RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

Paper of the Quarter – QII/2026 – GAIN

A germline IκBα mutation outside the signal reception domain blocks nuclear translocation of NFκB1 and associates with autoinflammation-like features

Ann Rheum Dis. 2026 May;85(5):932-941 >>Pubmed-Link<<

Elsayed A, Adriawan IR, Atschekzei F, Dubrowinskaja N, Anim M, Hauck F, Baumann U, Witte T, Sogkas G.

NFKBIA kodiert IκBα, ein Protein, das eine zentrale Rolle bei der Hemmung des kanonischen NF-κB-Signalwegs spielt. Im Ruhezustand der Zelle bindet IκBα an NF-κB im Zytoplasma und verhindert dessen Translokation in den Zellkern. Bei einer Entzündungsreaktion wird IκBα phosphoryliert und anschließend abgebaut, wodurch NF-κB in den Zellkern gelangen und dort Gene regulieren kann, die an Immunantworten, Entzündungsprozessen und dem Zellüberleben beteiligt sind. Bisher wurden Mutationen in *NFKBIA* überwiegend mit kombinierten Immundefekten in Verbindung gebracht, die auf eine gestörte Aktivierung des NF-κB-Signalwegs beruhen.

In dieser Studie wird eine neue heterozygote *NFKBIA*-Variante (p.Gln228*) beschrieben, die zu einer C-terminalen Verkürzung von IκBα führt. Diese Variante wurde bei einer Familie mit früh einsetzender seronegativer erosiver Arthritis, Enthesitis und Psoriasis nachgewiesen. Im Gegensatz zu den bisher bekannten *NFKBIA*-Mutationen zeigten diese Betroffenen weder eine Immundefizienz noch eine erhöhte Infektanfälligkeit. Funktionelle Untersuchungen ergaben, dass das verkürzte IκBα-Protein nach einer Aktivierung zwar weiterhin abgebaut werden konnte, die Translokation von NFκB1/p50 in den Zellkern jedoch deutlich vermindert war. Dadurch entstand eine Störung des kanonischen NF-κB-Signalwegs, die der bei einer NFKB1-Haploinsuffizienz ähnelt, obwohl keine Mutation im *NFKB1*-Gen vorlag.

Immunologische Untersuchungen zeigten zudem eine verminderte Anzahl an geswitchten Memory-B-Zellen sowie eine verstärkte Aktivierung des Inflammasoms. Dies äußerte sich in erhöhter IL-1β-Sekretion, vermehrter ASC-Speck-Bildung und erhöhten Serum-IL-18-Spiegeln. Diese Befunde sprechen dafür, dass eine gestörte NFκB1/p50-Signalübertragung zu einer überschießenden Aktivierung des Inflammasoms führt, was die autoinflammatorischen Krankheitsmanifestationen erklären könnte.

Diese Studie erweitert das Verständnis NFKBIA-assoziierter Erkrankungen, indem sie zeigt, dass krankheitsverursachende *NFKBIA*-Varianten nicht nur Immundefekte verursachen können, sondern sich auch vorwiegend als autoinflammatorische Erkrankungen manifestieren. Bei Patientinnen und Patienten mit früh einsetzender seronegativer Arthritis, Psoriasis, einer positiven Familienanamnese oder weiteren Auffälligkeiten des Immunsystems sollten daher Störungen des NF-κB-Signalwegs in Betracht gezogen werden. Die nachgewiesene verstärkte Inflammasom-Aktivierung liefert außerdem eine biologische Grundlage, um den Einsatz von IL-1- oder IL-6-gerichteten Therapien bei diesen Patientinnen und Patienten zu prüfen.

Autorin: Dr. Faranaz Atschekzei
Kontakt: Atschekzei.Faranaz@mh-hannover.de

RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

Paper of the Quarter – QII/2026 – GAIN

A germline IκBα mutation outside the signal reception domain blocks nuclear translocation of NFκB1 and associates with autoinflammation-like features

Ann Rheum Dis. 2026 May;85(5):932-941 >>Pubmed-Link<<

Elsayed A, Adriawan IR, Atschekzei F, Dubrowinskaja N, Anim M, Hauck F, Baumann U, Witte T, Sogkas G.

NFKBIA is the gene that produces IκBα, which plays a key role in blocking the canonical NF-κB signalling pathway. When cells are at rest, IκBα holds NF-κB in the cytoplasm and stops it from moving into the nucleus. When inflammation occurs, IκBα is phosphorylated and degraded, allowing NF-κB to enter the nucleus and control genes involved in immune responses, inflammation, and cell survival. In the past, harmful changes in *NFKBIA* have mostly been linked to combined immunodeficiency due to problems with NF-κB activation.

This study reports a new heterozygous *NFKBIA* variant (p. Gln228*) that causes a C-terminal truncation of IκBα. This variant was found in a family with early-onset seronegative erosive arthritis, enthesitis, and psoriasis. Unlike earlier *NFKBIA* mutations, these patients did not have immunodeficiency or more frequent infections. Tests showed that the truncated IκBα protein could still be degraded after activation, but the movement of NFκB1/p50 into the nucleus was greatly reduced. This led to a problem with canonical NF-κB signalling similar to that seen in NFκB1 haploinsufficiency, even though there was no *NFKB1* mutation.

Immunological tests showed fewer class-switched memory B cells and stronger inflammasome activation, which included higher IL-1β secretion, more ASC speck formation, and increased serum IL-18 levels. These findings suggest that problems with NFκB1/p50 signalling lead to too much inflammasome activation, which may cause autoinflammatory symptoms.

This study broadens our understanding of NFKBIA-related disease by showing that harmful *NFKBIA* variants can mainly cause autoinflammatory symptoms instead of the usual immunodeficiency. Clinicians should consider problems with the NF-κB signalling pathway in patients with early-onset seronegative arthritis, psoriasis, a family history of disease, or other immune system issues. The increased inflammasome activation seen here also supports looking into IL-1- or IL-6-targeted treatments for these patients.

Author: Dr. Faranaz Atschekzei
Contact: Atschekzei.Faranaz@mh-hannover.de