



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Characterization of Novel TNF- α /NF- κ B Pathway Components using RNAi

Autor: Marie Metzig
Institut / Klinik: Centrum für Biomedizin und Medizintechnik Mannheim
(CBTM) Forschungsbereich Zell- und Molekularbiologie
Doktorvater: Prof. Dr. M. Boutros

Tumor necrosis factor α (TNF- α) and nuclear factor κ B (NF- κ B) signaling pathways play important roles during tumorigenesis and inflammation. Ubiquitin-dependent processes are central to the regulation of TNF- α /NF- κ B signaling. Here, I performed a targeted RNA Interference (RNAi) screen for Ubiquitin-specific proteases (USP) and identified USP2 as a modulator of TNF- α -induced NF- κ B signaling. I showed that USP2 is required for the phosphorylation of I κ B α , nuclear translocation of NF- κ B and expression of NF- κ B dependent target genes and IL-8 secretion. This study also provides evidence for isoform-specific functions of USP2. Immunohistochemical analysis in breast carcinoma revealed that USP2 expression is frequently downregulated. Together these results implicate USP2 as a novel positive regulator of TNF- α -induced NF- κ B signaling and show that its expression is altered in tumor cells.

Tumornekrosefaktor α (TNF- α) und der Transkriptionsfaktor NF- κ B (nuclear factor κ B) sind zentrale Vermittler von Entzündungsreaktionen und nehmen eine bedeutsame Rolle in der Pathogenese von Krebserkrankungen ein. Die Ubiquitin-vermittelte Modifizierung von Proteinen hat sich als ein wichtiger Regulationsmechanismus des TNF- α /NF- κ B-Signalwegs herausgestellt. Mit Hilfe eines RNA-Interferenz (RNAi) Screens wurde hier die Gruppe der Ubiquitin-spezifischen Proteasen (USPs) in Bezug auf ihre Funktion im TNF- α /NF- κ B-Signalweg untersucht. Dabei zeigte sich, dass USP2 die Aktivierung von NF- κ B reguliert und für die Phosphorylierung der Signalwegskomponente I κ B α , die nukleäre Translokation von NF- κ B und die Induktion der NF- κ B-abhängigen Zielgenexpression erforderlich ist. Des Weiteren zeigten sich Isoform-spezifische Funktionen von USP2 für die Regulation des TNF- α /NF- κ B-Signalwegs. Immunhistochemische Analysen ergaben eine signifikante Abschwächung der USP2-Expression in Mammakarzinomen. Zusammengefasst sprechen diese Ergebnisse dafür, dass USP2 als ein Positivregulator im TNF- α /NF- κ B-Signalweg fungiert und seine Expression in Tumorzellen dereguliert vorliegt.