



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

**Characterization of Novel TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ 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  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) signaling pathways play important roles during tumorigenesis and inflammation. Ubiquitin-dependent processes are central to the regulation of TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B signaling. Here, I performed a targeted RNA Interference (RNAi) screen for Ubiquitin-specific proteases (USP) and identified USP2 as a modulator of TNF- $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B signaling. I showed that USP2 is required for the phosphorylation of I $\kappa$ B $\alpha$ , nuclear translocation of NF- $\kappa$ B and expression of NF- $\kappa$ 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- $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B signaling and show that its expression is altered in tumor cells.

Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und der Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ 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- $\alpha$ /NF- $\kappa$ 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- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B-Signalweg untersucht. Dabei zeigte sich, dass USP2 die Aktivierung von NF- $\kappa$ B reguliert und für die Phosphorylierung der Signalwegskomponente I $\kappa$ B $\alpha$ , die nukleäre Translokation von NF- $\kappa$ B und die Induktion der NF- $\kappa$ B-abhängigen Zielgenexpression erforderlich ist. Des Weiteren zeigten sich Isoform-spezifische Funktionen von USP2 für die Regulation des TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ 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- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B-Signalweg fungiert und seine Expression in Tumorzellen dereguliert vorliegt.