

# *NFKBIA* 突变致免疫出生缺陷研究进展

李光墨, 赵晓东, 吴俊峰\*

重庆医科大学附属儿童医院风湿免疫科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年4月13日; 录用日期: 2024年5月8日; 发布日期: 2024年5月13日

## 摘要

*NFKBIA* 突变致免疫出生缺陷极为罕见, 目前全球仅报道23例病例, 但其死亡率近50%, 早期诊治尤为关键。*NFKBIA* 编码  $I\kappa B\alpha$ , 其突变导致  $I\kappa B\alpha$  降解受阻碍, 引起  $NF-\kappa B$  通路活化障碍, 临床表现为免疫缺陷伴(或不伴)少汗或无汗型外胚层发育不良, 主要治疗方式为免疫球蛋白替代治疗和抗感染治疗, 根治方法为造血干细胞移植。近年来, 对 *NFKBIA* 突变致免疫出生缺陷的研究逐渐增多, 为提高临床医师对该病的认识, 本文就 *NFKBIA* 突变致免疫出生缺陷研究进展进行综述。

## 关键词

*NFKBIA* 基因突变, 免疫出生缺陷, 外胚层发育不良,  $NF-\kappa B$  通路

# Research Progress on Inborn Errors of Immunity Caused by *NFKBIA* Mutation

Guangzhao Li, Xiaodong Zhao, Junfeng Wu\*

Department of Rheumatology, Immunology and Allergy, The Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Chongqing

Received: Apr. 13<sup>th</sup>, 2024; accepted: May 8<sup>th</sup>, 2024; published: May 13<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

*NFKBIA* mutation-induced immunodeficiency is extremely rare, with only 23 cases reported worldwide, but with a mortality rate of nearly 50%, early diagnosis and treatment are critical.

\*通讯作者。

***NFKBIA* encodes  $I\kappa B\alpha$ , whose mutation leads to impaired degradation of  $I\kappa B\alpha$ , resulting in the impaired activation of the NF- $\kappa$ B pathway, which is clinically manifested as immune deficiency with or without hypohidrosis or anhidrosis ectodermal dysplasia. The main treatment is immunoglobulin replacement and anti-infection therapy, and the radical treatment is hematopoietic stem cell transplantation. In recent years, the research on *NFKBIA* mutation-induced immunodeficiency has been increasing gradually. To improve clinicians' understanding of *NFKBIA* mutation-induced immunodeficiency, this paper reviews the research progress of *NFKBIA* mutation-induced immunodeficiency.**

## Keywords

***NFKBIA* Mutation, Inborn Errors of Immunity, Ectodermal Dysplasia, NF- $\kappa$ B Pathway**

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

核因子  $\kappa$ B (nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B cell, NF- $\kappa$ B)是一种重要的、普遍存在的转录因子,由一组二聚体构成,参与免疫调节及炎症反应、淋巴细胞发育、肿瘤形成等[1]。NF- $\kappa$ B通路的激活被一系列抑制蛋白和调控蛋白严格控制[2]。*NFKBIA* 基因编码  $I\kappa B\alpha$  蛋白,是 NF- $\kappa$ B 通路活化的重要抑制蛋白之一[3]。*NFKBIA* 突变可致  $I\kappa B\alpha$  降解受损,引起 NF- $\kappa$ B 通路的持续抑制,导致无汗型外胚层发育不良伴免疫缺陷(anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency, EDA-ID, OMIM#300291)。*NFKBIA* 突变所致的 EDA-ID 为一种常染色体显性遗传免疫出生缺陷(Inborn errors of immunity, IEI),临床表现为不同程度的无汗或少汗、锥齿、头发稀疏和免疫功能异常[4],目前唯一根治方法为造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)。

至今,全球共报道 23 例 *NFKBIA* 突变患者(见表 1) [5]-[22],*NFKBIA* 突变导致的 EDA-ID 非常罕见,但其死亡率高,患者临床表现差异大,治疗效果也存在异质性[17]。因此,本文对目前 *NFKBIA* 突变导致的免疫出生缺陷相关报道进行总结,以便于临床医生更全面深入地认识该类疾病,早期启动有效诊治及深入开展机制研究,同时探寻更为有效的治疗方式。

## 2. 致病机制

NF- $\kappa$ B 家族包括 5 个成员: NF- $\kappa$ B1 (p50/p105)、NF- $\kappa$ B2 (p52/p100)、c-Rel、RelA (p65)和 RelB。这些转录因子通过 N-末端约 300 个氨基酸的 Rel 同源结构域(rel homology domain, RHD)关联,该结构域包含了与 DNA 结合、二聚化、核易位和与 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白(inhibitors of NF- $\kappa$ B,  $I\kappa$ B)结合的序列。 $I\kappa$ B 家族包括  $I\kappa B\alpha$ 、 $I\kappa B\beta$ 、 $I\kappa B\epsilon$ 、 $I\kappa B\zeta$  和 MAIL 蛋白等。 $I\kappa$ B 蛋白主要通过掩蔽 NF- $\kappa$ B 的核定位信号,阻止其入核和与 DNA 结合。当细胞处于静息状态,即未受到刺激时, NF- $\kappa$ B 被  $I\kappa$ B 抑制,滞留在细胞质中。多数细胞中的 NF- $\kappa$ B 复合物为 p50-RelA- $I\kappa B\alpha$  三聚体[23] [24]。

NF- $\kappa$ B 通路可被多种刺激因子激活,包括微生物成分(例如脂多糖)、Toll 样受体(Toll like receptor, TLR)、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白介素 1 (IL-1)以及生长因子等。当细胞处于活化状态时,  $I\kappa$ B 被  $I\kappa$ B 激酶( $I\kappa$ B kinase, IKK)复合体通过特定丝氨酸残基磷酸化(Ser32 和 Ser36),随后从 NF- $\kappa$ B 上脱落并被泛素化,继而由蛋白酶体降解。 $I\kappa$ B 降解后, NF- $\kappa$ B 转录因子得到短暂释放并进入细胞核内调控目的基因表达。

**Table 1.** Clinical and mutational characteristics of patients with *NFKB1A* mutations  
**表 1.** *NFKB1A* 突变患者的临床和基因突变特征

患者	起病年龄	性别	突变	临床表现			治疗		结局	文献来源
				外胚层发育不良	感染表现	其它	一般治疗	HSCT		
P1	2月龄	男	S32I	少汗、头发稀疏、锥型齿	反复支气管肺炎、口腔念珠菌病	肝脾肿大,慢性腹泻,生长发育迟缓	预防性使用抗生素	是	存活	[5]
P2	2月龄	男	S32I	锥型齿	脑膜炎、肺炎、口腔念珠菌病	生长发育迟缓、周期性腹泻	抗生素、磺胺、IVIG	是	死亡	[6]
P3 <sup>#</sup>	2岁	男	S32I	/	沙门氏菌肠炎	类风湿性关节炎	激素、氯霉素	否	存活	[6]
P4	2月龄	女	W11X	少汗、头发稀疏、皮肤干燥、锥型齿	肺炎、支气管扩张	/	IVIG	否	存活	[7]
P5	2月龄	男	E14X	无汗	间质性肺病、败血症、口腔念珠菌病	发育不良、喂养不耐受、胃肠道问题	复方新诺明、IVIG	是	死亡	[8]
P6	1月龄	男	Q9X	无汗、头发稀疏、锥型齿	反复细菌性肺炎、尿路感染、中耳炎	炎症性肠病	NR	是	存活	[9]
P7	4月龄	男	S36Y	无汗、头发稀疏	卡介苗病、肛周脓肿、胃肠炎	生长发育不良	抗生素、激素、IVIG	是	死亡	[10]
P8	6月龄	男	M37K	少汗、锥型齿	反复呼吸道感染、念珠菌病	慢性腹泻、生长发育不良	复方新诺明、氟康唑、IVIG	是	死亡	[11]
P9	5月龄	女	M37R	少汗、皮肤干燥、头发稀疏	支气管肺炎、败血症、骨髓炎、口腔念珠菌病	慢性腹泻、呕吐、生长发育不良	抗生素、激素、IVIG	否	死亡	[12]
P10	1月龄	女	S36Y	/	尿路感染、结核分枝杆菌感染	生长发育不良	抗生素、抗结核药物、IFN- $\gamma$	否	存活	[13]
P11	1.8岁	女	S32G	锥型齿	多发沙门氏菌感染、念珠菌病	慢性腹泻、生长发育不良	抗生素、肠外营养支持	是	存活	[14]
P12	NR	NR	S32I	有, 未具体描述	复发性多发感染	NR	IVIG	是	存活	[15]
P13	NR	NR	G33V	有, 未具体描述	复发性多发感染	NR	IVIG	是	存活	[15]
P14	2月龄	男	S32R	无汗、锥型齿、头发稀疏	口腔念珠菌病,多灶性实变	癫痫、鱼鳞病	抗生素、抗真菌药物、阿昔洛韦	是	死亡	[16]
P15	出生后	男	S32N	锥型齿、头发稀疏、无汗、皮肤干燥	反复细菌感染	炎症性肠病、颅内出血、便血	抗生素、激素、磺胺、IVIG	是	死亡	[16]
P16	出生后	女	L34P	无汗	卡介苗病、肺炎	肝脾肿大、肝细胞性胆汁淤积	抗生素、阿那白滞素	是	死亡	[17]
P17 <sup>#</sup>	NR	男	S36A	/	反复肺炎、胃肠道感染,结核分枝杆菌感染	幼年特发性性关节炎, 疣	抗生素、抗真菌、激素、IVIG	否	存活	[18]

续表

P18 <sup>#</sup>	NR	男	S36A	/	反复肺炎	/	抗生素, IVIG	否	存活	[18]
P19 <sup>#</sup>	NR	男	S36A	/	反复肺炎、 支气管扩张	多发病	抗生素, IVIG	否	存活	[18]
P20	出生后不久	男	D31N	NR	脓疱性皮炎	无菌性骨膜炎、 全身炎症性疾病	抗 IL-1 药物	否	死亡	[19]
P21	2 月龄	女	E14X	头发稀疏、 少汗	反复肺炎	生长迟缓、慢性腹泻、 便血、肝脾肿大	抗生素、 抗真菌、IVIG	否	死亡	[20]
P22	出生后	男	S32C	头发稀疏、 无汗	肺炎、 口腔念珠菌病、 败血症	心包积液、胸腔积液、 甲状腺功能减退、 自身免疫性溶血性 贫血	复方新诺明、 伊曲康唑	否	死亡	[21]
P23	出生后	男	D31N	头发稀疏、 少汗	反复肺炎、 败血症	血小板减少、 心脏钙化、皮疹	抗生素、 氟康唑、IVIG	是	死亡	[22]

NR, 未报道; HSCT, 造血干细胞移植; IVIG, 免疫球蛋白替代治疗; <sup>#</sup>P3 为 P2 的父亲, 为马赛克突变(Mosaicism mutation), P17、P18、P19 来自同一家系。

突变的 I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白不受随后泛素化依赖的蛋白酶体降解, 将 NF- $\kappa$ B 转录因子持续抑制在细胞质中, 导致 NF- $\kappa$ B 通路的活化受损[25] [26]。

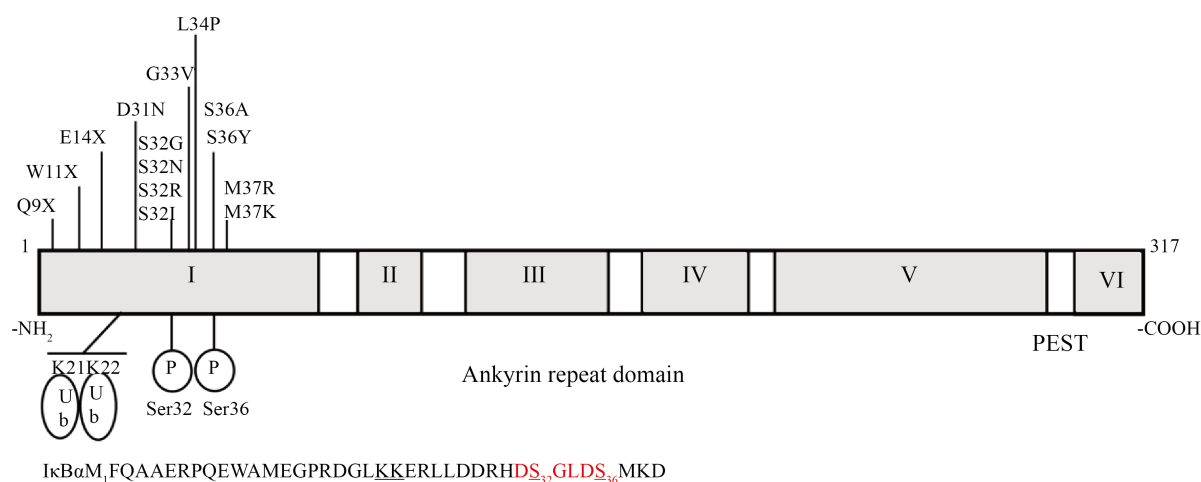
### 3. NFKBIA 突变患者的基因突变特征

NFKBIA 编码的 I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白是目前 NF- $\kappa$ B 抑制家族中唯一被鉴定和报道可以导致人类单基因疾病的抑制蛋白[27]。I $\kappa$ B $\alpha$  属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族, 包括一个 N 端信号接收域(signal-receiving domain, SRD)、中间锚蛋白重复域(Ankyrin repeat domain)以及 C 端富含酸性氨基酸及苏氨酸的 PEST 序列(proline-glutamate/aspartate-serine threonine, PEST)和两个核转运序列(见图 1)。N 端信号接收域可接受磷酸化和泛素化信号, 调节自身降解, 是 I $\kappa$ B $\alpha$  的重要功能结构域[28]。I $\kappa$ B $\alpha$  N 端序列在物种之间高度保守, 尤其是连续的六位氨基酸序列(DSGLDS)中第 32 位和第 36 位丝氨酸磷酸化位点[29]。

NFKBIA 突变导致的 EDA-ID 于 2003 年首次报道[5], 截止目前, 全球共报道 23 例 NFKBIA 突变患者, 含 15 种不同 NFKBIA 突变(图 1, 表 1); 其中, 13 例自发突变, 1 例马赛克突变(Mosaicism mutation), 其余 10 例患者未能获得其父母的基因突变数据, 因此遗传方式未明。23 例 NFKBIA 突变患者均为功能获得性突变, 突变均位于 NFKBIA 基因 1 号外显子, 影响 I $\kappa$ B $\alpha$  氨基端的信号接收结构域。

NFKBIA 突变有两种形式: 错义突变和无义突变。错义突变影响 S32 和 S36 磷酸化位点或者相邻碱基, 导致单个氨基酸替换, 已报道 19 例患者有 12 种突变, 分别为 D31N、S32I、S32G、S32R、S32N、S32C、G33V、L34P、S36Y、S36A、M37K、M37R。无义突变位于 S32 位点的上游, 提前引入早期终止密码子并通过在下游 ATG 位点重新启动翻译而产生 N 端截短的 I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白, 共报道 4 例患者 3 种突变, 分别为 W11X、E14X、Q9X。目前对这两种突变形式的基因型 - 表现型相关性研究认为, I $\kappa$ B $\alpha$  错义突变导致的点突变体较无义突变导致的 I $\kappa$ B $\alpha$  截断突变体表达水平更高, 更严重损害经典和非经典 NF- $\kappa$ B 信号通路, 临床表现因此更严重[19]。

在小鼠模型中, NFKBIA 首个被描述的突变位点 S32I 通过基因敲除得到进一步研究, NFKBIA<sup>WT/S32I</sup> 小鼠大多数表型与患者临床表型一致, 但也表现出患者中未被描述的新特征, 包括缺乏 Peyer 斑块, 脾脏滤泡、边缘区和生发中心等次级淋巴器官, 这为部分患者缺乏扁桃体和淋巴结以及在 HSCT 后免疫重建不良提供了潜在解释[30]。



文献中所有报道的突变位点均标注于序列上方。I-VI 分别指示 *NFKBIA* 的 1-6 号外显子。K21、K22 指示为 K48 链多泛素化位点的精氨酸。S32、S36 指示为两个重要功能磷酸化的丝氨酸。Ankyrin repeat domain: 锚蛋白重复域, PEST: 富含酸性氨基酸及苏氨酸的重复肽序列。

**Figure 1.** Schematic representation of *NFKBIA* gene domain and mutation

**图 1.** *NFKBIA* 基因结构域及突变

#### 4. *NFKBIA* 突变患者的免疫学特征

*NFKBIA* 突变所致 NF- $\kappa$ B 通路活化受损可引起多种免疫表型, T 淋巴细胞受影响最为显著[5]。10 例 *NFKBIA* 突变患者出现 T 淋巴细胞增多症, 其中 8 例患者幼稚 T 细胞数目升高, 7 例患者记忆 T 细胞数目降低。在 T 淋巴细胞数目正常的患者中, 也有 1 例患者出现幼稚 T 细胞比例增加和记忆 T 细胞比例降低(P5: E14X)。3 例患者出现 CD3+CD8+T 和  $\gamma\delta$ +T 细胞比例降低, 2 例患者出现  $\gamma\delta$ +T 细胞比例增加, 以及 2 例患者 Treg 细胞缺失。3 例患者报道 NK 细胞数目下降, 其中有 1 例患者进行了 NK 细胞功能评估并且正常(P7: S36Y)。另外, 研究人员对 13 例患者 T 细胞体外增殖进行了进一步研究, 使用  $\alpha$ -CD3 刺激患者 PBMC 后, 9 例患者表现出增殖受损, 但使用其它刺激剂(如有丝分裂原等)可部分恢复正常, 这表明患者由 TCR 参与介导的 T 细胞功能受损, 但并未完全缺失。

*NFKBIA* 突变除影响 T 细胞, 还会影响 B 细胞, 绝大多数 *NFKBIA* 突变患者 B 细胞数量正常, 仅有 1 例患者报告有 B 细胞数量降低(P2: S32I), 但有 6 例患者报道记忆 B 细胞比例降低, 1 例患者幼稚 B 细胞比例增加。5 例患者有高 IgM、低 IgG、低 IgA 综合表现, 2 例患者有高丙种球蛋白血症, 3 例患者为低丙种球蛋白血症。共有 9 例患者报道只有低水平或没有针对疫苗抗原的抗体。因此, *NFKBIA* 突变导致的 EDA-ID 也是一种联合免疫缺陷。

目前, 已报道的 23 例 *NFKBIA* 突变患者均未描述其固有淋巴细胞比例或计数情况。在 *NFKBIA*<sup>WT/S32I</sup> 小鼠模型中, *NFKBIA*<sup>WT/S32I</sup> 小鼠的粒细胞正常, 骨髓和浆细胞样树突状细胞计数与其同型野生型小鼠相似, 但淋巴样树突状细胞计数较低。

#### 5. *NFKBIA* 突变患者的临床特征

##### 5.1. 外胚层发育不良

*NFKBIA* 突变主要影响 EDA/EDAR/EDARADD 信号通路介导的 NF- $\kappa$ B 活性调节, 影响外胚层和中胚层之间的信号转导, 导致外胚层发育不良表型[31]。该信号通路上其他基因突变(如 EDA 基因和 NEMO 基因)也会引起类似表型。外胚层发育不良的典型临床表现为少汗或无汗、毛发稀疏或全秃、少牙或牙齿



形态异常三联症[32]。

已报道的 23 例 *NFKB1A* 突变患者中, 17 例患者都具有 EDA 的某些特征; 其中 12 例患者观察到因缺乏功能性汗腺而导致的少汗或无汗症, 10 例患者表现出头发稀疏, 8 例患者有锥型齿。P3 缺乏 EDA 表现, 考虑因为他具有复杂的嵌合体突变表型, WT/WT 基因型的细胞比例高于具有 WT/S32I 基因型的细胞比例(4:1)。然而, 目前尚不清楚其它 4 例患者没有典型 EDA 表现的原因。

## 5.2. 感染

23 例 *NFKB1A* 突变患者均以感染为首发表现。大多数患者在生命早期(<6 月龄)就出现了由细菌、真菌和病毒引起的多重严重感染。19 例患者报告了复发性上呼吸道感染或肺炎, 病原包括由肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌、A 族溶血性链球菌、鲍曼不动杆菌、粪肠球菌和军团菌。8 例患者报告了由 A 族溶血性链球菌、沙门氏菌、肺炎克雷伯菌、脑膜炎奈瑟菌、粘质沙雷氏菌或金黄色葡萄球菌引起的败血症或脑膜炎。部分患者还有特殊部位感染, 包括骨髓炎、尿路感染、沙门氏菌肠炎、肛周脓肿等; 患者对细菌的易感性可能是由于幼稚 B 细胞转换和分化为记忆 B 细胞的能力受损, 导致抗体产生水平降低[33]。与 MyD88 或 IRAK-4 缺乏患者相似, 这种对细菌的高易感性还可能与 TLR/IL-1 受体信号转导途径的反应受损有关[34] [35]。值得注意的是, 4 例患者有结核分枝杆菌感染, 在接种卡介苗后出现皮肤脓肿, 其中两例患者携带相同位点突变(P7: S36Y, P10: S36Y)。对分枝杆菌的易感性与 NEMO 缺陷综合征患者类似, 可能与 IL-12/IFN- $\gamma$  通路受损有关, 导致 T 细胞分泌 IFN- $\gamma$  减少[36] [37]。

*NFKB1A* 突变患者还容易出现真菌感染, 8 例患者患有慢性皮肤黏膜念珠菌病, 其中 2 例患者同时患有卡氏肺囊虫病。患者真菌感染表现可能与内皮细胞对 IL-17 反应缺陷相关, 正如在一例患者中观察到 Th17 细胞下降(P8: M37K), 但目前还缺乏相关研究[38]。与其它 CD40/CD40L 缺乏患者相似, 该通路受损的患者可能更容易发生肺囊虫病[39] [40]。此外, 3 例患者出现由轮状病毒、诺如病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒和巨细胞病毒引起的严重病毒感染, NF- $\kappa$ B 信号通路在诱导干扰素产生中有关键作用, *NFKB1A* 突变可能会降低抗病毒干扰素的产生[41] [42]。

## 5.3. 其它临床表现

除感染外, 少数 *NFKB1A* 突变患者还有自身炎症和自身免疫表现, 如炎症性肠病(P6: Q9X, P15: S32N), 幼年特发性关节炎(P17: S36A), 自身免疫性溶血性贫血(P22: S32C)。另外, 9 例患者表现出生长发育迟缓, 1 例患者(P16: L34P)还报道了 *NFKB1A* 突变导致髓系分泌 IL-1 $\beta$  过多和肝脏中性粒细胞蓄积[43]。患者广泛的临床和免疫学表型反映了 *NFKB1A* 基因对先天性和适应性免疫, 以及免疫系统之外的巨大影响[44]。

## 6. 治疗

目前, 针对 *NFKB1A* 突变患者的主要治疗方式为静脉注射免疫球蛋白 (Intravenous Immunoglobulin, IVIG) 替代治疗和抗感染治疗, 根治方法为造血干细胞移植。目前, 共有 13 例 *NFKB1A* 突变患者进行 HSCT, 8 例患者在移植期间或移植之后死亡, 死亡原因包括细菌性败血症、急性呼吸窘迫、进行性神经退行性疾病和小脑出血。5 例患者移植成功, 其中一例患者(P1: S32I)移植后随访已超过 23 年, 该患者移植后总体情况良好, 然而仍然有反复呼吸道和皮肤感染, 需继续接受免疫球蛋白替代治疗[45]。需要注意的是, 造血干细胞移植无法解决患者 EDA 表现。其余 10 例 *NFKB1A* 突变患者均接受 IVIG 和预防性抗菌治疗(如复方新诺明、氟康唑), 但部分患者仍存在复发性感染、弥漫性皮肤疣和慢性腹泻等; 有分枝杆菌感染的患者额外接受规律抗结核和 IFN- $\gamma$  注射治疗。嵌合体突变患者(P3: S32I)未接受相关治疗。截止报道时,

23例 *NFKBIA* 突变患者中有 12 例已经死亡, 11 例患者存活。

## 7. 小结

*NFKBIA* 突变致免疫出生缺陷极为罕见, 目前全球仅报道 23 例 *NFKBIA* 突变患者, 但其死亡率近 50%, 早期、规范诊治对改善患者预后极为重要。*NFKBIA* 功能获得性突变引起  $I\kappa B\alpha$  降解障碍, 导致 NF- $\kappa$ B 通路持续抑制, 从而引起感染、外胚层发育不良等临床表现。*NFKBIA* 突变患者临床和免疫学表现异质性强, 与基因突变类型相关。一旦临床确诊, 需尽早开展预防性抗菌联合免疫球蛋白替代治疗, HSCT 是 *NFKBIA* 突变患者唯一根治治疗方法, 但不能纠正细胞固有免疫和某些淋巴器官发育缺陷, 以及 EDA 表现, 临床应根据患者的基因型和表现型具体讨论 HSCT 的适应性。

## 基金项目

重庆市教委科学技术研究项目(KJQN202200418), 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心临床医学研究一般项目(NCRCCHD-2022-YP-07)。

## 参考文献

- [1] Zhang, Q., Lenardo, M.J. and Baltimore, D. (2017) 30 Years of NF- $\kappa$ B: A Blossoming of Relevance to Human Pathobiology. *Cell*, **168**, 37-57. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.012>
- [2] Vallabhapurapu, S. and Karin, M. (2009) Regulation and Function of NF-KappaB Transcription Factors in the Immune System. *Annual Review of Immunology*, **27**, 693-733. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132641>
- [3] Oeckinghaus, A. and Ghosh, S. (2009) The NF-KappaB Family of Transcription Factors and Its Regulation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **1**, A000034. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000034>
- [4] Boisson, B., Puel, A., Picard, C., et al. (2017) Human  $I\kappa B\alpha$  Gain of Function: A Severe and Syndromic Immunodeficiency. *Journal of Clinical Immunology*, **37**, 397-412. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0400-z>
- [5] Wen, W., Wang, L., Deng, M., et al. (2021) A Heterozygous N-Terminal Truncation Mutation of *NFKBIA* Results in an Impaired NF- $\kappa$ B Dependent Inflammatory Response. *Genes & Diseases*, **9**, 176-186. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2021.03.005>
- [6] Courtois, G., Smahi, A., Reichenbach, J., et al. (2003) A Hypermorphic  $I\kappa B\alpha$  Mutation Is Associated with Autosomal Dominant Anhidrotic Ectodermal Dysplasia and T Cell Immunodeficiency. *The Journal of Clinical Investigation*, **112**, 1108-1115. <https://doi.org/10.1172/JCI18714>
- [7] Chear, C.T., El Farran, B.A.K., Sham, M., et al. (2022) A Novel De Novo *NFKBIA* Missense Mutation Associated to Ectodermal Dysplasia with Dysgammaglobulinemia. *Genes*, **13**, Article No. 1900. <https://doi.org/10.3390/genes13101900>
- [8] Schimke, L.F., Rieber, N., Rylaarsdam, S., et al. (2013) A Novel Gain-of-Function  $I\kappa B\alpha$  Mutation Underlies Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency and Polyendocrinopathy. *Journal of Clinical Immunology*, **33**, 1088-1099. <https://doi.org/10.1007/s10875-013-9906-1>
- [9] Lopez-Granados, E., Keenan, J.E., Kinney, M.C., et al. (2008) A Novel Mutation in *NFKBIA*/ $I\kappa B\alpha$  Results in a Degradation-Resistant N-Truncated Protein and Is Associated with Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency. *Human Mutation*, **29**, 861-868. <https://doi.org/10.1002/humu.20740>
- [10] Sogkas, G., Adriawan, I.R., Ringshausen, F.C., et al. (2020) A Novel *NFKBIA* Variant Substituting Serine 36 of  $I\kappa B\alpha$  Causes Immunodeficiency with Warts, Bronchiectasis and Juvenile Rheumatoid Arthritis in the Absence of Ectodermal Dysplasia. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, **210**, Article ID: 108269. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.108269>
- [11] Ohnishi, H., Miyata, R., Suzuki, T., et al. (2012) A Rapid Screening Method to Detect Autosomal-Dominant Ectodermal Dysplasia with Immune Deficiency Syndrome. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **129**, 578-580. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.042>
- [12] Giancane, G., Ferrari, S., Carsetti, R., et al. (2013) Anhidrotic Ectodermal Dysplasia: A New Mutation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **132**, 1451-1453. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.034>
- [13] Yoshioka, T., Nishikomori, R., Hara, J., et al. (2013) Autosomal Dominant Anhidrotic Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency Caused by a Novel *NFKBIA* Mutation, P.Ser36Tyr, Presents with Mild Ectodermal Dysplasia and Non-Infectious Systemic Inflammation. *Journal of Clinical Immunology*, **33**, 1165-1174. <https://doi.org/10.1007/s10875-013-9924-z>

- [14] Tan, E.E., Hopkins, R.A., Lim, C.K., *et al.* (2020) Dominant-Negative *NFKBIA* Mutation Promotes IL-1 $\beta$  Production Causing Hepatic Disease with Severe Immunodeficiency. *The Journal of Clinical Investigation*, **130**, 5817-5832. <https://doi.org/10.1172/JCI98882>
- [15] Staples, E., Morillo-Gutierrez, B., Davies, J., *et al.* (2017) Disseminated Mycobacterium Malmoense and Salmonella Infections Associated with a Novel Variant in *NFKBIA*. *Journal of Clinical Immunology*, **37**, 415-418. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0390-x>
- [16] Battle-Maso, L., Mensa-Vilaro, A., Solis-Moruno, M., *et al.* (2020) Genetic Diagnosis of Autoinflammatory Disease Patients Using Clinical Exome Sequencing. *European Journal of Medical Genetics*, **63**, Article ID: 103920. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.103920>
- [17] McDonald, D.R., Mooster, J.L., Reddy, M., *et al.* (2007) Heterozygous N-Terminal Deletion of IkappaBalpha Results in Functional Nuclear Factor KappaB Haploinsufficiency, Ectodermal Dysplasia, and Immune Deficiency. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **120**, 900-907. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.08.035>
- [18] Moriya, K., Sasahara, Y., Ohnishi, H., *et al.* (2018) IKBA S32 Mutations Underlie Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency and Severe Noninfectious Systemic Inflammation. *Journal of Clinical Immunology*, **38**, 543-545. <https://doi.org/10.1007/s10875-018-0522-y>
- [19] Petersheim, D., Massaad, M.J., Lee, S., *et al.* (2018) Mechanisms of Genotype-Phenotype Correlation in Autosomal Dominant Anhidrotic Ectodermal Dysplasia with Immune Deficiency. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **141**, 1060-1073.E3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.030>
- [20] Gunderman, L.M., Asano, T., Casanova, J.L., *et al.* (2023) Novel NF-Kappa B Inhibitor Alpha Gain-of-Function Variant in an Infant with Lymphocytosis and Recurrent Serratia Bacteremia. *Journal of Clinical Immunology*, **43**, 1122-1126. <https://doi.org/10.1007/s10875-023-01481-z>
- [21] Lee, A.J., Moncada-VELez, M., Picard, C., *et al.* (2016) Severe Mycobacterial Diseases in a Patient with GOF I $\kappa$ B $\alpha$  Mutation without EDA. *Journal of Clinical Immunology*, **36**, 12-15. <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0223-8>
- [22] Janssen, R., Van Wengen, A., Hoeve, M.A., *et al.* (2004) The Same IkappaBalpha Mutation in Two Related Individuals Leads to Completely Different Clinical Syndromes. *The Journal of Experimental Medicine*, **200**, 559-568. <https://doi.org/10.1084/jem.20040773>
- [23] Ghosh, S. and Karin, M. (2002) Missing Pieces in the NF-KappaB Puzzle. *Cell*, **109**, S81-S96. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00703-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00703-1)
- [24] Chen, Z., Hagler, J., Palombella, V.J., *et al.* (1995) Signal-Induced Site-Specific Phosphorylation Targets I Kappa B Alpha to the Ubiquitin-Proteasome Pathway. *Genes & Development*, **9**, 1586-1597. <https://doi.org/10.1101/gad.9.13.1586>
- [25] Karin, M. and Ben-Neriah, Y. (2000) Phosphorylation Meets Ubiquitination: The Control of NF-[Kappa]B Activity. *Annual Review of Immunology*, **18**, 621-663. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.18.1.621>
- [26] Ghosh, S. and Hayden, M.S. (2008) New Regulators of NF-KappaB in Inflammation. *Nature Reviews. Immunology*, **8**, 837-848. <https://doi.org/10.1038/nri2423>
- [27] Hayden, M.S. and Ghosh, S. (2008) Shared Principles in NF-KappaB Signaling. *Cell*, **132**, 344-362. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.020>
- [28] Manavalan, B., Basith, S., Choi, Y.M., *et al.* (2010) Structure-Function Relationship of Cytoplasmic and Nuclear I $\kappa$ B Proteins: An *in Silico* Analysis. *PLOS ONE*, **5**, e15782. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015782>
- [29] MaruYama, T. (2015) The Nuclear I $\kappa$ B Family of Proteins Controls Gene Regulation and Immune Homeostasis. *International Immunopharmacology*, **28**, 836-840. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.03.053>
- [30] Mooster, J.L., Le Bras, S., Massaad, M.J., *et al.* (2015) Defective Lymphoid Organogenesis Underlies the Immune Deficiency Caused by a Heterozygous S32I Mutation in I $\kappa$ B $\alpha$ . *The Journal of Experimental Medicine*, **212**, 185-202. <https://doi.org/10.1084/jem.20140979>
- [31] Itin, P.H. and Fistarol, S.K. (2004) Ectodermal Dysplasias. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*, **131C**, 45-51. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30033>
- [32] Anoop, T.M., Simi, S., Mini, P.N., *et al.* (2008) Hypohydrotic Ectodermal Dysplasia. *The Journal of the Association of Physicians of India*, **56**, 268-270.
- [33] Demirdag, Y.Y. and Gupta, S. (2021) Update on Infections in Primary Antibody Deficiencies. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 634181. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.634181>
- [34] Pereira, M., Durso, D.F., Bryant, C.E., *et al.* (2022) The IRAK4 Scaffold Integrates TLR4-Driven TRIF and MYD88 Signaling Pathways. *Cell Reports*, **40**, Article ID: 111225. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111225>
- [35] Capitani, M., Al-Shaibi, A.A., Pandey, S., *et al.* (2023) Biallelic TLR4 Deficiency in Humans. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **151**, 783-790.E5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.08.030>



- [36] Hsu, A.P., Zerbe, C.S., Foruraghi, L., *et al.* (2018) IKBKG (NEMO) 5' Untranslated Splice Mutations Lead to Severe, Chronic Disseminated Mycobacterial Infections. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, **67**, 456-459. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy186>
- [37] Yu, H.H., Hu, T.C., Lee, N.C., *et al.* (2019) Mycobacterium Abscessus Infection in a Boy with X-Linked Anhidrotic Ectodermal Dysplasia, Immunodeficiency. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, **52**, 504-506. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2018.04.009>
- [38] Shamriz, O., Tal, Y., Talmon, A., *et al.* (2020) Chronic Mucocutaneous Candidiasis in Early Life: Insights into Immune Mechanisms and Novel Targeted Therapies. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 593289. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.593289>
- [39] Ferrari, S., Giliiani, S., Insalaco, A., *et al.* (2001) Mutations of CD40 Gene Cause an Autosomal Recessive Form of Immunodeficiency with Hyper IgM. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **98**, 12614-12619. <https://doi.org/10.1073/pnas.221456898>
- [40] Du, X., Tang, W., Chen, X., *et al.* (2019) Clinical, Genetic and Immunological Characteristics of 40 Chinese Patients with CD40 Ligand Deficiency. *Scandinavian Journal of Immunology*, **90**, E12798. <https://doi.org/10.1111/sji.12798>
- [41] Conzelmann, K.K. (2005) Transcriptional Activation of Alpha/Beta Interferon Genes: Interference by Nonsegmented Negative-Strand RNA Viruses. *Journal of Virology*, **79**, 5241-5248. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.9.5241-5248.2005>
- [42] Ciancanelli, M.J., Huang, S.X., Luthra, P., *et al.* (2015) Infectious Disease. Life-Threatening Influenza and Impaired Interferon Amplification in Human IRF7 Deficiency. *Science (New York, N.Y.)*, **348**, 448-453. <https://doi.org/10.1126/science.aaa1578>
- [43] Greten, F.R., Arkan, M.C., Bollrath, J., *et al.* (2007) NF-KappaB Is a Negative Regulator of IL-1Beta Secretion as Revealed by Genetic and Pharmacological Inhibition of IKKbeta. *Cell*, **130**, 918-931. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.07.009>
- [44] Carra, G., Ermondi, G., Riganti, C., *et al.* (2021) IκBα Targeting Promotes Oxidative Stress-Dependent Cell Death. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR*, **40**, Article No. 136. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-01921-x>
- [45] Conti, F., Carsetti, R., Casanova, J.L., *et al.* (2020) A 23-Year Follow-Up of a Patient with Gain-of-Function IκB-Alpha Mutation and Stable Full Chimerism after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Journal of Clinical Immunology*, **40**, 927-933. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00780-z>