

# Świnia – ważny gatunek modelowy w badaniach chorób genetycznych człowieka

Marek Świtoński, Izabela Szczerbal,  
Joanna Nowacka-Woszuk,  
Monika Stachowiak, Natalia Rogalska-Niżnik

Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu,  
Katedra Genetyki i Podstaw Hodowli Zwierząt

Na znaczenie zwierząt domowych w badaniach biomedycznych wskazywano już wiele lat temu [35], ale obserwowany w ostatnich kilkunastu latach dynamiczny rozwój genomiki, biotechnologii, bioinformatyki, a także nauk weterynaryjnych i zootechnicznych sprawił, że rola ta jeszcze istotnie wzrosła [22]. Świnia jest gatunkiem szczególnie ważnym pod tym względem, o czym świadczy m.in. wyhodowanie szeregu linii typu *minipig* (np. Gottingen minipig, Sinclair minipig, Panpinto minipig) przeznaczonych do prowadzenia badań biomedycznych [14] oraz zaawansowane prace nad uzyskaniem zmodyfikowanych genetycznie świń, których narządy mogłyby być przydatne do ksenotransplantacji [7].

Wraz z postępem wiedzy o organizacji genomu człowieka i zwierząt domowych oraz powszechnym stosowaniem nowoczesnych technik i narzędzi badawczych, takich jak wysokoprzepustowe sekwencjonowanie DNA i RNA czy mikromacierze SNP, lawinowo rosła liczba identyfikowanych mutacji genowych odpowiedzialnych za choroby dziedziczne. Wiedza ta gromadzona jest w ogólnodostępnych bazach danych dedykowanych człowiekowi (OMIM – OnLine Mendelian Inheritance in Man, <https://www.omim.org/>) oraz zwierzętom (OMIA – OnLine Mendelian Inheritance in Animals, <https://www.omia.org/home/>). Analizy porównawcze wykazały, że większość monogenowych chorób zwierząt ma odpowiedniki w chorobach człowieka (tab. 1). Oznacza to, że choroby takie mają podobny obraz kliniczny i są wywołane mutacjami tych samych genów. Gatunkiem wyróżniającym się pod względem liczby zidentyfikowanych mutacji wywołujących choroby monogenowe jest pies, a wiedza ta była niejednokrotnie wykorzystywana w przedklinicznych badaniach terapii genowych [34].

Liczba chorób monogenowych świń będących modelami dla chorób człowieka jest mniejsza. Bardzo dobrym przykładem wykorzystania wiedzy o chorobie dziedzicznej zwierząt gospodarskich do poznania podłoża molekularnego jej odpowiednika u człowieka jest gorączka złośliwa świń. Identyfikacja mutacji sprawczej była możliwa dzięki ustaleniu, że locus genu odpowiedzialnego za tę chorobę znajduje się w chromosomie 6 świni, co dowiedziono dzięki ustaleniu, że lokalizacja tego nieznanego wówczas genu jest sprzężona z loci genów o znanym położeniu w tym chromosomie. Były to geny kodujące izomerazę glukozofosforanową (*GPI*, określaną również symbolem *PGI*) i dehydrogenazę glukozo-6-fosforanową (*PGD*, określaną również symbolem *G6PD*). Wiedza ta pozwoliła na identyfikację mutacji sprawczej w genie *RYR1* człowieka [21], a rok później w tym samym genie świni [10].

W badaniach podłoża molekularnego i poszukiwaniach terapii chorób dziedzicznych człowieka od dekad kluczową rolę odgrywają zwierzęta laboratoryjne, głównie myszy z eksperymentalnie wywołanym efektem nokautu genowego, czyli osobniki homozygotyczne pod względem mutacji wywołującej daną chorobę [5, 13]. Opanowanie techniki edytowania genomu, czyli wprowadzania zmian w ściśle określonym jego miejscu [27], miało przełomowe znaczenie w tworzeniu zwierząt domowych, w tym świń, będących modelami chorób genetycznych człowieka. W niniejszym artykule zaprezentowano przykłady badań molekularnych oraz modyfikacji genetycznych świń prowadzonych w celu utworzenia modeli chorób dziedzicznych człowieka.

## Choroby monogenowe

Terapia chorób monogenowych jest poważnym wyzwaniem medycyny człowieka. Opracowanie skutecznych i bezpiecznych terapii poprzedzane jest badaniami zwierząt modelowych, w których sprawcza mutacja pochodzi z puli genowej danego gatunku lub jest efektem eksperymentalnej transgenezy, lub edycji genomu. Badania takie wykonywane są także u świń, czego przykładami są m.in. płasawica Huntingtona i dystrofia mięśniowa Duchenne’a.

**Płasawica Huntingtona (choroba Huntingtona)** to choroba neurodegeneracyjna spowodowana zwiększoną liczbą powtórzeń (ponad 40) 3-nukleotydowej sekwencji CAG, kodującej glutaminę w eksonie 1 genu huntingtyny [12]. Produktem zmutowanego genu *HTT* jest zmienne białko o wydłużonej sekwencji złożonej z aminokwasów glutaminowych (poli-Q), które podlega najsilniejszej ekspresji w ośrodkowym układzie nerwowym.

**Tabela 1**  
**Choroby dziedziczne zwierząt domowych, które mają znaczenie modelowe w badaniach chorób człowieka (wg bazy OMIA, stan na dzień 27 marca 2024)**

Choroby dziedziczne	Pies	Bydło	Kot	Świnia	Owca	Koń
Liczba chorób monogenowych będących modelami chorób człowieka	596	338	274	214	137	157
Liczba znanych mutacji odpowiedzialnych za choroby monogenowe	473	243	143	50	50	43

Jest to choroba monogenowa, dziedziczona w sposób autosomalny dominujący. Ryzyko odziedziczenia i zachorowania na chorobę Huntingtona jest takie samo wśród kobiet, jak i mężczyzn. Choroba Huntingtona należy do schorzeń rzadkich, ponieważ jej częstość w większości państw europejskich jest rzędu kilku osób na 100 000 urodzeń. Jest to choroba pojawiająca się zazwyczaj u osób dorosłych i ma charakter postępujący. Dlatego bardzo ważną cechą zwierząt modelowych jest ich naturalna długość życia oraz obraz kliniczny odzwierciedlający rozwój choroby u ludzi. Model choroby u świni utworzono przy pomocy transgenezy, wprowadzając do przedjądrza zygoty wektor lentiwirusowy ze zmutowanym ludzkim genem *HTT* posiadającym 145 powtórzeń CAG [3]. Zmodyfikowane genetycznie zarodki umieszczono laparoskopowo w jajowodach biorczyń, które po typowym czasie ciąży urodziły transgeniczne prosięta. Zmodyfikowane genetycznie zwierzęta w okresie pierwszych 40 m-cy życia charakteryzowały się normalną żywotnością i płodnością. W kolejnych badaniach analizowano zmodyfikowane świnię w starszym wieku (48-70 m-cy) i zaobserwowano szereg charakterystycznych zmian neurodegeneracyjnych, co potwierdziło przydatność tego modelu w przedklinicznych badaniach różnych terapii tej choroby [2].

Jedną z najczęstszych chorób monogenowych człowieka jest **dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD)**, wywołana przez mutacje sprzężonego z płcią genu kodującego dystrofinę [15]. Jest to również choroba o postępującym charakterze, której pierwsze objawy pojawiają się u chłopców w wieku kilku lat, a średnia długość życia wynosi ok. 20 lat. Występuje ona raz na 3500-5000 urodzeń chłopców. Większość stwierdzonych mutacji w tym genie obejmuje delecję **jednego lub kilku eksonów**, co zazwyczaj skutkuje przesunięciem ramki odczytu i powstaniem krótkiej, нефunkcjonalnej formy białka. Brak dystrofiny wywołuje uszkodzenie włókien mięśniowych objawiające się postępującą degeneracją mięśni, a także problemami w układach krążenia i oddechowym.

U świni wywołano tę chorobę z wykorzystaniem różnych technik modyfikacji genetycznych [33]. Pierwszy model DMD u świni uzyskano w wyniku homologicznej rekombinacji (ang. *gene targeting*) wywołującej delecję eksonu 52 w hodowanych *in vitro* komórkach pochodzących od samca. Zmodyfikowane genetycznie komórki wprowadzono następnie do enukleowanych oocytów II rzędu w celu uzyskania potomstwa męskiego obciążonego zmutowanym genem dystrofiny. Zwierzęta te (samce) wykazywały cechy kliniczne, biochemiczne i patologiczne choroby, jednakże umierały przed osiągnięciem dojrzałości płciowej. Stosując tę samą procedurę, ale z wykorzystaniem żeńskich zmodyfikowanych genetycznie komórek, uzyskano heterozygotyczne lochy, które były nosicielkami delecji eksonu 52. Lochy te były płodne i dzięki temu w potomstwie otrzymywano zdrowe loszki-nosicielki mutacji, jak i knurki obciążone chorobą. Kolejny eksperyment wykonano przy pomocy techniki

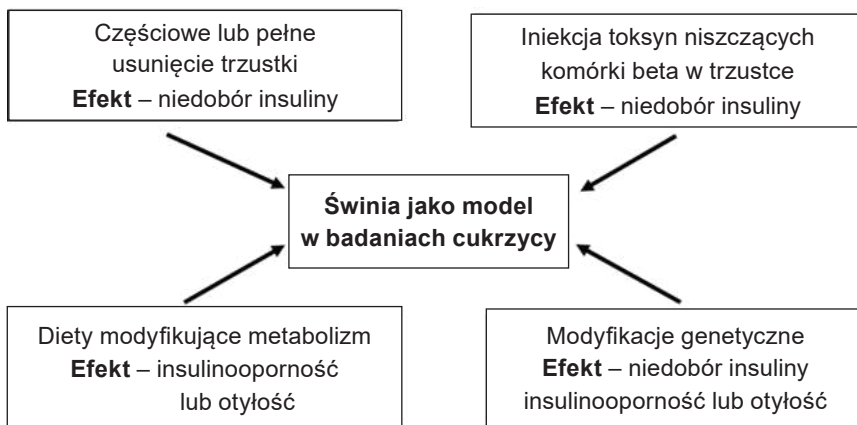
CRISPR/Cas9 (ang. *Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats /CRISPR associated protein*), zaliczanej do tzw. molekularnych nożyczek, w celu wywołania delecji eksonu 27 i mutacji w eksonie 51. Szczególnie interesującym eksperymentem było wykorzystanie świni z delecją eksonu 52 do wywołania delecji eksonu 51, co nieznacznie skracało kodowany polipeptyd, ale jednocześnie przywracało prawidłową ramkę odczytu genu dystrofiny. Konstrukty genetyczne zawierające cząsteczki RNA (ang. *guide RNA*), lokalizujące miejsce przecięcia DNA, były podawane domięśniowo i dożylnie. Obserwowano ekspresję funkcjonalnej wersji białka dystrofiny w mięśniach szkieletowych, przeponie i sercu.

Przykładem wykorzystania techniki edytowania genomu było również uzyskanie świni z nokautem genu receptora hormonu wzrostu (*GHR*). Celem było utworzenie modelu zwierzęcego dla zespołu Larona, rzadkiej autosomalnej i recesywnej choroby człowieka. Zespół ten charakteryzuje się niskim wzrostem pacjentów, otyłością i przejściową młodzieńczą hipoglikemią. Zygoty świni zostały użyte w technologii CRISPR/Cas9 celem wywołania mutacji zmiany ramki odczytu w genie *GHR*. Świnię z wprowadzoną zmianą wykazywały podobne cechy, jakie są obserwowane w zespole Larona, czyli miały obniżony poziom insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF1) oraz białka trzeciego wiążącego IGF (IGFBP3), a także zwiększone stężenie hormonu wzrostu w surowicy, opóźniony wzrost, hipoglikemię oraz postępujący wzrost całkowitej tkanki tłuszczowej [16].

### Choroby poligenowe

Do głównych problemów zdrowotnych człowieka, obok chorób układu krążenia i chorób nowotworowych, należy epidemia otyłości i cukrzycy typu 2 [28]. W szeroko zakrojonych badaniach patogenezy i terapii tych chorób wykorzystywana jest również świnię jako organizm modelowy [19, 26] – tabela 2 i rycina 1. Wiele lat temu wprowadzono przy pomocy klasycznych metod hodowlanych miniaturową rasę Yucatan, która jest przydatnym modelem w odniesieniu do cukrzycy typu 2 [4, 25] oraz również miniaturową rasę Ossabaw – model do badań otyłości [37]. Opracowanie technik modyfikowania genomu (transgeneza i edycja genomu) stworzyło warunki do uzyskania świnię ze ściśle określonymi zmianami w genomie, związanymi z cukrzycą **lub otyłością** [36]. Należy podkreślić, że poszukiwanie wariantów genowych związanych z akumulacją tkanki tłuszczowej u świnię jest ważnym obszarem badań prowadzonych od szeregu lat w kontekście cech produkcyjnych (grubość podskórnej tkanki tłuszczowej, zawartość tłuszczu śródmięśniowego, czy masa tłuszczu okołonarządowego). Wiedza z tego zakresu może mieć znaczenie w poznawaniu podłoża molekularnego otyłości ludzi [32].

**Otyłość** świnię może być wywoływana przez zastosowanie diety wysokotłuszczowej i/lub wysokowęglowodanowej, co może prowadzić do dyslipidemii, czyli pod-



**Rycina 1. Procedury wykorzystywane w tworzeniu świń modelowych do badań cukrzycy – na podstawie [26]**

wyższego poziomu cholesterolu całkowitego i zmian w poziomie lipoprotein niskiej gęstości (LDL) i wysokiej gęstości (HDL). Dyslipidemia jest cechą charakterystyczną zespołu metabolicznego i głównym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy i chorób układu krążenia, szczególnie u pacjentów z cukrzycą. Stosując modyfikacje genomu, utworzono transgeniczne miniaturowe świny rasy Yucatan z nadekspresją genu *PCSK9* (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*), co skutkowało zwiększonym stężeniem lipoprotein o bardzo małej gęstości VLDL i LDL w osoczu, które wzrosło jeszcze bardziej, gdy zwierzęta karmiono dietą wysokotłuszczową. Po 46 tygodniach stosowania tej diety transgeniczne świny wykazały przyspieszoną progresję zmian miażdżycowych w aorcii i tętnicach bio-

zwiększonym poziomem cholesterolu całkowitego, LDL i VLDL, ale obniżonym poziomem HDL. Dodatkowo, świny z całkowitą utratą funkcji tego genu (homozygoty) karmione dietą wysokotłuszczową, już po 90 dniach żywienia wykazywały rozległe zmiany miażdżycowe w aorcii brzusznej [6].

Rozwój tkanki tłuszczowej jest kontrolowany przez wiele genów. Przykładowo polimorfizm (p. Arg457Gln, p. R457Q) w genie *CREBRF* (ang. *CREB3 Regulatory Factor*) wiązany jest ze zwiększonym wskaźnikiem BMI (ang. *body mass index*) i obniżonym ryzykiem cukrzycy typu II. Zaskakująca była obserwacja, że osoby otyłe pochodzące z wysp Pacyfiku, mimo otyłości nie wykazują zwiększonego ryzyka rozwoju cukrzycy typu II.

**Tabela 2**

**Zalety świni jako gatunku modelowego w badaniach podłoża otyłości i cukrzycy człowieka (na podstawie [19])**

Cechy świń
Gatunek wszystkożerny i monogastryczny
Masa ciała zbliżona do masy ciała człowieka
Wysoka plenność
Podobna budowa trzustki i jej wysp (całkowita masa komórek $\beta$ , stosunek masy komórek $\beta$ do masy ciała i zdolność replikacji komórek $\beta$ )
Przydatna do testowania wyrobów medycznych np. biosztucznej trzustki i technik chirurgicznych np. chirurgii bariatrycznej
Farmakokinetyka związków podawanych doustnie lub podskórnie jest podobna jak u człowieka
Możliwość umieszczenia cewników do prowadzenia badań fizjologicznych i ich powtarzanie bez znieczulenia i stresu
Opracowane protokoły indukcji u świń otyłości i arteriosklerozy wywołanej dietą
Nietolerancja glukozy spowodowana dietą u świń
Dobry model oceny metabolizmu glukozy w wątrobie, w tym wychwyty glukozy w wątrobie
Metody modyfikacji genomu świń są dobrze opracowane



W celu zbadania tego fenomenu zmodyfikowano przy pomocy metody CRISPR/Cas9 gen *CREBRF* świni w tym samym miejscu, gdzie znajduje się kluczowy polimorfizm (*CREBRFR*<sup>457Q</sup>). Wprowadzony wariant promował różnicowanie preadipocytów, szczególnie podskórnej tkanki tłuszczowej. Okazało się, że wzrastała liczba adipocytów, ale nie ich objętość, a zmodyfikowane świni odkładały znacznie więcej tłuszczu podskórnego niż okołonarządowego. Wykazano również zmniejszony stres oksydacyjny w podskórnej tkance tłuszczowej oraz wydzielanie znacznie większej ilości insuliny przez trzustkę, co może tłumaczyć niższe ryzyko rozwoju cukrzycy [20].

Świni ras miniaturowych są cennym modelem w badaniach podłoża genetycznego **cukrzycy typu II**. W celu identyfikacji markerów typu SNP powiązanych z podatnością na ten typ cukrzycy wykonano całogenomowe sekwencjonowanie świń miniaturowych rasy Bama [24]. W badaniach tych wykorzystano potomstwo ciężarnych samic z wysokim poziomem glukozy we krwi, u których cukrzycę typu II wywołano eksperymentalnie w wieku 8 miesięcy za pomocą diety wysokotłuszczowej i wysokowęglowodanowej. Wskazano warianty DNA w 16 genach kandydujących, które predysponowały do rozwoju cukrzycy, wśród których były m.in.: *TCF7L2*, *HHEX*, *IDE* i *FTO*.

W celu badania podłoża **cukrzycy typu II** uzyskano również genetycznie zmodyfikowane świni z tzw. stanem przedcukrzycowym poprzez wprowadzenie wektorów lentiwirusowych zawierających zmodyfikowaną sekwencję genu *GIPR* (ang. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor*) do przedjądrza zygoty. Zwierzęta z tą modyfikacją wykazywały upośledzoną tolerancję glukozy, a w późniejszych stadiach zmniejszone wydzielanie insuliny oraz mniejszą liczbę komórek beta trzustki. Innym przykładem są świni z mutacją (zamiana cysteiny w tyrozynę – C94Y) w genie insuliny (*INS*). Mutacja ta powoduje nieprawidłowości w budowie hormonu insuliny, prowadzące do zaprogramowanej śmierci (apoptozy) komórek beta trzustki. Zwierzęta takie zapadają na cukrzycę w ciągu pierwszego tygodnia po urodzeniu, a wraz z wiekiem obserwuje się utratę masy tych komórek nawet o 70% w ciągu 4,5 miesiąca [36].

## Choroby nowotworowe

Choroby nowotworowe są drugą, po chorobach układu krążenia, przyczyną śmiertelności ludzi na świecie [23]. Większość z nich jest spowodowana nagromadzeniem mutacji somatycznych w komórce, w wyniku czego dochodzi do niekontrolowanej proliferacji komórkowej. Znaną są jednak również nowotwory dziedziczne, czyli wywołane mutacjami przenoszonymi z pokolenia na pokolenie.

Badania podłoża molekularnego i opracowanie skutecznych oraz bezpiecznych terapii tych chorób należą do kluczowych wyzwań współczesnej medycyny człowieka. W badaniach tych tzw. duże modele zwierzęce (np. świnia) odgrywają bardzo ważną rolę. Należy za-

znaczyć, że nowotwory u świń występują znacznie rzadziej niż u ludzi i zwierząt towarzyszących (pies, kot) z powodu ich krótkiego okresu życia związanego z ich tuczem. W związku z tym, aby uzyskać osobniki, które mogą być wykorzystane jako zwierzęta modelowe do badań nad nowotworami człowieka, prowadzono selektywne kojarzenia w celu utworzenia linii obciążonych określonym nowotworem lub wykorzystuje się metody precyzyjnej modyfikacji genomu, skutkującej pojawieniem się mutacji odpowiedzialnej za rozwój nowotworu. Przykładem ukierunkowanej selekcji świń jest linia Libechov, która jest predysponowana do rozwoju **czerniaka** [17].

Rozwój technik edytowania genomu umożliwił uzyskiwanie świń z modyfikacjami kluczowych genów, których mutacje prowadzą do transformacji nowotworowej. Modyfikację taką zastosowano w odniesieniu do genu *TP53*, zaliczanego do genów supresorowych, kodującego białko zaangażowane m.in. w regulację ekspresji innych genów, zatrzymanie cyklu komórkowego, czy apoptozę. Wprowadzona mutacja wywoływała rozwój **kostniakomięsaka, rzadziej guza Wilmsa i chłoniaka** [29]. Stosując to samo podejście, utworzono tzw. świnię OCM – (ang. *Oncopig Cancer Model*), u których możliwa jest aktywacja wielu typów nowotworów, zarówno hematologicznych, jak i guzów litych [18, 30]. Zwierzęta te posiadają wprowadzone onkogenne mutacje w dwóch genach, *KRAS* i *TP53*, które zapoczątkowują transformację nowotworową w licznych chorobach nowotworowych człowieka, co pozwala testować nowe formy wczesnej diagnostyki i terapii tych chorób.

Technika edytowania genomu została wykorzystana także do utworzenia modelu konkretnej choroby nowotworowej. Przykładem takiego modelu są zmodyfikowane genetycznie świni w locus *APC* [8], będące modelem dla **rodzinnej polipowatości jelita grubego** (FAP – ang. *familial adenomatous polyposis*) człowieka, jednego z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju dziedzicznej formy nowotworu okrężnicy. Badania polegające na globalnej analizie ekspresji tysięcy genów świń z modyfikacją w locus *APC*<sup>1311/+</sup>, które u człowieka odpowiada mutacji w pozycji *APC*<sup>1309</sup> odpowiedzialnej za rozwój FAP, pokazały, że na wczesnych etapach kancerogenezy uczestniczą podobne geny, jak u człowieka [11, 31]. Wykazano również, że stopień polipowatości jelita grubego świń z dominującą mutacją *APC*<sup>1311/+</sup> zależy od wariantu DNA występującego naturalnie w regionie 3'UTR tego genu [9].

## Podsumowanie

Niezwykle szybki rozwój wiedzy o genomach zwierząt domowych sprawił, że osiągnięcia z tego zakresu zostały wprowadzone na szeroką skalę nie tylko do oceny wartości hodowlanej/genomowej (tzw. selekcja genomowa) i identyfikacji zwierząt będących zdrowymi nosicielami niepożądanych mutacji genowych, ale również w badaniach przedklinicznych chorób człowieka. Wykorzystanie wiedzy o przebiegu chorób **genetycznych u zwie-**

rząt (głównie laboratoryjnych, ale również gospodarskich lub towarzyszących) oraz możliwościach ich terapii jest ważną częścią tzw. medycyny translacyjnej, której celem jest wykorzystywanie osiągnięć badań podstawowych, w tym prowadzonych na modelach zwierzęcych, w praktyce medycznej.

**Literatura:** 1. Al-Mashhadi R.H., Bjorklund M.M., Mortensen M.B., Christoffersen C., Larsen T., Falk E., Bentzon J.F., 2015 – Diabetes with poor glycaemic control does not promote atherosclerosis in genetically modified hypercholesterolaemic minipigs. *Diabetologia* 58, 1926-1936. 2. Ardan T., Baxa M., Levinská B., Sedláčková M., Nguyen T.D., Klíma J., Juhás Š., Juhásová J., Šmatlíková P., Vochozková P., Motlík J., Ellederová Z., 2019 – Transgenic minipig model of Huntington's disease exhibiting gradually progressing neurodegeneration. *Disease Models & Mechanisms* 13(2): dmm041319. 3. Baxa M., Hruska-Plochan M., Juhas S., Vodicka P., Pavlok A., Juhasova J., Miyahara A., Nejime T., Klíma J., Macakova M., Marsala S., Weiss A., Kubickova S., Musilova P., Vrtel R., Sontag E.M., Thompson L.M., Schier J., Hansikova H., Howland D.S., Cattaneo E., DiFiglia M., Marsala M., Motlik J., 2013 – A transgenic minipig model of Huntington's Disease. *Journal of Huntington's Disease* 2(1): 47-68. 4. Boullion, R.D., Mokelke, E.A., Wamhoff, B.R., Otis, C.R., Wenzel, J., Dixon, J. L., Sturek, M., 2003 – Porcine model of diabetic dyslipidemia: insulin and feed algorithms for mimicking diabetes mellitus in humans. *Comparative Medicine* 53(1): 42-52. 5. Da Silva-Buttkus P., Spielmann N., Klein-Rodewald T., Schütt C., Aguilar-Pimentel A., Amarie O.V., Becker L., Calzada-Wack J., Garrett L., Gerlini R., Kraiger M., Leuchtenberger S., Östereicher M.A., Rathkolb B., Sanz-Moreno A., Stöger C., Hölter S.M., Seisenberger C., Marschall S., Fuchs H., Gailus-Durner V., Hrabě de Angelis M., 2023 – Knockout mouse models as a resource for the study of rare diseases. *Mammalian Genome* 34(2): 244-261. 6. Davis B.T., Wang X.J., Rohret J.A., Struzynski J.T., Merricks E.P., Bellinger D.A., Rohret F.A., Nichols T.C., Rogers C.S., 2014 – Targeted disruption of LDLR causes hypercholesterolemia and atherosclerosis in Yucatan miniature pigs. *PLoS One* 9:e93457. 7. Fischer K., Schnieke A. 2022 – Xenotransplantation becoming reality. *Transgenic Research* 31(3): 391-398. 8. Flisikowska T., Merkl C., Landmann M., Eser S., Rezaei N., Cui X., Kurome M., Zakhartchenko V., Kessler B., Wieland H., Rottmann O., Schmid R. M., Schneider G., Kind A., Wolf E., Saur D., Schnieke A., 2012 – A porcine model of familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 143(5): 1173-1175.e7. 9. Flisikowski K., Perleberg C., Niu G., Winogrodzki T., Bak A., Liang W., Grodziecki A., Zhang Y., Pausch H., Flisikowska T., Klinger B., Perkowska A., Kind A., Switonski M., Janssen K.P., Saur D., Schnieke A., 2022 – Wild-type APC Influences the Severity of Familial Adenomatous Polyposis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* 13(2): 669-671. e3. 10. Fujii J., Otsu K., Zorzato F., de Leon S., Khanna V. K., Weiler J. E., O'Brien P. J., MacLennan D. H., 1991 – Identification of a mutation in porcine ryanodine receptor associated with malignant hyperthermia. *Science* 253(5018): 448-451. 11. Flisikowska T., Stachowiak M., Xu H., Wagner A., Hernandez-Caceres A., Wurmser C., Perleberg C., Pausch H., Perkowska A., Fischer K., Frishman D., Fries R., Switonski M., Kind A., Saur D., Schnieke A., Flisikowski K., 2017 – Porcine familial adenomatous polyposis model enables systematic analysis of early events in adenoma progression. *Scientific Reports* 7(1): 6613. 12. Gatto E.M., Rojas N.G., Persi G., Etcheverry J.L., Cesarini M.E., Perandones C., 2020 – Huntington disease: Advances in the understanding of its mechanisms. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders* 3, 100056. 13. Guan C., Ye C., Yang X., Gao J., 2010 – A review of current large-scale mouse knockout efforts. *Genesis* 48(2): 73-85. 14. Gutierrez K., Dicks N., Glanzner W.G., Agellon L.B., Bordignon V., 2015 – Efficacy of the porcine species in biomedical research. *Frontiers in Genetics* 6, 293. 15. Heydemann A., Siemionow M., 2023 – A Brief Review of Duchenne Muscular Dystrophy Treatment Options, with an Emphasis on Two Novel Strategies. *Biomedicines* 11(3): 830. 16. Hinrichs A., Kessler B., Kurome M., Blutke A., Kemter E., Bernau M., Scholz A.M., Rathkolb B., Renner S., Bultmann S., Leonhardt H., Hrabě de Angelis M., Nagashima H., Hoeflich A., Blum W.F., Bidlingmaier M., Wanke R., Dahlhoff M., Wolf E., 2018 – Growth hormone receptor-deficient pigs resemble the pathophysiology of human Laron syndrome and reveal altered activation of signaling cascades in the liver. *Molecular Metabolism* 11, 113-128. 17. Horak V., Palanova A., Cizkova J., Miltrova V., Vodicka P., Kupcova Skalnikova H., 2019 – Melanoma-Bearing Libechov Minipig (MeLiM): The Unique Swine Model of Hereditary Metastatic Melanoma. *Genes* 10(11): 915. 18. Joshi K., Telugu B. P., Prather R. S., Bryan J. N., Hoffman T. J., Kaifi J. T., Rachagani S., 2024 (ahead of print) – Benefits and opportunities of the transgenic Oncopig cancer model. *Trends in Cancer*. 19. Kleinert M., Clemmensen C., Hofmann S.M., Moore M.C., Renner S., Woods S.C., Huypens P., Beckers J., de Angelis M.H., Schürmann A., Bakhti M., Klingenspor M., Heiman M., Cherrington A.D., Ristow M., Lickert H., Wolf E., Havel P.J., Müller T.D., Tschöp M.H., 2018 – Animal models of obesity and diabetes mellitus. *Nature reviews. Endocrinology* 14(3): 140-162. 20. Li Y., Wang H., Chen H., Liao Y., Gou S., Yan Q., Zhuang Z., Li H., Wang J., Suo Y., Lan T., Liu Y., Zhao Y., Zou Q., Nie T., Hui X., Lai L., Wu D., Fan N., 2022 – Generation of a genetically modified pig model with CREBRFR457Q variant. *FASEB J.* 36(11):e22611. 21. MacLennan D. H., Duff C., Zorzato F., Fujii J., Phillips M., Korneluk R.G., Frodis W., Britt B. A., Worton R. G., 1990 – Ryanodine receptor gene is a candidate for predisposition to malignant hyperthermia. *Nature* 343(6258): 559-561. 22. Meyerholz D.K., Burroughs E.R., Kirchoff N., Anderson D.J., Helke K.L., 2024 (ahead of print) – Swine models in translational research and medicine. *Veterinary Pathology*. 23. Nagai H., Kim Y.H., 2017 – Cancer prevention from the perspective of global cancer burden patterns. *Journal of Thoracic Disease* 9(3): 448-451. 24. Niu M., Zhao Y., Jia Y., Xiang L., Dai X., Chen H., 2023 – Whole-genome sequencing study to identify candidate markers indicating susceptibility to type 2 diabetes in Bama miniature pigs. *Animal Models and Experimental Medicine* 6(4): 283-293. 25. Phillips R. W., Panepinto L. M., Spangler R., Westmoreland N., 1982 – Yucatan miniature swine as a model for the study of human diabetes mellitus. *Diabetes* 31 (Suppl. 1 Pt 2), 30-36. 26. Renner S., Blutke A., Clauss S., Deeg C.A., Kemter E., Merkus D., Wanke R., Wolf E., 2020 – Porcine models for studying complications and organ crosstalk in diabetes mellitus. *Cell Tissue Research* 380(2): 341-378. 27. Rozynek J., Aksoy M.A., Szczerbal I., 2023 – Możliwości wykorzystania techniki CRISPR/Cas9 w hodowli świń. *Przegląd Hodowlany* 3, 1-6. 28. Ruze R., Liu T., Zou X., Song J., Chen Y., Xu R., Yin X., Xu Q., 2023 – Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treat-

ments. *Frontiers in Endocrinology* 14, 1161521. **29. Saalfrank A., Janssen K.P., Ravon M., Flisikowski K., Eser S., Steiger K., Flisikowska T., Muller-Fliedner P., Schulze E., Bronner C., Gnann A., Kappe E., Böhm B., Schade B., Certa U., Saur D., Esposito I., Kind A., Schnieke A.**, 2016 – A porcine model of osteosarcoma. *Oncogenesis* 5:e210. **30. Schacht-schneider K. M., Schwind R. M., Newson J., Kinachtchouk N., Rizko M., Mendoza-Elias N., Grippo P., Principe D. R., Park A., Overgaard N. H., Jungersen G., Garcia K. D., Mak-er A. V., Rund L. A., Ozer H., Gaba R. C., Schook L. B.**, 2017 – The Oncopig Cancer Model: An Innovative Large Animal Translational Oncology Platform. *Frontiers in Oncology* 7, 190. **31. Stachowiak M., Flisikowska T., Bauersachs S., Perle-berg C., Pausch H., Switonski M., Kind A., Saur D., Schnieke A., Flisikowski K.**, 2017 – Altered microRNA profiles during early colon adenoma progression in a porcine model of familial adenomatous polyposis. *Oncotarget* 8(56): 96154-96160. **32. Stachowiak M., Szczerbal I., Switonski M.**, 2016 – Genetics of Adiposity in Large Animal Models for Human Obesity-Studies on Pigs and Dogs. *Progress in Molecular Biology and Translational* 233-70. **33. Stirm M., Fonteyne L. M., Shashikadze B., Stöckl J. B., Kurome M., Keßler B.,**

**Zakhartchenko V., Kemter E., Blum H., Arnold G. J., Matia-sek K., Wanke R., Wurst W., Nagashima H., Knieling F., Walter M. C., Kupatt C., Fröhlich T., Klymiuk N., Blutke A., Wolf E.**, 2022 – Pig models for Duchenne muscular dystrophy – from disease mechanisms to validation of new diagnostic and therapeutic concepts. *Neuromuscular Disorders* 32(7): 543-556. **34. Świtoński M.**, 2020 – Impact of gene therapy for canine monogenic diseases on the progress of preclinical studies. *Journal of Applied Genetics* 61(2): 179-186. **35. Świtoński M.**, 2009 – Zwierzęta domowe jako modele w badaniach chorób dziedzicznych człowieka. *Postępy Nauk Rolniczych* 3-4/2009: 9-22. **36. Zettler S., Renner S., Kemter E., Hinrichs A., Klymiuk N., Backman M., Riedel E.O., Mueller C., Streckel E., Braun-Reichhart C., Martins A.S., Kurome M., Keßler B., Zakhartchenko V., Flenkenthaler F., Arnold G.J., Fröhlich T., Blum H., Blutke A., Wanke R., Wolf E.**, 2020 – A decade of experience with genetically tailored pig models for diabetes and metabolic research. *Animal Reproduction* 17(3): e20200064. **37. Zhang Y., Fan G., Liu X., Skov-gaard K., Sturek M., Heegaard P.M.H.**, 2021 – The genome of the naturally evolved obesity-prone Ossabaw miniature pig. *Science* 24(9): 103081.

## Ubój drobiu *halal* z perspektywy uwarunkowań prawnych i dobrostanu ptaków

Karrar I.A. Al-Shammari<sup>1</sup>, Hanna Spasowska<sup>2</sup>,  
Sofia Danko<sup>3</sup>, Justyna Batkowska<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Animal Production Techniques,  
Al-Musaib Technical College,  
Al-Furat Al-Awsat Technical University, Babylon, Iraq

<sup>2</sup>Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej,  
Katedra Prawa Administracyjnego i Nauki o Administracji

<sup>3</sup>Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie,  
Instytut Biologicznych Podstaw Produkcji Zwierzęcej

Debata na temat spójności kulturowej Starego Kontynentu, jego fundamentów cywilizacyjnych oraz możliwości dalszego poszerzenia sfery wielokulturowej i wszystkich wynikających z tego zagrożeń toczy się w Unii Europejskiej od kilkadziesiąt lat. Ogromne problemy gospodarcze i społeczne, głównie w południowej części Europy, nakładają się na gęstniejące napięcia w związku z kryzysem migracyjnym, który dotknie niemal wszystkie państwa UE [17, 25, 42]. Europa pod wpływem intensywnego napływu imigrantów muzułmańskich pod-

dana została próbie zaakceptowania odmienności wniesionych przez islam, a kultura muzułmańska wraz z regułami religijnych zachowań pojawiła się także na europejskim rynku konsumenckim.

Emigracja do Europy jest stałym i nasilającym się zjawiskiem. Napływ imigrantów z krajów islamskich, mimo zwiększonej kontroli ich przemieszczania się i wprowadzenia przez państwa europejskie kwot ograniczających ten napływ, wydaje się niemożliwy do powstrzymania. Już w 2015 r. wielkość imigracji muzułmańskiej w Europie szacowana była na ok. 40 mln osób, co stanowi ok. 6% populacji kontynentu [17, 29, 33, 42]. Jej gwałtowny przyrost postępował od lat 80. XX w. zwłaszcza, od kiedy państwa zachodnioeuropejskie (Niemcy, Francja) przyjęły tzw. prawo łączenia rodzin. Najlicniejsza wspólnota muzułmańska w państwach członkowskich Unii Europejskiej mieszka we Francji, w 2005 r. było w tym kraju 4,5 mln muzułmanów, co stanowiło 7,5% ogółu ludności [44]. Przewiduje się, że do 2050 r. muzułmanie będą stanowić około 30% (2,8 miliarda) światowej populacji, a ich odsetek w Europie będzie wynosił od 5,9 do 10% [4, 34]. Tożsamość muzułmańska dość wcześnie przejawiała się w specyficznych potrzebach konsumenckich, a koraniczna reguła *halal* dała impuls do rozwoju rynku zgodnych z nią produktów.

### Pojęcie i wymogi uboju *halal*

*Halal* w języku arabskim oznacza „zgodne z prawem” lub „dozwolone”. Przeciwnością *halal* jest *haram*, co oznacza „zakazane”, „zabronione” lub „niezgodne z prawem” [35]. Arabskie słowo oznaczające ubój *halal* to