

### Truncating NFKB1 variants cause combined NLRP3 inflammasome activation and type I interferon signaling and predispose to necrotizing fasciitis

Katariina Nurmi<sup>1,\*</sup>, Kristiina Silventoinen<sup>1,\*</sup>, Salla Keskitalo<sup>2</sup>, Kristiina Rajamäki<sup>1,3</sup>, Vesa-Petteri Kouri<sup>1</sup>, Matias Kinnunen<sup>2</sup>, Sami Jalil<sup>4</sup>, Rocio Maldonado<sup>4</sup>, Kirmo Wartiovaara<sup>4</sup>, Elma Inés Nievas<sup>5</sup>, Silvina Paola Denita-Juárez<sup>6</sup>, Christopher J. A. Duncan<sup>7</sup>, Outi Kuismin<sup>8,9</sup>, Janna Saarela<sup>10-12</sup>, Inka Romo<sup>13</sup>, Timi Martelius<sup>13</sup>, Jukka Parantainen<sup>1</sup>, Arzu Beklen<sup>1</sup>, Marcelina Bilicka<sup>1</sup>, Sampsa Matikainen<sup>1</sup>, Dan C. Nordström<sup>1,14</sup>, Meri Kaustio<sup>10</sup>, Ulla Wartiovaara-Kautto<sup>15,16</sup>, Outi Kilpivaara<sup>16-19</sup>, Christoph Klein<sup>20</sup>, Fabian Hauck<sup>20</sup>, Tiina Jahkola<sup>21</sup>, Timo Hautala<sup>22</sup>, Markku Varjosalo<sup>2</sup>, Goncalo Barreto<sup>1</sup>, Mikko R. J. Seppänen<sup>23,24,\*\*</sup>, Kari K. Eklund<sup>1,25,26,\*\*</sup>

Cell Rep Med 2024;5:101503.

## NFKB1-geenin variantit altistavat nekrotisoivalle faskiitille

**Osalla vaikeaa nekrotisoivaa faskiittia** sairastavista potilaista sairauden synnä on mutaatio *NFKB1*-geenissä. Tuoreessa suomalaisjohdoisessa tutkimuksessa todettiin, että tietyt *NFKB1*-geenin mutaatiot johtavat immuunijärjestelmän yliaktiivisuuteen, tulehdukseen ja kudostuhoon. Immuunijärjestelmää hillitsevä lääkitys rauhoitti potilaiden tulehdusta ja kudostuhoa.

Patogeenisen *NFKB1*-variantin kantajia löydettiin kolmesta suomalaisesta ja kolmesta ulkomaalaisesta perheestä. Vain toisen *NFKB1*-vastingeenin mutaatio riitti aiheuttamaan alttiuden pehmytkudostulehdukselle. Voimakkaan tulehdusreaktion laukaisi tyypillisesti vähäinen infektio tai steriili trauma. Bakterikasvu viljelynäytteissä oli vähäistä, ja osalla kasvua ei ollut lainkaan. Tutkijat loivat CRISPR-Cas9-geenieditointitekniikkaa käyttämällä *NFKB1*-mutaatiota kantavan solulinjan sekä *NFKB1*-poistogeenisiä solulinjoja. Geenimodifioitujen solulinjojen avulla tutkijat selvittivät *NFKB1*-geenin ja sen variantin merkitystä tulehdussignaaloinnissa.

*NFKB1* on yksi tärkeimmistä solun signalointia säätelevistä geneistä, joka muun muassa stimuloi voimakkaasti immuunivastetta. Paradoksaalisesti potilaiden soluissa ja geenimodifioiduissa soluissa, jotka ilmensivät vähemmän NF-κB1-proteiinia, todettiin vahva inflammasomin aktivaatio ja lisääntynyt tyyppin 1 interferonien tuotanto. Tulehdusreaktion

aktivoitumisen lisäksi NF-κB1:n osoitettiin käynnistävän tulehdusta hillitsevän autofagian. Autofagia poistaa soluista tarpeettomia tai vaurioituneita soluelimiä, mutta myös hillitsee tulehdussignalointia poistamalla esimerkiksi inflammasomeja, joiden aktiivisuus johtaa tulehdusreaktiota lisäävän interleukiini (IL)-1β:n eritykseen. Autofagian todettiin toimivan potilaiden soluissa ja *NFKB1*-puutteisissa soluissa huomattavasti nopeammin kuin verrokki-soluissa. Siksi soluihin kertyi aktiivisia inflammasomeja ja tyyppin 1 interferonien signalointikomplekseja ja tulehdusvälittäjäaineiden erityks jatkui hallitsemattomana geenivirhettä kantavissa soluissa.

Useampia tutkimukseen osallistuneita geenivirhettä kantavia nekrotisoivaa faskiittia sairastavia potilaita on jo hoidettu IL-1β-signalointia tai interferonien vaikutusta vähentävillä januskinaasin (JAK) estäjillä lupaavin tuloksin. Seuraavassa vaiheessa on tarkoitus selvittää, kuinka monelta vaikean nekrotisoivan faskiitin sairastaneista potilaista voidaan löytää immuunipuolustuksen toimintaa aktivoivia geneettisiä variantteja. ■

<sup>1</sup>Helsingin yliopisto (HY), Clinicum, tutkimusohjelmayksikkö (TOY) TRIMM; <sup>2</sup>HY, HiLIFE, biotekniikan instituutti; <sup>3</sup>HY, TOY, kasvaingenomiikan tutkimusryhmä; <sup>4</sup>HY ja HUS, lääketieteellisen genetiikan ja perinnöllisyyslääketieteen osasto; <sup>5</sup>Alexander Fleming Hospital, Argentiina; <sup>6</sup>HEMA, Laboratory for Clinical Genetics, Argentiina; <sup>7</sup>Translational and