παράγοντα μεταγραφής και

μετάφρασης. Καθώς η RBM8A συμμετέχει στον EJC, διαδραματίζει βασικό ρόλο στην απομάκρυνση λανθασμένων mRNA μέσω NMD. Σε περιπτώσεις όπου αυτό το σύστημα είναι δυσλειτουργικό, υπάρχει κίνδυνος έκφρασης μεταλλαγμένων ή βλαπτικών πρωτεϊνών, κάτι που σχετίζεται με μετασχηματισμούς και νεοπλασία.

Η διπλή επιβεβαίωση της σημασίας της RBM8A, τόσο ως DEG με ρόλο στη γαλουχία (Saedi et al., 2022) όσο και ως σταθερός μοριακός δείκτης των MECs (Mauduit et al., 2023), υποδεικνύει ότι η μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να εστιάσει στην πειραματική επαλήθευση της RBM8A σε αίγες ή άλλα ζώα. Επιπλέον, η συμμετοχή της RBM8A σε μοριακούς μηχανισμούς με διασταυρούμενες επιδράσεις στο ECM, στον κυτταρικό κύκλο και στη διαφοροποίηση των εκκριτικών κυττάρων, ενισχύει την ανάγκη για μελέτες σε πρωτογενή κύτταρα MECs και σε οργανοειδικά μοντέλα.

Επιπλέον, το γονίδιο RBM8A συμμετέχει σε κοινά μεταγραφικά προφίλ με γονίδια όπως τα ACTA2, KRT14 και IGFBP5, τα οποία σχετίζονται με τη μυϊκή σύσπαση, την κυτταροσκελετική δομή και τη ρύθμιση του μικροπεριβάλλοντος των MECs. Αυτά τα γονίδια συνιστούν πυρήνα ενός «υπογραφόμενου μεταγραφικού μοτίβου» των μυοεπιθηλιακών κυττάρων στους μαστικούς αδένες (Mauduit et al., 2023), κάτι που ενισχύει την θέση της RBM8A ως ένα σημαντικό στοιχείο στην προσπάθεια χαρτογράφησης της μοριακής ταυτότητας και λειτουργίας του αδενικού επιθηλίου.

2.4. Το γονίδιο PPDPF

Το γονίδιο PPDPF (Pancreatic Progenitor Cell Differentiation and Proliferation Factor) εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 20 και φαίνεται να διαδραματίζει ρόλο ρυθμιστή στη διαφοροποίηση παγκρεατικών προγονικών κυττάρων και στην ανάπτυξη του εξωκρινούς παγκρέατος, μέσω της δράσης του στο μονοπάτι του ρετινοϊκού οξέος και της *ptf1a* (pancreas transcription factor 1a). Ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων του κυτταρικού κύκλου όπως *cyclinG1*, *cyclinD1*, *p21Cip*, *p27Kip*, ενώ εντοπίζεται σε υψηλά επίπεδα σε ιστούς όπως το πάγκρεας, το παχύ έντερο, το στομάχι και οι νεφροί. Παράλληλα, η παρουσία του σε ορισμένους τύπους καρκίνου, σε συνδυασμό με τη δομική του σύσταση, που περιλαμβάνει τις περιοχές SH2 και SH3, κάτι που σημαίνει ότι το γονίδιο πιθανότατα να συμμετέχει σε μονοπάτια όπως το TGF- β , το Hedgehog και το Notch, τα οποία σχετίζονται με την κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση (NCBI, 2025; PMC6831259).

Στη μελέτη των Pedrosa et al. (2021), η οποία εστίασε στη γονιδιωματική συσχέτιση χαρακτηριστικών παραγωγής γάλακτος και την επιμονή της γαλουχίας σε βοοειδή Holstein, το γονίδιο PPDPF αναδείχθηκε ως υποψήφιο γονίδιο για την παραγωγή λίπους στο γάλα. Η μελέτη βασίστηκε σε δεδομένα πλήρους αλληλούχισης γονιδιώματος (iWGS) μέσω των οποίων έγινε εξέταση σε περισσότερους από 6,1 εκατομμύρια γενετικούς δείκτες (SNPs). Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η ανίχνευση πολυμορφισμών που σχετίζονται με χαρακτηριστικά όπως η συνολική απόδοση σε γάλα, λίπος, πρωτεΐνη και η σχετική τους σύσταση. Το γονίδιο PPDPF περιλαμβάνεται στη λίστα των γονιδίων που εντοπίστηκαν σε σημαντικά εμπλουτισμένους όρους γενετικής οντολογίας (GO terms), οι οποίοι σχετίζονται με τη ρύθμιση της παραγωγής και ομοιοστάσης λιπαρών οξέων. Συγκεκριμένα, μαζί με άλλα γονίδια όπως τα *DHCR7*, *EYA3* και μέλη της οικογένειας *GADD*, το PPDPF καταγράφηκε μεταξύ των γονιδίων που συμμετέχουν σε λειτουργικές κατηγορίες που συνδέονται με την παραγωγή λίπους στο γάλα, όπως αυτό μετρήθηκε σε βοοειδή Holstein. Η παρουσία του σε αυτά τα μονοπάτια ενισχύει στην υπόθεση ότι μπορεί να συμμετέχει σημαντικά στη διαμόρφωση και τον έλεγχο του λίπους στο γάλα.

Ακόμη, η αναγνώριση του PPDPF προέκυψε μέσα από ανάλυση συσχέτισης που βασίστηκε σε μοντέλο μικτών γραμμικών επιδράσεων, χρησιμοποιώντας αποπαραγοντοποιημένες εκτιμήσεις γενετικής αξίας (dEBVs) ως φαινοτυπικά δεδομένα. Το γονίδιο εντοπίστηκε μεταξύ αυτών που βρίσκονται σε προσεγγιστική απόσταση ± 100 Kb από σημαντικούς γενετικούς δείκτες (SNPs) που σχετίζονται με την παραγωγή λίπους.

Ταυτόχρονα, περιλήφθηκε στους γονιδιακούς στόχους των λειτουργικών αναλύσεων εμπλουτισμού των οποίων η διεξαγωγή έγινε μέσω της πλατφόρμας DAVID, προκειμένου να αναγνωριστούν κοινά βιολογικά μονοπάτια (Pedrosa et al., 2021).

Ωστόσο, αν και στην έρευνα των Pedrosa et al. (2021) δεν παρέχεται μια λεπτομερής ανάλυση αναφορικά με την ακριβή βιολογική δράση του γονιδίου PPDPF, η ταυτοποίησή του ως ενός στατιστικά σημαντικού γονιδίου για την παραγωγή λίπους στο γάλα, ενισχύει τη θέση του μεταξύ των γονιδίων που είναι υποψήφια για μελλοντική έρευνα ως προς τις λειτουργίες τους. Επιπλέον, η μελέτη επιβεβαιώνει ότι τα χαρακτηριστικά που αφορούν το γάλα επηρεάζονται από πολλαπλούς γονιδιακούς παράγοντες, κάτι το οποίο ενισχύεται εξαιτίας της μεγάλης κατανομής σημαντικών γονιδιακών περιοχών στο γονιδίωμα, μεταξύ αυτών και εκείνων που περιέχουν το PPDPF.

2.5. Το γονίδιο LOC108635834

Σε πρόσφατη μελέτη από τους Dige et al. (2024), τα αποτελέσματα ενίσχυσαν την πιθανή λειτουργική σημασία του LOC108635834. Στην έρευνα αυτή, έγινε ανάλυση έκφρασης RNA (RNA-seq) και ανάλυση συσχέτισης της συνεργιστικής απόκρισης γονιδίων (WGCNA) σε αίγες Jamunapari. Όπως προέκυψε το LOC108635834 ήταν ένα από τα κορυφαία hub γονίδια της μονάδας «darkorange», δηλαδή ένα από τα πιο σημαντικά γονίδια μέσα σε ένα σύμπλεγμα γονιδίων που ρυθμίζουν τη θερμότητα. Τα γονίδια αυτής της μονάδας βρέθηκε ότι εμπλέκονται σε μονοπάτια μεταγραφικής ρύθμισης, απάντησης σε βλάβες DNA και πρωτεϊνικής αποικοδόμησης μέσω ουβικιτινίωσης. Τα παραπάνω υποδεικνύουν πιθανούς μηχανισμούς μέσω των οποίων το LOC106799834 συνεισφέρει στην κυτταρική σταθερότητα υπό συνθήκες στρες.

Αν και το γονίδιο LOC108635834 δεν έχει μελετηθεί εκτενώς και δεν έχει ακόμη χαρακτηριστεί πλήρως, η μελέτη των Dige et al. (2024) και τα αποτελέσματα που φανέρωσε για τη συμμετοχή του υπό συνθήκες στρες, θα μπορούσε να αποτελεί την έναρξη περισσότερων μελετών. Η επέκταση των μελέτες γύρω από περισσότερα θηλαστικά και συνθήκες καταπόνησης, όπως η άμελξη με τον ταυτόχρονο θηλασμό, είναι κρίσιμη προκειμένου να υπάρξει ορθή τεκμηρίωση της εμπλοκής τους στις διάφορες λειτουργίες των οργανισμών.

2.6. Το γονίδιο Bleomycin hydrolase - BLMH

Το γονίδιο BLMH (Bleomycin hydrolase) κωδικοποιεί ένα ένζυμο με σημαντική παρουσία σε διάφορους ιστούς των θηλαστικών, το οποίο ανήκει στην οικογένεια των κυστεϊνικών πρωτεασών. Παρά τη διαδεδομένη παρουσία του και την υψηλή ομολογία του μεταξύ διαφορετικών ειδών, η ακριβής του φυσιολογική λειτουργία δεν έχει ακόμη αποκρυπτογραφηθεί πλήρως. Οι σύγχρονες δομικές, μοριακές και κυτταρικές μελέτες έχουν αποκαλύψει μια σειρά από διάφορους λειτουργικούς ρόλους του ενζύμου, οι οποίοι ενδέχεται να αποκτήσουν ιδιαίτερη σημασία στο πλαίσιο φλεγμονωδών, νευροεκφυλιστικών ή δερματικών παθολογιών (Koldamova et al., 1998; O'Farrell et al., 1999; Riise et al., 2019; Sebti et al., 1989).

Ο αρχικός εντοπισμός του γονιδίου BLMH προέκυψε λόγω της αντίστοιχης πρωτεΐνης και της ικανότητάς που έχει να απενεργοποιεί τη χημειοθεραπευτική ουσία βλεομυκίνη. Πιο συγκεκριμένα, στα θηλαστικά είδη, η BLMH προκαλεί την αποικοδόμηση της βλεομυκίνης μέσω της διαδικασίας της υδρόλυσης της β-αμινοαλανίνης. Με αυτόν τον τρόπο οδηγεί στην απενεργοποίηση του φαρμάκου και συμβάλλει σημαντικά συμβάλλει στην ανάπτυξη αντοχής των καρκινικών κυττάρων στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την καταπολέμησή του. Η αυξημένη έκφραση του BLMH σε ορισμένους τύπους όγκων έχει συσχετιστεί με μειωμένη αποτελεσματικότητα της θεραπείας (O'Farrell et al., 1999; Koldamova et al., 1998). Ωστόσο, δεδομένου ότι η βλεομυκίνη δεν απαντάται φυσιολογικά στον οργανισμό, είναι πιθανό η δράση αυτή να μην αποτελεί τον βασικό βιολογικό ρόλο του ενζύμου. Μελέτες σε ποντίκια με γενετική απενεργοποίηση του γονιδίου BLMH υποδεικνύουν ότι η πρωτεΐνη είναι απαραίτητη για την επιβίωση των νεογνών, γεγονός που υποστηρίζει την ύπαρξη ενδογενών λειτουργιών ζωτικής σημασίας (O'Farrell et al., 1999).

Σε μοριακό επίπεδο, η ανθρώπινη BLMH (hBH) είναι μια κυστεϊνική πρωτεάση με παρόμοια τριτοταγή δομή με τη ζυμωτική της ομόλογη Gal6, εμφανίζοντας εξαμερή δομή με κεντρικό κανάλι. Ωστόσο, η κατανομή των ηλεκτροστατικών φορτίων μεταξύ των δύο ενζύμων διαφέρει, με το κεντρικό κανάλι της ανθρώπινης BLMH να έχει ελαφρώς αρνητικό φορτίο, ενώ της ζύμης είναι έντονα θετικό, λόγω της παρουσίας 60 καταλοίπων λυσίνης (O'Farrell et al., 1999). Η διαφορά αυτή πιθανόν να ευθύνεται για την απώλεια της ικανότητας σύνδεσης νουκλεϊκών οξέων από την ανθρώπινη BLMH, σε αντίθεση με την Gal6, που δεσμεύει DNA και RNA με υψηλή συγγένεια (O'Farrell et al., 1999).

Σε δομικό και λειτουργικό επίπεδο, η C-τελική περιοχή της BLMH είναι πολύ

σημαντική. Η αλληλουχία των τελευταίων 8 αμινοξέων σχηματίζει ένα πολύ συντηρημένο μοτίβο (BHVD), το οποίο αποδείχθηκε απαραίτητο για τη διαμερισματοποίηση και τη διατήρηση της αμινοπεπτιδασικής δράσης, αν και δεν είναι απαραίτητο για την ενδοπεπτιδασική δραστηριότητα ή τον σχηματισμό ολιγομερών. Η διαγραφή αυτής της περιοχής οδηγεί σε δραματική μείωση της καταλυτικής ικανότητας έναντι συγκεκριμένων υποστρωμάτων, χωρίς να διαταράσσεται απαραίτητα η ολιγομεριστική της μορφή, η οποία στους ανθρώπους σχηματίζει τετραμερή ή εξαγωνικά σύμπλοκα (Koldamova et al., 1998).

Εκτός των κυτταροπλασματικών της λειτουργιών, η BLMH φαίνεται να διαδραματίζει ρόλο στη ρύθμιση φλεγμονωδών διεργασιών, ιδιαίτερα στο δέρμα. Πρόσφατη μελέτη αποκάλυψε ότι η μείωση των επιπέδων του BLMH σε κερατινοκύτταρα συσχετίζεται με αυξημένη έκκριση των χημειοκινών CXCL8 και GRO α , οι οποίες προσδένονται στον υποδοχέα CXCR2 και ενεργοποιούν την πρόσληψη των ουδετερόφιλων, ενώ επίσης συμμετέχουν στη φλεγμονώδη απόκριση. Επιπλέον, η ανεπάρκεια της BLMH φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά τη διαδικασία επούλωσης τραυμάτων υπό συνθήκες χαμηλής φλεγμονής, όπως αυτή που προκαλείται από χαμηλά επίπεδα TNF α . Το εύρημα αυτό μπορεί να εξηγήσει τις δερματικές βλάβες που παρατηρούνται σε ποντίκια με γενετική απενεργοποίηση του BLMH, καθώς και τη μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα που έχει καταγραφεί σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα και ψωρίαση. (Riise et al., 2019).

Επιπλέον, η BLMH φαίνεται να προστατεύει και από οξειδωτικούς και μεταλλαξιογόνους παράγοντες, όπως για παράδειγμα από τη βλεομυκίνη, μέσω της υδρόλυσης της και της μείωσης της τοξικότητάς της. Σε μελέτες με ποντίκια τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όταν γίνεται συνδυαστική χορήγηση αντιοξειδωτικών όπως η βιταμίνη C και E, τότε μειώνεται σημαντικά η μεταλλαξιογόνος δράση της βλεομυκίνης σε κύτταρα λεμφοκυττάρων, ενισχύοντας έτσι την υπόθεση ότι η BLMH λειτουργεί ως κυτταροπροστατευτικός μηχανισμός έναντι του οξειδωτικού στρες (Khaidakov et al., 2001).

Ακόμη, σύμφωνα με τον Zhou et al. (2014), η βλεομυκίνη προκαλεί επιθηλιακή-μεσεγχυματική μετάβαση (EMT) στο δέρμα ποντικών, διαδικασία που οδηγεί σε ίνωση μέσω ενεργοποίησης των επιθηλιακών κυττάρων επιφανειακά της βασικής μεμβράνης. Η παρουσία οξειδωτικού στρες παίζει καθοριστικό ρόλο στην ενεργοποίηση της EMT, ενώ με τη συνδυαστική χορήγηση του αντιοξειδωτικού NAC αναστέλλεται μερικώς η διαδικασία. Τα αποτελέσματα αυτά αναδεικνύουν την πιθανότητα εμπλοκής του γονιδίου BLMH μέσω του ενζύμου της βλεομυκίνης υδρόλωσης, το οποίο δρα ως ρυθμιστικό ένζυμο έναντι

του οξειδωτικού στρες, στη συγκράτηση παθολογικών μεταβατικών φαινομένων και ινωτικών αποκρίσεων, κάτι το οποίο θα μπορούσε πιθανόν να υφίσταται και στο επιθήλιο του μαστικού αδένα.

Η ευρεία κατανομή της BLMH στους ιστούς και η υψηλή της εξελικτική διατήρηση υποδεικνύουν ότι πέρα από τη φαρμακολογική αποικοδόμηση, το ένζυμο ενδεχομένως συμμετέχει στη ρύθμιση μεταβολικών και ανοσολογικών μηχανισμών. Παλαιότερες μελέτες έχουν συσχετίσει τη δραστηριότητά της με την επεξεργασία ενδογενών πεπτιδίων, τη ρύθμιση της ενδοκυττάριας ομοιοστασίας και την απόκριση σε κυτταρικό στρες, χωρίς ωστόσο να έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως οι σχετικοί μοριακοί μηχανισμοί (Koldamova et al., 1998; O'Farrell et al., 1999; Riise et al., 2019).

Επομένως, το γονίδιο BLMH και η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί αποτελούν έχουν πολλαπλούς βιολογικούς ρόλους. Λόγω της εξελικτικής συντήρησης της δομής και λειτουργίας του ενζύμου σε θηλαστικά, θα μπορούσε να γίνει η υπόθεση ότι θα μπορούσαν υπάρχουν διάφοροι παρόμοιοι μηχανισμοί και στο μαστικό επιθήλιο των αιγών και ευρύτερα των θηλαστικών.

2.7. Το γονίδιο OSBPL7 (Oxysterol Binding Protein-Like 7)

Το γονίδιο OSBPL7 (Oxysterol Binding Protein-Like 7) ανήκει στην οικογένεια των πρωτεϊνών σύνδεσης οξυστερολών (OSBP), οι οποίες εμπλέκονται σε ποικίλες λειτουργίες σχετιζόμενες με τη μεταφορά λιπιδίων και τη ρύθμιση της χοληστερόλης στο κύτταρο. Παρότι η ερευνητική εστίαση γύρω από το OSBPL7 υπήρξε περιορισμένη, πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν σημαντικό ρόλο της πρωτεΐνης αυτής σε διάφορους ιστούς, καθώς και πιθανή εμπλοκή της στην παθοφυσιολογία της νεφρικής λειτουργίας και του μεταβολισμού των λιπιδίων (Bertevello et al., 2018; Bagnicka et al., 2021; Wright et al., 2021).

Η μελέτη των Bertevello et al. (2018) διερεύνησε την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τον μεταβολισμό των λιπιδίων και των στεροειδών ορμονών σε θυλακικά κύτταρα στις ωοθήκες βοοειδών. Χρησιμοποιώντας RT-PCR και μικροσυστοιχίες, οι ερευνητές ανέλυσαν τα επίπεδα έκφρασης του OSBPL7 μεταξύ άλλων γονιδίων, εστιάζοντας στον ρόλο των λιποφοβικών μορίων κατά τη διάρκεια της ωοθυλακιογένεσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική έκφραση του OSBPL7 στα κύτταρα της ωοθήκης, στοιχείο που επιβεβαιώνει την παρουσία του γονιδίου σε αναπαραγωγικούς ιστούς των μηρυκαστικών. Παράλληλα, η παρουσία του ενισχύει την υπόθεση ότι εμπλέκεται σε ρυθμιστικούς μηχανισμούς του ενδοκυττάριου μεταβολισμού λιπιδίων. Ακόμη, παρά το γεγονός ότι η μελέτη των Bertevello et al. (2018) δεν εξετάζει άμεσα το OSBPL7 στο πλαίσιο του μαστικού επιθηλίου, η επιβεβαίωση της έκφρασής του σε ενδοκρινικά κύτταρα βοοειδών μπορεί να αποτελέσει σημαντικό παράγοντα για τη μελέτη της λειτουργίας του σε ιστούς με μεταβολική δραστηριότητα, όπως ο μαστικός αδένας.

Η έρευνα των Bagnicka et al. (2021) προσφέρει ορισμένες συμπληρωματικές πληροφορίες από διαφορετικό πειραματικό πλαίσιο. Η μελέτη επικεντρώνεται στην καταγραφή του προφίλ έκφρασης microRNA (miRNA) σε παρεγχυματικό ιστό του μαστικού αδένος βοοειδών που είχαν προσβληθεί από κοαγκουλάση-θετικούς (CoPS) ή κοαγκουλάση-αρνητικούς (CoNS) σταφυλόκοκκους, με στόχο την κατανόηση των ρυθμιστικών μορίων κατά τη διάρκεια της μαστίτιδας. Μέσω της βιοπληροφορικής ανάλυσης, τα miRNAs που διαφοροποιούνταν σημαντικά μεταξύ των υγιών και μολυσμένων δειγμάτων αναλύθηκαν ως προς τους πιθανούς στόχους τους ενώ μέσα σε αυτούς τους στόχους περιλαμβανόταν και το OSBPL7. Αν και η μελέτη τους δεν παρέχει άμεση επιβεβαίωση της γονιδιακής ή πρωτεϊνικής έκφρασης του OSBPL7 στον μαστικό

αδένα και δεν επικεντρώνεται αποκλειστικά σε αυτό το γονίδιο, η πρόβλεψη στοχευμένης ρύθμισής του από διαφοροποιημένα miRNAs ενισχύει το ενδεχόμενο του εμπλοκής του σε λειτουργίες που σχετίζονται με φλεγμονώδεις ή λιπιδιακούς μηχανισμούς του ιστού. Επιπλέον, το γεγονός ότι το OSBPL7 συνδέεται με οξυστερόλες και λιπίδια υποδεικνύει ότι η καταστολή ή υπερέκφρασή του μέσω των miRNA θα μπορούσε να επηρεάζει την ενδοκυττάρια ροή χοληστερόλης ή άλλων στεροειδών λιπιδίων, κάτι που θα μπορούσε να σχετίζεται και με την παθοφυσιολογία της μαστίτιδας.

Η πιο πλήρης πειραματική διερεύνηση της λειτουργίας του OSBPL7 παρέχεται από τη μελέτη των Wright et al. (2021), στην οποία διαπιστώθηκε ότι τα μικρά μόρια της κατηγορίας 5-aryl nicotinamides ασκούν τη δράση τους στοχεύοντας το OSBPL7, με αποτέλεσμα την ενίσχυση της απομάκρυνσης χοληστερόλης από τα κύτταρα μέσω του μεταφορέα ABCA1. Με χρήση τεχνικών φωτοενεργοποιημένης διασταυρούμενης σύνδεσης (photoaffinity labeling), αποκαλύφθηκε ότι τα μόρια αυτά δεσμεύονται ειδικά στο προβλεπόμενο θύλακο πρόσδεσης των οξυστερολών του OSBPL7. Τα πειράματα in vitro σε ανθρώπινα ποδοκύτταρα κατέδειξαν ότι η ενεργοποίηση του OSBPL7 οδηγεί σε αύξηση της πρωτεΐνης ABCA1 στο πλασματικό μεμβρανικό κλάσμα, χωρίς όμως να υπάρχει μεταβολή στα επίπεδα mRNA, κάτι το οποίο υποδηλώνει μετα-μεταγραφικό μηχανισμό σταθεροποίησης.

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκαν in vivo πειράματα σε ποντικούς με πρωτεϊνουρική νεφροπάθεια, συγκεκριμένα μοντέλα νεφροπάθειας από αδριαμυκίνη και συνδρόμου Alport. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χορήγηση των ενώσεων αυτών βελτίωσε τη νεφρική λειτουργία, περιόρισε τη συσσώρευση εστέρων χοληστερόλης στους σπειραματικούς σχηματισμούς και επιβράδυνε την εξέλιξη της νόσου, υποδεικνύοντας πιθανή προστατευτική δράση σε παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με διαταραχές του λιπιδικού μεταβολισμού στα νεφρά. Ακόμη, το OSBPL7 εκφράζεται σε νεφρικούς ιστούς, όπως τα ποδοκύτταρα και ο φλοιός του νεφρού, και συνεπώς η αποτελεσματικότητα των εν λόγω ενώσεων τεκμηριώνεται εν μέρει από την εντόπιση της έκφρασης του γονιδίου στους εν λόγω ιστούς (Wright et al., 2021). Αν και δεν υπάρχουν μελέτες που εξετάζουν το OSBPL7 στο μαστικό επιθήλιο, η πειραματική επαλήθευση του μηχανισμού OSBPL7–ABCA1 στα ποδοκύτταρα, που είναι επίσης εξειδικευμένα επιθηλιακά κύτταρα, μπορεί να παρέχει έμμεσες ενδείξεις για πιθανούς αναλογικούς μηχανισμούς σε άλλα επιθηλιακά συστήματα όπως ο μαστός.

2.8. Το γονίδιο SMU1

Το γονίδιο SMU1 (Suppressor of mec-8 and unc-52 homolog 1) εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 9p21.1 και κωδικοποιεί μία εξαιρετικά συντηρημένη πρωτεΐνη με WD40 επαναλήψεις, που ανήκει στην οικογένεια των WD40-repeat πρωτεϊνών. Οι πρωτεΐνες αυτής της οικογένειας διαμεσολαβούν κυρίως στη συναρμολόγηση πολυπρωτεϊνικών συμπλεγμάτων, ρυθμίζοντας σημαντικές λειτουργίες των κυττάρων όπως η μετάδοση σήματος, η εναλλακτική αποκοπή και συρραφή (splicing) του προ-mRNA και η διαμόρφωση του κυτταροσκελετού (Qian et al., 2023).

Η SMU1 λειτουργεί ως ρυθμιστικός παράγοντας της εναλλακτικής συρραφής, συμβάλλοντας στην ακριβή απομάκρυνση εσωτερικών αλληλουχιών (introns) και την επιλογή σωστών συνδετικών θέσεων στα προ-mRNA. Η λειτουργία της αναδείχθηκε αρχικά σε *Caenorhabditis elegans*. Το unc-52 θεωρείται ομόλογο του θηλαστικού γονιδίου perlecan, που παίζει κρίσιμο ρόλο στη δομική υποστήριξη των ιστών και στη μεσολάβηση σηματοδοτικών μονοπατιών στα θηλαστικά. (Spartz et al., 2004). Ακόμη, σε μελέτες σε θηλαστικά, διαπιστώθηκε ότι η SMU1 συμμετέχει επίσης στη διατήρηση της χρωμοσωμικής ακεραιότητας και στον έλεγχο της κυτταρικής διαίρεσης μέσω της σύνδεσής της με συμπλέγματα όπως το CRL7/E3 λιγάση της ουβικιτίνης (Shah et al., 2020).

Η λειτουργική σημασία του γονιδίου επιβεβαιώθηκε και μέσω της μελέτης θερμοευαίσθητων κυτταρικών σειρών, όπως η tsTM18, στις οποίες η μετάλλαξη G498R στην περιοχή WD40 της SMU1 οδηγεί σε φαινότυπους όπως διακοπή της σύνθεσης DNA, συσσώρευση μονόκλωνου DNA, διαταραχές στη συναρμολόγηση της ατράκτου και στασιμότητα στο στάδιο S/G2 του κυτταρικού κύκλου. Στα ίδια κύτταρα διαπιστώθηκε σημαντική δυσλειτουργία στη συρραφή του γονιδίου perlecan, που χαρακτηρίστηκε από παρουσία ποικίλων εναλλακτικών μεταγραφικών παραλλαγών και διατήρηση εσώνων, επιβεβαιώνοντας ότι η SMU1 εμπλέκεται τόσο στην επιλογή θέσεων συρραφής όσο και στην πιστότητα της διαδικασίας (Sugaya et al., 2006).

Επιπλέον, σύμφωνα με τα δεδομένα των Ren et al. (2013), η SMU1 δρα και ως αρνητικός ρυθμιστής της αντιγραφής του DNA. Σε κύτταρα με καταστολή της έκφρασης του SMU1, παρατηρήθηκε επιτάχυνση της ενσωμάτωσης ανάλογων νουκλεοτιδίων (BrdU, [³H]-θυμιδίνη) στο DNA, γεγονός που υποδεικνύει απορρύθμιση της φυσιολογικής ταχύτητας της αντιγραφής. Η αύξηση αυτής της δραστηριότητας συνοδεύτηκε από ενεργοποίηση του ATR-εξαρτώμενου ελέγχου αντιγραφής, συσσώρευση βλαβών DNA,

σύμφωνα με την αυξημένη φωσφορυλίωση της H2AX, καθώς και τη σύλληψη των κυττάρων στη φάση G2. Η SMU1 εντοπίστηκε τόσο στο πυρηνικό υγρό όσο και στο κλάσμα της χρωματίνης, γεγονός που υποστηρίζει την άμεση εμπλοκή της στον έλεγχο της αντιγραφής μέσω μηχανισμών που σχετίζονται με την αρχιτεκτονική της χρωματίνης (Ren et al., 2013).

Πέρα από τον ρόλο της στη βασική μεταγραφή και συρραφή, η SMU1 φαίνεται να συνδέεται με παθολογικές κυτταρικές καταστάσεις, όπως για παράδειγμα ο καρκίνος. Όπως προκύπτει από πρόσφατα δεδομένα η υπερέκφραση της SMU1 παρατηρείται σε ιστούς γαστρικού καρκίνου σε σχέση με παρακείμενους φυσιολογικούς ιστούς, τόσο σε επίπεδο mRNA όσο και σε επίπεδο πρωτεΐνης. Η αυξημένη έκφραση της SMU1 συνδέεται με αυξημένο ρυθμό πολλαπλασιασμού, εισβολής και μετανάστευσης των κυττάρων του όγκου *in vitro*, ενώ *in vivo* σχετίζεται με επιτάχυνση της ανάπτυξης υποδόριων όγκων σε ποντικούς, αυξημένη έκφραση του δείκτη πολλαπλασιασμού PCNA και τροποποίηση της κατανομής των κυττάρων στις φάσεις του κυτταρικού κύκλου (Qian et al., 2023).

Συγκεκριμένα, η υπερέκφραση της SMU1 αυξάνει σημαντικά την αναλογία κυττάρων στη φάση S του κυτταρικού κύκλου, γεγονός που υποδηλώνει επιτάχυνση της σύνθεσης DNA και διέγερση της μετάβασης από G1 σε S φάση. Αντίθετα, η καταστολή της SMU1 οδηγεί σε συσσώρευση κυττάρων στη φάση G0/G1 και μείωση της φάσης S, αναδεικνύοντας ρυθμιστικό ρόλο στο σημείο G1/S (Qian et al., 2024). Το εύρημα αυτό συμβαδίζει με παλαιότερα αποτελέσματα σε κυτταρικά μοντέλα, στα οποία η δυσλειτουργία της SMU1 είχε συσχετιστεί με ελαττωματική ενεργοποίηση της κινάσης *cdc2* και παρεμπόδιση της κυτταρικής προόδου (Sugaya et al., 2006).

2.9. Το γονίδιο PIM1

Το γονίδιο PIM1 (Provirus Integration site for Moloney murine leukemia virus 1) κωδικοποιεί μια σερίνη/θρεονίνη κινάση με καθοριστικό ρόλο στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, στην επιβίωση και στην απόπτωση. Η πρωτεΐνη PIM-1 είναι ένα σταθερά ενεργό ένζυμο, του οποίου η υπερέκφραση έχει συνδεθεί με την ογκογένεση σε αιματολογικούς και προστατικούς καρκίνους. Στον φυσιολογικό ιστό, παρατηρείται υψηλή έκφραση της PIM-1 κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη, ειδικά σε ήπαρ, σπλήνα, καρδιά και μαστικό αδέν (Hu et al., 2009; Laird et al., 1993; Zhao et al., 2020).

Κατά την ανάπτυξη του μαστικού αδέν (σε ποντίκια), η έκφραση της PIM-1 ακολουθεί ένα πρότυπο που αντικατοπτρίζει τα επίπεδα της προγεστερόνης. Συγκεκριμένα, παρατηρείται αυξημένη παρουσία της πρωτεΐνης κατά την εφηβεία και εγκυμοσύνη, με μείωση στα όψιμα στάδια της κυοφορίας και επανεμφάνιση κατά τη γαλουχία. Η ενδοκυττάρια κατανομή της PIM-1 κατά την μαστική ανάπτυξη υποδηλώνει ότι η πυρηνική εντόπισή της σχετίζεται με την κυτταρική πολλαπλασιαστική δραστηριότητα, ενώ η κυτταροπλασματική μορφή αντιστοιχεί σε διαφοροποιημένες ή μη ενεργές περιοχές του επιθηλίου (Gapter et al., 2006).

Η PIM-1 επηρεάζει τη λειτουργία υποστρωμάτων που συμμετέχουν σε κρίσιμες φάσεις του κυτταρικού κύκλου, όπως οι Cdc25A και Cdc25C, και στον έλεγχο της απόπτωσης, μέσω φωσφορυλίωσης της pro-apoptotic πρωτεΐνης Bad σε Ser112 και Ser136. Η φωσφορυλίωση αυτή συμβάλλει στην απενεργοποίηση της Bad, εμποδίζοντας την απελευθέρωση κυτοχρώματος c από τα μιτοχόνδρια και καταστέλλοντας την ενεργοποίηση της κασπάσης-9, ενός βασικού δείκτη μιτοχονδριακής απόπτωσης (Hu et al., 2009). Επιπλέον, η PIM-1 φωσφορυλιώνει την p21^{CIP1}/WAF1 στην θρεονίνη 145, οδηγώντας στην εντοπισμό της στο κυτταρόπλασμα. Αυτή η τροποποίηση έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ανασταλτικής της δράσης στην Cdc2 κινάση, προάγοντας έτσι την κυτταρική αύξηση. Η συσχέτιση της PIM-1 με την p21 έχει επιβεβαιωθεί με συνεκκαθίζηση πρωτεϊνών με ανοσοκατακρήμνιση (co-immunoprecipitation) σε κύτταρα του μαστικού επιθηλίου, υποδηλώνοντας πιθανό ρόλο στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου σε αυτά τα κύτταρα (Gapter et al., 2006).

Η ορμονική ρύθμιση της έκφρασης της PIM-1 φαίνεται να είναι μερικώς επαγόμενη από την προγεστερόνη. Πειράματα σε μη καρκινικά επιθηλιακά κύτταρα του μαστού (MCF10A) έδειξαν ότι η χορήγηση προγεστερόνης αύξησε τα επίπεδα της PIM-1 τόσο σε

επίπεδο mRNA όσο και πρωτεΐνης, υποδηλώνοντας ότι το γονίδιο ρυθμίζεται ορμονικά κατά την ανάπτυξη του αδένου (Gapter et al., 2006).

Επιπρόσθετα, η PIM-1 δεν περιορίζεται στο κυτταρόπλασμα και τον πυρήνα, αλλά εντοπίζεται και στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων, κάτι το οποίο επιβεβαιώθηκε με ροομετρία ροής, ανοσοφθορισμό και ανοσοκατακρήμνιση. Αυτή η ανακάλυψη έχει ανοίξει νέους ορίζοντες στον τομέα των θεραπειών, επιτρέποντας την ανάπτυξη μονοκλωνικών αντισωμάτων που στοχεύουν την PIM-1 στην κυτταρική επιφάνεια. Ένα τέτοιο αντίσωμα, το P9, έχει δείξει ισχυρή ανασταλτική δράση κατά της αύξησης καρκινικών κυττάρων, μειώνοντας τα επίπεδα της PIM-1, καταστέλλοντας την φωσφορυλίωση της Akt (σε Ser473) και της Bad και ενεργοποιώντας την κασπάση-9. Η δράση του P9 επεκτείνεται και σε μοντέλα ανθεκτικότητας στη χημειοθεραπεία. Συνδυασμοί του αντισώματος με τις ουσίες σισπλατίνη ή επιρουβική παρουσίασαν συνεργιστική αντικαρκινική δράση σε κυτταρικές σειρές και σε ποντίκια, οδηγώντας σε σημαντική μείωση της αύξησης των όγκων. Επιπλέον, η χρήση siRNA έναντι της PIM-1 επιβεβαίωσε τον ρόλο της στη ρύθμιση του άξονα Akt/Bad και την απόπτωση. Σε μεταφραστικό επίπεδο, η στοχοποίηση της PIM-1 μέσω μονοκλωνικών αντισωμάτων αντιπροσωπεύει μία πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για την αντιμετώπιση καρκίνων που σχετίζονται με την υπερέκφρασή της (Hu et al., 2009).

Στην περίπτωση των γαλακτοπαραγωγών ειδών, είναι πιθανόν η έκφραση της PIM-1 στο επιθήλιο του μαστικού αδένου να σχετίζεται με ορμονικά εξαρτώμενες μεταβολές κατά την εφηβεία, την κύηση και τη γαλουχία. Η συσχέτιση της PIM-1 με την π21 και η επίδραση της προγεστερόνης, τόσο στα *in vitro* ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα όσο και στα ιστικά δείγματα ποντικών, υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η PIM-1 μπορεί να συμβάλλει στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου σε περιβάλλοντα έντονης επιθηλιακής αναδιαμόρφωσης (Gapter et al., 2006).

3. Σχολιασμός Αποτελεσμάτων

Η παρούσα βιβλιογραφική έρευνα ανέδειξε τη διαφορετική λειτουργία που έχει το κάθε γονίδιο, ευνοώντας την αποτύπωση των κυριότερων μοριακών μονοπατιών που σχετίζονται με τη γαλακτοπαραγωγή, τη φλεγμονώδη απόκριση και τη κυτταρική ομοιόσταση. Ορισμένα γονίδια, όπως τα CLU, PINK1 και RBM8A έχουν μελετηθεί εκτενέστερα ως προς τη συμμετοχή τους σε διάφορες διαδικασίες διαφοροποίησης, μιτοχονδριακής λειτουργίας και γονιδικής ρύθμισης ανστίστοιχα, κυρίως μέσα από μελέτες σε ποντίκια, αγελάδες και καλλιέργειες κυττάρων. Η έκφρασή τους συσχετίζεται με κρίσιμες μεταβατικές φάσεις όπως η έναρξη της γαλουχίας ή η παλινδρόμηση του ιστού, ενισχύοντας το ενδεχόμενο να έχουν κάποιο ρόλο στη ρύθμιση της εκκριτικής λειτουργίας και της απόπτωσης.

Άλλα γονίδια, όπως τα PPDPF και OSBPL7 δεν έχουν μελετηθεί άμεσα στο μαστικό επιθήλιο, αλλά έχουν συσχετιστεί με μεταβολικές διεργασίες που επηρεάζουν τη λιπιδική σύσταση του γάλακτος και τη χοληστερόλη, κάτι που πιθανόν να σημαίνει και την έμμεση εμπλοκή τους στην τροποποίηση της γαλακτικής παραγωγής. Από την άλλη, γονίδια όπως το LOC108635834 δεν έχουν ακόμη χαρακτηριστεί και δεν έχουν μελετηθεί, κάτι που ενισχύει την ανάγκη για περισσότερες μελέτες μοριακού επιπέδου.

Ως προς τα SMU1, BLMH και PIM1, αυτά έχουν παρουσιάσει ευρύτερους ρόλους που σχετίζονται με τις ρυθμιστικές λειτουργίες στην αποκατάσταση DNA, στον κυτταρικό κύκλο και στην αποτοξίνωση κυτταροτοξικών μορίων. Η παρουσία τους στον μαστικό ιστό των θηλαστικών, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι έχουν συντηρηθεί εξελικτικά, αποτελεί μια σημαντική βάση για την δημιουργία υποθέσεων γύρω από τη συμβολή τους στη διατήρηση της λειτουργικής σταθερότητας των κυττάρων κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Συνολικά, η διαθεσιμότητα των πληροφοριών ήταν περιορισμένη και απαιτούνται περισσότερες πειραματικές μελέτες για την αποκρυπτογράφηση της σαφέστερης λειτουργίας των γονιδίων, ιδιαίτερα για τον μαστικό αδένα των αιγών υπό συνθήκες γαλουχίας.

4. Συμπεράσματα

Η παρούσα βιβλιογραφική εργασία συγκέντρωσε και παρουσίασε τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα που σχετίζονται με την έκφραση και τη λειτουργία εννέα γονιδίων. Τα ευρήματα δείχνουν ότι ορισμένα γονίδια έχουν τεκμηριωθεί επιστημονικά μέσα από πειράματα σε σχέση με την γαλακτοπαραγωγή, τη φλεγμονώδη απόκριση και τη μιτοχονδριακή λειτουργία, ενώ άλλα εντοπίζονται κυρίως σε μελέτες που αφορούν άλλα όργανα και είδη, με τις πληροφορίες τους ωστόσο να είναι εξίσου χρήσιμες. Παρόλα αυτά, η εξαγωγή συγκεκριμένων συμπερασμάτων δεν είναι εφικτή, καθώς οι έρευνες που αφορούν τον ρόλο των γονιδίων αυτών στις αίγες είναι εξαιρετικά περιορισμένες, αλλά μπορούν να λειτουργήσουν ως βάση για μελλοντικές μελέτες.

Βιβλιογραφία

1. Bhowmick, N. A., Zent, R., Ghiassi, M., McDonnell, M., & Moses, H. L. (2001). Integrin $\beta 1$ signaling is necessary for transforming growth factor- β activation of p38MAPK and epithelial plasticity. *Journal of Biological Chemistry*, 276(50), 46707-46713.
2. Chen, M., Wang, W., Fu, X., Yi, Y., Wang, K., & Wang, M. (2023). Role of Pink1-mediated mitophagy in adenomyosis. *PeerJ*, 11, e16497.
3. Daniel, C. W., & Robinson, S. D. (1992). Regulation of mammary growth and function by TGF- β . *Molecular Reproduction and Development*, 32(2), 145-151.
4. Daniel, C. W., Robinson, S., & Silberstein, G. B. (1996). The role of TGF- β in patterning and growth of the mammary ductal tree. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 1, 331-341.
5. Desprez, P. Y., Hara, E., Bissell, M. J., & Campisi, J. (1995). Suppression of mammary epithelial cell differentiation by the helix-loop-helix protein Id-1. *Molecular and cellular biology*, 15(6), 3398-3404.
6. Dhorne-Pollet, S. R., & Martin, P. (2009). Terminal differentiation of goat mammary tissue. *Physiol Genomics*, 40, 61-82.
7. Dige, M. S., Gurao, A., Mehrotra, A., Singh, M. K., Kumar, A., Kaushik, R., ... & Rout, P. K. (2024). Deciphering the molecular mechanisms of heat stress tolerance in goats: Insights from transcriptome and Gene Co-expression analysis. *Journal of Thermal Biology*, 125, 104007.
8. Gapter, L. A., Magnuson, N. S., Ng, K. Y., & Hosick, H. L. (2006). Pim-1 kinase expression during murine mammary development. *Biochemical and biophysical research communications*, 345(3), 989-997.
9. Hu, X. F., Li, J., Vandervalk, S., Wang, Z., Magnuson, N. S., & Xing, P. X. (2009). PIM-1-specific mAb suppresses human and mouse tumor growth by decreasing PIM-1 levels, reducing Akt phosphorylation, and activating apoptosis. *The Journal of*

- clinical investigation, 119(2), 362-375.
10. Jenne, D. E., & Tschopp, J. (1992). Clusterin: the intriguing guises of a widely expressed glycoprotein. *Trends in biochemical sciences*, 17(4), 154-159.
 11. Jones, S. E., & Jomary, C. (2002). Clusterin. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 34(5), 427-431.
 12. Koch-Brandt, C., & Morgans, C. (1996). Clusterin: a role in cell survival in the face of apoptosis?. *Apoptosis*, 130-149.
 13. Koldamova, R. P., Lefterov, I. M., Gadjeva, V. G., & Lazo, J. S. (1998). Essential binding and functional domains of human bleomycin hydrolase. *Biochemistry*, 37(8), 2282-2290.
 14. Laird, P. W., Van der Lugt, N. M., Clarke, A., Domen, J., Linders, K., McWhir, J., ... & Hooper, M. (1993). In vivo analysis of Pim-1 deficiency. *Nucleic acids research*, 21(20), 4750-4755.
 15. Li, Y., Zhu, Y., Chu, B., Liu, N., Chen, S., & Wang, J. (2021). *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 prevents *Escherichia coli*-induced apoptosis through PINK1/Parkin-mediated mitophagy in bovine mastitis. *Frontiers in Immunology*, 12, 715098.
 16. Liang, C., Yu, Z., Zhu, G., Li, Y., Sun, X., Jiang, H., ... & Han, R. (2024). Changes in milk fat globule membrane proteins along lactation stage of Laoshan dairy goat. *Journal of Integrative Agriculture*, 23(5), 1737-1748.
 17. Liu, J., Gao, Y., Zhang, H., Hao, Z., Zhou, G., Wen, H., ... & Wang, X. (2024). Forsythiaside a attenuates mastitis via PINK1/Parkin-mediated mitophagy. *Phytomedicine*, 125, 155358.
 18. Lund, L. R., Rømer, J., Thomasset, N., Solberg, H., Pyke, C., Bissell, M. J., ... & Werb, Z. (1996). Two distinct phases of apoptosis in mammary gland involution: proteinase-independent and -dependent pathways. *Development*, 122(1), 181-193.
 19. Mauduit, O., Delcroix, V., Wong, A., Ivanova, A., Miles, L., Lee, H. S., & Makarenkova, H. (2024). A closer look into the cellular and molecular biology of

- myoepithelial cells across various exocrine glands. *The ocular surface*, 31, 63-80.
20. O'Farrell, P. A., Gonzalez, F., Zheng, W., Johnston, S. A., & Joshua-Tor, L. (1999). Crystal structure of human bleomycin hydrolase, a self-compartmentalizing cysteine protease. *Structure*, 7(6), 619-627.
 21. Parrinello, S., Lin, C. Q., Murata, K., Itahana, Y., Singh, J., Krtolica, A., ... & Desprez, P. Y. (2001). Id-1, ITF-2, and Id-2 comprise a network of helix-loop-helix proteins that regulate mammary epithelial cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, 276(42), 39213-39219.
 22. Qian, M., Liang, X., Zeng, Q., Zhang, C., He, N., & Ma, J. (2024). SMU1 Knockdown Suppresses Gastric Carcinoma Growth, Migration, and Invasion and Modulates the Cell Cycle. *Cancer Control*, 31, 10732748241281716.
 23. Ren, L., Liu, Y., Guo, L., Wang, H., Ma, L., Zeng, M., ... & Li, M. (2013). Loss of Smu1 function de-represses DNA replication and over-activates ATR-dependent replication checkpoint. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 436(2), 192-198.
 24. Saedi, N., Aminafshar, M., Chamani, M., Honarvar, M., & Javadmanesh, A. (2022). Expression pattern and network visualization of genes involved in milk persistency in bovine mammary tissue. *Agriculture and Natural Resources*, 56(1), 23-34.
 25. Schwartz, D. R., Homanics, G. E., Hoyt, D. G., Klein, E., Abernethy, J., & Lazo, J. S. (1999). The neutral cysteine protease bleomycin hydrolase is essential for epidermal integrity and bleomycin resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(8), 4680-4685.
 26. Spartz, A. K., Herman, R. K., & Shaw, J. E. (2004). SMU-2 and SMU-1, *Caenorhabditis elegans* homologs of mammalian spliceosome-associated proteins RED and fSAP57, work together to affect splice site choice. *Molecular and cellular biology*, 24(15), 6811-6823.
 27. Strange, R., Li, F., Saurer, S., Burkhardt, A., & Friis, R. R. (1992). Apoptotic cell death and tissue remodelling during mouse mammary gland involution. *Development*,

115(1), 49-58.

28. Sugaya, K., Hongo, E., Ishihara, Y., & Tsuji, H. (2006). The conserved role of Smu1 in splicing is characterized in its mammalian temperature-sensitive mutant. *Journal of cell science*, 119(23), 4944-4951.
29. Verma, M., Dige, M. S., Gautam, D., De, S., & Rout, P. K. (2020). Functional milk proteome analysis of genetically diverse goats from different agro climatic regions. *Journal of Proteomics*, 227, 103916.
30. Wen, F. Q., Kohyama, T., Sköld, C. M., Zhu, Y. K., Liu, X., Romberger, D. J., ... & Rennard, S. I. (2002). Glucocorticoids modulate TGF- β production. *Inflammation*, 26, 279-290.
31. Wright, M. B., Varona Santos, J., Kemmer, C., Maugeais, C., Carralot, J. P., Roevers, S., ... & Fornoni, A. (2021). Compounds targeting OSBPL7 increase ABCA1-dependent cholesterol efflux preserving kidney function in two models of kidney disease. *Nature communications*, 12(1), 4662.
32. Zhao, Y., Aziz, A. U. R., Zhang, H., Zhang, Z., Li, N., & Liu, B. (2022). A systematic review on active sites and functions of PIM-1 protein. *Human Cell*, 1-14.
33. Zhou, C. F., Zhou, D. C., Zhang, J. X., Wang, F., Cha, W. S., Wu, C. H., & Zhu, Q. X. (2014). Bleomycin-induced epithelial–mesenchymal transition in sclerotic skin of mice: possible role of oxidative stress in the pathogenesis. *Toxicology and applied pharmacology*, 277(3), 250-258.
34. Zhou, X., Liu, K., Li, J., Cui, L., Dong, J., Li, J., ... & Wang, H. (2023). PINK1/Parkin-mediated mitophagy enhances the survival of *Staphylococcus aureus* in bovine macrophages. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 27(3), 412-421

