

**Damaging heterozygous mutations in *NFκB1* lead to diverse immunological phenotypes**

Meri Kaustio<sup>1,\*</sup>, Emma Haapaniemi<sup>2,3,\*</sup>, Helka Göös<sup>4,\*</sup>, Timo Hautala<sup>5</sup>, Giljun Park<sup>6</sup>, Jaana Syrjänen<sup>7</sup>,  
 Elisabet Einarsdottir<sup>2,3,20</sup>, Biswajyoti Sahu<sup>8</sup>, Sanna Kilpinen<sup>9</sup>, Samuli Rounioja<sup>10,11</sup>,  
 Christopher L. Fogarty<sup>2,12,13</sup>, Virpi Glumoff<sup>14</sup>, Petri Kulmala<sup>14,15</sup>, Shintaro Katayama<sup>3</sup>, Fitsum Tamene<sup>4</sup>,  
 Luca Trotta<sup>1</sup>, Ekaterina Morgunova<sup>3</sup>, Kaarel Krjutškov<sup>2,3,16</sup>, Katariina Nurmi<sup>17</sup>, Kari Eklund<sup>17</sup>,  
 Anssi Lagerstedt<sup>10</sup>, Merja Helminen<sup>11</sup>, Timi Martelius<sup>18</sup>, Satu Mustjoki<sup>6,19</sup>, Jussi Taipale<sup>3</sup>, Janna Saarela<sup>1,p</sup>,  
 Juha Kere<sup>2,3,20,q</sup>, Markku Varjosalo<sup>4,p</sup>, Mikko Seppänen<sup>18,21,r</sup>

\*samanarvoinen osuus, <sup>p</sup>samanarvoinen osuus

J Allergy Clin Immunol, julkaistu verkossa 20.1.2017

## *NFκB1*-geenimuutokset aiheuttavat vaikeita tulehduksellisia sairauksia ja vasta-ainepuutoksia – kaksi uutta geneettistä sairautta

**Kolmesta vallitsevasti** periytyviä *NFκB1* (p105/p50) -mutaatioita kantavasta suvusta on kuvattu kaksi tieteelle uutta sairautta. Aiemmin kuvattujen vasta-ainepuutosten lisäksi suvussa oli autoinflammatorisia oirekuvia: Behçetin tautia muistuttavaa sairautta sekä pienkirurgisiin toimenpiteisiin liittyvää suvuittaista nekrotisoivaa faskiittia. Löydökset ohjaavat potilaiden hoitoa.

*NFκB*-signaalitie aktivoituu erilaisista stressitekijöistä ja säätelee muun muassa DNA:n transkriptiota, sytokiinituotantoa ja solujen eloonjäämistä. Kanoninen *NFκB1*-signaalitie aktivoituu lähinnä luontaisen ja ei-kanoninen *NFκB2*-signaalitie hankinnaisen immunitietin aktivaation kautta. Aktivaation aikana *NFκB1*:n ja *NFκB2*:n esiasteista (p105 ja p100) muodostuvat tumaan hakeutuvat p50 ja p52. Aktivaatio on tiukasti säätelijäproteiinien, ubikitinaation ja proteasomidegradaation säätelemää. *NFκB*-signaalitien mutaatioita on kuvattu immuunipuutoksissa ja niiden A20-säätelytekijän muutoksia Behçetin taudissa.

Vaikka *NFκB1*:tä on pidetty soluille välttämättömänä, suvuittaisen nekrotisoivan faskiitin yhteydessä todettiin geenin luennan lopettavan mutaation aiheuttavan proteasomidegradaation kiihtymisen sekä p50:n ja p105:n lähes täydellisen puutoksen. Potilailla todettiin *ex vivo* kiihtynyt interleukiini 1:n (IL-1) tuotanto ja inflammasomiaktivaatio. *NFκB1* on siis vält-

tämätön inflammasomiaktivaation säätelyssä. Potilailla ei todettu vasta-ainepuutoksia. Vasta-ainepuutosten patogeneesi tuskin liittyy aiemmin ehdotettuun haploinsuffiensiin vaan *NFκB1*- ja *NFκB2*-teiden samanaikaiseen karakterisoimattomaan häiriytymiseen. Suvuitaista nekrotisoivaa faskiittia sairastavien potilaiden hoitoon tulisi todennäköisesti varhain liittää IL-1-reseptoriantagonisti. Tulokset heittävät lisäkysymyksiä. Voiko vastaavia poikkeavuuksia löytyä nekrotisoivaan faskiittiin sairastuneilta yleisemminkin tai taudin aiheuttajabakteereilla olla signaalitietä muokkaavia molekyyliä?

Behçetin tauti on vaikea pienten suonten vaskuliitti, jonka hoito on ongelmallista. Sen patogeneesia on yritetty selvittää noin 80 vuoden ajan. Behçetin tautia muistuttavaa sairautta poteneessa suvussa oireina esiintyi jo nuorella iällä jaksoittaista suun, sukupuolielinten ja suoliston aftaista tulehdusta sekä vaskuliittia. Potilailla todettiin myös toistuville infektioille altistava heikentynyt immunoglobuliini G:n tuotanto ja heikentyneet rokotevasteet. Vasta-ainepuutos ilmaantui useimmiten vasta murrosiän jälkeen. Yhdessä A20-mutaatiopotilaista saatujen tulosten kanssa nämä tulokset viittaavat vahvasti siihen, että *NFκB*-signaalitien häiriytyminen on merkittävä tekijä taudin synnyssä. Tämä vihdoin ohjanee kohdennettujen hoitojen kehittämistä. ■

---

<sup>1</sup>Suomen molekyyli- ja lääketieteen instituutti, Helsingin yliopisto; <sup>2</sup>Folkhälsanin tutkimuskeskus, Helsinki; <sup>3</sup>Department of Biosciences and Nutrition, Karolinska Institutet, Tukholma Ruotsi; <sup>4</sup>Biotekniikan instituutti, Helsingin yliopisto; <sup>5</sup>Sisätaudit, Oulun yliopistollinen sairaala; <sup>6</sup>Hematologian tutkimusyksikkö, Helsingin yliopisto; <sup>7</sup>Sisätaudit, Tampereen yliopistollinen sairaala; <sup>8</sup>Genomibiologian tutkimusohjelma, Tutkimusohjelmayksikkö, Helsingin yliopisto; <sup>9</sup>Sisätaudit, Jyväskylän keskussairaala; <sup>10</sup>Fimlab, Tampereen yliopistollinen sairaala; <sup>11</sup>Lasten terveyden tutkimuskeskus, Tampereen yliopistollinen sairaala; <sup>12</sup>Vatsakeskus, Helsingin yliopistollinen sairaala; <sup>13</sup>Diabetes ja lihavuus, Tutkimusohjelmayksikkö, Helsingin

yliopisto; <sup>14</sup>Biolääketieteen tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto; <sup>15</sup>PEDEGO- ja MRC-Oulu tutkimusyksiköt, Oulun yliopisto ja yliopistollinen sairaala; <sup>16</sup>Competence Centre on Health Technologies, Tartto, Viro; <sup>17</sup>Reumatologia, Tulehduskeskus, Helsingin yliopisto ja yliopistollinen sairaala; <sup>18</sup>Aikuisten immuunipuutosvastaanotto, Infektiotaudit, Tulehduskeskus, Helsingin yliopisto ja yliopistollinen sairaala; <sup>19</sup>Syöpäkeskus, Helsingin yliopisto ja yliopistollinen sairaala; <sup>20</sup>Molekyylineurologian tutkimusohjelma, Tutkimusohjelmayksikkö, Helsingin yliopisto; <sup>21</sup>Harvinaissairauksien yksikkö, Lastenkliniikka, Helsingin yliopisto ja yliopistollinen sairaala