

Poster P.20.135

REGULATION OF PATHOGEN-SPECIFIC T-CELL RESPONSES IN PATIENTS WITH HYPER-IGE SYNDROME (HIES)

Vasco C.^[2], Baselli L.^[1], Carrabba M.^[1], Dellepiane R.^[1], Fabio G.^[1], Geginat J.^{*[2]}

^[1]Fondazione IRCCS Ca Granda, Ospedale maggiore Policlinico ~ Milano ~ Italy, ^[2]Fondazione Istituto Nazionale di Genetica Molecolare Romeo ed Enrica Invernizzi ~ Milano ~ Italy

Hyper-IgE syndrome (HIES) is a rare genetic disease caused by a defect of "Signal transducer and activation of transcription (STAT) 3", which plays a key role in regulating immune responses against pathogens. HIES patients have indeed on the one hand an inefficient response against opportunistic pathogens and suffer consequently from recurrent infections. This immunological defect is caused by an insufficient production of two soluble mediators, called Interleukin(IL)-17 and IL-22, by a central class of immune cells, the CD4+ T lymphocytes. On the other hand, as also indicated by the name of the disease, HIES patients have an exaggerated antibody production of the Immunoglobulin E (IgE) class, which induces allergic reactions like eczema. This second immunological defect is also the consequence of an inappropriate function of CD4+ T lymphocytes, because the latter can also produce soluble mediators, called IL-4 and IL-21, that induce the production of IgE. In this project, we will study the precise cellular and molecular mechanisms that lead to uncontrolled IgE production in the absence of STAT3 in CD4+ T lymphocytes from HIES patients and STAT3-deficient mice to understand if blocking IL-4 or IL-21 with specific antibodies could reduce IgE production and consequently probably also eczema in HIES patients. Moreover, we will try to expand and educate CD4+ T lymphocytes from HIES patients and STAT3-deficient mice that recognize the relevant opportunistic pathogens to produce IL-22 and/or IL-17 in a stable manner. These modified cells could then be reinfused into the same patients to improve the control of opportunistic infections. In addition to these putative future clinical impacts, this project will significantly advance our understanding of the role of STAT3 in CD4+ T lymphocytes and the immune system.

La sindrome da iper-IgE (HIES) è una rara malattia genetica causata da un difetto del "Trasduttore di segnale e attivazione della trascrizione (STAT) 3", che svolge un ruolo chiave nella regolazione delle risposte immunitarie contro i patogeni. I pazienti con HIES hanno infatti da un lato una risposta inefficiente contro agenti patogeni opportunistici e soffrono di conseguenza di infezioni ricorrenti. Questo difetto immunologico è causato da una produzione insufficiente di due mediatori solubili, chiamati Interleuchina (IL) -17 e IL-22, da una classe centrale di cellule immunitarie, i linfociti T CD4 +. D'altra parte, come indicato anche dal nome della malattia, i pazienti con HIES hanno una produzione di anticorpi esagerata di immunoglobuline di classe E (IgE), che inducono reazioni allergiche come l'eczema. Questo secondo difetto immunologico è anche la conseguenza di una funzione inappropriata dei linfociti T CD4 +, poiché quest'ultimi possono anche produrre mediatori solubili, chiamati IL-4 e IL-21, che inducono la produzione di IgE. In questo progetto, studieremo i meccanismi cellulari e molecolari che portano alla produzione incontrollata di IgE in assenza di STAT3 nei linfociti T CD4 + da pazienti HIES e in topi da laboratorio che non hanno il gene STAT3, per capire se bloccando IL-4 o IL-21 con specifici anticorpi si possa ridurre la produzione di IgE e di conseguenza probabilmente anche l'insorgenza di eczema nei pazienti con HIES. Inoltre, proveremo a espandere ed "educare" i linfociti T CD4 + da pazienti HIES e topi privi di STAT3, che riconoscono i patogeni opportunistici rilevanti, per produrre IL-22 e/o IL-17 in modo stabile. Queste cellule modificate potrebbero quindi essere reinfuse negli stessi pazienti per migliorare il controllo delle infezioni

opportunistiche. Oltre a questi possibili impatti clinici futuri, questo progetto migliorerà significativamente la nostra comprensione del ruolo di STAT3 nei linfociti T CD4 + e nel sistema immunitario.

1 Freeman AF, Holland SM. Clinical manifestations, etiology, and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes. *Pediatr Res* 2009;65:32R-7R.

2 Yong PF, Freeman AF, Engelhardt KR, Holland S, Puck JM, Grimbacher B. An update on the hyper-IgE syndromes. *Arthritis Res Ther* 2012;14:228.

3 Puel A, Cypowyj S, Marodi L, Abel L, Picard C, Casanova JL. Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:616-22.

4 Milner JD, Brenchley JM, Laurence A, Freeman AF, Hill BJ, Elias KM, et al. Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature* 2008;452:773-6.

5 Ma CS, Chew GY, Simpson N, Priyadarshi A, Wong M, Grimbacher B, et al. Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3. *J Exp Med* 2008;205:1551-7.

6 Renner ED, Rylaarsdam S, Anover-Sombke S, Rack AL, Reichenbach J, Carey JC, et al. Novel signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) mutations, reduced T(H)17 cell numbers, and variably defective STAT3 phosphorylation in hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:181-7.

7 Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, Tsuge I, Takada H, Hara T, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007;448:1058-62.

Sindrome di Iper-IgE

Coordinator: Jens Geginat

Duration (N. Years): 3

Starting year: 2019-2020

Telethon Project (nr):

GGP19323

Disease Name:

Hyper-Ige Syndrome (HIES)

Keywords:

STAT3, Th17, IgE