

## Rola ligazy E3 CHIP w chorobach neurodegeneracyjnych i nowotworach

Mgr Dominika Bedran

C-końcowy fragment białka oddziałującego z Hsc70 (CHIP), kodowany przez gen STUB1, to ligaza ubikwitynowa E3 i współbiałko opiekuńcze (ko-chaperon), które strzeże neuronalnej proteostazy poprzez kierowanie źle sfałdowanych lub niestabilnych białek do ponownego fałdowania lub degradacji. Choć neuroprotektoryjna rola CHIP jest dobrze udokumentowana, szczegółowe mechanizmy, za pomocą których utrzymuje on strukturę i sygnalizację neuronalną - szczególnie w chorobach takich jak Alzheimer, Parkinson czy Huntington - pozostają nie w pełni zbadane.

Niniejsza praca doktorska wykazuje, że utrata CHIP zaburza homeostazę aksonalną, destabilizuje architekturę neurofilamentów i osłabia kluczowe szlaki sygnalizacyjne w kontekście neuronalnym. Wykorzystując linie komórkowe neuroblastomy SH-SY5Y z nokautem CHIP uzyskanym metodą CRISPR/Cas9, przeprowadzono głęboką ilościową proteomikę, która zidentyfikowała kluczową sieć białek wrażliwych na obecność CHIP, obejmującą m.in. NEFL, NEFM, INA, TAU, DPYSL2 (CRMP2), ELAVL3, VGF, NPY i netrynę-1. Białka te wspierają struktury aksonalne, dynamikę cytoszkieletu i transmisję synaptyczną. W warunkach braku CHIP ta sieć była wyraźnie obniżona, co prowadziło do spadku ekspresji neurofilamentów, zaburzeń sygnałów naprowadzania aksonów (szczególnie osi netryna-CRMP2) oraz szerokiego wyciszenia szlaków neurotransmisyjnych zależnych od białek G i kinazy PKC.

Analiza ścieżek biologicznych metodą Ingenuity Pathway Analysis (IPA) ujawniła powszechne zahamowanie kaskad receptorów sprzężonych z białkami G (GPCR), sygnalizacji glutaminergicznej oraz transportu pęcherzykowego, przy równoczesnej, umiarkowanej lecz powtarzalnej aktywacji osi Ras/MAPK.

Zaobserwowane zmiany proteomiczne odzwierciedlają sygnatury molekularne charakterystyczne dla wielu chorób neurodegeneracyjnych, dostarczając mechanistycznego wglądu w to, jak patogenne warianty STUB1 mogą powodować schorzenia takie jak rdzeniowo-mózdkowa ataksja czy otępienie o wczesnym początku. Jednocześnie wzrost sygnalizacji Ras/MAPK i zaburzenia proteostazy obserwowane w tym badaniu odzwierciedlają procesy onkogenne, co podkreśla kontekstowo zależną, podwójną rolę CHIP jako supresora lub promotora nowotworów. Praca ta ustanawia zatem CHIP jako molekularne ogniwo łączące neurodegenerację i nowotworzenie - dwa obszary biologiczne tradycyjnie postrzegane jako odrębne.

W oparciu o uzyskane wyniki, rozprawa ta proponuje CHIP jako potencjalny biomarker podatności na choroby neurodegeneracyjne we wczesnym okresie życia. Genomowe badania przesiewowe noworodków w kierunku szkodliwych wariantów STUB1 mogłyby pozwolić na identyfikację osób zagrożonych, otwierając drogę do ukierunkowanych strategii neuroprotektoryjnych. Podsumowując, praca ta pozycjonuje CHIP jako główny regulator integralności neuronalnej oraz klinicznie istotny węzeł na przecięciu proteostazy, neurodegeneracji i biologii nowotworów.