

Όνομα Διδάκτορα:
ΕΛΕΝΑ ΓΙΑΝΝΟΥΛΗ

Ονόματα Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ) ΑΡΜΑΚΟΛΑΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ
2. ΠΑΛΗΚΑΡΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ
3. ΔΟΞΑΚΗΣ ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ

Τίτλο Διατριβής:

«Η συμβολή των μη κωδικοποιούντων RNAs στην αιτιοπαθογένεια των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων».

Περίληψη Διατριβής:

Η νόσος του Πάρκινσον (νΠ) είναι μια χρόνια, προοδευτική νευροεκφυλιστική νόσος που χαρακτηρίζεται από κινητικά αλλά και μη κινητικά συμπτώματα. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί παραμένουν εν πολλοίς άγνωστοι και επί του παρόντος δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία για την αναστολή του νευροεκφυλισμού. Τα μη-κωδικοποιά μόρια RNA (ncRNA) συμπεριλαμβάνουν τα microRNAs (miRNAs), τα θραύσματα tRNA (tRFs), και τα κυκλικά RNAs (circRNAs). Τα miRNAs είναι αλληλουχίες RNA μήκους 19-23 νουκλεοτιδίων οι οποίες προσδένονται στο 3'UTR των mRNA στόχων τους ελέγχοντας την πρωτεϊνική έκφραση *en masse*, και διαδραματίζοντας έτσι σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση ποικίλων κυτταρικών διαδικασιών όπως της νευρογένεσης και της διαφοροποίησης του νευρικού συστήματος. Τα tRFs είναι μη κωδικά RNAs μήκους 14-40 νουκλεοτιδίων που προέρχονται από ώριμα και μη μόρια tRNA, και η σύνθεση τους δεν οφείλεται σε τυχαία αποικοδόμηση, αλλά σε ειδική ενζυματική δράση επί του αρχικού μορίου. Η βιογένεση τους επάγεται ειδικά σε συνθήκες στρες, ενώ η δράση τους έχει συνδεθεί με την αναστολή της μετάφρασης των πρωτεϊνών, τον σχηματισμό κοκκίων στρες, την αποσταθεροποίηση των mRNA στόχων, και τη βιογένεση των ριβοσωμάτων. Τα circRNAs είναι μήκους 100-10,000 νουκλεοτιδίων και εκφράζονται σε χαμηλότερα επίπεδα από τα miRNAs και tRFs στον εγκέφαλο όμως λόγω της κυκλικής τους μορφής παρουσιάζουν αυξημένη ανθεκτικότητα έναντι των κυτταρικών αποικοδομητικών ενζύμων με αποτέλεσμα ο χρόνος ημιζωής τους να είναι πολλαπλάσιος των άλλων

RNAs. Τα circRNAs αλληλεπιδρούν και συγκεντρώνουν τα miRNAs καθώς και τις πρωτεΐνες πρόσδεσης σε RNA (RBPs) ελέγχοντας τη δράση τους. Πρόσφατες μελέτες έχουν ταυτοποιήσει tRFs, miRNAs, και circRNAs των οποίων η έκφραση είναι απορυθμισμένη σε ασθενείς με νΠ. Στόχος αυτής της διατριβής είναι να μελετηθεί ο παθοφυσιολογικός ρόλος κάποιων από αυτά τα ncRNAs. Για αυτό το σκοπό θα γίνει υπερέκφραση ή αναστολή της έκφρασης τους σε διαφοροποιημένα κύτταρα νευροβλαστώματος ή πρωτογενείς καλλιέργειες νευρώνων και θα προσδιοριστεί 1) η επιβίωση των κυττάρων σε φυσιολογικές συνθήκες ή συνθήκες στρες, 2) η επιμήκυνση και διακλάδωση των νευριτών, και 3) το συνολικό κυτταρικό μεταγράφημα με αλληλούχιση RNA. Επιπλέον, θα προσδιοριστεί η δράση τους σε ενδοκυτταρικές λειτουργίες που απορρυθμίζονται στην νΠ όπως είναι 1) η πρωτεόσταση, 2) η αυτοφαγία, και 3) η μιτοχονδριακή λειτουργία. Στην περίπτωση που διαπιστώσουμε σημαντικές αλλαγές στη λειτουργία των κυττάρων θα προχωρήσουμε τον πειραματισμό και σε ζωικά μοντέλα. Μέσα από αυτά τα πειράματα, θα εξακριβώσουμε όχι μόνο τον ρυθμιστικό ρόλο των ncRNAs στα νευρικά κύτταρα αλλά και τη σύνδεση τους με τη νΠ.

PhD Candidate: ELENA GIANNOULI

Doctoral Committee Members:

1. (SUPERVISOR) ARMAKOLAS ATHANASIOS
2. PALIKARAS KONSTANTINOS
3. DOXAKIS EPAMEINONDAS

PhD Dissertation Title: The contribution of non-coding RNAs to the etiology of neurodegenerative disorders.

Dissertation Abstract:

Parkinson's disease (PD) is a chronic, progressive neurodegenerative disorder characterized by both motor and non-motor symptoms. The pathogenic mechanisms remain largely unknown, and there is currently no effective treatment to halt neurodegeneration. Non-coding RNA (ncRNA) molecules include microRNAs (miRNAs), tRNA fragments (tRFs), and circular RNAs (circRNAs). miRNAs are RNA sequences of 19-23 nucleotides in length that bind to the 3'UTR of their target mRNAs controlling protein expression en masse, thus playing an important role in the regulation of various cellular processes such as neurogenesis and differentiation of the nervous system. tRFs are non-coding RNAs of 14-40 nucleotides in length derived from mature and immature tRNA molecules, and their synthesis does not occur due to a random degradation, but as a result of a specific enzymatic reaction on the parent molecule. Their biogenesis is specifically induced in stress conditions, while their role has been linked to the inhibition of protein translation, the formation of stress granules, the destabilization of mRNA targets, and the biogenesis of ribosomes. circRNAs are 100-10,000 nucleotides long and are expressed at lower levels than miRNAs and tRFs in the brain. However, due to their circular form and increased resistance to cellular degrading enzymes, they have a half-life that is many times longer than that of other RNAs. circRNAs interact with and assemble miRNAs as well as RNA binding proteins (RBPs) controlling their activity. Recent studies have identified tRFs, miRNAs, and circRNAs whose expression is dysregulated in PD patients. This thesis aims to study the pathophysiological role of some of these ncRNAs. For this purpose, they will be overexpressed or inhibited in differentiated neuroblastoma cells or primary

neuronal cultures and will determine 1) cell survival under physiological or stress conditions, 2) neurite elongation and branching, and 3) overall cellular transcriptome by RNA sequencing. In addition, their action on intracellular functions that are dysregulated in PD as 1) proteostasis, 2) autophagy, and 3) mitochondrial function, will be determined. In the occasion that we find significant changes in the level of cell functions, we will proceed with the experimentation in animal models. Through these experiments, we will ascertain not only the regulatory role of ncRNAs in nerve cells but also their connection to PD.