

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (21)

STAT3-Defekte: Unterschiedliche Folgen von GOF- oder LOF-Mutationen

Volker Wahn, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Traditionell verbinden wir den Gedanken, dass in einem Gen eine pathogene Mutation vorliegt, immer mit der Vorstellung an eine zu geringe oder sogar fehlende Funktion des Genprodukts. Seit ein paar Jahren aber zeigt sich bei der Analyse verschiedener Immundefekte immer wieder, dass neben Defekten, die mit einem Funktionsverlust einhergehen (loss of function, LOF), auch solche existieren, die zu einer Überfunktion des Genprodukts beitragen (gain of function, GOF). Ein Beispiel dafür soll hier dargestellt werden.

Eine neue STAT3-Mutation

Über das autosomal-dominante Hyper-IgE-Syndrom, verursacht durch eine heterozygote LOF-Mutation im Gen für STAT3 (signal transducer and activator of transcription), ist im Rahmen dieser Serie bereits berichtet worden [1]. 2014 wurde dann aber von Flanagan et al. ein Defekt in demselben Gen beschrieben, der zu einem völlig anderen Krankheitsbild führte [2]. Bei den insgesamt 5 Patienten zeigten sich folgende klinische Manifestationen (Angabe der jeweils vom Symptom betroffenen Patienten aus der Gruppe von 5):

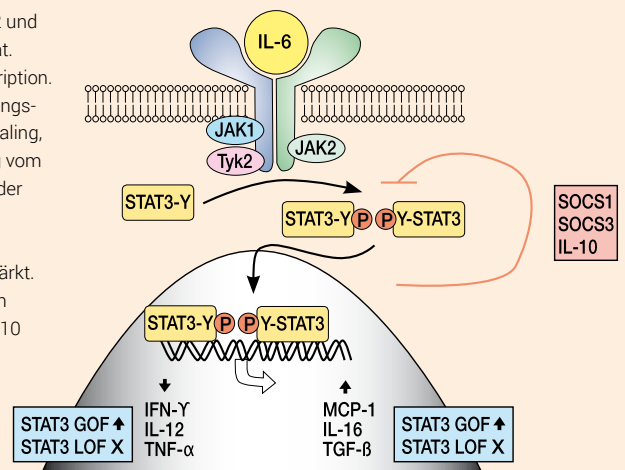
- Normales IgE und normale Eosinophile (alle)
- Kleinwuchs (alle)
- Sehr früh manifester Diabetes mellitus Typ 1 (4 von 5)
- Ekzem/Dermatitis (4 von 5)
- Enteropathie im Sinne einer Zöliakie/Autoimmunenteropathie (3 von 5)
- Infektanfälligkeit und IgG-Substitution (2 von 5)
- Desquamative interstitielle Pneumonitis (1 von 5)
- Asthma, Infekte der oberen Luftwege (1 von 5)

- Primäre Autoimmunhypothyreose, juvenile Arthritis, Makulaödem mit Visusverlust, Kawasaki-ähnliche Erkrankung (je 1 von 5)
- T-Zell LGL (large granular lymphocyte) Leukämie, Lymphoproliferation (je 1 von 5)

Die Autoren analysierten zunächst bekannte Gene, deren Defekte mit Autoimmunpolyendokrinopathien einhergehen können (*AIRE*, *FOXP3*, *IL2RA*, *ITCH*). Entsprechende Mutationen wurden nicht gefunden. Schließlich wurden de-novo-

Abbildung 1. Signale über STAT3

Nach Andocken von IL-6 (gilt ähnlich für IL-10, -17, -21, -22, -23) werden JAK1, JAK2 und Tyk2 aktiviert, was die Dimerisierung und Phosphorylierung von STAT3 zur Folge hat. Dimeres STAT3 kann in den Zellkern transloziert werden und aktiviert dort Gentranskription. STAT3-LOF-Mutationen führen zu reduzierter STAT3-Dimerisierung oder DNA-Bindungsaktivität. STAT3-GOF-Mutationen führen dagegen zu einem verstärkten STAT3-Signaling, sogar in Gegenwart von nur geringen Mengen der aktivierenden Zytokine. Abhängig vom Zytokin (hier IL-6) kann die Transkription anderer Zytokine gehemmt (unten links) oder gesteigert werden (unten rechts); dieser Einfluss auf die Transkription wird durch LOF-Mutation abgeschwächt, durch GOF-Mutation verstärkt. Entsprechend werden dann die Zytokineffekte insgesamt abgeschwächt oder verstärkt. Hier hat z.B. IL-6 pro-, IL-10 dagegen anti-inflammatorische Effekte. Schließlich kann das Signal noch dadurch modifiziert werden, dass z. B. SOCS1 und -3, aber auch IL-10 einen hemmenden Rückkopplungseffekt auf die STAT3-Phosphorylierung ausüben (roter Block) (JAK = Januskinase; Tyk = Tyrosinkinase; X = LOF-Mutation, Defekt; h = GOF-Mutation; Y = Tyrosin-Phosphorylierungsstelle; SOCS = suppressor of cytokine signaling; MCP = monocyte chemoattractant protein; TGF = transforming growth factor). STAT3-Y=Tyrosinreste für Phosphorylierung).



Mutationen im Bereich der SH2-, Transaktivierungs- oder DNA-Bindungsdomäne von STAT3 identifiziert. Funktionelle Studien zeigten, dass die basale Funktion von STAT3 erhöht war. Dies resultierte bei Stimulation der Zellen in einer erhöhten Produktion bestimmter Zytokine wie IFN- γ und TNF, sodass bei der T-Zell-Aktivierung eine Th1-Antwort dominierte. Zudem waren die regulatorischen T-Zellen z. T. vermindert, Th17-Zellen dagegen erhöht.

2015 fanden Haapaniemi EM et al., dass das Manifestationsspektrum der STAT3-GOF-Mutation erweitert werden muss [3]. Sie beschrieben 3 Patienten, bei denen neben den oben genannten

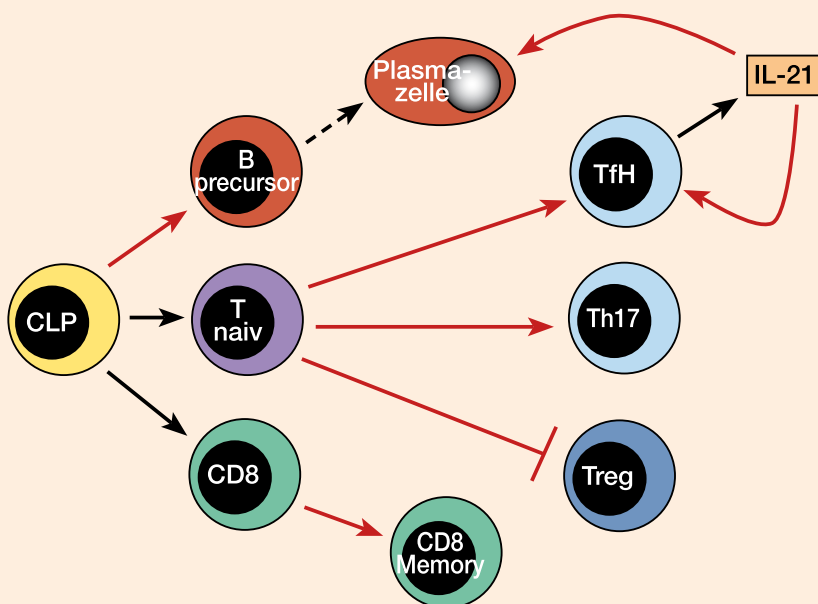
Befunden auch eine spät manifeste Mykobakteriose (M.-avium-Lymphadenitis) auftrat. Immunologisch zeigten diese Patienten eine Hypogammaglobulinämie mit Störung der terminalen B-Zell Reifung, Defekt der dendritischen Zellen, Vermehrung der CD4-/CD8- doppelt-negativen T-Zellen, und verminderten NK-, Th17- und Treg-Zellen.

Folgen von LOF- und GOF-Mutationen

Warum nun führen Mutationen in demselben Gen bei LOF-Mutation zum dominant vererbten Hyper-IgE-Syndrom und bei GOF-Mutation zu Immundefizienz mit früh manifester Autoimmunität? Die Erklärung könnte sein, dass die verstärkte Aktivität von STAT3 zur Hemmung der

regulatorischer T-Zellen führt und so das Risiko einer Autoimmunitätsreaktion erhöht. Auch die verstärkte Produktion von Th17-Zellen, welche Autoimmunität begünstigen, könnte zu diesem Effekt beitragen. Dieser Hypothese stehen die Beobachtungen von Haapaniemi allerdings entgegen, da es in ihren Untersuchungen zu einer Verminderung der Th17-Zellen kommt. Insgesamt bleiben die unterschiedlichen klinischen Konsequenzen der LOF- und GOF-Mutationen nur unzureichend verstanden. Lorenzini et al. (2017) versuchen den aktuellen Kenntnisstand zusammenzufassen [5]. Lorenzini folgend werden in Abbildung 1 die Effekte der STAT3-Mutationen auf pro- und antiinflammatorische Zytokine, in Abbildung 2 deren Effekte auf die adaptive Immunität grafisch dargestellt.

Abbildung 2. STAT3 und adaptive Immunität



Adaptive Immunität: STAT3-Wirkungen auf B- und T-Zellen. Aus den common lymphoid progenitors (CLP) entwickeln sich B-Zell-Vorstufen und, nach einigen Zwischenschritten, Immunglobulin (Ig)-sezernierende Plasmazellen. Daneben entstehen sowohl naive CD4- wie auch CD8-T-Zellen. CD4+-T-Zellen differenzieren sich weiter zu folliculären Helferzellen (Tfh), Th17-Zellen sowie regulatorischen T-Zellen (Treg). Tfh sezernieren IL-21, welches sowohl an der Ig-Synthese beteiligt ist als auch autokrine Signale an Tfh selbst sendet. Die Verminderung der regulatorischen T-Zellen mag die Autoimmunität bei STAT3-GOF-Mutationen begünstigen. Entwicklungsschritte sind mit schwarzen Pfeilen gekennzeichnet, aktivierende STAT3-abhängige Schritte mit roten Pfeilen, STAT3-abhängige Hemmung mit einem roten Block.

modifiziert nach [4]

Prof. Dr. med. Volker Wahn

Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt
Pneumologie und Immunologie
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin
volker.wahn@charite.de

Für diesen Beitrag steht kein zusätzliches VIDEO zur Verfügung

Literatur

- 1 Albert MH, Kohl LJ, Rieber N, Schimke LF, Notheis G, Renner ED. Erhöhtes Serum-IgE und Ekzem – eine allergische Erkrankung oder ein angeborener Immundefekt? Pädiatrische Allergologie 2010; 13, 32-37
- 2 Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA et al. Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease. Nat Genet 2014;46(8): 812-4
- 3 Haapaniemi EM, Kaustio M, Rajala HL et al. Autoimmunity, hypogammaglobulinemia, lymphoproliferation, and mycobacterial disease in patients with activating mutations in STAT3. Blood. 2015; 125(4): 639-48
- 4 Hillmer EJ, Zhang H, Li HS, Watowich SS. STAT3 signaling in immunity. Cytokine Growth Factor Rev. 2016; 31:1-15
- 5 Lorenzini T, Dotta L, Giacomelli M, Vairo D, Badolato R. STAT mutations as program switchers: turning primary immunodeficiencies into autoimmune diseases. J Leukoc Biol. 2017; 101(1):29-38