



## ***Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:***

### **Autosomal dominantes Hyper-IgE-Syndrom infolge einer STAT3-Mutation**

Erhöhte Immunglobulin E-Spiegel sind typisch für allergische Erkrankungen, werden aber auch im Rahmen primärer Immundefekte wie dem Wiskott-Aldrich-Syndrom, dem Omenn-Syndrom, dem Comèl-Netherton-Syndrom sowie den autosomal dominant und autosomal rezessiv vererbten Hyper-IgE-Syndromen (HIES) beobachtet.

Das im Jahre 1966 als Job-Syndrom erstmals beschriebene, autosomal dominante Hyper-IgE-Syndrom ist eine durch hohe Serum-IgE-Spiegel (> 2000 U/ml) und eine Eosinophilie charakterisierte angeborene Abwehrschwäche des Organismus, die zu wiederholten bakteriellen Infektionen vor allem der Haut und der Lunge führt, während lokale oder generalisierte Entzündungszeichen nur moderat ausgeprägt sind (→ „kalter Abszess“). Typischerweise leidet der betroffene Patient seit der Neugeborenen-Periode an einer ekzematoiden Dermatitis, rezidivierenden Hautabszessen, Pneumonien, Sinusitiden und/oder Otitiden. Die Pneumonien können zur Bildung von Bronchiektasen und Pneumatozelen führen. Häufigste pathogene Keime sind Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae und Haemophilus influenzae sowie im Falle der Besiedlung der Lungenzysten Pseudomonas aeruginosa und Aspergillus fumigatus. Auch eine mukokutane Candidiasis wird häufig beobachtet. Darüber hinaus können überstreckbare Gelenke, eine Skoliose, einer Craniostyose, Gesichtsdysmorphien (breite Nase, tief liegende Augen, prominente Stirn), fortbestehende Milchzähne und pathologische Frakturen infolge einer erhöhten Fragilität der Knochen vorhanden sein. Die autosomal rezessive Form ist zusätzlich durch wiederholte Infektionen mit Molluscum contagiosum und anderen Viren sowie neurologische Komplikationen (z. B. Vaskulitis, Hirninfarkt, Hämorrhagie) charakterisiert, während Lungenzysten und Skelettmanifestationen fehlen (Renner et al. 2004. J. Pediatr. 144: 93-99).

2006 wurde bei einem Patienten mit einem autosomal rezessiven HIES und einer zusätzlichen, untypischen Suszeptibilität für intrazelluläre Mykobakterien- und Salmonellen-Infektionen ein genetischer Defekt im TYK2-Gen gefunden (Minegishi et al. 2006. Immunity 25: 745-755). Drei Jahre später wurden als weitere Ursache dieses Subtyps von zwei Arbeitsgruppen DOCK8-Mutationen beschrieben (Zhang et al. 2009. N. Engl. J. Med. 361: 2046-2055; Engelhardt et al. 2009. J. Allergy Clin Immunol. 124: 1289-1302). Zwischenzeitlich gelang es Minegishi und Kollegen sowie Holland und Mitarbeitern durch eine Kandidatengen-Analyse, bei 8 von 15 bzw. bei allen 50 untersuchten Patienten mit einem klinisch gesicherten autosomal dominanten HIES dominantnegative Mutationen (17 x familiär und 41 x de novo) in zwei "hot spot"-Regionen des STAT3-Gens, der DNA-Bindungs- und der Src-Homologie 2 (SH2)-Domäne, zu identifizieren (Minegishi et al. 2007. Nature 448: 1058-1062; Holland et al. 2007. N. Engl. J. Med. 357: 1608-1619).

Das STAT3-Gen kodiert für den 89 kDa großen "signal transducer and activator of transcription 3", der auch als "acute phase response factor" (APRF) bezeichnet worden ist. Es handelt sich um einen Transkriptionsfaktor, der durch eine Reihe von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Onkogenen (z. B. Interleukin 5, Interleukin 6, Interleukin 11, epidermaler Wachstumsfaktor, Oncostatin M) aktiviert wird. Deren Bindung an Oberflächen-Rezeptoren führt zur Stimulierung von Janus-Tyrosin-Kinasen (JAKs), die unter anderem ein Tyrosin an Aminosäure-Position 705 in der carboxylterminalen Region des STAT3 phosphorylieren (JAK-STAT-Stoffwechselweg). Durch reziproke Wechselwirkungen zwischen der Phosphotyrosin- und der Src-Homologie 2-Domäne bildet sich daraufhin ein STAT3-Dimer. Darüber hinaus kann STAT3 auch durch verschiedene Serin-Kinasen an der Position 723 phosphoryliert werden. STAT 3 wird konstitutiv in den Zellkern transportiert und bindet an die Promotor-Region verschiedener Gene, wodurch deren Transkriptionsrate gesteigert wird. STAT3-Mutationen im Bereich der DNA-Bindungsdomäne führen zu einer um etwa 75 % reduzierten DNA-Bindung und damit einer verminderten Proteinsynthese, wodurch vor allem die inflammatorischen und antiinflammatorischen Wirkungen des IL-6, des IL-10 und des IL-23 reduziert werden, während einige SH2-Mutationen in einem Defekt der STAT3-Phosphorylierung resultieren. Gleichzeitig ist die Differenzierung naiver T-Zellen in IL-17, IL-21 und IL-22 produzierende Th17-Zellen gestört, die eine wichtige Rolle in der Abwehr von Bakterien und Pilzen spielen.

**Material:** 0,5 - 2 ml EDTA-Blut, Mundschleimhautabstrich, DNA (normaler Postversand)

**Methode:** Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten aus einer EDTA-Blutprobe werden in einer Stufendiagnostik zunächst die Exons 10-16 (DNA-Bindungsregion) und 19-21 (SH2-Domäne) des STAT3-Gens auf Chromosom 17q21 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert. Lässt sich keine Mutation detektieren, werden anschließend auch die restlichen Exons analysiert.

**Zeitdauer:** ca. ein bis zwei Wochen