

Christian Kölsche  
Dr. med.

## **Untersuchungen zur nukleären Lokalisation und Funktion des Proteins „Suppressor Of Cytokine Signaling 1“**

Promotionsfach: Infektiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. A. Dalpke

Das Protein Suppressor of Cytokine Signaling 1 (SOCS1) gehört zu einer Gruppe induzierbarer Feedback-Inhibitoren des Janus Kinase (JAK) und Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) Signalweges und wurde ebenfalls als Inhibitor nuclear factor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) abhängiger Signalwege beschrieben.

In Vorarbeiten konnte ein nukleäres Lokalisationssignal (NLS) bestehend aus zwei basischen AS-Clustern zwischen der Src-homology2 (SH2) Domäne und der SOCS-Box von SOCS1 identifiziert werden.

In der vorliegenden Dissertation wurde insbesondere ein kurzer basischer Bereich im Cterminalen Abschnitt der bisherigen NLS näher untersucht.

Es konnte mittels zielgerichteter Mutationen die besondere Bedeutung des zweiten basischen Clusters innerhalb der NLS herausgestellt werden, wohingegen einem putativ dritten NLS-Cluster von SOCS1 nur eine untergeordnete Relevanz hinsichtlich der subzellulären Lokalisationänderung nachgewiesen werden konnte.

Im Weiteren wurde auf proximaler und distaler JAK/STAT Signalwegesebene die inhibitorische Kapazität prädominant nukleärer sowie zytoplasmatisch lokalisierter SOCS1 Mutanten untersucht. Änderung der nukleären Lokalisation von SOCS1 zeigte keine Auswirkungen auf die Inhibition der IFN- $\alpha$  vermittelten STAT1 Tyrosin Phosphorylierung. Überraschenderweise wurde jedoch im Rahmen von Reportergergen-Analysen die Beeinträchtigung der inhibitorischen Kapazität für Mutanten mit prädominant zytosolischer Expression registriert. Analog dazu wurde ein ähnliches Inhibitionsmuster auch für die IFN- $\gamma$  vermittelte CD54 (ICAM-1) Oberflächenexpression auf transient SOCS1 oder Mutanten transfizierten BEAS-2B humanen Bronchialepithelzellen beobachtet. Für die TNF- $\alpha$  sowie TLR-3/4 Liganden stimulierte ICAM-1 Induktion über den Transkriptionsfaktor NF $\kappa$ B wurde hingegen kein inhibitorischer Effekt in Bezug auf WT-SOCS1 oder Mutanten detektiert.

Des Weiteren wurde mittels Konfokalmikroskopie die Koloalokalisation zwischen promyelocytic leukaemia nuclear bodies (PML NBs) und Proteasomen mit nukleärem SOCS1 nachgewiesen. Folglich scheint die nukleäre Lokalisation von SOCS1 eine entscheidende Rolle bezüglich der Inhibition des JAK/STAT Signalweges zu spielen, bei der das Proteasomsystem involviert zu sein scheint.