

## **The role of suppressors of cytokine signaling (SOCS) Proteins in whirling disease pathogenesis**

### **Abstract**

Whirling disease, caused by the myxosporean parasite *Myxobolus cerebralis*, afflicts several salmonid species and is considered a serious problem in the fish culture industry and in the natural waters of several countries. Rainbow trout are particularly susceptible and may endure elevated mortality rates, whereas brown trout are known to have a superior resistance to whirling disease. There are differences in disease susceptibility between the two strains of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), the Hofer strain and the Trout lodge strain, and between rainbow trout and brown trout (*Salmo trutta*). The immune response of the latter species stimulates a number of negative feedback regulatory mechanisms to avert excessive immune reactions and subsequent tissue damage. The JAK/STAT pathway is fundamental to cellular signaling and integrates several diverse signaling paradigms in response to extracellular stimuli. The suppressor of cytokine signaling (SOCS) proteins are key in inhibiting cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. However, their role in modulating the immune response against whirling disease is completely unknown. In this project, we will investigate the significance of SOCS in whirling disease infection and resistance. Several studies suggest that a common link in response to *M. cerebralis* infection is the involvement of the interferon system. To investigate this point, parasite loads and the expression of SOCS genes in different tissues (caudal fin, spleen, and head kidney) and in leukocyte populations (B and T cells, myeloid cells) isolated from sampled tissues will be compared at various time points after exposure to the triactinomyxon stages of *M. cerebralis*, exploring how rainbow trout and brown trout transcriptionally respond to early invasion. We will investigate the transcriptional response of SOCS genes to infection along with that of several upstream regulators and immune response genes (STAT1, STAT3, IFN- $\gamma$ , IFN1, IL6, IL-1 $\beta$ , IL-10, TGF- $\beta$ , arginase-2 and iNOS). The results will provide insights into the role of SOCS in regulating the activation and magnitude of innate immunity in rainbow trout (intra-species) and brown trout (inter-species) and will help us to elucidate the mechanisms that underlie the variation in resistance to whirling disease.

**Key Words:** SOCS, JAK/STAT/SOCS pathway, *Myxobolus cerebralis*, resistant mechanisms,  
Rainbow trout, Brown trout

## Die Rolle der “Suppressor of Cytokine Signaling (SOCS)” Proteine in der Drehkrankheit der Salmoniden

### Zusammenfassung:

*Myxobolus cerebralis*, ein Vertreter der Myxosporidia, ist der Erreger der Drehkrankheit (DK) der Salmoniden. Diese Erkrankung tritt hauptsächlich bei den Regenbogenforellen (*Oncorhynchus mykiss*) auf und führt aufgrund hoher Mortalitäten sowohl in den offenen Gewässern als auch in der Teichwirtschaft zu erheblichen ökologischen und wirtschaftlichen Verlusten. Die Regenbogenforellen (RBF) sind wesentlich empfänglicher für die DK als die Bachforellen (BF) (*Salmo trutta*). Die Immunantwort der BF stimuliert eine Reihe von Regulationsmechanismen um überschießende Immunreaktionen und die dadurch entstehenden Gewebeschäden zu verhindern. Der JAK/STAT-Signalweg ist von grundlegender Bedeutung für die zellulären Signalwege und integriert mehrere verschiedene Signalübertragungsarten als Antwort auf extrazelluläre Stimuli. Die “suppressor of cytokine signaling (SOCS)” Proteine sind der Schlüssel bei der Hemmung der durch Zytokine ausgelösten Signalübertragung über den JAK/STAT Signalweg, allerdings ist ihre Rolle bei der Modulation der Immunantwort als Antwort auf die DK vollständig unbekannt. Im vorliegenden Projekt werden die Bedeutung der SOCS bei Infektionen mit *M. cerebralis* sowie bei Resistenzen gegen den Erreger untersucht. Aus mehreren Studien geht hervor, dass die Beteiligung des Interferonsystems eine gemeinsame Verbindung bezüglich der Reaktion auf eine Infektion mit *M. cerebralis* darstellt. Um diesen Aspekt zu untersuchen werden die Parasitenmenge und die Expression von SOCS-Genen in verschiedenen Geweben (Schwanzflosse, Milz, Kopfniere) sowie in Leukozytenpopulationen (B- und T-Zellen, myeloide Zellen), die aus den beprobten Geweben gewonnen werden, zu verschiedenen Zeitpunkten nach Infektion mit *M. cerebralis* verglichen. Die Ergebnisse sollen zeigen inwieweit RBF und BF auf transkriptioneller Ebene im frühen Stadium einer Infektion reagieren. Die Veränderung der mRNA von SOCS-Genen nach Infektion wird mithilfe von Real-Time PCR zusammen mit mehreren „Upstream“-Regulatoren und Genen, die bei der Immunantwort reguliert werden (u.a. STAT1, STAT3, , IFN- $\gamma$ , IFN1, IL6, IL-1 $\beta$ , IL-10, TGF- $\beta$ , Arginase-2, iNOS), untersucht. Die Ergebnisse sollen Hinweise zur Rolle von SOCS in die Aktivierung der angeborenen Immunität bei RBF und BF erbringen. Sie werden dazu beitragen, die Mechanismen aufzuklären, die für die unterschiedlichen Resistenzen gegen *M. cerebralis* verantwortlich sind.

**Schlüsselworte:** SOCS, JAK/STAT/SOCS-Signalweg, *Myxobolus cerebralis*, Resistenzmechanismen, Regenbogenforellen, Bachforellen