

Dr Maciej Maurycy Łałowski

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3683-4096>

Tytuł: Analiza interakcji białkowych oraz zaburzonych ścieżek sygnałowych w patologii neuronalnych ceroidolipofuscynoz

Przedstawione poniżej osiągnięcie naukowe jest zbiorem 9 oryginalnych prac i jednej pracy przeglądowej, które powstały w wyniku mojej pracy naukowej na Wydziale Neuroproteomiki, **Max Delbrück Center for Molecular Medicine w Berlinie** oraz na **Wydziale Biochemii Uniwersytetu w Helsinkach, w Finlandii**.

1. Stelzl U i wsp. A human protein-protein interaction network: a resource for annotating the proteome. *Cell*, 2005, 122; 957-68. **IF₂₀₀₅ 29.431.** [MDC, Berlin; Prof Erich Wanker], cytowana **1590** razy
2. Koch S i wsp. Cathepsin D deficiency induces cytoskeletal changes and affects cell migration pathways in the brain. *Neurobiology of Disease*, 2013; 50: 107-19. **IF₂₀₁₃ 5.202.** [UH]
3. Scifo E i wsp. Drafting the ceroid-lipofuscinosis, neuronal 3 (CLN3) interactome in SH-SY5Y human neuroblastoma cells: a label-free proteomics approach. *Journal of Proteome Research*, 2013; 12:2101-15. **IF₂₀₁₃ 4.894.** [UH]
4. Scifo E i wsp. Proteomic Analysis of the Palmitoyl Protein Thioesterase 1 Interactome in SH-SY5Y Human Neuroblastoma Cells. *Journal of Proteomics*, 2015; 123: 42-53. **IF₂₀₁₃ 3.867.** [UH]
5. Scifo E i wsp. Quantitative analysis of PPT1 interactome in human neuroblastoma cells. *Data in Brief*, 2015 4; 207-16. (zestaw danych z *Journal of Proteomics*, ponownie recenzowane) [UH]
6. Tikka S i wsp. Proteomic Profiling in the Brain of CLN1 Disease Model Reveals Affected Functional Modules. *NeuroMolecular Medicine*, 2016; 18:109-33. **IF₂₀₁₆ 3.287.** [UH]
7. Pezzini F i wsp. Transcriptomic profiling discloses molecular and cellular events related to neuronal differentiation in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2017; 37: 665-682. **IF₂₀₁₇ 3.895.** [UH]
8. Pezzini F i wsp. The networks of genes encoding palmitoylated proteins in axonal and synaptic compartments are affected in PPT1 overexpressing neuronal-like cells. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2017; 10: 266. **IF₂₀₁₇ 3.902.** [UH]
9. Doccini S i wsp. Mitochondrial compartmental functional proteomics reveals affected pathways in NCL5 disease. *Cell Death Discovery*, 2020; 6(18). **IF₂₀₁₉ 4.114.** [UH]
10. Scifo E i wsp. Recent advances in applying mass spectrometry and systems biology to determine brain dynamics. *Expert Rev Proteomics*, 2017; 14: 545-59. **IF₂₀₁₇ 3.489.** [artykuł przeglądowy] [UH]

- 8 publikacji uzyskanych przed otrzymaniem stopnia doktora
- 55 publikacji uzyskanych po otrzymaniu stopnia doktora
- Łączny IF publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi **62.08**, ich łączna liczba cytowań wynosi **1711** (WoS). Autor korespondencyjny w **9** z nich.
- Łączny IF wszystkich publikacji wynosi **350.63**; łączna liczba wszystkich cytowań: **3809** (WoS)
- Indeks Hirscha: **20** (WoS)

Streszczenie: Sieci interakcji białko-białko stanowią istotny element wszystkich szlaków biologicznych i mechanizmów sygnalizacji w komórce oraz są użytecznymi wskaźnikami funkcjonalnych powiązań między białkami. Ceroidolipofuscynozę neuronalną (NCL) to grupa chorób neurodegeneracyjnych uwarunkowanych genetycznie, reprezentująca dziedziczne progresywne encefalopatie. Opisano do tej pory czternaście różnych postaci NCL (oznaczonych jako CLN1-CLN14), związanych z mutacjami w trzynastu poznanych genach (*CLN1-8*, *CLN10-14*). Głównym celem mojej pracy była charakterystyka interakcji białko-białko oraz powiązań szlaków molekularnych leżących u podstaw NCL. Przy użyciu zautomatyzowanego drożdżowego systemu dwuhybridowego stworzyliśmy model pierwszej mapy ludzkiego interaktomu. Następnie poprzez połączenie proteomiki ilościowej opartej na spektrometrii mas, globalnej analizy transkryptomu z funkcjonalną bioinformatyką, eksploracją dostępnych baz danych i immunologicznymi technikami walidacyjnymi oraz analizami funkcjonalnymi komórek w modelach NCL, stworzono holistyczny obraz zmian zachodzący w interaktomach czterech typów NCL (CLN1, CLN3, CLN5 i CLN10). Zidentyfikowano zaburzenia funkcjonalne, na które wpływa niedobór katepsyny D, której mutacje są podstawą CLN10. Analiza kompleksów białkowych przeprowadzona na modelu neuronów systemu dopaminergicznego stosowanym do badania CLN3, potwierdziła wpływ białka CLN3 na transport przez błonowy, homeostazę lipidów i pobudliwość neuronów oraz zaangażowanie w autofagię. Indukcja tych komórek wykazała asynchroniczne ich różnicowanie się w kierunku komórek neuronalnych. Analiza interaktomu PPT1, którego mutacja jest odpowiedzialna za rozwój CLN1, pozwoliła na wskazanie nowych funkcji tego białka takich jak migracja neuronów czy udział w szlaku sygnałowym receptora dopaminy. Badania mysiego nokautu genu *PPT1* wykazały różne moduły funkcjonalne, które mogą być przedmiotem nowych celowanych terapii. Z kolei analiza nadekspresji dzikiego i zmutowanego genu *PPT1*, pokazała wpływ deregulowanych sieci genów kodujących białka palmitoilowane na procesy kiełkowania aksonów i proliferacji neuronów. Wykazano również zaburzenia homeostazy mitochondrialnej w modelach z nokautem genu *CLN5*, takie jak obniżenie metabolizmu tlenowego i podwyższoną produkcję reaktywnych form tlenu, co potwierdzono badaniami funkcjonalnymi. Podsumowując zdobyte doświadczenia w pracy przeglądowej, przedyskutowano różne podejścia eksperymentalne oparte na spektrometrii mas, które są obecnie wdrażane w celu badania dynamiki mózgu w chorobach neurodegeneracyjnych. Wykorzystanie w przyszłości podejść biologii systemowej może posłużyć do prób opracowania nowych metod molekularnych ułatwiających szybszą i spersonalizowaną diagnostykę chorób rzadkich, typu NCL.