



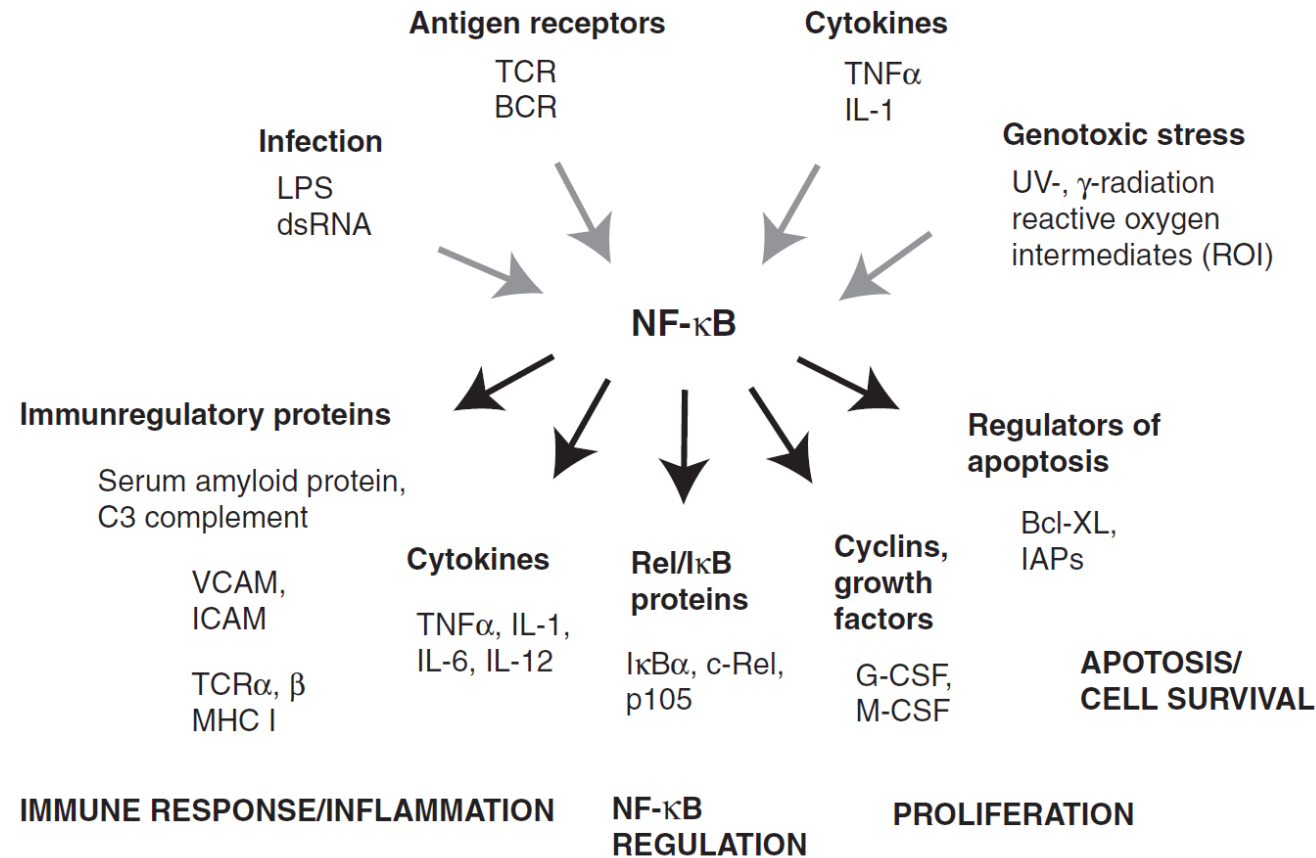
NFKB1

Per Marits

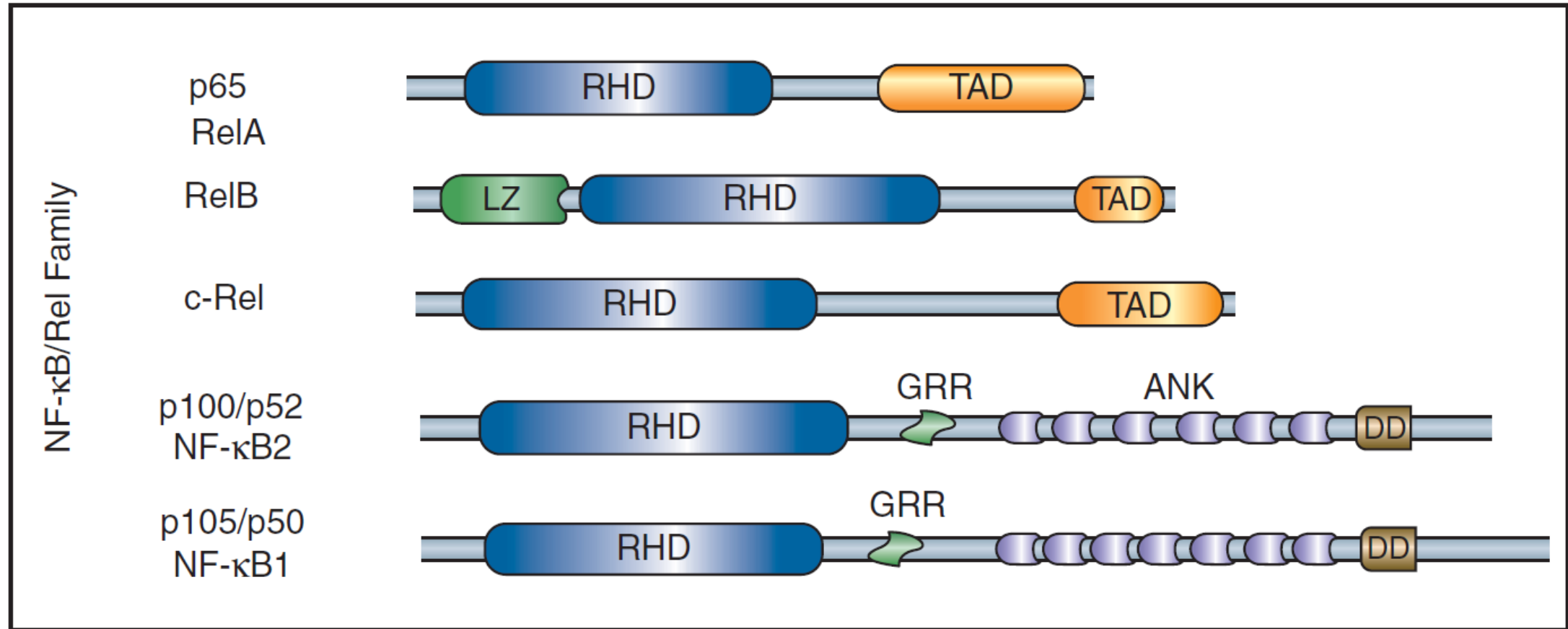
SLIPI:s årsmöte 2021

Båstad

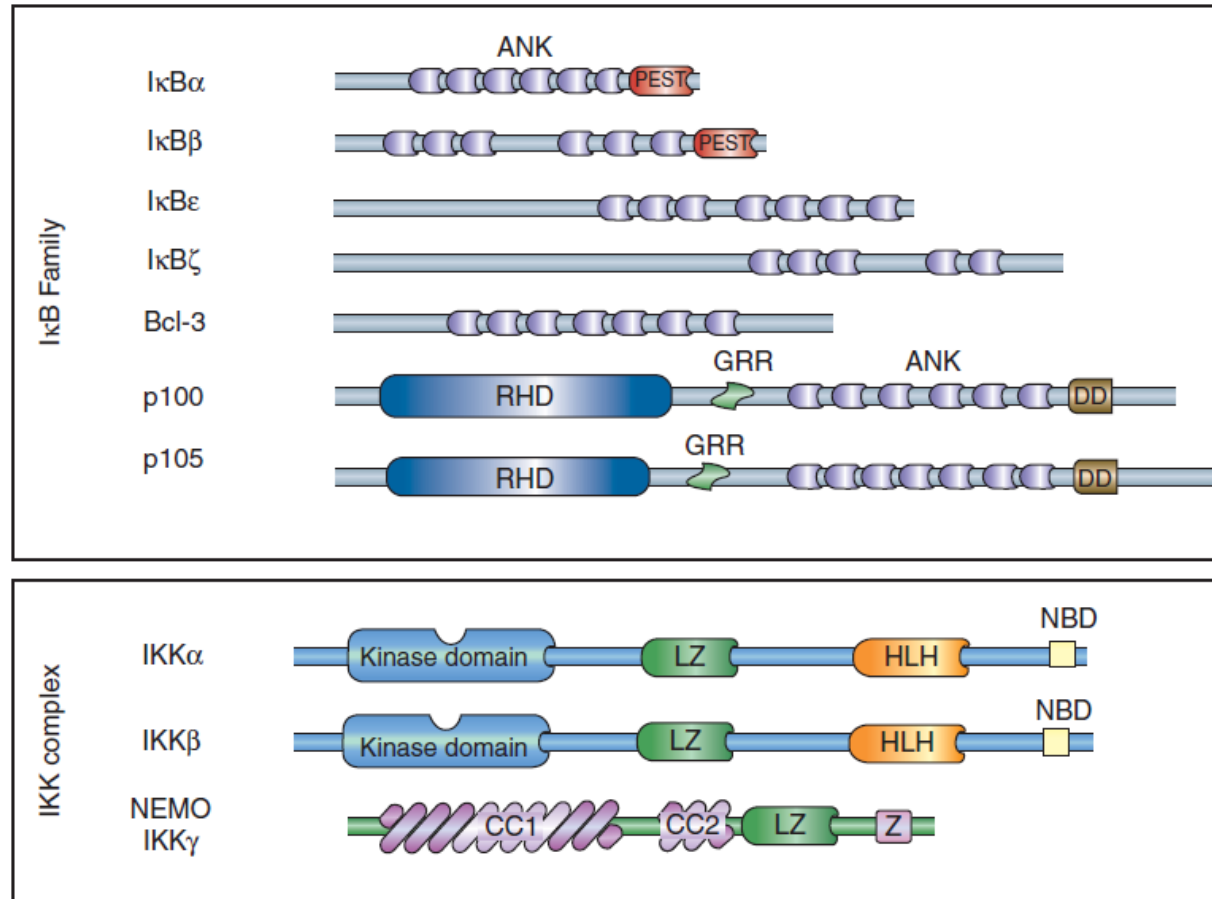
Nuclear Factor- κ B



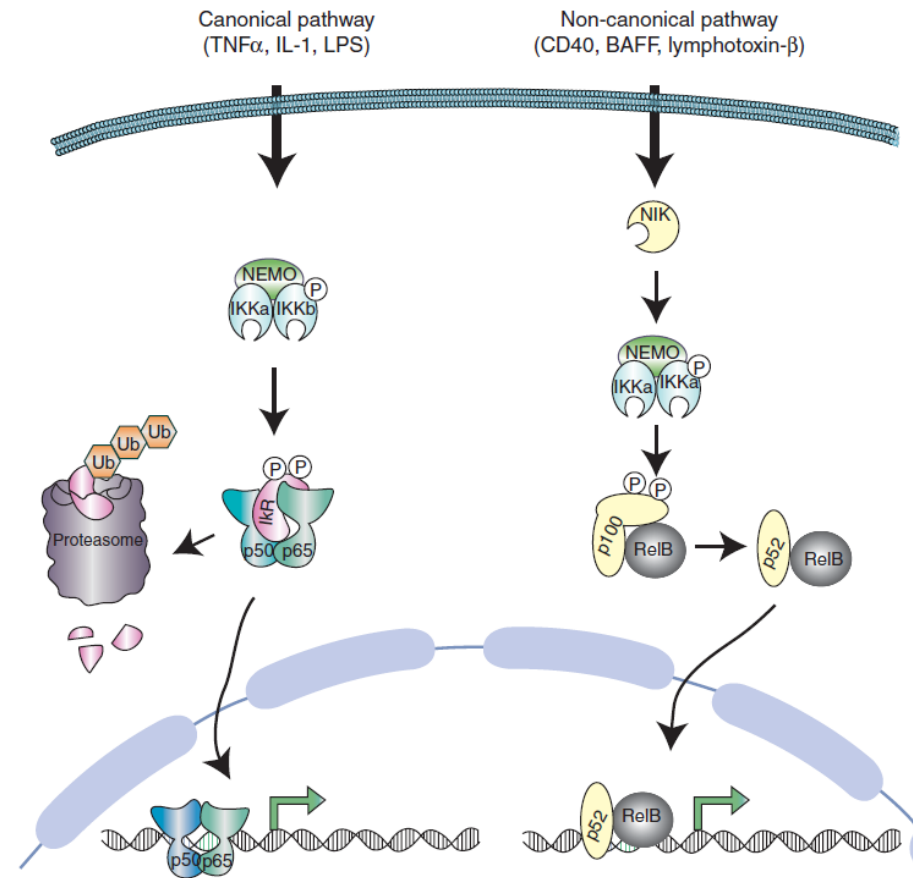
5 transkriptionsfaktorer

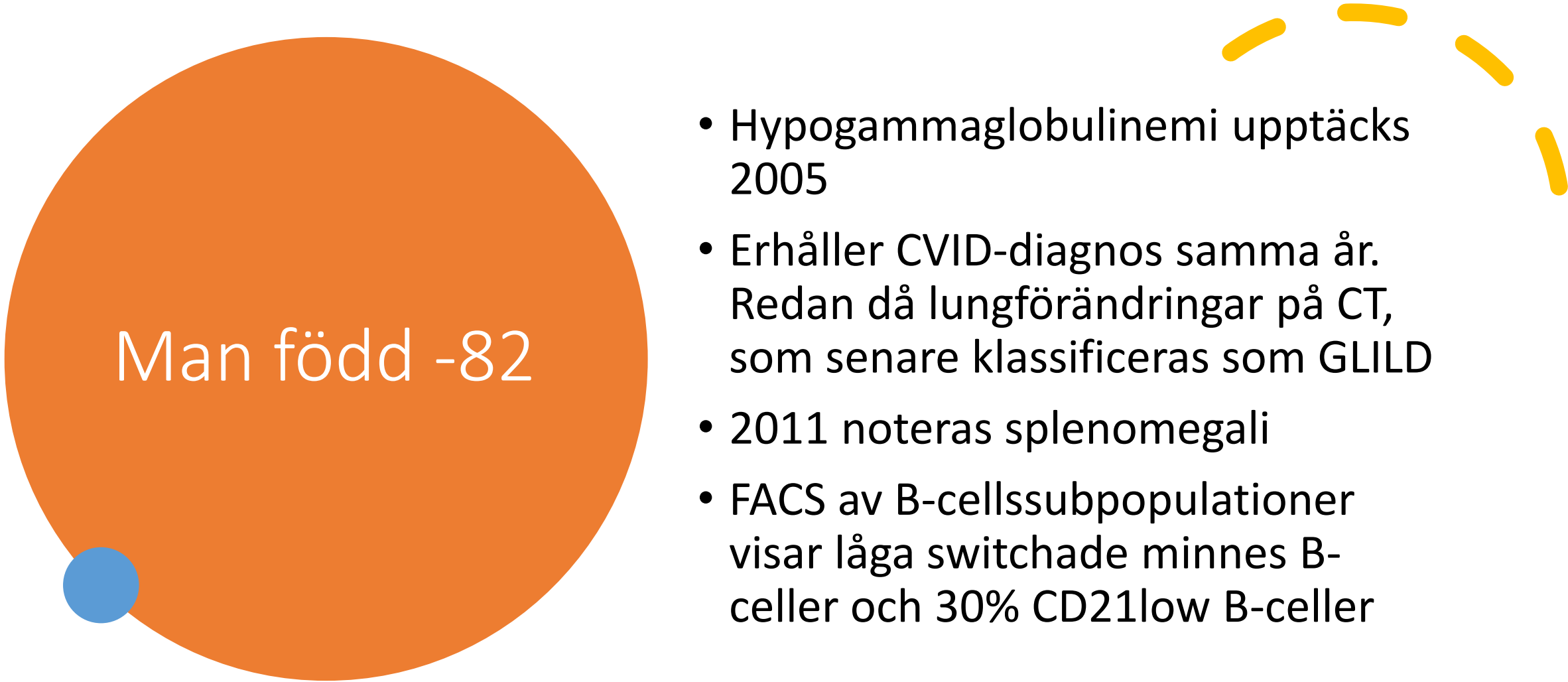


Reglering: I κ B proteiner och IKK (I κ B kinaser)



NF- κ B signaling





Man född -82

- Hypogammaglobulinemi upptäcks 2005
- Erhåller CVID-diagnos samma år. Redan då lungförändringar på CT, som senare klassificeras som GLILD
- 2011 noteras splenomegali
- FACS av B-cellssubpopulationer visar låga switchade minnes B-celler och 30% CD21low B-celler

Resultat av helgenomsekvensering

Scout ⌵ Institutes Klinisk immunologi 520701400217fam Clinical SNV and INDELs Panels: PID Per Marits										
Filters										
Showing 279 / 6740 variants										
	Rank	Score	Chr.	Gene	Pop Freq	CADD	Gene annotation	Func. annotation	Inheritance model	Overlapping
☐	6 Dismissed	29	11	SERPINC1 2	0.0009	23.6	exonic	missense_variant	AD AR_comp Compounds	-
☐	22 Dismissed	23	5	AP3B1 5	0.0027	18.8	exonic	missense_variant	AD AR_comp Compounds	-
☐	27 Dismissed	22	2	MSH6 3	0.0002	6.6	exonic	missense_variant	AD AR_comp Compounds	-
☐	39 Dismissed	21	16	IRF8 2	0.0017	23.6	exonic	missense_variant	AD AR_comp Compounds	-
☐	43 P Causative	20	4	NFKB1 2	~	20.6	exonic	frameshift_variant	AD AR_comp Compounds	-
☐	49 Dismissed	19	3	TOP2B RARB 4	~	20.0	TOP2B:downstream RARB:exonic	TOP2B:downstream_gene_variant RARB:missense_variant	AD AR_comp Compounds	-
☐	60 Dismissed	18	11	MRE11 4	0.0029	10.3	exonic	synonymous_variant	AD AR_comp Compounds	-
☐	66 Dismissed	17	4	FAT4 4	~	15.8	exonic	missense_variant	AD AR_comp Compounds	-
☐	91 Dismissed	15	1	HAX1 3	< 0.0001	15.3	exonic	missense_variant	AD AR_comp Compounds	-
☐	140	14	4	LRBA 3	~	13.3	upstream	upstream_gene_variant	AD	-
☐	146 Dismissed	14	5	AP3B1 5	0.0044	0.9	exonic	synonymous_variant	AD AR_comp Compounds	-
☐	182	14	15	INO80 2	0.0009	10.7	ncRNA_exonic	non_coding_transcript_variant	AD AR_comp Compounds	-
☐	221	13	3	TGFBR2 6	~	12.9	intronic	intron_variant	AD AR_comp Compounds	-

Basics

Position **4:103517329**

Change **AG→A**

Gene	Region	Function
NFKB1	exonic	frameshift_variant

Gene panels:

OMIM-AUTO PID

Variant tag

Select a tag...

Save

Dismiss variant

Nothing selected

Save

Mosaic Tags

Nothing selected

Save

ACMG classification

P

LP

VUS

LB

B

Classify

Submit to ClinVar

Pathogenic **P**

Per Marits on 2020-11-03 Delete

Summary

Rank **43**

Rank score **20.0**

CADD score **20.6**

Matches OMIM inert.

Yes

Frequency

rare

IGV viewer

Settings

NFKB1

Transcript overview

Gene		Transcript	HGVS Description		Links
NFKB1	C	NM_001165412 (ENST00000226574)	c.1337del	p.Gly446ValfsTer11	V
NFKB1	C	NM_003998 (ENST00000226574) (hgnc-primary)	c.1337del	p.Gly446ValfsTer11	V
NFKB1	C	XM_005263030 (ENST00000226574)	c.1337del	p.Gly446ValfsTer11	V
NFKB1	C	XM_005263029 (ENST00000226574)	c.1337del	p.Gly446ValfsTer11	V

OMIM

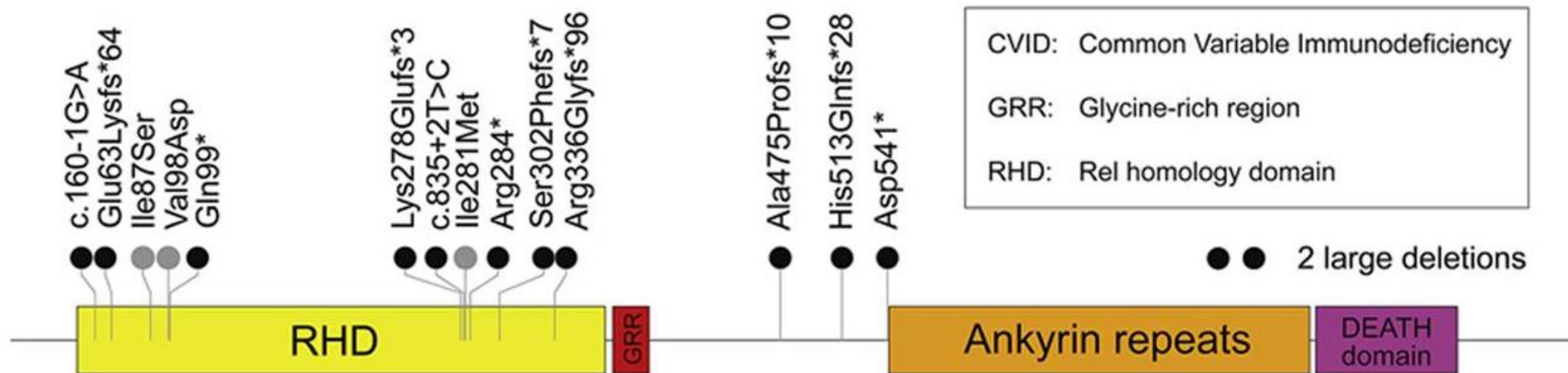
Frequencies

Severity

Heterozygot frameshift-variant i NFKB1

Är fyndet relevant?

Heterozygous pathogenic *NFKB1* variants in **4%** of European CVID cohort ($n = 390$)



Vidare utredning och klinisk signifikans

- Sangersekevensering av patientens föräldrar visar att varianten är nedärvd från pappan
- NFkB1 varianter har partiell (cirka 60%-ig) penetrans med avseende på CVID
- Friska bärare har ofta låg andel switchade minnes-B-celler men normal andel CD21-low B-celler
- NFkB1 defekt är associerad med komplikationer vid CVID, såsom autoimmunitet och GLILD

Translational and clinical immunology

Characterization of the clinical and immunologic phenotype and management of 157 individuals with 56 distinct heterozygous *NFKB1* mutations



Tiziana Lorenzini, MD,^{a,b} Manfred Fliegau, PhD,^{a,c} Nils Klammer,^a Natalie Frede, MD,^a Michele Proietti, MD, PhD,^a

"The phenotype of NFKB1 insufficiency"

Neurological complications (13.9%)

Non-infectious fever (12.0%)

Aphthous ulcerations (17.8%)

Lymphoproliferation:

- Lymphadenopathy (35.3%)

Liver:

- Hepatomegaly (24.7%)

- Liver disease (19.5%)

Gastrointestinal involvement:

- Gastrointestinal infections (28.6%)

- Autoimmune enteropathy (13.9%)

- Celiac-like disease (9.3%)

- IBD-like disease (5.6%)

- Diarrhea of unknown etiology (8.3%)

- Atrophic gastritis (4.6%)

Skin:

- Skin infections (37.7%)

- Rosacea

- Autoimmune (14.9%)

- Psoriasis

- Eczema

- Necrotizing fasciitis

Malignancies (16.8%):

- Lymphoma (11.1%)

- Solid organ cancer (4.6%)

Alopecia

Thyroiditis (6.5%)

Respiratory system:

- Upper respiratory tract infections (83.0%)

- Pneumonia (59.0%)

- Bronchiectasis (25.6%)

- Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) (7.4%)

Cardiovascular system:

- Cardiovascular complications (17.8%)

- Behçet's disease (5.6%)

- Vasculitis (4.6%)

Spleen:

- Splenomegaly (48.5%)

- Splenectomy (11.9%)

Bone/Joints:

- Osteopenia (12.9%)

- Arthritis (10.3%)

- Enthesiopathy

Bone marrow:

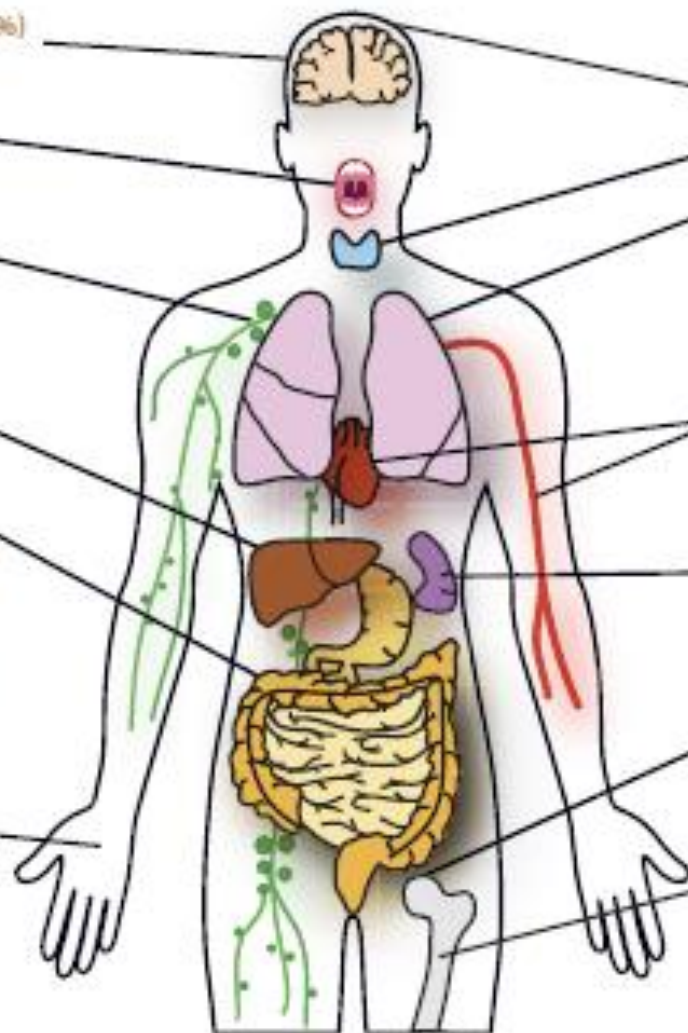
- Antibody deficiency (88.9%)

- Low IgA (87.4%)

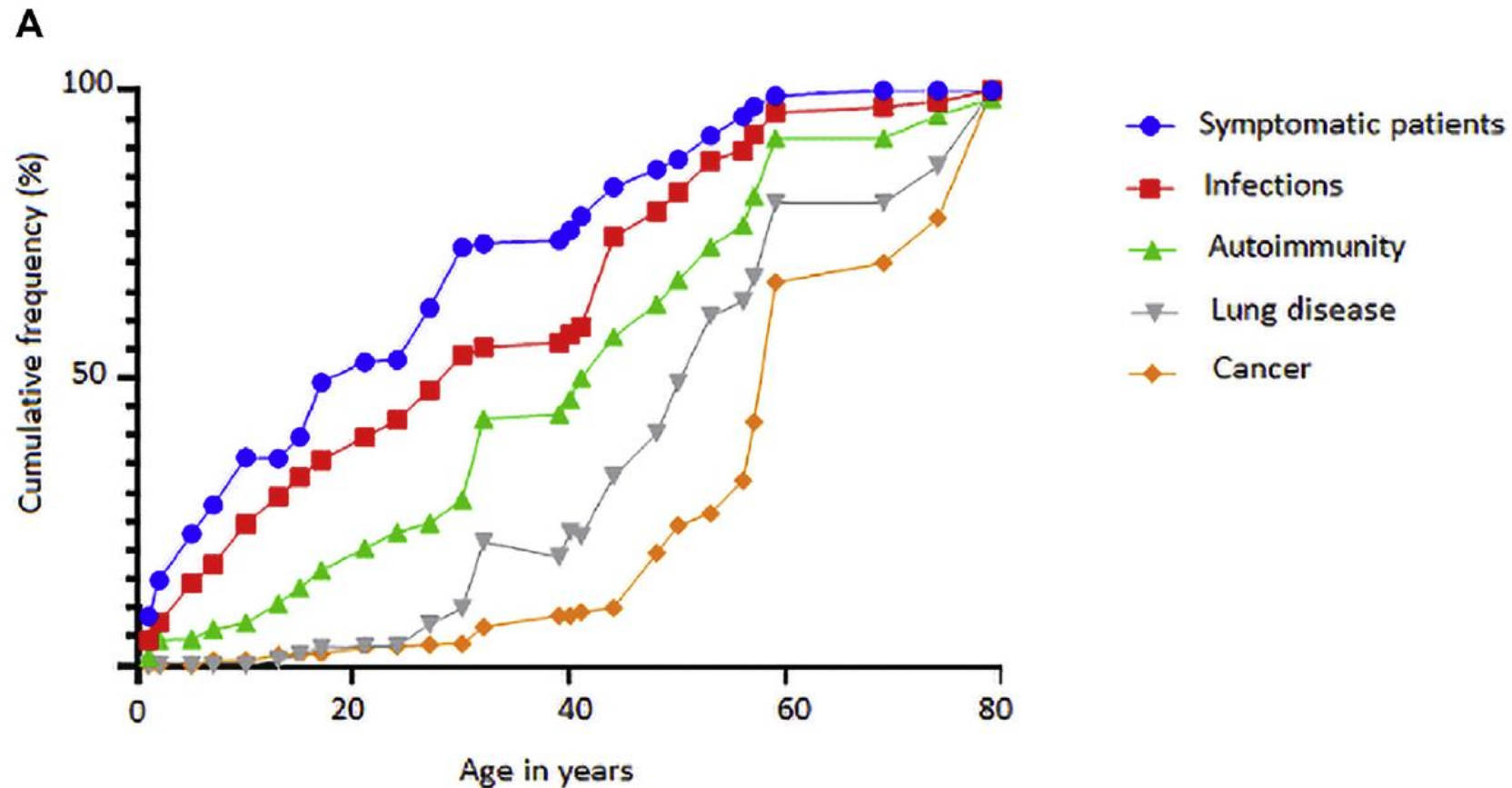
- Low IgG (74.4%)

- Low IgM (70.9%)

- Cytopenia (43.9%)



Partiell penetrans eller sen symtomdebut?

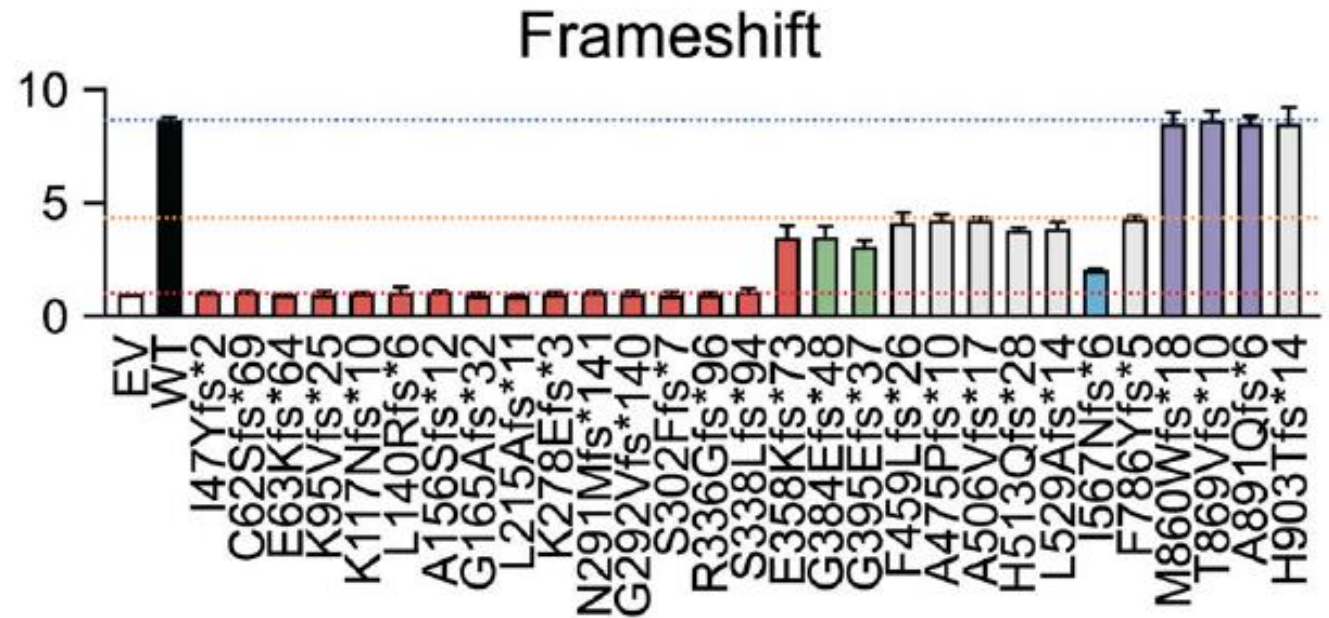
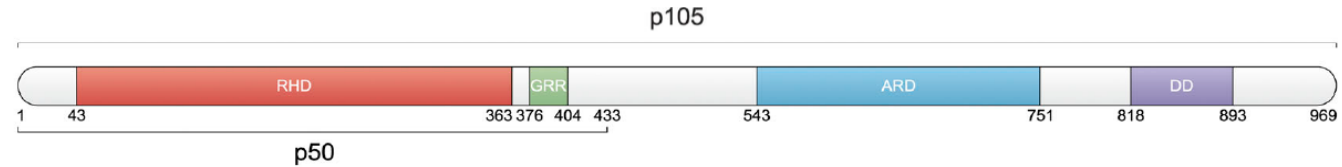


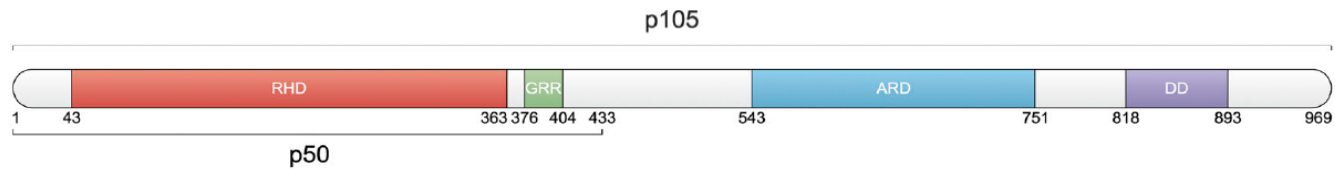
Är alla NFKB1 mutationer patogena?

- 97 olika heterozygota sekvensvarianter har rapporterats hos patienter med CVID eller immundysreglering
 - 50 ser ut att ge loss-of-function (nonsense, framshift eller splice varianter)
 - 47 omfattar inframe varianter (indels och missense varianter)
 - En minoritet av dessa publicerade varianter har utvärderats funktionellt
- Ett större antal (>300) lågfrekventa varianter kan återfinnas i olika databaser omfattande både friska individer och patienter.

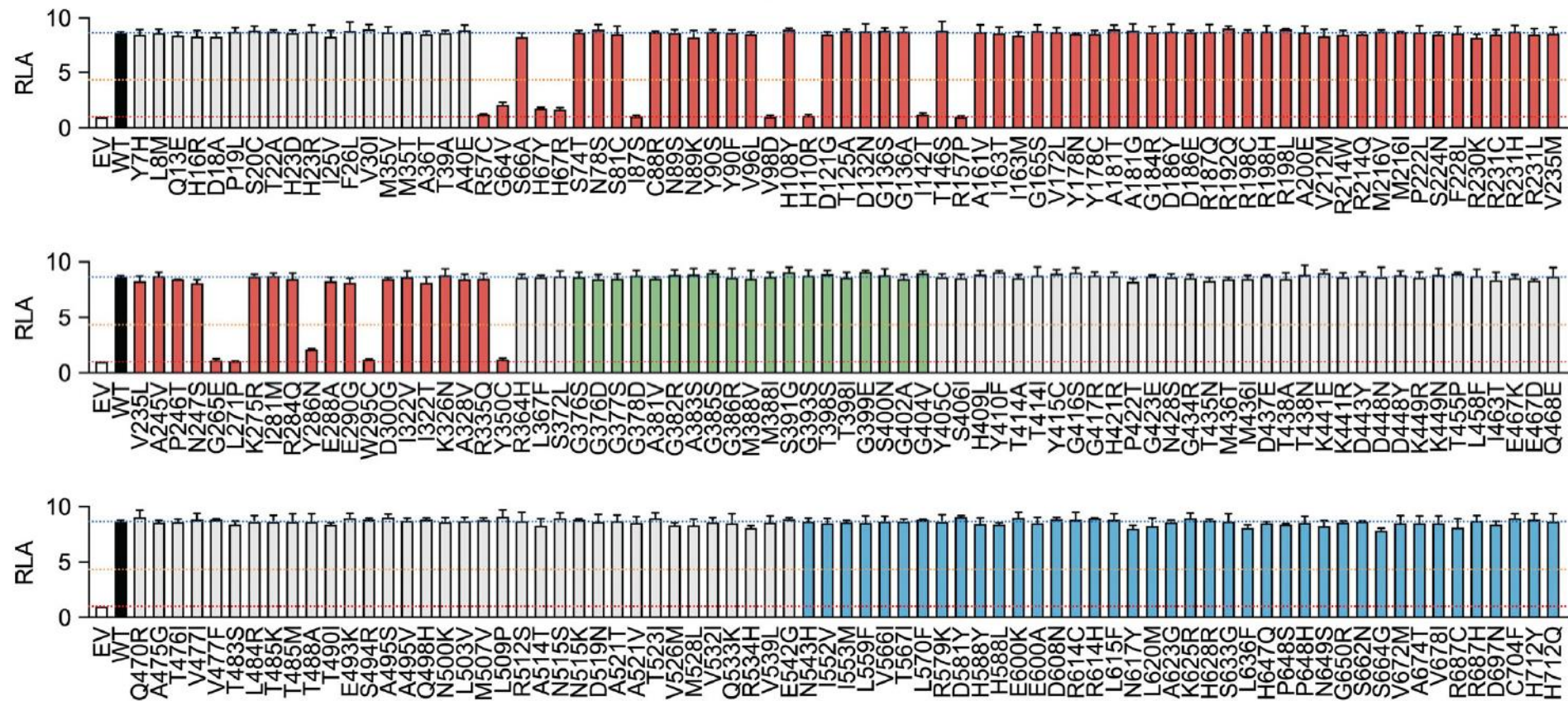
Lin et al. JEM 2021

Luciferas
reportergen assay
för att specifikt
mäta p50-
medierad
transkription





Missense



Resultat av 365 testade NFKB1 varianter

Variant	Tested	LOF	Hypomorphic	Neutral
Nonsense	17	10	3	4
Frameshift	29	15	10	4
Splice site	14	8	2	4
Start loss	1	0	0	1
In-frame indel	4	1	0	3
Missense	300	10	4	286
Total	365	44	19	302

- Endast 55 av 97 publicerade varianter var LOF eller hypomorfa!
- Av varianterna från GnomAD var endast 2 LOF varav en tidigare beskrivits hos en patient med CVID
- Haploinsufficiens, inte dominant negativa
- Hela sanningen...?

Pojke f-16

- Klinisk frisk pojke där prov i samband med utredning för bukbesvär visade omätbart IgG.
- Kompletterande prover visar IgG 0,95 med generellt låga subklasser och IgM <0,8. Saknar tonsiller och saknar palpabla lymfkörtlar hals, axill och ljumskar.
- Lab: Väsentligen normala antal av T, B och NK-celler. Antalet B-lymfocyter i dock nedre delen av referensområdet och gränsfall låg andel minnesceller i CD4-populationen, men i övrigt inga dramatiska avvikelser i fördelningen av T-cellssubpopulationer.
- Inga switchade minnes B-celler, vilket även med hänsyn till patientens ålder, är anmärkningsvärt lågt.

Helgenom...

Scout Institutes Klinisk immunologi 020701400259fam Clinical SNV and INDELs Panels: PID Per Marits										
Filters										
☐ Hide dismissed		Filter returns 218 / 6410 variants.							Showing page 1 with 50 variants.	
	Rank	Score	Chr.	Gene	Pop Freq	CADD	Gene annotation	Func. annotation	Inheritance model	Overlapping
☐	3 Dismissed	31	19	STXP2 2	ClinVar Local 0.0016	24.8	exonic	missense_variant	AD AR_comp Compounds	-
☐	19 Dismissed	26	X	CYBB 2	ClinVar Local 0.0042	23.7	exonic	missense_variant	XR XD	-
☐	25 Dismissed 2	23	15	INO80 2	Local 0.0004	22.4	exonic	missense_variant	AD AR_comp Compounds	-
☐	31 Dismissed 1	22	15	SPPL2A 1	Local 0.0003	29.7	exonic	missense_variant	AD AR_comp Compounds	-
☐	34 Dismissed	21	2	TTC7A 2	ClinVar Local 0.0002	29.6	exonic	missense_variant	AD AR_comp Compounds	-
☐	38 1 Causative 1	21	10	NFKB2 2	~	33.0	exonic	stop_gained	AD AR_comp Compounds	-
☐	89 Dismissed	15	1	GF1 3	ClinVar Local 0.0032	22.8	exonic	missense_variant	AD AR_comp Compounds	-

NFKB2!

- Heterozygot, trunkerande variant i NFKB2 (p52) genen. *De novo* mutation.
- Autosomt dominant hypogammaglobulinemi som debuterar tidigt, ibland i kombination med central/sekundär binjurebarkssvikt och autoimmunitet (DAVID syndrome)
- T-cellsmedierad autoimmunitet, men mindre lymfoproliferation än vid andra former av CVID
- Non-canonical pathway

according to RefSeq

RefSeq transcripts					
Gene ↕	Refseq IDs ↕	ID ↕	HGVS Description ↕		Links ↕
NFKB2	NM_001261403, NM_002502	ENST00000189444	c.2601C>A	p.Tyr867Ter	V CBP MCG
NFKB2	NM_001077494 <i>XM_005269860, XM_005269861</i>	ENST00000369966 P C	c.2604C>A	p.Tyr868Ter	V CBP MCG
NFKB2	NM_001288724 <i>XM_005269863</i>	ENST00000428099	c.2601C>A	p.Tyr867Ter	V CBP MCG
NFKB2	<i>Check complete list of transcripts</i>	NM_001077494.3 C	c.2604C>A	p.Tyr868Ter	

Sammanfattningsvis

- NFKB1 haploinsufficiens är en av de vanligare orsakerna till CVID, men patienter kan även uppvisa symptom på immundysreglering
- Variabel penetrans/sen symtomdebut är typiskt
- En LoF variant i kombination med typisk klinik är med hög sannolikhet patogen, men missense varianter kräver kompletterande testning.
- Funktionell testning är minst sagt komplicerad
- Mutationer i NFKB2 har en distinkt fenotyp





Tack!

- Ann-Charlotte Wikström
 - Sofie Vonlanthen
 - Sara Lind Enoksson
 - Ola Winqvist
 - SciLife, Solna
 - Mikael Sundin
 - Anna-Carin Norlin
 - Peter Bergman
 - Emelie Wahren Borgström
 - Anders Fasth
 - Olov Ekwall
 - Stefan Berg
 - Anna-Carin Horne
 - Anders Åhlin
 - Jenny Lingman Framme
- Med flera...
- 