

IKBKB 基因突变致原发性免疫缺陷病研究进展

刘宇航, 秦涛 (重庆医科大学附属儿童医院, 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, 儿童神经发育与认知障碍重庆市重点实验室, 儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2024)03-0062-03

Process of *IKBKB* Gene Mutation Induced Primary Immunodeficiency Diseases

Liu Yuhang, Qin Tao (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 Neurodevelopment and Cognitive Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Chongqing 400014, China)

IKBKB 突变免疫缺陷病是一种罕见的、免疫表型较为特殊的联合免疫缺陷病 (combined immunodeficiency, CID), 于 2013 年首次被发现并报道, 目前全球范围报道共有 31 例。*IKBKB* 突变引起的原发性免疫缺陷病分为两种: 一种为常染色体隐性遗传 (autosomal recessive, AR) 型功能缺失性 (loss-of-function, LOF) 免疫缺陷病, 另一种为常染色体显性遗传 (autosomal dominant, AD) 型功能获得性 (gain-of-function, GOF) 免疫缺陷病。不同的疾病类型对应不同的发病机制和免疫临床学表型, 尤其是 AR 型免疫缺陷病病情严重、病死率高。因此, 早期诊断和识别 *IKBKB* 突变方式, 对评估疾病严重程度和制定合理的治疗方式均有重要意义。原发性免疫缺陷病为 *IKBKB* 单基因突变所致, 而 *IKBKB* 作为经典核转录因子 κ B (nuclear transcription factor kappa B, NF- κ B) 信号通路中的关键影响分子对研究人类免疫应答规律具有不可替代的价值。

1 *IKBKB* 功能

IKBKB 位于人类染色体 8p11.2, 包括 24 个外显子, 编码含 754 个氨基酸的 IKK β 蛋白。IKK β 广泛表达于各种组织, 高表达于心脏、胎盘、骨骼肌、肾脏、胰腺、脾脏、胸腺、前列腺、睾丸及外周血等。其作为 I κ B 激酶复合物 (IKK) 的亚基之一, 主要参与 NF- κ B 经典通路激活过程。细胞处于静息状态时, I κ B α 能够阻留 NF- κ B 的定位信号, 使 NF- κ B 无法活化, 停留在细胞质中。而当细胞接受到如脂多糖 (LPS)、前炎性细胞因子等信号而被活化时, 多种受体信号如 TNF 受体、Toll 样受体及抗原受体等信号通路可通过相应的激酶激活 IKK。有研究^[1-5]表明, IL-1 和 TNF 等激活经典的 IKK 复合物时需要转化生长因子激酶 1 (TAK1) 的参与表达。激活的 IKK 可以磷酸化 I κ B α , 磷酸化的 I κ B α 通过泛素化系统不断降解并与 NF- κ B 解离, 进而激活 NF- κ B, 活化的 NF- κ B 则可自由进入细胞核, 与相应的 DNA 基序结合诱导靶基因的转录, 发挥转录因子功能, 启动至少 150 种基因的表达, 影响众多重要的细胞功能, 包括免疫细胞及其参与免疫应答, 细胞凋亡和增殖等。在人体中, IKK 由一

个调节亚单位 IKK γ 和两个结构相关的催化亚单位 IKK α 和 IKK β 组成。IKK α 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族成员^[6], 其突变可导致致命的胎儿畸形^[7]。而 IKK γ 又称 NF- κ B 基本调节剂 (NF- κ B essential modulator, NEMO)^[8-9], 其突变会导致色素失调症^[10]、外胚层发育不良^[11]或孟德尔遗传易感分枝杆菌病 (mendelian susceptibility to mycobacterial disease, MSMD)^[12]。IKK β 作为 IKK 的亚单位, 是激活细胞因子细胞内信号通路的重要组成部分。当 IL-1、TNF 及 LPS 等刺激细胞时, TAK1 启动并催化 IKK β 磷酸化, 激活状态下的 IKK β 可通过磷酸化 I κ B α 分子中 Ser32 和 Ser36 诱导其降解^[13-14], 进而使 NF- κ B 从复合体中解离。随后 NF- κ B 进入细胞核激活下游基因。因此 IKK β 是激活 NF- κ B 经典途径的关键亚基, 能影响 NF- κ B 进入细胞核, 调控炎症及免疫反应的多种基因^[15]。见图 1。

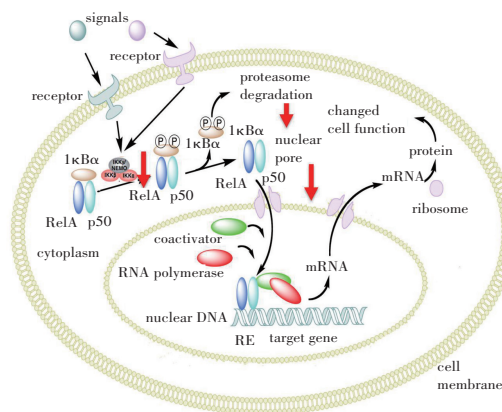


图 1 IKK 复合物与 NF- κ B 信号通路

2 AR 型 *IKBKB* 免疫缺陷病

2013 年 Pannicke U 等首次发现并报道了 AR 型 *IKBKB* 突变免疫缺陷病, 现有 27 例报道^[16-22], 其中 22 例为明确基因诊断, 另外 5 例为高度怀疑。AR 型 *IKBKB* 突变免疫缺陷病起病年龄平均为 3.9 个月, 主要临床表现为严重的、反复或持续的呼吸道感染、泌尿道感染、败

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目, 编号 81901611。

作者简介: 刘宇航 (1988.01-), 男, 博士, 主治医师, 主要从事儿童神经免疫疾病研究, E-mail: 450312969@qq.com。

通信作者: 秦涛 (1987.01-), 女, 博士, 副主任医师, 主要从事儿童感染免疫疾病研究, E-mail: binger20110901@163.com。

血症,各种细菌、病毒或真菌感染,以及长期慢性腹泻,严重影响生长发育,甚至危及生命。所有患者中细菌感染占 81.5%,以结核杆菌、大肠埃希菌及克雷伯杆菌为主;念珠菌感染占 66.7%;病毒感染占 51.9%,以巨细胞病毒、腺病毒及副流感病毒为主。部分患儿存在脾脏或胸腺体积小、淋巴结缺如、脐带分离延迟等现象。目前报道的 AR 型 *IKBKB* 突变免疫缺陷病的基因突变主要为无义突变、移码突变及错义突变,包括 *R107X* (1 例)、*R272X* (1 例)、*R286X* (8 例)、*Q432fs*62* (11 例) 及 *Y395H* (1 例),见图 2。*IKKβ* 蛋白检测显示其缺失。免疫功能筛查提示患儿外周血淋巴细胞数量正常,但血清免疫球蛋白水平全面降低。T 淋巴细胞功能检测提示 *TRECs* 表达水平降低或正常,T 细胞受体多样性未受到明显影响, $\gamma\delta$ T 细胞正常或减少,Treg 细胞减少或缺如,T 淋巴细胞增殖功能受损,干扰素 (IFN)- γ 、IL-4 及 IL-17 表达水平降低。B 淋巴细胞功能检测提示 *KERCs* 表达水平正常,记忆 B 细胞明显减少,B 淋巴细胞增殖功能受损。自然杀伤(NK)细胞毒杀伤功能正常或受损。笔者团队诊断了 1 例 AR 型 *IKBKB* 突变免疫缺陷病患者 (*Y395H*),该患儿自婴儿期起即出现反复呼吸道感染、慢性腹泻、泌尿系统感染,伴中耳炎。其免疫功能筛查基本与目前报道案例一致。通过对其 *IKKβ* 蛋白表达的深入研究发现,*IKKβ* 蛋白 395 位点发生突变,由酪氨酸突变为组氨酸后,蛋白稳定性下降并迅速降解,进而影响了 NF- κ B 的经典通路功能。此外,笔者团队采用 CRISPR/Cas9 方法建立 *IKKβ*^{*Y395H*} 小鼠模型,该小鼠模型 T/B 淋巴细胞分类计数与 *IKKβ*^{WT} 小鼠无明显差异,但调节性 (Treg) T 细胞明显减少^[22]。由于 *IKKβ* 在经典 NF- κ B 活化通路中起到重要作用,当 *IKKβ* 突变导致其蛋白表达缺失或减少时,AR 型 *IKBKB* 免疫缺陷病患者常出现免疫功能严重受损。患儿虽然外周血 T、B 细胞数量正常,但由于无法通过 NF- κ B 介导 T、B 细胞抗原受体 (TCR/BCR) 活化信号,常出现联合免疫缺陷疾病的临床表现。如未经造血干细胞移植,病死率高达 100%。

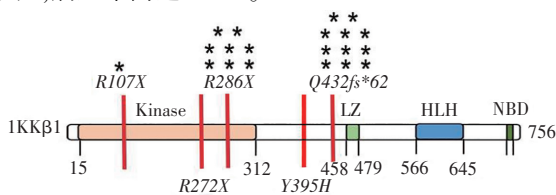


图 2 AR 型 *IKBKB* 突变免疫缺陷病的突变类型

3 AD 型 *IKBKB* 突变免疫缺陷病

2018 年 Cardinez C 等^[23]首次发现并报道了 *IKBKB* 突变免疫缺陷病,现有 4 例报道,来自同一家系,主要临床表现为反复呼吸道感染,严重和非典型性湿疹、牙齿异常 (无锥形牙齿)、化脓性汗腺炎和皮下脓肿、皮肤黏膜念珠菌病和早发白内障等。目前报道的 AD 型 *IKBKB* 突变免疫缺陷病的基因突变为错义突变,为 *V203>I*。免疫功能筛查与 AR 型 *IKBKB* 突变免疫缺陷病不同,提示有轻度低丙种球蛋白血症,T 淋巴细胞检测提示 $CD4^+$ T 细胞及 $CD8^+$ T 细胞数量减少,Treg T 细胞数量正常或升高,T 淋巴细胞活化功能增强。B 淋巴细胞功能检测提示 B 细胞及记忆 B 细胞数量减少。由于 *IKKβ*^{*V203*} 是一个高度保守的蛋白残基,作者通过 CRISPR/Cas9 方法建

立了 *IKKβ*^{*V203*} 小鼠模型。该小鼠和携带这种错义突变的患者表现出非常相似的细胞和生化表型。作者推断可能是 Treg T 细胞表达增加,从而影响了经典 NF- κ B 信号调节通路所致。而与 LOF 不同,GOF 由于同时存在淋巴细胞功能受损及调节性 T 细胞减少或缺如的现象,故可能存在调节性 T 细胞的缺陷被 T 细胞活化功能受损所掩盖。

4 治疗及预后

IKBKB 突变免疫缺陷病以对症治疗为主,如针对不同病原菌的感染进行抗感染治疗,止泻、营养治疗等。但疗效不理想,且没有特效的治疗药物。目前尚无证据表明丙种球蛋白、激素及免疫抑制剂等治疗对 *IKBKB* 突变免疫缺陷病患者有效。在 AR 型 *IKBKB* 突变免疫缺陷病中,如未经造血干细胞移植 (HSCT),病死率高达 100%,平均死亡年龄为 8.2 个月。故 HSCT 是目前唯一有效根治办法,但由于移植前后出现的各种感染及移植后排斥反应等情况,即使接受了积极的治疗及 HSCT,存活率仍较低。截止目前,共有 14 例 AR 型 *IKBKB* 突变免疫缺陷病患者接受了 HSCT,其中 6 例患者移植成功后幸存,其余接受 HSCT 的患者平均死亡年龄为 22.7 个月 (表 1)^[16-22]。笔者团队诊断的 *IKBKB* 突变患者成功接受了其胞姐的全相合 HSCT,移植后 STR 检测显示嵌合率 100%,未再出现反复感染和腹泻的现象,免疫球蛋白 IgG、IgM 恢复至正常水平,并且体质量迅速上升至同龄人水平,目前生活状态良好。据报道,2 例患儿在接受新生儿筛查或产前筛查后明确了 *IKBKB* LOF 突变,在患儿出生后注意防护并及时进行造血干细胞移植,这 2 例患儿未出现反复感染症状,生活质量明显提高^[20]。加拿大学者于 2018 年进行了以 *TRECs* 为基础的新生儿筛查技术,并联合 *IKBKB* 基因测序,协助患儿早发现、早诊断、早治疗,并对治疗方案的选择具有重要意义^[24]。

5 结语

NF- κ B 信号通路在机体固有免疫、适应性免疫及炎症反应等生理过程中起重要作用。其通路涉及多种重要分子,在出现突变的情况下会产生许多类型的免疫缺陷病^[25]。*IKBKB* 是经典 NF- κ B 信号通路中的关键影响分子,由 *IKBKB* 突变引起的免疫缺陷病分为两种:一种为常染色体隐性遗传的功能缺失性免疫缺陷病,另一种为常染色体显性遗传的功能获得性免疫缺陷病。不同的疾病类型对应不同的临床表现、免疫功能分型及发病机制等。因此,特异性临床表型为临床医师早期识别该疾病提供了重要的线索。在临床工作中,在遇到新生儿期或婴儿早期发病的反复感染患者,需及时完善淋巴细胞计数及免疫球蛋白检测等免疫功能初筛检测。发现淋巴细胞计数正常但免疫球蛋白全面降低患者需考虑 *IKBKB* LOF 免疫缺陷病,如发现 T/B 淋巴细胞计数降低,免疫球蛋白降低者则需考虑 *IKBKB* GOF 免疫缺陷病。对于疑似病例,可通过一代测序或全基因组测序发现 *IKBKB* 基因突变以明确诊断,还可以通过 *IKKβ* 蛋白检测明确其遗传方式及蛋白表达情况。另外,患儿还需要进行详细的免疫功能评估及实验室检查,以指导临床用药及评估疾病预后情况。并需要积极开展造血干细胞移植,为患儿争取康复机会,提高生存质量。

表 1 14 例接受 HSCT 的 AR 型 *IKBKB* 突变免疫缺陷病患者资料

编号及参考文献	性别	起病年龄/月	感染原	突变类型	预后	国家
1	女	5	念珠菌、卡介苗	<i>R286X</i>	接受 HSCT, 现存活	美国
2	男	11	念珠菌、卡介苗、轮状病毒	<i>R286X</i>	接受 HSCT, 1 岁 1 个月死亡	美国
3	女	7	念珠菌	<i>R286X</i>	接受 HSCT, 1 岁 7 个月死亡	美国
4	男	6	念珠菌、巨细胞病毒、克雷伯杆菌	<i>R286X</i>	接受 HSCT, 1 岁 7 个月死亡	美国
5	男	3	念珠菌、卡介苗	<i>R286X</i>	1 岁 7 个月接受 HSCT, 现存活	沙特阿拉伯
6	女	1	念珠菌、大肠埃希菌、副流感病毒	<i>Q432fs * 62</i>	接受 HSCT, 2 岁死亡	加拿大
7	男	5	念珠菌、副流感病毒	<i>Q432fs * 62</i>	接受 HSCT, 现存活	加拿大
8	女	3	念珠菌、大肠埃希菌、克雷伯杆菌	<i>Q432fs * 62</i>	8 月龄接受 HSCT, 现存活	加拿大
9	不详	2.5	卡介苗、巨细胞病毒、腺病毒	<i>Q432fs * 62</i>	接受 HSCT, 4 月龄死亡	加拿大
10	不详	3.5	巨细胞病毒、腺病毒	<i>Q432fs * 62</i>	接受 HSCT, 8 月龄死亡	加拿大
11	不详	新生儿筛查时	无	<i>Q432fs * 62</i>	接受 HSCT, 11 月龄死亡	加拿大
12	不详	产前及新生儿筛查时	无	<i>Q432fs * 62</i>	接受 HSCT, 现存活	加拿大
13	不详	0.5	大肠埃希菌、单纯疱疹病毒	不详	接受 HSCT, 7 岁死亡	加拿大
14	男	2	念珠菌	<i>Y395H</i>	17 岁接受 HSCT, 现存活	中国

参考文献:

- [1] ADAMSON A, BODDINGTON C, DOWNTON P, et al. Signal transduction controls heterogeneous NF-kappaB dynamics and target gene expression through cytokine-specific refractory states [J]. Nature communications, 2016, 7: 12057. doi: 10.1038/ncomms12057.
- [2] OH H, GRINBERG-BLEYER Y, LIAO W, et al. An NF-kappaB transcription-factor-dependent lineage-specific transcriptional program promotes regulatory T cell identity and function [J]. Immunity, 2017, 47(3): 450-465.
- [3] ZHANG Q, LENARDO M J, BALTIMORE D. 30 years of NF-kappaB: a blossoming of relevance to human pathobiology [J]. Cell, 2017, 168(1-2): 37-57.
- [4] MIRAGHAZADEH B, COOK M C. Nuclear factor-kappaB in autoimmunity: man and mouse [J]. Frontiers in immunology, 2018, 9: 613. doi: 10.3389/fimmu.2018.00613.
- [5] ZHAO M, JOY J, ZHOU W, et al. Transcriptional outcomes and kinetic patterning of gene expression in response to NF-kappaB activation [J]. PLoS biology, 2018, 16(9): e2006347.
- [6] MOCK B A, CONNELLY M A, MCBRIDE O W, et al. CHUK, a conserved helix-loop-helix ubiquitous kinase, maps to human chromosome 10 and mouse chromosome 19 [J]. Genomics, 1995, 27(2): 348-351.
- [7] LAHTELA J, NOUSIAINEN H O, STEFANOVIC V, et al. Mutant CHUK and severe fetal encasement malformation [J]. The new England journal of medicine, 2010, 363(17): 1631-1637.
- [8] ROTHWART D M, ZANDI E, NATOLI G, et al. IKK-gamma is an essential regulatory subunit of the IkappaB kinase complex [J]. Nature, 1998, 395(6699): 297-300.
- [9] JIN D Y, JEANG K T. Isolation of full-length cDNA and chromosomal localization of human NF-kappaB modulator NEMO to Xq28 [J]. Journal of biomedical science, 1999, 6(2): 115-120.
- [10] ARADHYA S, WOFFENDIN H, JAKINS T, et al. A recurrent deletion in the ubiquitously expressed NEMO (IKK-gamma) gene accounts for the vast majority of incontinentia pigmenti mutations [J]. Human molecular genetics, 2001, 10(19): 2171-2179.
- [11] ZONANA J, ELDER M E, SCHNEIDER L C, et al. A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia pigmenti and due to mutations in IKK-gamma (NEMO) [J]. American journal of human genetics, 2000, 67(6): 1555-1562.
- [12] HAVERKAMP M H, VAN DE VOSSE E, VAN DISSEL J T. Nontuberculous mycobacterial infections in children with inborn errors of the immune system [J]. The journal of infection, 2014, 68(Suppl 1): S134-S150.
- [13] HAYDEN M S, GHOSH S. Signaling to NF-kappaB [J]. Genes & development, 2004, 18(18): 2195-2224.
- [14] PERKINS N D. Post-translational modifications regulating the activity and function of the nuclear factor kappa B pathway [J]. Oncogene, 2006, 25(51): 6717-6730.
- [15] KAI X, CHELLAPPA V, DONADO C, et al. IkappaB kinase beta (*IKBKB*) mutations in lymphomas that constitutively activate canonical nuclear factor kappaB (NF-kappaB) signaling [J]. The journal of biological chemistry, 2014, 289(39): 26960-26972.
- [16] PANNICKE U, BAUMANN B, FUCHS S, et al. Deficiency of innate and acquired immunity caused by an *IKBKB* mutation [J]. The new England journal of medicine, 2013, 369(26): 2504-2514.
- [17] MOUSALLEM T, YANG J, URBAN T J, et al. A nonsense mutation in *IKBKB* causes combined immunodeficiency [J]. Blood, 2014, 124(13): 2046-2050.
- [18] NIELSEN C, JAKOBSEN M A, LARSEN M J, et al. Immunodeficiency associated with a nonsense mutation of *IKBKB* [J]. Journal of clinical immunology, 2014, 34(8): 916-921.
- [19] BURNS S O, PLAGNOL V, GUTIERREZ B M, et al. Immunodeficiency and disseminated mycobacterial infection associated with homozygous nonsense mutation of IKKbeta [J]. The journal of allergy and clinical immunology, 2014, 134(1): 215-218.
- [20] CUVELIER G D E, RUBIN T S, JUNKER A, et al. Clinical presentation, immunologic features, and hematopoietic stem cell transplant outcomes for *IKBKB* immune deficiency [J]. Clinical immunology, 2019, 205(10): 138-147.
- [21] ALSUM Z, ALZAHIRANI M S, AL-MOUSA H, et al. Multiple family members with delayed cord separation and combined immunodeficiency with novel mutation in *IKBKB* [J]. Frontiers in pediatrics, 2020, 8: 9. doi: 10.3389/fped.2020.00009.
- [22] QIN T, JIA Y, LIU Y, et al. A novel homozygous mutation destabilizes IKKbeta and leads to human combined immunodeficiency [J]. Frontiers in immunology, 2020, 11: 517544. doi: 10.3389/fimmu.2020.517544.
- [23] CARDINEZ C, MIRAGHAZADEH B, TANITA K, et al. Gain-of-function *IKBKB* mutation causes human combined immune deficiency [J]. The journal of experimental medicine, 2018, 215(11): 2715-2724.
- [24] RUBIN T S, ROCKMAN-GREENBERG C, VAN CAESELEE P, et al. Newborn screening for *IKBKB* deficiency in manitoba, using genetic mutation analysis [J]. Journal of clinical immunology, 2018, 38(7): 742-744.
- [25] 罗明珠, 赵晓东. 核因子 κ B 信号通路缺陷致原发性免疫缺陷病研究进展 [J]. 儿科药理学杂志, 2019, 25(8): 46-50.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2021-10-25 修回日期:2021-12-29)