



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

### **Autosomal rezessiv vererbtes Hyper-IgE-Syndrom infolge von Mutationen im DOCK8-Gen**

Das Hyper-IgE-Syndrom (HIES) ist ein sehr seltener primärer Immundefekt mit einer geschätzten Prävalenz von <1:1 Million, der durch die Symptomen-Trias rekurrende Staphylokokken-Infektionen der Haut, wiederholt auftretende Pneumonien und mehr als zehnfach über die Norm erhöhte Serum-IgE-Spiegel charakterisiert ist. Die Erkrankung manifestiert sich zumeist in der Neugeborenen-Periode oder frühen Kindheit. Es sind sowohl autosomal dominant (AD) als auch autosomal rezessiv (AR) vererbte Formen der Erkrankung bekannt, die sich auch klinisch voneinander unterscheiden. Das autosomal dominante HIES ist durch heterozygote, dominant-negativ wirkende Mutationen des STAT3 ("signal transducer and activator of transcription 3")-Gens verursacht (Untersuchung separat anforderbar). Typischerweise kommt es beim AD-HIES zu einer zusätzlichen Beteiligung der Lunge und des Skelettsystems in Form von Lungenzysten, überstreckbaren Gelenken, einer Skoliose, einer Craniosynostose, Gesichtsdysmorphien (breite Nase, tiefliegende Augen, prominente Stirn), fortbestehenden Milchzähnen und pathologischen Frakturen infolge einer erhöhten Fragilität der Knochen. Die genetischen Ursachen des AR-HIES sind dagegen weitgehend unbekannt. 2006 wurde bei einem Patienten, der eine zusätzliche, untypische Suszeptibilität für intrazelluläre Mykobakterien- und Salmonellen-Infektionen aufwies, ein genetischer Defekt im TYK2-Gen gefunden (Minegishi et al. 2006. Immunity 25: 745-755). Drei Jahre später beschrieben zwei Arbeitsgruppen DOCK8-Mutationen als weitere Ursache dieses Subtyps (Zhang et al. 2009. N. Engl. J. Med. 361: 2046-2055; Engelhardt et al. 2009. J. Allergy Clin Immunol. 124: 1289-1302).

Die DOCK8-defizienten Patienten sind charakterisiert durch eine atopische Dermatitis, Allergien (vor allem gegen Nahrungsmittel und Umweltallergene), eine Otitis media sowie rekurrende Sinusitiden und Pneumonien, die vor allem durch Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Pneumocystis jirovecii sowie Adenoviren und "respiratory syncytial"-Viren verursacht werden. Darüber hinaus haben alle Patienten extensive Virusinfektionen der Haut, die häufig auf den Herpes simplex-Virus zurückzuführen sind. Auch Warzen treten gehäuft auf, ebenso wie Infektionen mit Molluscum contagiosum. Auch eine Staphylococcus aureus-Infektion der Haut mit konsekutiver Abszessbildung wird häufiger beobachtet, ebenso wie eine Candidiasis der Nägel und der Schleimhäute. Seltener treten bei diesen Patienten dagegen ein Hautausschlag bei Geburt, eine eosinophile Ösophagitis, eine Mastoiditis, Bronchiektasien, Varizella-Zoster- und Zytomegalie-Virus-Infektionen, ein Hirninfarkt, eine Meningitis, eine ZNS-Vaskulitis, eine Salmonellen-Enteritis, eine Giardiasis und eine Perikarditis auf. Auch das Wachstum kann beeinträchtigt sein. Darüber hinaus besteht das erhöhte Risiko einer malignen Entartung. Im zweiten oder dritten Lebensjahrzehnt können sich metastasierende Plattenepithel-Karzinome sowie Lymphome entwickeln. Dies ist möglicherweise auf die verminderte Zahl CD8-positiver T-Zellen zurückzuführen, die zu einer Beeinträchtigung der Tumorsuppression führt. Neben den CD8-positiven T-Zellen können auch die CD4-positiven T-Zellen erniedrigt sein. Die absoluten Lymphozyten-Zahlen können ebenfalls vermindert sein, ebenso die Gesamtzahl der T- und B-Lymphozyten und der natürlichen Killer-Zellen. Die meisten Patienten zeigen darüber hinaus eine milde bis moderate Eosinophilie sowie erniedrigte IgM- und extrem hohe IgE-Werte (zwischen 3000 und 91000 IU/ml). Ursache des AD-HIES sind in erster Linie große Deletionen im Bereich des DOCK8-Gens, die zu einem Verlust eines Großteils der Protein-kodierenden Sequenz führen. Patienten mit einer heterozygoten Deletion tragen Punktmutationen auf dem anderen Allel, die ebenfalls zu einer Inaktivierung oder einer stark verminderten Expression des DOCK8-Proteins führen. "Dedicator of cytokinesis" 8 oder kurz DOCK8 ist Mitglied einer Familie von Proteinen, die als Guanin-Nukleotid-Austausch-Faktoren fungieren und einige GTPasen aktivieren. DOCK8 wird ubiquitär exprimiert und reguliert wahrscheinlich Zellwachstum, Migration und Adhäsion. Seine wichtigste Aufgabe ist aber offensichtlich die T-Zell-Aktivierung.

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

**Methode:** Die genomische DNA des Patienten wird aus einer EDTA-Blutprobe isoliert. Anschließend werden die 48 Exons des DOCK8-Gens auf Chromosom 9p24 in vier Teilschritten mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert. Lässt sich nur eine oder keine Mutation detektieren, wird anschließend mit Hilfe zweier quantitativer Assays die Kopienzahl der einzelnen Exons bestimmt, um auch Deletionen oder Duplikationen eines oder mehrerer Exons des DOCK8-Genlokus nachweisen zu können.

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