

One Gene, Many Facets: Multiple Immune Pathway Dysregulation in SOCS1 Haploinsufficiency



J. Körholz^{1,2†}, A. Gabrielyan^{1†}, J. M. Sowerby^{3,4}, F. Boschann⁵, L-S. Chen⁶, D. Paul¹, D. Brandt¹, J. Kleymann⁷, M. Kolditz⁷, N. Töpfner¹, R. Knöfler¹, E-M. Jacobsen⁸, C. Wolf¹, K. Conrad⁹, N. Röber⁹, M-A. Lee-Kirsch^{1,2}, K. G. C. Smith^{3,4}, S. Mundlos^{5,10,11}, R. Berner^{1,2}, A. H. Dalpke⁶, C. Schuetz^{1,2†}, W. Rae^{3,4†}

1 Department of Pediatrics, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany.

2 Universitätszentrum Seltene Erkrankungen, Dresden, Germany

3 Cambridge Institute of Therapeutic Immunology and Infectious Disease, Jeffrey Cheah Biomedical Centre, Cambridge Biomedical Campus, University of Cambridge, Cambridge, UK.

4 Department of Medicine, University of Cambridge, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, UK.

5 Institute of Medical Genetics and Human Genetics, Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin 13353, Germany.

6 Institute of Medical Microbiology and Hygiene, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany

7 Department of Internal Medicine, Pneumology, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany.

8 Department of Pediatrics, University Medical Center Ulm, Ulm, Germany

9 Institute of Immunology, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany

10 Max Planck Institute for Molecular Genetics, RG Development and Disease, 13353 Berlin, Germany; Institute for Medical Genetics and Human Genetics, Charité Universitätsmedizin Berlin, 13353 Berlin, Germany.

11 Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

†These authors have contributed equally to this work and share first/senior authorship

Die klinische Präsentation angeborener Immundefekte (inborn errors of immunity, IEI) ist sehr variabel, was die behandelnden Ärzt:innen häufig vor diagnostische und therapeutische Herausforderungen stellt. Erst kürzlich wurden Mutationen im *SOCS1* (suppressor of cytokine signaling 1) Gen in Zusammenhang mit angeborenen Immundefekten beschrieben^{1,2,3}. *SOCS1* ist ein wichtiger, intrazellulärer Regulator von verschiedenen Zytokinsignalwegen⁴. Innerhalb der Gruppe bisher beschriebener Patient:innen mit sogenannter *SOCS1*-Haploinsuffizienz ist das phänotypische Spektrum groß^{1,2,3}, was auf vielgestaltige Effekte von *SOCS1* im humanen Organismus hinweist. Innerhalb dieser Arbeit sollte deshalb untersucht werden, ob auch *SOCS1*-bedingte Veränderungen in anderen intrazellulären Signalwegen, außerhalb des STAT1-Signalwegs, eine Erklärung für das breite klinische Spektrum bei Patient:innen mit *SOCS1*-Haploinsuffizienz bieten können. Hierfür wurden die Auswirkungen verminderter *SOCS1*-Expression in Primärzellen von Patient:innen und in CRISPR/Cas9 editierten humanen T-Zellen gesunder Spender:innen untersucht. Auch die hier untersuchten *SOCS1*-haploinsuffizienten Patient:innen präsentieren sich mit variablen Phänotypen, welche unterschiedlichen Entitäten innerhalb der IEI-Klassifikation der International Union of Immunological Societies (IUIS)⁵ zugeordnet werden können. Eine verminderte *SOCS1*-

Expression führt zu einer Dysregulation verschiedenster intrazellulärer Signalwege in Immunzellen. Die STAT1-Phosphorylierung ist erhöht, vergleichbar mit *STAT1*/GOF-Patient:innen, die STAT3-Phosphorylierung und Th17-Zellen sind reduziert, ähnlich wie bei *STAT3*LOF Patient:innen. Zudem waren die FAK1- Expression und die AKT-Phosphorylierung erhöht, was auf eine verminderte Funktion der SOCS1 E3 Ligase-Funktion bei SOCS1-Haploinsuffizienz zurückzuführen ist. Außerdem sahen wir erhöhte Toll-like-Rezeptor-Antworten bei SOCS1-haploinsuffizienten Patient:innen. Die SOCS1-Haploinsuffizienz präsentiert sich als pleiotroper, monogenetischer IEI, die Dysregulation in verschiedenen intrazellulären Signalwegen kann einen Erklärungsansatz für die variablen klinischen Phänotypen liefern. Das Wissen um die verschiedenen Ebenen der Dysregulation durch SOCS1-Haploinsuffizienz ist wichtig für ein optimales therapeutisches Management betroffener Patient:innen. SOCS1 spielt nicht nur bei spezifischen angeborenen Immundefekten eine große Rolle, sondern gewinnt auch darüber hinaus z.B. in der Tumorummunologie an Bedeutung. Somit ist ein profunderes Verständnis von SOCS1 und seiner Funktionen innerhalb des menschlichen Immunsystems auch für viele Bereiche der Pädiatrie von großer Wichtigkeit.

Referenzen

1. Thaventhiran JED, Lango Allen H, Burren OS, Rae W, Greene D, Staples E, Zhang Z, Farmery JHR, Simeoni I, Rivers E, et al. Whole-genome sequencing of a sporadic primary immunodeficiency cohort. *Nature* (2020) **583**:90–95. doi:10.1038/s41586-020-2265-1
2. Lee PY, Platt CD, Weeks S, Grace RF, Maher G, Gauthier K, Devana S, Vitali S, Randolph AG, McDonald DR, et al. Immune dysregulation and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in individuals with haploinsufficiency of SOCS1. *J Allergy Clin Immunol* (2020) doi:10.1016/j.jaci.2020.07.033
3. Hadjadj J, Castro CN, Tusseau M, Stolzenberg M-C, Mazerolles F, Aladjidi N, Armstrong M, Ashrafian H, Cutcutache I, Ebetsberger-Dachs G, et al. Early-onset autoimmunity associated with SOCS1 haploinsufficiency. *Nat Commun* (2020) **11**:5341. doi:10.1038/s41467-020-18925-4
4. Yoshimura A, Suzuki M, Sakaguchi R, Hanada T, Yasukawa H. SOCS, Inflammation, and Autoimmunity. *Front Immunol* (2012) **3**:20. doi:10.3389/fimmu.2012.00020
5. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, Crow YJ, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* (2018) **38**:96–128. doi:10.1007/s10875-017-0464-9