

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πλειονότητα των microRNAs μεταγράφεται από την πολυμεράση II του RNA και συντίθενται τα πρωταρχικά μετάγραφα miRNA (pri-miRNAs), τα οποία αποκτούν 5' καλύπτρα και 3' πολυ(A) ουρά. Σύμφωνα με το ισχύον μοντέλο της μεσολαβούμενης από miRNAs γονιδιακής σίγησης, τα ώριμα miRNAs στρατολογούν ένζυμα γνωστά ως απαδενυλάσες που καταλύουν το πρώτο και συχνά καθοριστικότερο βήμα στην αποικοδόμηση των mRNA-στόχος, δηλαδή τη βράχυνση της ουράς πολυ(A). Η πολυ(A) εξειδικευμένη ριβονουκλεάση (PARN), το καλύτερα χαρακτηρισμένο μέλος της υπερικογένειας των DEDD απαδενυλασών, εμπλέκεται εκτός των άλλων στα όψιμα στάδια ωρίμανσης αρκετών μη-κωδικών μορίων RNA. Στην παρούσα διατριβή, αρχικά δείχνουμε πως η PARN επιδρά στα επίπεδα έκφρασης μιας υποομάδας miRNAs σε κύτταρα NCI-H520, προερχόμενα από πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως μεταξύ των απορυθμισμένων miRNAs, συγκαταλέγονται τα miR-29a και miR-1207, τα οποία φέρονται να στοχεύουν την 3' αμετάφραστη περιοχή του mRNA της PARN, σύμφωνα με τα δεδομένα που ανακτήθηκαν από *in silico* προγράμματα πρόβλεψης. Ακολούθως, δείχθηκε πως η PARN κατακρημνίζεται με επιλεγμένα pri-miRNAs και ρυθμίζει την κατάσταση πολυαδενυλίωσης τους. Σε μια προσπάθεια ταυτοποίησης παραγόντων που θα μπορούσαν να στρατολογούν την PARN στα πολυαδενυλιωμένα pri-miRNAs-στόχος, δείξαμε πως ο παράγοντας τμήσης και πολυαδενυλίωσης 6 (CPSF6), η μεγαλύτερη υπομονάδα του συμπλόκου CFIm, αλληλεπιδρά με την PARN και από κοινού επηρεάζουν τα επίπεδα έκφρασης τόσο των πρωταρχικών όσο και των ώριμων μορφών των εξεταζόμενων miRNA-29a και miRNA-1207. Από την άλλη, σύμφωνα με τα αποτελέσματα δοκιμασίας λουσιφεράσης, τα προαναφερθέντα miRNAs στοχεύουν την 3'UTR του mRNA της PARN και ρυθμίζουν την έκφραση της. Ακολούθως, δείχθηκε πως διατάραξη των επιπέδων έκφρασης της PARN και των υπό μελέτη miRNAs, επηρεάζει την μεταναστευτικότητα κυττάρων NCI-H520. Τέλος, προτείνουμε ένα μοντέλο το οποίο περιγράφει τη δυναμική σχέση μεταξύ της PARN και του miR-29a-3p και επιχειρούμε να τονίσουμε τη βιολογική σημασία αυτής.