

## Paper of the Quarter – Q1/2024 – [GAIN](#)

### Autoantibodies against type I IFNs in humans with alternative NF- $\kappa$ B pathway deficiency

Nature. 2023 Nov. >>[PubMed-Link](#)<<

Tom Le Voyer, Audrey V Parent, Xian Liu, Axel Cederholm, Adrian Gervais, Jérémie Rosain, Tina Nguyen, Malena Perez Lorenzo, Elze Rackaityte, Darawan Rinchai, Peng Zhang, Lucy Bizien, Gonca Hancioglu, Pascale Ghillani-Dalbin, Jean-Luc Charuel, Quentin Philippot, Mame Sokhna Gueye, Majistor Raj Luxman Maglorius Renkilaraj, Masato Ogish, Camille Soudée, Mélanie Migaud, Flore Rozenberg, Mana Momenilandi, Quentin Riller, Luisa Imberti, Ottavia M Delmonte, Gabriele Müller, Baerbel Keller, Julio Orrego, William Alexander Franco Gallego, Tamar Rubin, Melike Emiroglu, Nima Parvaneh, Daniel Eriksson, Maribel Aranda-Guillen, David I Berrios, Linda Vong, Constance H Katelaris, Peter Mustillo, Johannes Raedler, Jonathan Bohlen, Jale Bengi Celik, Camila Astudillo, Sarah Winter; NF- $\kappa$ B Consortium; COVID Human Genetic Effort; Catriona McLean, Aurélien Guffroy, Joseph L DeRisi, David Yu, Corey Miller, Yi Feng, Audrey Guichard, Vivien Béziat, Jacinta Bustamante, Qiang Pan-Hammarström, Yu Zhang, Lindsey B Rosen, Steve M Holland, Marita Bosticardo, Heather Kenney, Riccardo Castagnoli, Charlotte A Slade, Kaan Boztuğ, Nizar Mahlaoui, Sylvain Latour, Roshini S Abraham, Vassilios Lougaris, Fabian Hauck, Anna Sediva, Faranaz Atschekzei, Georgios Sogkas, M Cecilia Poli, Mary A Slatter, Boaz Palterer, Michael D Keller, Alberto Pinzon-Charry, Anna Sullivan, Luke Droney, Daniel Suan, Melanie Wong, Alisa Kane, Hannah Hu, Cindy Ma, Hana Grombiřiková, Peter Ciznar, Ilan Dalal, Nathalie Aladjidi, Miguel Hie, Estibaliz Lazaro, Jose Franco, Sevgi Keles, Marion Malphettes, Marlene Pasquet, Maria Elena Maccari, Andrea Meinhardt, Aydan Ikinciogullari, Mohammad Shahrooei, Fatih Celmeli, Patrick Frosk, Christopher C Goodnow, Paul E Gray, Alexandre Belot, Hye Sun Kuehn, Sergio D Rosenzweig, Makoto Miyara, Francesco Licciardi, Amélie Servettaz, Vincent Barlogis, Guillaume Le Guenno, Vera-Maria Herrmann, Taco Kuijpers, Grégoire Ducoux, Françoise Sarrot-Reynauld, Catharina Schuetz, Charlotte Cunningham-Rundles, Frédéric Rieux-Laucat, Stuart G Tangye, Cristina Sobacchi, Rainer Doffinger, Klaus Warnatz, Bodo Grimbacher, Claire Fieschi, Laureline Berteloot, Vanessa L Bryant, Sophie Trouillet Assant, Helen Su, Benedicte Neven, Laurent Abel, Qian Zhang, Bertrand Boisson, Aurélie Cobat, Emmanuelle Jouanguy, Olle Kampe, Paul Bastard, Chaim M Roifman, Nils Landegren, Luigi D Notarangelo, Mark S Anderson, Jean-Laurent Casanova, Anne Puel

---

Patienten mit dem Autoimmun-Polyendokrinopathie-Syndrom Typ 1 (APS-1) haben ein hohes Risiko, eine lebensbedrohliche COVID-19-Pneumonie zu entwickeln, da sie Autoantikörper produzieren, die Typ-I-Interferone (IFN) neutralisieren. In dieser Studie fanden die Forscher heraus, dass auch Personen mit Defekten im alternativen NF- $\kappa$ B-Signalweg, wie der autosomal rezessiven NIK- oder RELB-Defizienz oder einer bestimmten Form der autosomal dominanten NF- $\kappa$ B2-Defizienz (p52LOF/I $\kappa$ B $\delta$ GOF-Varianten), diese neutralisierenden Autoantikörper produzieren und einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe ausgesetzt sind.

Der alternative NF- $\kappa$ B-Signalweg ist entscheidend für die Entwicklung reifer medullärer Thymusepithelzellen (mTECs) und die korrekte Expression des AIRE-Gens (Autoimmunregulator), das die zentrale Immuntoleranz aufrechterhält. Eine Störung dieses Signalweges führt zu einer gestörten zentralen Toleranz und zur Produktion von Autoantikörpern gegen Typ-I-IFN.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit p52LOF/I $\kappa$ B $\delta$ GOF-NF- $\kappa$ B2-Varianten ein hohes Risiko für ein Syndrom haben, das durch Antikörpermangel und schwere Viruserkrankungen wie rezidivierende Herpes, COVID-19, Influenza und Windpocken gekennzeichnet ist. Patienten mit anderen NF- $\kappa$ B2-Varianten (p52LOF/I $\kappa$ B $\delta$ LOF, p52GOF/I $\kappa$ B $\delta$ LOF) können eine humorale Defizienz aufweisen, aber kein erhöhtes Risiko für Viruserkrankungen.

Diese Erkenntnisse unterstreichen die Bedeutung des alternativen NF- $\kappa$ B-Signalwegs für die Prävention von Autoantikörpern gegen Typ-I-IFN und schweren Virusinfektionen. Eine Störung dieses Signalweges führt zu einer erhöhten Anfälligkeit für lebensbedrohliche COVID-19-Pneumonien und andere Viruserkrankungen. Diese Studie eröffnet neue therapeutische Möglichkeiten durch Entfernung oder Blockierung der schädlichen Autoantikörper.

---

**Autor:** Dr.rer.nat. Faranaz Atschekzei

**Kontakt:** [atschekzei.faranaz@mh-hannover.de](mailto:atschekzei.faranaz@mh-hannover.de)

## Paper of the Quarter – Q1/2024 – [GAIN](#)

### Autoantibodies against type I IFNs in humans with alternative NF- $\kappa$ B pathway deficiency

Nature. 2023 Nov. >>[PubMed-Link](#)<<

Tom Le Voyer, Audrey V Parent, Xian Liu, Axel Cederholm, Adrian Gervais, Jérémie Rosain, Tina Nguyen, Malena Perez Lorenzo, Elze Rackaityte, Darawan Rinchai, Peng Zhang, Lucy Bizien, Gonca Hancioglu, Pascale Ghillani-Dalbin, Jean-Luc Charuel, Quentin Philippot, Mame Sokhna Gueye, Majistor Raj Luxman Maglorius Renkilaraj, Masato Ogish, Camille Soudée, Mélanie Migaud, Flore Rozenberg, Mana Momenilandi, Quentin Riller, Luisa Imberti, Ottavia M Delmonte, Gabriele Müller, Baerbel Keller, Julio Orrego, William Alexander Franco Gallego, Tamar Rubin, Melike Emiroglu, Nima Parvaneh, Daniel Eriksson, Maribel Aranda-Guillen, David I Berrios, Linda Vong, Constance H Katelaris, Peter Mustillo, Johannes Raedler, Jonathan Bohlen, Jale Bengi Celik, Camila Astudillo, Sarah Winter; NF- $\kappa$ B Consortium; COVID Human Genetic Effort; Catriona McLean, Aurélien Guffroy, Joseph L DeRisi, David Yu, Corey Miller, Yi Feng, Audrey Guichard, Vivien Béziat, Jacinta Bustamante, Qiang Pan-Hammarström, Yu Zhang, Lindsey B Rosen, Steve M Holland, Marita Bosticardo, Heather Kenney, Riccardo Castagnoli, Charlotte A Slade, Kaan Boztuğ, Nizar Mahlaoui, Sylvain Latour, Roshini S Abraham, Vassilios Lougaris, Fabian Hauck, Anna Sediva, Faranaz Atsckezkei, Georgios Sogkas, M Cecilia Poli, Mary A Slatter, Boaz Palterer, Michael D Keller, Alberto Pinzon-Charry, Anna Sullivan, Luke Droney, Daniel Suan, Melanie Wong, Alisa Kane, Hannah Hu, Cindy Ma, Hana Grombiřiková, Peter Ciznar, Ilan Dalal, Nathalie Aladjidi, Miguel Hie, Estibaliz Lazaro, Jose Franco, Sevgi Keles, Marion Malphettes, Marlene Pasquet, Maria Elena Maccari, Andrea Meinhardt, Aydan Ikinciogullari, Mohammad Shahrooei, Fatih Celmeli, Patrick Frosk, Christopher C Goodnow, Paul E Gray, Alexandre Belot, Hye Sun Kuehn, Sergio D Rosenzweig, Makoto Miyara, Francesco Licciardi, Amélie Servettaz, Vincent Barlogis, Guillaume Le Guenno, Vera-Maria Herrmann, Taco Kuijpers, Grégoire Ducoux, Françoise Sarrot-Reynauld, Catharina Schuetz, Charlotte Cunningham-Rundles, Frédéric Rieux-Laucat, Stuart G Tangye, Cristina Sobacchi, Rainer Doffinger, Klaus Warnatz, Bodo Grimbacher, Claire Fieschi, Laureline Berteloot, Vanessa L Bryant, Sophie Trouillet Assant, Helen Su, Benedicte Neven, Laurent Abel, Qian Zhang, Bertrand Boisson, Aurélie Cobat, Emmanuelle Jouanguy, Olle Kampe, Paul Bastard, Chaim M Roifman, Nils Landegren, Luigi D Notarangelo, Mark S Anderson, Jean-Laurent Casanova, Anne Puel

---

Patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS-1) are at high risk of developing life-threatening COVID-19 pneumonia due to autoantibodies that neutralize type I interferons (IFNs). In this study, the researchers found that individuals with defects in the alternative NF- $\kappa$ B pathway, such as autosomal recessive NIK or RELB deficiency or a specific type of autosomal dominant NF- $\kappa$ B2 deficiency (p52LOF/I $\kappa$ B $\delta$ GOF variants), also produce these neutralizing autoantibodies and are at increased risk of severe COVID-19.

The alternative NF- $\kappa$ B pathway is critical for the development of mature medullary thymic epithelial cells (mTECs) and the proper expression of the AIRE (Autoimmune Regulator) gene, which maintains central immune tolerance. Disruption of this pathway leads to impaired central tolerance and the breakdown of tolerance to type I IFNs, resulting in autoantibody production.

This study has shown that patients with p52LOF/I $\kappa$ B $\delta$ GOF NF- $\kappa$ B2 variants are at high risk of a syndrome characterized by antibody deficiency and severe viral diseases such as recurrent herpes, COVID-19, influenza, and varicella. In contrast, patients with other NF- $\kappa$ B2 variants (p52LOF/I $\kappa$ B $\delta$ LOF, p52GOF/I $\kappa$ B $\delta$ LOF) have humoral deficiency but no increased risk of viral disease.

These findings highlight the importance of the alternative NF- $\kappa$ B pathway in preventing autoantibodies to type I IFNs and severe viral infections. Disruption of this pathway confers susceptibility to life-threatening COVID-19 pneumonia and other viral diseases. This study opens up new therapeutic options by removing or blocking harmful autoantibodies.

---

**Author:** Dr.rer.nat. Faranaz Atsckezkei

**Contact:** [atsckezkei.faranaz@mh-hannover.de](mailto:atsckezkei.faranaz@mh-hannover.de)