

Paper of the month: December 2013

Deficiency of innate and acquired immunity caused by an *IKBKB* mutation.

Pannicke U, Baumann B, Fuchs S, Henneke P, Rensing-Ehl A, Rizzi M, Janda A, Hese K, Schlesier M, Holzmann K, Borte S, Laux C, Rump EM, Rosenberg A, Zelinski T, Schrezenmeier H, Wirth T, Ehl S, Schroeder ML, Schwarz K.

N Engl J Med. 2013 Dec 26;369(26):2504-14.

Unser Verständnis des menschlichen Immunsystems beruht zu einem wesentlichen Teil auf Untersuchungen angeborener Immundefekte. Diese komplexen Vorgänge lassen sich in *in vitro*-Modellen nur unzureichend abbilden und selbst Ergebnisse aus Modellorganismus wie der Maus lassen sich nur bedingt auf den Menschen übertragen. Eine aktuelle Arbeit aus den Arbeitsgruppen von Stephan Ehl, Marlies Schröder und Klaus Schwarz aus dem PID-Net veranschaulicht dies in ausgezeichneter Weise.

Traditionell wird das Immunsystem in einen angeborenen und einen erworbenen Schenkel geteilt. In den letzten Jahren sind jedoch nicht die Unterschiede, sondern die Verbindungen zwischen diesen Systemen verstärkt in den Fokus gerückt. Eine Schlüsselstelle von Immun- und Entzündungsreaktionen beider Systeme ist der nuclear factor κ B (NF κ B). Die Verknüpfung zwischen diesem und den jeweiligen Immunrezeptoren erfolgt über den sogenannten I κ B kinase (IKK)-Komplex. Dieser besteht im Wesentlichen aus drei Proteinen, IKK1, IKK2 und NEMO.

Die vorliegende Arbeit beschreibt nun erstmals eine Mutation in *IKBKB*, dem kodierenden Gen für IKK2, als Ursache eines schweren kombinierten Immundefekts (SCID). Auf dieser Basis lässt sich die Funktion von IKK2 im menschlichen Immunsystem nun umfassend verstehen. Neben immunologischen Details lassen sich jedoch auch einige übergeordnete Lehren ziehen. Erstens zeigt die Studie erneut, dass sich die Konsequenzen einer Mutation im Menschen basierend auf anderen Modellen nur bedingt vorhersagen lassen. So ist das Fehlen von IKK2 in der Maus letal, während die publizierten humanen IKK2-Mutationen „nur“ zu einem SCID führen. Zweitens sehen wir, wie sich aus dem Fehlen eines Proteins Rückschlüsse auf die Funktion anderer Proteine ziehen lassen. So weisen Patienten mit Mutationen in allen anderen Genen des IKK-Komplexes (i.e. IKK1 & NEMO) schwere Fehlbildungen auf. Die nun beschriebenen IKK2-defizienten Patienten hingegen weisen keine Fehlbildungen aus. Dies lässt darauf schließen, dass für die Fehlbildungen bei o.g. Patienten andere Signalwege als IKK-NF κ B verantwortlich sind.

Our understanding of the human immune system relies to a large extent on studies of congenital immunodeficiencies. *In vitro* models cannot sufficiently represent these complex processes and even results from model organisms such as mouse can only be transferred with caution to humans. A recent work from the groups of Stephan Ehl, Marlies Schröder and Klaus Schwarz from the PID Net

illustrates this in an excellent manner.

Traditionally, the immune system divided into an innate and an acquired part. In recent years, however, not the differences but the links between these systems are brought into focus. A key signaling molecule in both innate and acquired immunity is nuclear factor kappa B (NFkB). It is linked to the respective immune receptors via the so-called IκB kinase (IKK) complex. This complex consists of three proteins, IKK1, IKK2 and NEMO.

The discussed paper describes for the first time a mutation in *IKBKB*, the gene encoding for IKK2, as a cause of severe combined immunodeficiency (SCID). This provides us with important insights into the role of IKK2 in the human immune system. There are also some general principles that can be learned in addition to immunological details. First, the study demonstrates one more time that the consequences of mutations in humans can only partly be predicted from model organisms. The absence of IKK2 the mouse is lethal, while the published human IKK2 mutation leads “only” to a severe immunodeficiency. Second, we see how the absence of one protein can teach us something about the function of other proteins. Patients with mutations in other genes of the IKK complex (i.e. IKK1 and NEMO) develop severe malformations. Interestingly, this does not seem to be the case for IKK2-deficient patients. This suggests that other signaling pathway than IKK-NFkB seem to be responsible for the development of malformations in IKK1 and NEMO patients.

.