

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (40)

# Der monoklonale IgG4-Antikörper Dupilumab

## Erste Beobachtungen bei Patienten mit Primären Immundefekten

Volker Wahn, Berlin

Dupilumab (Dupixent®) ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der gegen die  $\alpha$ -Kette des Interleukin-4-/IL-13-Rezeptors gerichtet ist und diesen blockiert. Er richtet sich daher gezielt gegen Erkrankungen mit TH2-Dominanz und ist für verschiedene Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis zugelassen. Für weitere denkbare Indikationen müssen derzeit laufende Studienergebnisse abgewartet werden. Eine immunologische TH2-Orientierung, verbunden mit zum Teil schweren und kaum therapierbaren Ekzemen sowie Hyper-IgE-Phänotyp, findet sich auch bei bestimmten monogenen Immundefekten. So war es naheliegend, auch bei solchen Erkrankungen die Wirksamkeit von Dupilumab zu überprüfen. In dieser Übersicht werden die publizierten Ergebnisse dargestellt. Für keinen der beschriebenen Immundefekte besteht derzeit eine Zulassung für Dupilumab, sodass der Einsatz bei diesen als individueller Heilversuch angesehen werden muss.

### Immunologische Ausgangssituation

TH2-Zellen produzieren bestimmte TH2-spezifische Zytokine, wie Interleukin (IL) 4, IL-5, IL-9 und IL-13. Der wichtigste Transkriptionsfaktor ist GATA-3.

TH2-Zellen sind nötig für die

- humorale Immunität, vor allem Switch (Klassenwechsel) zu IgE,
- Mastzell- und Eosinophilen-Differenzierung,
- Becherzellhyperplasie,
- Abwehr von Helminthen,
- Allergieentwicklung.

Die Abbildungen 1 bis 3 illustrieren die Entstehung und biologische Funktion von TH2-Zellen.

Abbildung 1. Bildung und Funktion von TH2-Zellen

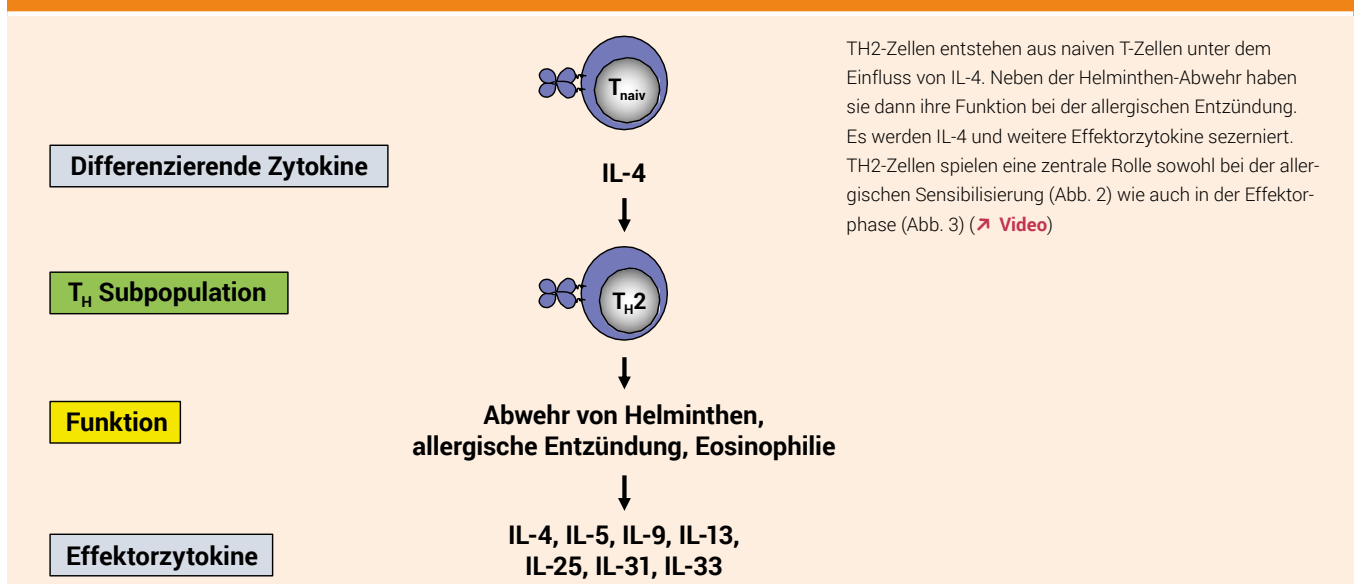
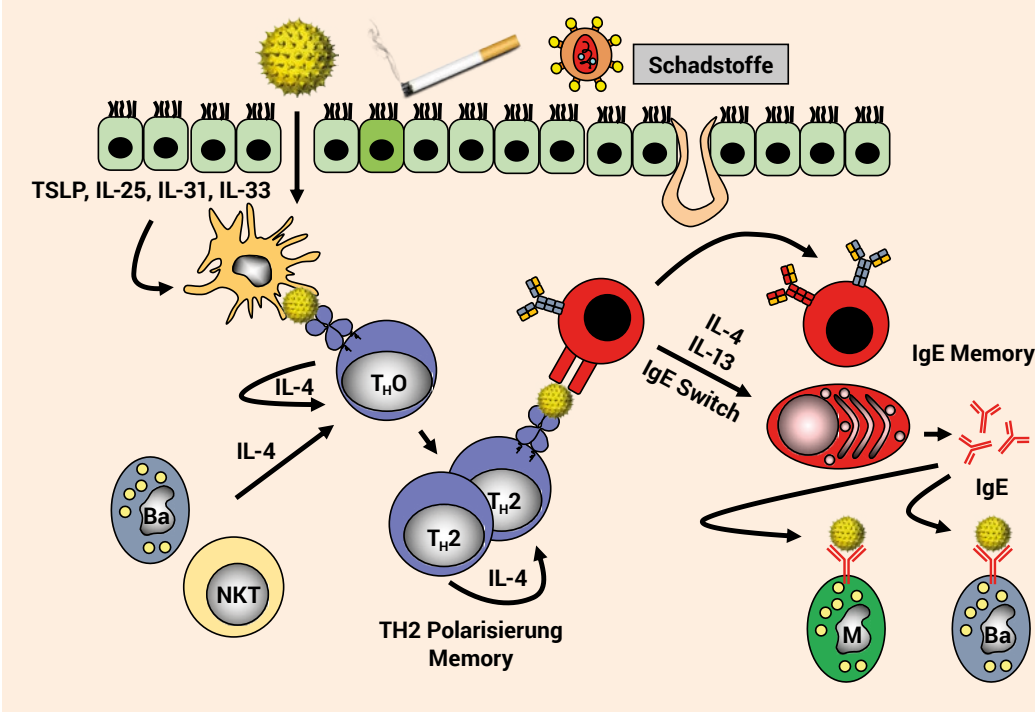


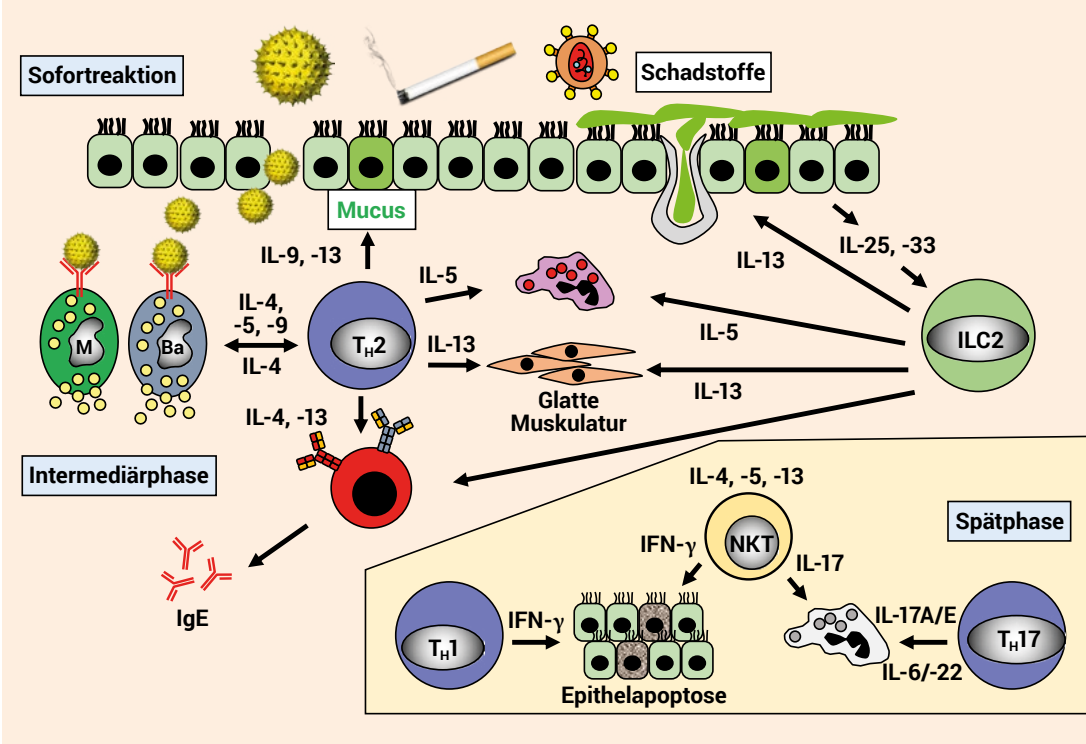
Abbildung 2. Allergische Sensibilisierung



Schleimhautschäden durch unterschiedliche Noxen erleichtern es Allergenen, Immunzellen zu erreichen. Unterstützt durch Thymus-Stroma-Lymphopoietin (TSLP) und verschiedene Interleukine präsentieren dendritische Zellen Peptide an naive TH0-Zellen. Diese werden unter dem Einfluss von IL-4 zu TH2-Zellen und induzieren in B-Zellen den Klassenwechsel (Switch) hin zum IgE. Aus geschwachten Zellen werden zum einen B-Zellen mit Gedächtnis abgeleitet, zum anderen IgE-sezierende Plasmazellen (➔ Video).

modifiziert nach [20]

Abbildung 3. Allergische Effektorphase



Auch bei der allergischen Effektorphase spielen TH2-Zellen eine Rolle. Sie beeinflussen über Zytokine die Mucusproduktion, Entwicklung von basophilen und eosinophilen Granulozyten, den Zustand der glatten Muskulatur und die IgE-Synthese. Innate lymphoid cells 2 (ILC2) unterstützen diese Prozesse. An der Spätphase der allergischen Entzündung sind auch TH1-, TH17- und NKT-Zellen beteiligt.

modifiziert nach [20]

IL-4 und IL-13 nutzen einen spezifischen Rezeptor. Um die Wirkung von Dupilumab zu verstehen, ist die Struktur dieses Rezeptors und das nachfolgende Signaling von besonderem Interesse, wie in Abbildung 4 dargestellt.

Da IL-4 und IL-13 also dieselbe IL-4R $\alpha$ -Kette nutzen, werden bei Blockade dieser Kette beide Signalwege gehemmt; diese Signalwege sind in Abbildung 5 dargestellt.

## Individueller Heilversuch mit Dupilumab bei einigen PID

Ekzeme bereiten bei einigen Primären Immundefekten (PID) große therapeutische Probleme. Es war daher naheliegend, bei solchen Problemfällen die Wirkung von Dupilumab im Rahmen individueller Heilversuche zu prüfen.

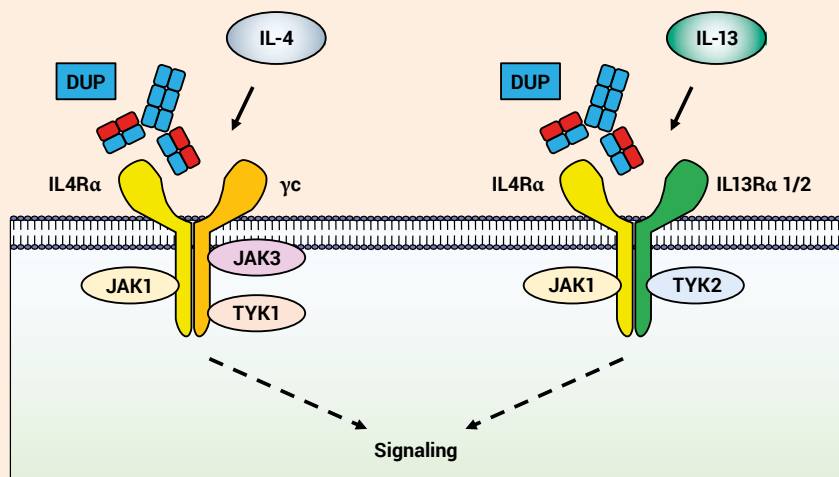
### Autosomal-dominantes Hyper-IgE-Syndrom

Dieser Erkrankung liegt eine heterozygote Loss-of-function-Mutation (LOF-Mutation) im STAT3-Gen zugrunde. Das mutierte STAT3-Genprodukt hat einen dominant-negativen Effekt und blockiert eine normale Transkription der Zielgene. Die intrazelluläre Rolle von STAT3 verdeutlicht Abbildung 6.

Sogkas et al. berichteten über eine 33-jährige Patientin mit autosomal-dominantem Hyper-IgE-Syndrom und schwerem Ekzem, die auf konventionelle Therapien unzureichend reagierte [24]. Nach Einsatz von Dupilumab fiel der SCORAD von ca. 70 stabil auf Werte <10. Das Gesamt-IgE konnte von ca. 12000 auf ca. 5000 kU/l abgesenkt werden. Ähnliches zeigte sich bei einem 18-jährigen taiwanesischen Patienten mit massiven Ekzem-bedingten Beschwerden. Nach Dupilumab fiel der EASI-Score von 60 auf 9,3, das Serum IgE von 55.700 auf 13.800 KU/L, die Symptomatik besserte sich erheblich.

Dixit et al. publizierten den Fall eines 14-jährigen Jungen mit gesicherter STAT3-LOF-Mutation, der neben einem schwersten Ekzem auch an einer eosinophilen Ösophagitis mit dysphagischen Beschwerden erkrankt war [10]. Nach Einsatz von Dupilumab verschwand nicht nur das Ekzem fast vollständig, es entwickelte sich zudem eine Remission der vorhandenen eosinophilen Ösophagitis.

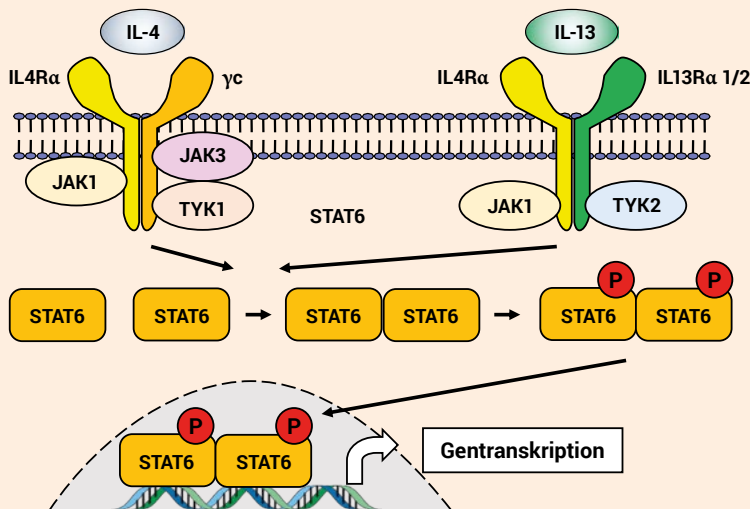
Abbildung 4. IL-4-/IL-13-Rezeptoren und Dupilumab



Nach Bindung von IL-4 und IL-13 an ihre Rezeptoren werden normalerweise Signale über verschiedene Kinasen in die Zellen hineingeleitet. Dupilumab (DUP) bindet an die IL-4R $\alpha$  Kette und blockiert diese Signale (➔ Video)

modifiziert nach [13]

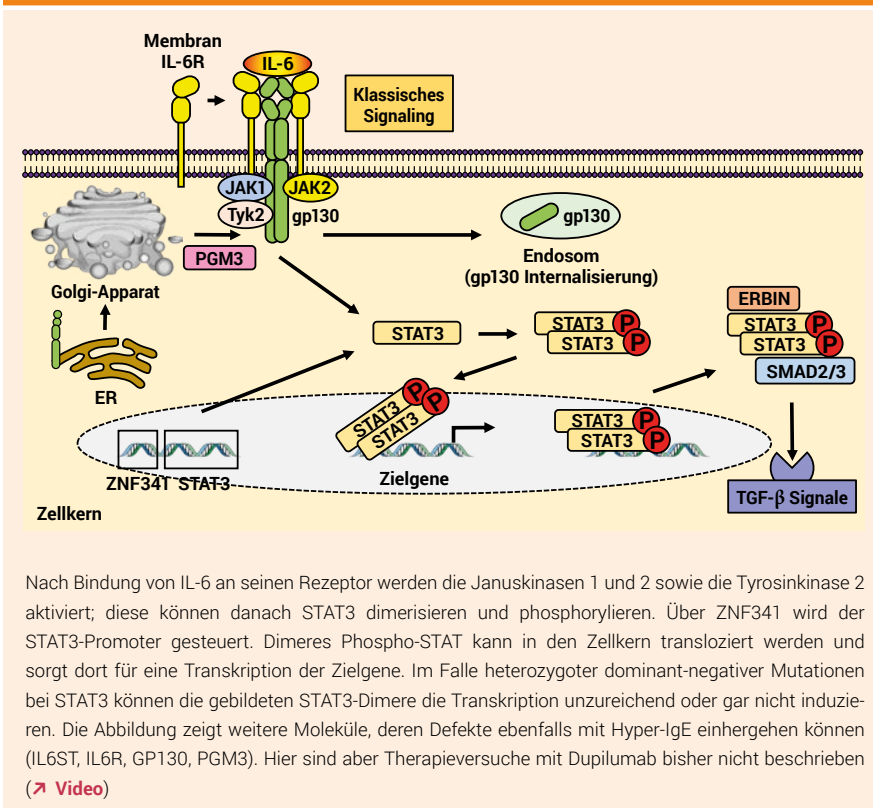
Abbildung 5. Signalübertragung über STAT6



Diese Grafik verdeutlicht, dass im Normalfall durch Aktivierung der beiden Rezeptoren STAT6 dimertisiert, phosphoryliert und in den Zellkern transloziert wird, bevor es zur Transkription der Zielgene kommt.

modifiziert nach [22]

Abbildung 6. IL-6-Rezeptor und Signaling



modifiziert nach [8]

Ähnliches wurde aus Taiwan bei einem 21-jährigen Patienten beobachtet [17]. Dieser hatte neben den erwarteten Hautproblemen diverse chirurgische Eingriffe wegen Darm- und Kolonperforationen durchgemacht und litt an therapierefraktären Durchfällen. Nach Dupilumab wurden nicht nur die Hautprobleme kontrolliert, sondern auch die Durchfälle.

Staudacher et al. beschrieben die ersten 3 Kinder zwischen 9 und 11 Jahren mit schwersten therapiereisistenten Ekzemen (SCORAD 58-78), die unter Dupilumab eine eindrucksvolle Besserung von Ekzem und Lebensqualität erfahren konnten [25].

Bei einem 17-jährigen Patienten mit multiplen Atopie-Manifestationen konnte mit Dupilumab eine klinische Besserung, aber auch eine Unterdrückung der TH2-Dominanz erreicht werden [19].

Dies sind Beobachtungen an einzelnen Patientinnen und Patienten mit autosomal-dominantem Hyper-IgE-Syndrom, die in größeren Studien bestätigt werden müssen. Die publizierten Fälle stimmen jedoch optimistisch. Möglicherweise bessert sich auch die Infektionsanfälligkeit, was aber zukünftig weiter dokumentiert werden muss. Bei der Atopischen Dermatitis ohne Immundefekt konnte dies im Tiermodell [16] und an 71 Patientinnen und Patienten mit Staph.-aureus Infektionen der Haut [23] nachgewiesen werden. TH17-Zellen scheinen zumindest zum Teil für diese Effekte verantwortlich zu sein.

### Autosomal-rezessives Hyper-IgE-Syndrom bei ZNF341-LOF-Mutation

ZNF341 ist ein Zinkfinger-Transkriptionsfaktor, der den STAT3-Promoter aktiviert. Diese Aktivierung gelingt bei

LOF-Mutation unzureichend, weil die mutierten Genprodukte nicht ausreichend in den Zellkern transloziert werden können, eine effiziente Transkription relevanter Zielgene unterbleibt. Bereits in Abbildung 6 wird die Funktion von ZNF341 illustriert.

Das klinische Bild dieses Defekts ähnelt dem des klassischen Hyper-IgE-Syndroms (HIES). Levy et al. beschrieben ein 48-jährige Patientin mit schwerstem therapiereisistentem Ekzem (SCORAD >80) [15]. Nach Dupilumab fiel der SCORAD auf Null, IgE von ca. 23000 auf 8000 kU/l, begleitet von einem Abfall diverser inflammatorischer Zytokine.

### STAT6-GOF-Mutation

STAT6 ist ein Transkriptionsfaktor, der in der Pathogenese der allergischen Inflammation eine zentrale Rolle spielt. Die Aktivierung über die Rezeptoren für IL-4 und IL-13 ist in Abbildung 5 erläutert.

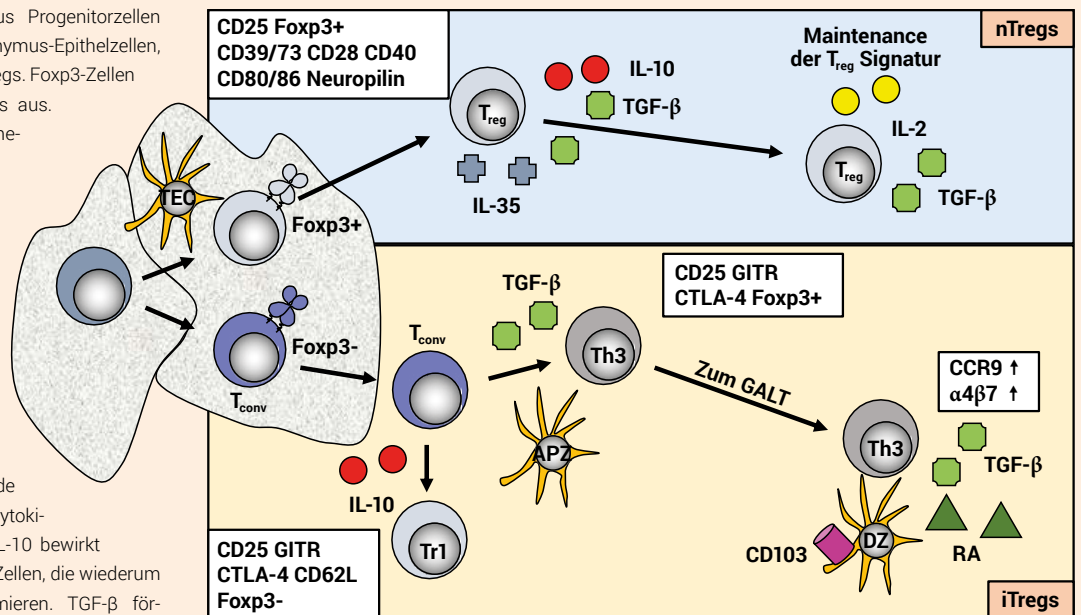
Sharma et al. beschrieben 16 Patientinnen und Patienten aus 10 Familien mit schwersten atopischen Manifestationen ohne abnorme Infektionsanfälligkeit [21]. Alle Betroffenen wiesen monoallelische Mutationen im STAT6-Gen auf. Funktionelle Untersuchungen zeigten, dass STAT6 dauerhaft phosphoryliert war. Die Zielgene zeigten sich verstärkt transkribiert mit TH2-Dominanz, die Mutationen wurden daher als Gain-of-function (GOF) eingestuft. Der Einsatz von Dupilumab erwies sich therapeutisch als ausgesprochen wirksam.

### Hypomorphe dominant-negative CARD11-Mutation

CARD11 (caspase recruitment domain-containing protein 11) ist Bestandteil des sog. Signalosoms/CBM-Komplexes. In Teil 37 der Immundefektserie wurde darüber berichtet und detailliert auf die Rolle von CARD11 eingegangen (vgl.

Abbildung 7. Entwicklung von natürlichen nTregs (oben) und induzierten iTregs (unten)

Im Thymus entstehen aus Progenitorzellen unter dem Einfluss von Thymus-Epithelzellen, TEC, Foxp3- und Foxp3+ Tregs. Foxp3-Zellen wandern aus dem Thymus aus. Sie exprimieren in der Peripherie eine Reihe von typischen Markern und sezernieren Zytokine wie IL-10, IL-35 und TGF- $\beta$ , die alle eher antiinflammatorische Wirkungen haben. Die Treg-Signatur wird über IL-2 und TGF- $\beta$  aufrechterhalten. Auch konventionelle Foxp3-T-Zellen verlassen den Thymus. Antigenpräsentierende Zellen (APC) sezernieren Zytokine wie IL-10 und TGF- $\beta$ . IL-10 bewirkt die Bildung von Foxp3-Tr1-Zellen, die wiederum spezifische Marker exprimieren. TGF- $\beta$  fördert die Entwicklung von TH3-Zellen, die dann Foxp3+ sind. TH3-Zellen können als Teil des GALT (gut-associated lymphoid tissue) zum Darm gelangen, wo sie unter den Einfluss von dendritischen Zellen gelangen, die z. B. CD103 exprimieren und TGF- $\beta$  und Retinsäure (RA) sezernieren. Auf TH3-Zellen werden schließlich bestimmte Integrine und Chemokinrezeptoren hochreguliert (➔ Video).



modifiziert nach [28]

➔ [http://www.gpau.de/fileadmin/user\\_upload/GPA/dateien\\_indiziert/Sonstiges/Paediatric\\_Allergology\\_2021\\_3\\_Immundef\\_37.pdf](http://www.gpau.de/fileadmin/user_upload/GPA/dateien_indiziert/Sonstiges/Paediatric_Allergology_2021_3_Immundef_37.pdf)). Da drei genetische Varianten bekannt sind (LOF, GOF und hypomorph), muss die Art der Mutation besonders spezifiziert werden.

Charvet et al. beschrieben einen 47-jährigen Patienten mit schwerer Atopischer Dermatitis auf Basis einer hypomorphen dominant-negativen Mutation bei *CARD11* [7]. Die Anamnese wies zusätzlich eine aurikuläre Polychondritis, eine aphthöse Stomatitis und rezidivierende Zahninfektionen auf, die bei dem Patienten im Alter von 37 Jahren zu einem kompletten Edentulismus (Zahnverlust) geführt hatten. Der Einsatz von Dupilumab führte zu einer dramatischen Besserung der klinischen Symptomatik. Der SCORAD sank von 103 auf 16,5 Punkte.

### IPEX

IPEX (Immudysregulation, Polyendokrino-Pathie und Enteropathie, X-chromosomal) basiert auf einem Defekt beim Genprodukt FoxP3 (Gen: *FOXP3*), das für die Entwicklung der regulatorischen T-Zellen (Tregs) unerlässlich ist. Die Abbildung 7 verdeutlicht die Entwicklung der Tregs.

IPEX basiert auf einem Defekt von FoxP3. Im Rahmen der Erkrankung können schwere Ekzeme auftreten. Maher et al. beschrieben einen Patienten, der trotz Stammzelltransplantation an einem schweren Ekzem mit unbehandelbarem Juckreiz litt [18]. Nach Einsatz von Dupilumab kam es zu einer fast vollständigen Rückbildung der Hauterscheinungen, der Juckreiz verschwand. Über einen weiteren 21-jährigen Patienten mit therapierefraktärem Krankheitsbild wurde von Caruso et al. berichtet [6]. Nach Gabe von Dupilumab besserten sich nicht nur die

Hauterscheinungen, sondern auch die Proteinverlust-Enteropathie.

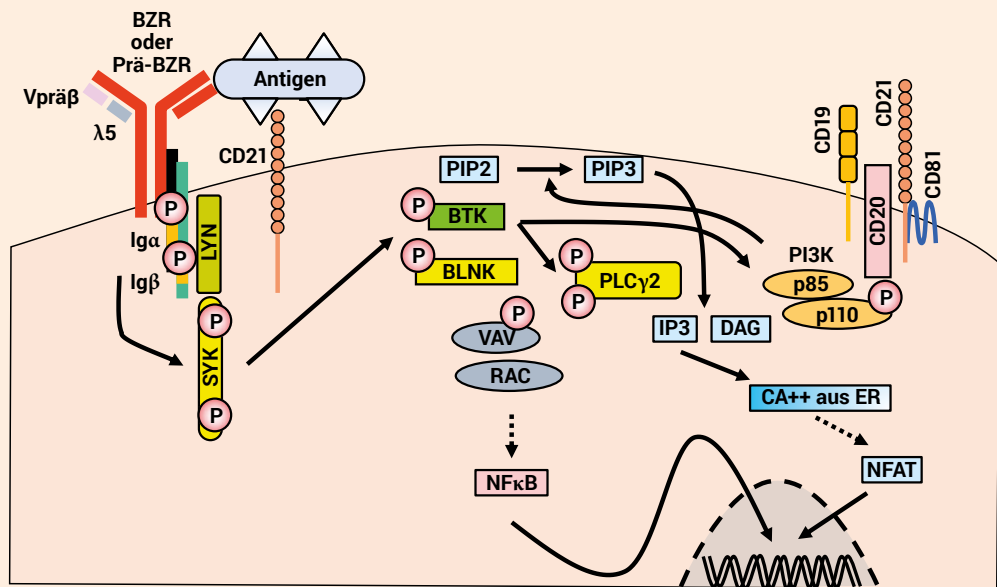
### XLA

Die X-chromosomale Agammaglobulinämie (XLA; Morbus Bruton) basiert auf einer Differenzierungsstörung der B-Zellen durch eine LOF-Mutation bei BTK (Bruton-Tyrosinkinase). Im Knochenmark stagniert die B-Zell-Entwicklung auf der Stufe der Prä-B-Zellen. Die intrazelluläre Rolle der BTK in B-Zellen ist in Abbildung 8 illustriert.

Von Agammaglobulinämie betroffene Patientinnen und Patienten mit BTK-Mutationen können in Einzelfällen an schweren Ekzemen erkranken. Bisher wurde über 3 Betroffene, davon ein Kind, berichtet, bei denen Dupilumab mit Erfolg zur Therapie dieser Ekzeme eingesetzt wurde [4, 11, 12]. Dies ist insofern bemerkenswert, als sich diese Ekzeme in Abwesenheit von IgE entwickelt haben.

### Abbildung 8. Signale über den B-Zell-Rezeptor (BZR)

Die Prä-B-Zelle ist charakterisiert durch den Prä-B-Zell-Rezeptor mit der Stellvertreter-Leichtkette, die in der reifen B-Zelle durch die definitive Leichtkette ersetzt wird. Über den BZR und die Korezeptoren IgD und Ig $\epsilon$  erhält die B-Zelle dann Signale für Proliferation und Differenzierung. Ig $\alpha$  und Ig $\beta$  enthalten aktivierende Motive, sog. ITAMs, über die die Tyrosinkinase SYK aktiviert wird. Dieses kann dann entweder ERK, eine durch extrazelluläre Signale aktivierte Kinase, aktivieren, oder aber, zusammen mit LYN, das Adaptorprotein BLNK und die Bruton-Tyrosinkinase BTK, wonach es zur Aktivierung der Phospholipase  $\gamma$ 2 und der Phosphoinositid-3-Kinase kommt. Nach Triggerung des BZR folgt auch die Aktivierung von NF $\kappa$ B, woran VAV, RAC, CARD11 beteiligt sind. NF $\kappa$ B kann dann in den Zellkern transloziert werden, wo es als Transkriptionsfaktor fungiert. Weitere Signale kommen, analog zu Vorgängen in T-Zellen, zustande, wenn nach Antigenbindung Kalziumkanäle im ER geöffnet werden. CD21 ist zweimal dargestellt, zum einen als Bestandteil des kostimulatorischen CD19-Komplexes, zum anderen als Rezeptor für an antigengebundenes C3d. [Video 1](#) und [Video 2](#)

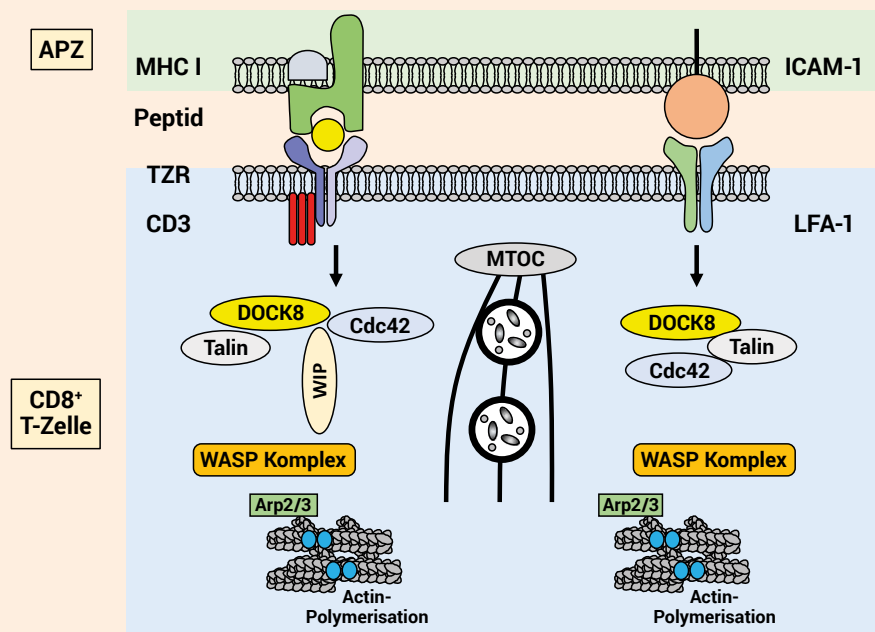


Nach Triggerung des BZR folgt auch die Aktivierung von NF $\kappa$ B, woran VAV, RAC, CARD11 beteiligt sind. NF $\kappa$ B kann dann in den Zellkern transloziert werden, wo es als Transkriptionsfaktor fungiert. Weitere Signale kommen, analog zu Vorgängen in T-Zellen, zustande, wenn nach Antigenbindung Kalziumkanäle im ER geöffnet werden. CD21 ist zweimal dargestellt, zum einen als Bestandteil des kostimulatorischen CD19-Komplexes, zum anderen als Rezeptor für an antigengebundenes C3d. [Video 1](#) und [Video 2](#)

modifiziert nach [5]

### Abbildung 9. WASP-Komplex und Aktinpolymerisation

Nach Nutzung des T-Zell-Rezeptors (TZR, assoziiert mit CD3) über ein von MHC I präsentiertes Peptid aktiviert DOCK8 das Cdc42. Zudem fungiert DOCK8 als Gerüstprotein, um eine Interaktion zwischen WIP und Talin mit dem WASP-Komplex zu ermöglichen. DOCK8 moduliert STAT3- und STAT5-Signale. WASP steuert dann die Arp2/3-abhängige Aktinpolymerisation. Gleichzeitig führt die Bindung von LFA-1 an ICAM-1 zur Bildung eines Komplexes aus DOCK8, Talin und WASP, wodurch WASP aktiviert wird und weitere zytoskeletale Veränderungen ermöglicht. Durch diese Veränderungen wird die Polarisation von MTOC und zytotoxischen Granula in Richtung auf die immunologische Synapse erreicht. (DOCK8 = Dedicator of cytokinesis 8 = GEF, guanine nucleotide exchange factor; Cdc42 = Cell division control protein 42 homolog; WIP = WASP-interacting protein; WASP = Wiskott-Aldrich Syndrome protein; MTOC = microtubule organizing center (Mikrotubuli-organisierendes Zentrum, von dem aus die Mikrotubuli wachsen); Talin = hochmolekulares zytoskeletales Protein; LFA-1 = Lymphocyte function-associated antigen 1; ICAM-1 = Intercellular Adhesion Molecule 1).



modifiziert nach [14]

## Wiskott-Aldrich-Syndrom

Das Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS) gehört zu den kombinierten Immundefekten und basiert auf dem X-chromosomal vererbten Defekt bei WASP. Folge ist eine gestörte Aktinpolymerisation, wie in Abbildung 9 illustriert wird. Betroffene Patientinnen und Patienten zeichnen sich typischerweise durch vermehrte Infektionen, eine Thrombozytopenie und ein Ekzem aus. Autoimmunität und Malignome können den Verlauf komplizieren.

Adir et al. berichteten über ein Kind mit WAS, das nach erfolgreicher Stammzelltransplantation weiterhin an einem unkontrollierten Ekzem litt [1]. Unter Dupilumab konnte eine vollständige Remission erreicht werden. Damit wurde eine vorherige Publikation zu einem 23-jährigen WAS-Patienten bestätigt [9]. Ein weiteres nicht transplantiertes Kind profitierte ebenfalls von Dupilumab [3].

## Fazit

Im Rahmen einzelner genetisch bedingter Immundefekte können therapierefraktäre Ekzeme mit quälendem Juckreiz auftreten, teils begleitet von Inflammation an anderen Organen. Vorliegende Daten zeigen, dass in solchen Fällen individuelle Heilversuche mit Dupilumab gerechtfertigt sind, da sie zu einer dramatischen Verbesserung der Lebensqualität beigetragen haben. Die Nebenwirkungen entsprachen denen, die aus Studien und der klinischen Anwendung bei Atopischer Dermatitis bekannt waren. Ob jemals plazebokontrollierte Doppelblindstudien durchgeführt werden können, erscheint in Anbetracht der Seltenheit dieser Immundefekte fraglich.

Prof. Dr. med. Volker Wahn

Im Hagen 15i | 14532 Kleinmachnow  
volker.wahn@charite.de

## Literatur

- Adir D, Freund T, Dotan A, Mashiah J, Hagin D. Dupilumab for Post-Hematopoietic Cell Transplantation Dermatitis in Wiskott-Aldrich Syndrome. *J Clin Immunol*. 2023 May 29
- Akdis M, Palomares O, van de Veen W, van Splunter M, Akdis CA. TH17 and TH22 cells: a confusion of antimicrobial response with tissue inflammation versus protection. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(6): 1438–49
- Alzahrani F, Miller HK, Sacco K, Dupuy E. Severe eczema in Wiskott-Aldrich syndrome-related disorder successfully treated with dupilumab. *Pediatr Dermatol*. 2023 Jul 19
- Atwal S, Ong PY. Successful use of dupilumab to treat eczema in a child with X-linked agammaglobulinemia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2022; 129(3): 384–386
- Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med* 2000; 343(18): 1313–24
- Caruso C, Laterza L, Settanni CR et al. Case report: Dupilumab treatment improved type 2 disorders in a patient with IPEX syndrome diagnosis. *Front Immunol* 2023; 13: 995304
- Charvet E, Bourrat E, Hickman G et al. Efficacy of dupilumab for controlling severe atopic dermatitis with dominant-negative CARD11 variant. *Clin Exp Dermatol* 2021; 46(7): 1334–1335
- Chen YH, Spencer S, Laurence A, Thaventhiran JE, Uhlig HH. Inborn errors of IL-6 family cytokine responses. *Curr Opin Immunol* 2021; 72: 135–145
- Consiglieri G, Ferrua F, San Raffaele Hospital Consortium, Aiuti A, Cicalessi MP. A case of two adult brothers with wiskott-aldrich syndrome, one treated with gene therapy and one with HLA-identical hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Immunol* 2022; 42(2): 421–425
- Dixit C, Thatayatikom A, Pappa H, Knutsen AP. Treatment of severe atopic dermatitis and eosinophilic esophagitis with dupilumab in a 14-year-old boy with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(11): 4167–4169
- Fan YH, Lin TL, Sun HL, Pan HH, Ku MS, Lue KH. Successful treatment of atopic dermatitis with dupilumab in the setting of X-linked agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10(11): 3032–3034.e1
- Fujishima C, Munemoto S, Hioki C, Sasaki H, Yoshida H, Yamamoto T, Kudo H. Successful dupilumab therapy for atopic dermatitis in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *Eur J Dermatol* 2022; 32(3): 416–417
- Geha RS, Jabara HH, Brodeur SR. The regulation of immunoglobulin E class-switch recombination. *Nat Rev Immunol* 2003; 3(9): 721–32
- Kearney CJ, Randall KL, Oliaro J. DOCK8 regulates signal transduction events to control immunity. *Cell Mol Immunol* 2017; 14(5): 406–411
- Lévy R., Béziat V., Barbioux C. Efficacy of dupilumab for controlling severe atopic dermatitis in a patient with hyper-IgE syndrome. *J Clin Immunol* 2020; 40(2): 418–420
- Leyva-Castillo JM, McGurk A, Strakosha M et al. IL-4 receptor alpha blockade dampens allergic inflammation and upregulates IL-17A expression to promote *Saureus* clearance in antigen sensitized mouse skin. *J Allergy Clin Immunol* 2023; S0091-6749(23)00755-8
- Lu CW, Lee WI, Chung WH. Dupilumab for STAT3-Hyper-IgE Syndrome with Refractory Intestinal Complication. *Pediatrics* 2021; 148(3): e2021050351
- Maher MC, Hall EM, Horii KA. Generalized eczematous dermatitis and pruritus responsive to dupilumab in a patient with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *Pediatr Dermatol* 2021; 38(5): 1370–1371
- Matucci-Cerinic C, Viglizzo G, Pastorino C, Corcione A, Prigione I, Bocca P, Bustaffa M, Cecconi M, Gattorno M, Volpi S. Remission of eczema and recovery of Th1 polarization following treatment with Dupilumab in STAT3 hyper IgE syndrome. *Pediatr Allergy Immunol* 2022; 33(4): e13770
- Palomares O, Akdis M, Martín-Fontecha M, Akdis CA. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. *Immunol Rev* 2017; 278(1): 219–236
- Sharma M, Leung D, Momenilandi M et al. Human germline heterozygous gain-of-function STAT6 variants cause severe allergic disease. *J Exp Med*. 2023; 220(5): e20221755
- Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2003; 3(11): 900–11
- Simpson EL, Schlievert PM, Yoshida T et al. Rapid reduction in *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis subjects following dupilumab treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Jun 13: S0091-6749(23)00754-6
- Sogkas G, Hirsch S, Jablonka A, Witte T, Schmidt RE, Atscheckzei F. Dupilumab to treat severe atopic dermatitis in autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Clin Immunol* 2020; 215: 108452
- Staudacher O, Krüger R, Kölsch U, Thee S, Gratopp A, Wahn V, Lau S, von Bernuth H. Relieving job: Dupilumab in autosomal dominant STAT3 hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10(1): 349–351.e1
- Su CJ, Tseng HC. Treatment efficacy of dupilumab in a hyper-immunoglobulin E syndrome patient with severe atopic dermatitis. *JAAD Case Rep* 2021; 11: 60–62
- Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C, Maselli R, Pelaia G. Dupilumab: a novel treatment for asthma. *J Asthma Allergy* 2014; 7: 123–30
- Workman CJ, Szymczak-Workman AL, Collison LW, Pillai MR, Vignali DA. The development and function of regulatory T cells. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66(16): 2603–22