

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΡΑΚΗΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
68100 ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗ  
ΕΛΛΑΣ



HELLENIC  
REPUBLIC  
DEMOCRITUS  
UNIVERSITY  
OF THRACE  
MEDICAL SCHOOL  
68100 ALEXANDROUPOLIS  
GREECE

Εργαστήριο Ιατρικής Βιολογίας  
Δ/ντρια: Καθηγήτρια Σταυρούλα Βελετζά

Laboratory of Medical Biology  
Director: Prof. Stavroula Veletza

## ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ

### ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

### ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**«Αλλαγές στη ρύθμιση των κυτταρικών mRNAs από τον ιό του Δυτικού Νείλου και της Ηπατίτιδας C»**

Υποψήφια Διδάκτωρ: Μαρία Μπάμπαλη

Ο ιός του Δυτικού Νείλου (WNV) είναι ένας νευροτρόπος φλαβοϊός με πολύ μεγάλη σημασία για τη δημόσια υγεία. Ταυτοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1937 σε μια γυναίκα ασθενή στην Ουγκάντα, και από τότε κατάφερε να εξαπλωθεί και να επικρατήσει σε πολλές περιοχές του κόσμου προκαλώντας σοβαρά περιστατικά γρίπης και εγκεφαλίτιδας. Ο ιός της Ηπατίτιδας C (HCV) προσβάλλει το ήπαρ οδηγώντας σε χρόνια νόσο που εξελίσσεται αρκετές φορές σε κίρρωση. Η κίρρωση αυτή μπορεί με τη σειρά της να οδηγήσει σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Επομένως, με τα κρούσματα του HCV να αγγίζουν τα 200.000.000 παγκοσμίως, ο ιός αποτελεί έναν από τους βασικότερους παράγοντες ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου.

Οι δύο αυτοί ιοί, όπως και όλοι οι RNA ιοί θετικής πολικότητας, επιδρούν πάνω στις πρωτεΐνες που προσδέουν RNA (RNA-binding proteins, RBPs) τροποποιώντας την έκφραση, τον εντοπισμό ή και την ενεργότητά τους, με τέτοιο τρόπο ώστε να ευνοούν την επιβίωσή τους. Η μεταβολή αυτή βασίζεται συνηθέστερα στην μετα-μεταφραστική τροποποίηση των RBPs ώστε αυτές να μεταβάλλουν τον

ΚΤΙΡΙΟ ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΩΝ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥΠΟΛΗ - ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗ - 68100  
Ελλάδα  
Τηλ: 25510 30506  
e-mail: sveletza@med.duth.gr

BUILDING OF PRE-CLINICAL SCIENCES  
UNIVERSITY CAMPUS - ALEXANDROUPOLIS - 68100  
Greece  
tel: +30 25510 30506  
e-mail: sveletza@med.duth.gr

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΡΑΚΗΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
68100 ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗ  
ΕΛΛΑΣ



HELLENIC  
REPUBLIC  
DEMOCRITUS  
UNIVERSITY  
OF THRACE  
MEDICAL SCHOOL  
68100 ALEXANDROUPOLIS  
GREECE

Εργαστήριο Ιατρικής Βιολογίας  
Δ/ντρια: Καθηγήτρια Σταυρούλα Βελετζά

Laboratory of Medical Biology  
Director: Prof. Stavroula Veletza

εντοπισμό τους μέσα στο κύτταρο ή/και την ειδικότητα-ενεργότητά τους. Μέχρι σήμερα η μελέτη των RBPs κατά τη διάρκεια της ιικής αντιγραφής έχει περιοριστεί στην ίδια την αλληλεπίδραση τους με το RNA του ιού. Ωστόσο οι RBPs που στοχεύονται από τον ιό έχουν και μια φυσιολογική λειτουργία που αφορά τον έλεγχο της μετα-μεταγραφικής ρύθμισης των κυτταρικών mRNAs η οποία μέχρι τώρα έχει ελάχιστα μελετηθεί. Η τροποποίηση του εντοπισμού ή της ειδικότητας-ενεργότητάς των κυτταρικών RBPs αναμένεται να αλλάξει τη μοίρα και των αντίστοιχων mRNAs που ελέγχονται φυσιολογικά από αυτές τις ρυθμιστικές πρωτεΐνες.

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι να αναδειχθεί η δράση του ιών WNV και HCV πάνω στις πρωτεΐνες που προσδένουν RNA κατά την ιική αντιγραφή. Τελικός στόχος είναι η εύρεση νέων μηχανισμών επαγωγής της παθογένειας από τους ιούς WNV και HCV μέσω της μετα-μεταγραφικής τροποποίησης κυτταρικών μονοπατιών.

### Τριμελής Επιτροπή

Καθηγήτρια Σταυρούλα Βελετζά, Τμήμα Ιατρικής, ΔΠΘ

Καθηγήτρια Πηνελόπη Μαυρομαρά, Τμήμα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, ΔΠΘ

Επίκουρος Καθηγητής Ιωάννης Καρακασιλιώτης, Τμήμα Ιατρικής, ΔΠΘ

ΚΤΙΡΙΟ ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΩΝ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥΠΟΛΗ - ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗ - 68100  
Ελλάδα  
Τηλ: 25510 30506  
e-mail: sveletza@med.duth.gr

BUILDING OF PRE-CLINICAL SCIENCES  
UNIVERSITY CAMPUS - ALEXANDROUPOLIS - 68100  
Greece  
tel: +30 25510 30506  
e-mail: sveletza@med.duth.gr

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΡΑΚΗΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
68100 ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗ  
ΕΛΛΑΣ



HELLENIC  
REPUBLIC  
DEMOCRITUS  
UNIVERSITY  
OF THRACE  
MEDICAL SCHOOL  
68100 ALEXANDROUPOLIS  
GREECE

Εργαστήριο Ιατρικής Βιολογίας  
Δ/ντρια: Καθηγήτρια Σταυρούλα Βελετζά

Laboratory of Medical Biology  
Director: Prof. Stavroula Veletza

**DEMOCRITUS UNIVERSITY OF THRACE**  
**DEPARTMENT OF MEDICINE**  
**PHD DISSERTATION**

**«Changes in the regulation of cellular mRNAs by West Nile virus and Hepatitis C virus»**

PhD Candidate: Maria Bampali

West Nile Virus (WNV) is a neurotropic flavivirus that is of great importance for public health. It was first identified in 1937 in a female patient in Uganda, and since then it has managed to spread and prevail in many parts of the world causing serious cases of influenza and encephalitis. Hepatitis C virus (HCV) affects the liver, leading to chronic disease that in many cases develops in cirrhosis. This cirrhosis can lead to hepatocellular cancer. Therefore, with HCV cases reaching 200,000,000 worldwide, the virus is one of the major factors responsible for the development of hepatocellular cancer.

These two viruses, as all positive-sense RNA viruses, affect RNA-binding proteins (RBPs) by modifying their expression, localization and / or activity in such a way as to favor their survival. This change is most commonly based on post-translational modification of RBPs, in order to alter their localization within the cell and / or their specificity-activity. To date, the study of RBPs during viral replication has been limited to their own interaction with the RNA of the virus. However, virus-targeted RBPs also have a physiological function in controlling post-transcriptional

ΚΤΙΡΙΟ ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΩΝ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥΠΟΛΗ - ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗ - 68100  
Ελλάδα  
Τηλ: 25510 30506  
e-mail: sveletza@med.duth.gr

BUILDING OF PRE-CLINICAL SCIENCES  
UNIVERSITY CAMPUS - ALEXANDROUPOLIS - 68100  
Greece  
tel: +30 25510 30506  
e-mail: sveletza@med.duth.gr

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΡΑΚΗΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
68100 ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗ  
ΕΛΛΑΣ



HELLENIC  
REPUBLIC  
DEMOCRITUS  
UNIVERSITY  
OF THRACE  
MEDICAL SCHOOL  
68100 ALEXANDROUPOLIS  
GREECE

Εργαστήριο Ιατρικής Βιολογίας  
Δ/ντρια: Καθηγήτρια Σταυρούλα Βελετζά

Laboratory of Medical Biology  
Director: Prof. Stavroula Veletza

regulation of cellular mRNAs, which has so far been poorly studied. Modification of the localization or activity-specificity of cellular RBPs is expected to change the fate of the corresponding mRNAs, normally controlled by these regulatory proteins.

The purpose of this thesis is to demonstrate the effect of WNV and HCV viruses on RNA-binding proteins during viral replication. The ultimate goal is to find new mechanisms by which WNV and HCV induce pathogenesis, through post-transcriptional modification of cellular pathways.

### **Three-member committee**

Professor Stavroula Veletza, Department of Medicine, DUTH

Professor Penelope Mavromara, Department of Molecular Biology and Genetics,  
DUTH

Assistant Professor Ioannis Karakasiliotis, Department of Medicine, DUTH

ΚΤΙΡΙΟ ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΩΝ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥΠΟΛΗ - ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗ - 68100  
Ελλάδα  
Τηλ: 25510 30506  
e-mail: sveletza@med.duth.gr

BUILDING OF PRE-CLINICAL SCIENCES  
UNIVERSITY CAMPUS - ALEXANDROUPOLIS - 68100  
Greece  
tel: +30 25510 30506  
e-mail: sveletza@med.duth.gr