

Juha Grönholm ja Mikko Seppänen

Immuunivajeiden mekanismit – uuden äärellä

Synnynäiset immuunivajeet ovat useimmiten yhden geenivirheen aiheuttamia immuunijärjestelmän säätelyhäiriöitä, ja vasta osan kohdegeeni tunnetaan. Uusia immuunivajeita aiheuttavien geenimutaatioiden tunnistaminen on helpottunut, kun eksomi- ja genomisekvensointimenetelmät ovat kehittyneet ja kustannukset pienentyneet. Edelleen tarvitaan pitkäjänteistä perustutkimustyötä mutaation aiheuttamien molekyyli-tason mekanismien ja tautiyhteyden selvittämiseksi. Eri mutaatiot samassa geenissä voivat aiheuttaa hyvin erilaisia ilmiäsuja. Kahdenkymmenen vuoden aikana on löydetty lähes 380 uutta immuunivajetta ja lukuisia uusia ilmiäsuja. Useat näistä aiheutuvat geenien transkriptiota säätelevien transkriptiotekijöiden muutoksista. *NFKB1*-geenin vallitsevasti periytyvät mutaatiot voivat aiheuttaa vasta-ainepuutoksen, autoimmuunisairauden tai inflammasomivälitteisen autoinflammaation. *BACH2*-geenin mutaatiot aiheuttavat immuunipuutos- ja autoimmuunisairauden häiritsemällä lymfositien erilaistumista. *CEBPE* p.R219H-mutaatio saa aikaan uusien *C/EBPε*-kohdegeenien ilmentymisen ja "nonkanonisen" *CASP4/5*-inflammasomin yliaktiivisuuden.

Primaariset immuunivajeet ovat synnynäisestä syystä aiheutuneita ihmisen puolustusjärjestelmän toimintahäiriöitä (1,2). Ne altistavat infektioille, hankinnaisen immunitietin häiriöstä johtuville autoimmuunisairauksille, luontaisen immunitietin säätelyhäiriöstä johtuville autoinflammatorisille oireille, syöville tai vaikealle, usein nuorena alkavalle atopialle (**KUVA 1**) (3).

Primaarinen immuunivaje voi johtua myös esimerkiksi kahden geenin mutaatioiden yhteisvaikutuksesta (4). Primaarisia immuunivajeita muistuttavia tiloja voi syntyä tulehduksen välittäjäaineiden autovasta-aineista tai hankinnaisista mutaatioista (5). Vakavimmat, esimerkiksi vaikeat kombinoituvat immuunivajeet johtavat hoitamattomina jo varhain kuolemaan (6). Lievemmat immuunivajeet ilmenevät usein vasta aikuisiässä (1). Vaikka nykyisillä koko eksomin ja genomien kattavilla sekvensointimenetelmillä pystytään helpommin löytämään harvinaisia mutta aiemmin kuvaamattomia perimän muutoksia, tautiyhteyden varmistaminen vaatii edelleen vuosien perustutkimusta.

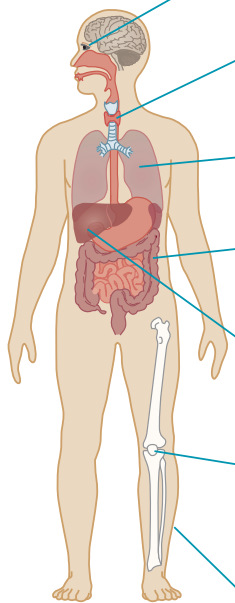
Immuunivajeet voidaan jakaa häiriintyneen immuunijärjestelmän osan mukaan ja oireiden perusteella yhdeksään luokkaan (**TAULUKKO 1**) (5). Yleisimpiä ovat vasta-ainepuutokset, kuten yleinen vaihteleva immuunipuutos (common variable immunodeficiency, CVID) (1). Suomessa merkittävien vasta-ainepuutosten yhteisesiintyvyys on vähintään 0,7–0,8:10 000 ja kaikkien primaaristen immuunivajeiden yhteisesiintyvyys vähintään noin 1,2:10 000 (3,7). Suomen yhteisesiintyvyydet ovat suurimmat kehittyneistä maista raportoidut.

Immuunipuutostilojen oireet ja diagnosointi

Primaariset immuunipuutokset vaihtelevat oirekuvaltaan suuresti jopa saman geenimutaation kantajilla, mutta toisaalta mutaatiot eri geneissa voivat aiheuttaa hyvinkin yhtenevän ilmiäsun. Yleisimmin immuunipuutokset ilmentyvät poikkeavana infektiokerkkytenä.

Yleisimpiä infektioita ovat toistuvat hengitystieinfektiot, kuten sinuiitti, korvatulehdus

- Toistuvat tai krooniset invasiiviset infektioit**
Yleinen tai poikkeava taudinaiheuttaja
Bronkiektasiat
- Sytopeniat (1-3 solulinjaa)**
Lymfocyttierittely (määrät) arvioitava jo ennen lääkitystä
Tuotannon häiriö tai autoimmuuni
- Pitkäaikainen tai aaltoileva lymfoproliferaatio tai lymfaattisen kudoksen kehittymättömyys**
- Altius pahanlaatuisille kasvaimille**
Hematologiset
Mahakarsinoma
Virusten indusoimat kasvaimet
- Varhaislapsuuden huono menestyminen**
Varhain alkava krooninen ripuli
Vaikea yleistynyt ihottuma ja atopia



Katsauksessa esiteltujen ja niitä läheisesti muistuttavien uusien tulehdussairauksien ilmiäsuja

- Silmä**
Uveitti: (*TNFAIP3, NFKB1, STAT3 GOF*)
- Endokriiniset elimet**
Endokrinopatiat (*NFKB1/2, STING1, TNFAIP3, STAT3 GOF*)
Varhaislapsuuden hypoglykemiat (*HYOU1*)
Kasvuhäiriö (*DOCK2, STAT3 GOF, TOM1, HYOU1*)
- Keuhkot**
Interstitiaalinen keuhkosairaus (*STAT3 GOF, BACH2, TOM1, NFKB1/2*)
Obstruktiivinenkin keuhkosairaus myös mahdollinen
- Suolisto**
Enteropatia tai koliitti (*STAT3 GOF, BACH2, TOM1, NFKB1, TNFAIP3*)
Aftoosi (+/- sukupuolielimet) (*CEBPE, NFKB1, TNFAIP3, HYOU1*)
- Maksa**
Hepatiitti (*STAT3 GOF*)
Fibroosi (*TNFAIP3*)
Nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia (*ADA2, NFKB1*)
- Nivelten tai yleistynyt reumatauti**
Artriitit (*NFKB1, TNFAIP3, STAT3 GOF*)
Behçetin tauti (*TNFAIP3, NFKB1*)
SLE:tä tai UCTD:tä muistuttava (*STING1, TNFAIP3*)
Vaskuliitti (*STING1, ADA2, NFAIP3*)
- Iho**
Vitiligo, alopesia, livedo (*STING1*)
Vaskuliitti (*NFKB1, STING1, ADA2*)
Pyoderma gangraenosum ja nekrotisoiva faskiitti (*NFKB1, STING1*)
Vaikea varhain alkava atopia (*DOCK2*)
- Toistuva steriili kuumeilu ja CRP-pitoisuuden suureneminen**
Jaksoittainen (*CEBPE, STAT3 GOF, NFKB1, TNFAIP3*)

KUVA 1. Immuniipuutokset vaikuttavat moniin elimiin. Vasemmalla puolella luetellaan primaaristen immuunivajeiden yleisiä ilmenemismuotoja. Oikealla puolella luetellaan katsauksessa esiteltujen ja niitä läheisesti muistuttavien uusien tulehdussairauksien elinkohtaisia ilmiäsuja.

GOF = gain of function (toimintaa lisäävä mutaatio); SLE = systeeminen lupus erythematosus; UCTD = määrittelemätön sidekudossairaus (undifferentiated connective tissue disease)

ja keuhkokuume. Tyypillisiä ovat myös muut syvät infektiot, kuten toistuvat sepsikset, aivokalvo- ja nivelinfektiot. Vasta-ainepuutoksiin ja luontaisen immunitietin toimintahäiriöihin liittyy toistuvia vaikeita bakteeri-infektioita, joskus myös epätyypillisten taudinaiheuttajien aiheuttamia kudos- ja yleisinfektioita tai viremioita.

Harvinaisemmissa luontaisen puolustuksen sekä kombinoituissa immuunivajeissa nähdään tyypillisesti kroonisia, opportunistisia virusten, sienten, loisten ja solunsisäisten bakteerien aiheuttamia infektioita (1). Primaarisissa immuunivajeissa todetaan usein myös autoimmuuni- ja

autoinflamatorisia oireita sekä alttiutta etenkin hematologisille tai kroonisiin infektoihin liittyville pahanlaatuisille sairauksille (3).

Harvinaisiin primaarisiin immunitietin säätelyhäiriöihin liittyy lähes yksinomaan autoimmunitietista ja (auto)inflammaatiosta johtuvia tulehdussairauksia, kun taas infektoalttius on vähäistä tai satunnaista. Tautiryhmän ja artikkelissa käsiteltävien tautien ilmentymiä esitellään **KUVASSA 1**.

TAULUKOSSA 2 esitellään oireita, joiden perusteella tulisi epäillä poikkeavaa infektoalttiutta. Perussairaudesta, lääkityksestä tai esimerkiksi pähteiden käytöstä johtuvat sekundaariset

TAULUKKO 1. Primaaristen immuunivajeiden luokittelu¹.

Luokka	Esimerkkejä luokan sairaudesta ja aiheuttajageeneistä
Kombinoidut immuunipuutokset	Samanaikainen T- ja B-soluvaje, esimerkiksi SCID-oireyhtymä
Syndromiset kombinoidut immuunipuutokset	Rusto-hiushypoplasia, DiGeorgen oireyhtymä
Vasta-ainevajeet	B-solujen puutokset ja toimintahäiriöt, kuten CVID, <i>NFKB1</i>
Immuneetin säätelyhäiriöt	Säätelijä-T-solujen toimintahäiriöt, APECED-oireyhtymä, <i>BACH2</i>
Syöjäsolujen puutokset	Krooninen granulomatoosi, <i>HYOU1</i>
Muun luontaisen immuneetin puutokset	TLR3-puutos, synnynnäiset alttiudet mykobakteereille
Autoinflammatoriset sairaudet	ADA2-puutos, Aicardi–Goutièresin oireyhtymä, <i>NLRP3</i>
Komplementtipuutokset	Perinnöllinen angioedeema, CD55-puutos
Luuytimen toimintavajeet	Fanconin anemia, <i>SAMD9L</i>
Hankinnaiset erotusdiagnoosit ¹	Somaattisten mutaatioiden tai autovasta-aineiden aiheuttamat tilat

¹Luokituksessa listataan myös hankinnaisia, primaarisia immuunivajeita matkivia tautitiloja.

ADA2 = adenoosiinideaminaasi 2, APECED = autoimmuunipolyendokrinopatia-kandidiaasi-ektodermidystrofia, BACH2 = broad complex-tramtrack-bric a brac and Cap'n collar homology 2, CVID = yleinen vaihteleva immuunipuutos (common variable immunodeficiency), HYOU1 = hypoxia up-regulated 1, NFKB1 = tumatekijä kappa B 1 (nuclear factor kappa B 1), NLRP3 = NLR family pyrin domain containing 3, SAMD9L = sterile alpha motif domain containing 9 like, SCID = severe combined immunodeficiency, TLR3 = Tollin kaltainen reseptori 3 (Toll-like receptor 3)

immuunipuutokset ovat väestössä yleisimpiä. Immuunipuutosepäilyn yhteydessä tulisi aina sulkea pois maailmanlaajuisesti yleisin immuunipuutoksen aiheuttaja, HIV-infektio. Muita perusterveydenhuollossa tehtäviä tutkimuksia ovat täydellinen verenkuva ja immunoglobuliinipitoisuuksien määrittäminen.

Toistuva IgG-arvon pienuus ilman tunnettua syytä on aina konsultaation aihe. Vaikka tutkimusten tulokset olisivatkin normaaleja, on infektiolääkärin tai lastenlääkärin konsultointi aiheellista, mikäli potilaalla ilman tunnettua syytä esiintyy toistuvia vakavia infektioita, poikkeuksellisia taudinaiheuttajia tai syntyy epäily perinnöllisestä tulehdussairaudesta. Erikoissairaanhoidossa arvioidaan erityistutkimusten tarve (**TAULUKKO 3**).

Erittäin harvinaisten immuunivajeiden diagnosointi vaatii usein Suomesta vaikeasti saatavia erikoistutkimuksia. Tällöin on usein tehokkainta pyytää laaja immuunipuutosgeenipaneeli tai eksomisekvensointi ohjaamaan jatkotutkimuksia. Kliininen eksomisekvensointi voi ilmiänsä mukaan olla tarpeen, koska geenipaneelien kattavuus on harvan päivittämisen myötä usein rajallinen.

Primaarisen immuunivajeen diagnoosin asettaa aiheeseen perehtynyt lääkäri erikoissairaanhoidossa. Potilaat, joilla epäillään erittäin

harvinaista tai anamneesin perusteella perinnöllistä immuunivajetta, tulisi lähettää yliopistosairaalan erikoisvastaanotolle.

Vakavia kombinoituja immuunipuutoksia (SCID-oireyhtymä, severe combined immunodeficiency) on vuodesta 2019 seulottu vastasyntyneiden kantapäiverinäytteestä Varsinais-Suomen sekä Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiireissä. Seulonnassa etsitään kvantitatiivisen PCR:n avulla rengasmaisia DNA-fragmentteja (T cell receptor excision circles, TREC), joita muodostuu kateenkorvassa T-solujen kypsymisen ja T-soluresepto-

TAULUKKO 2. Syytä epäillä poikkeavaa infektiolähtöä.

Suvussa todettu primaarinen immuunivaje
≥ Kolme sairaalahoitoa vaatinutta tai radiologisesti vahvistettua keuhkokuumetta
Yli neljä mikrobilääkehoitoa vaatinutta hengitystieinfektioita vuodessa (joita ei selitä sekundaarinen syy, kuten tupakointi)
Kaksi vaikeaa bakteeri-infektioita (meningiitti, sepsis, osteomyeliitti)
Epätavallinen infektion aiheuttaja tai paikka (esimerkiksi mikrobi, jonka aiheuttamia infektioita tavataan vain immuunipuutteilla potilailla)
Toistuva huono vaste mikrobilääkehoitoon
Infektioaiheutumusta yhdistyneenä krooniseen ripuliin tai soveltuviin autoimmuunisairauksiin

TAULUKKO 3. Diagnostiset tutkimukset immuunivaje-epäilyn yhteydessä. Suluissa Kuntaliiton koodit ja HUSLAB:n käyttämät lyhenteet kyseisistä laboratoriotutkimuksista.

Seulontatutkimukset perusterveydenhuollossa
Immunoglobuliinipitoisuudet (4828 P-IgG, 4827 P-IgA, 4829 P-IgM, 1673 S-IgE)
Täydellinen verenkuva (2475 B-PVK+TKD)
HIV-testaus (4814 S-HIVAgAb)
Lisätutkimukset erikoissairaanhoidossa
T-soluista riippumattomat rokotevasteet: pneumokokki-polysakkaridirokote (6296 S-SpnAbNV tai 6297S-SpnAbVT)
T-soluista riippuvat rokotevasteet jäykkäkouristus- ja kurkkumätärokotteille (2738 S-ClteAb, 1253 S-CodiAb)
Lymfosityytierittely (8302 B-LyDiff-T)
T- ja B-solualaluokkien määrät veressä (21388 B-Tdif-Fc*, 6258 B-smB-Fc)
IgD-pitoisuuden ja IgG:n alaluokkien määrittely (1670 S-IgD, 3192 S-IgG-Sc)
PHA-, ConA- ja PWM-stimulaatiotestit (4337 B-Ly-S)
Komplementin kokonaisaktiivisuuden ja eri tekijöiden tutkiminen (9035 S-C-DEF*, 2106 S-C3, 2107 S-C4)
Muut erikoistutkimukset
Neutrofiilien toimintaa mittaavat tutkimukset erikoislaboratorioissa, kuten DHR- ja NBT-testit kroonista granulomatoosia epäiltäessä, lymfosityytien CD3/CD28-vasta-aine- ja antigeenistimulaatiotestit, säätelijä-T-solujen suppressio-kyky <i>in vitro</i> , T-solujen CD40L-ilmentymisen ja B-solujen immunoglobuliinituotannon mittaus <i>in vitro</i>
Geenitutkimukset
Geenipaneelit, eksomisekvensointi, genomien sekvensointi

ConA = konkanavaliini A, DHR = dihydrorodamiini, NBT = nitrosinitetratsoli, PHA = fytohemagglutiiniini, PWM = kermesmarjamitogeeni (pokeweed mitogen)
*Ei kuntaliiton koodia, taulukossa HUSLAB:n koodi

rigeenien uudelleenjärjestäytymisen aikana (8). Pienentynyt TREC-määrä verenkierrossa viittaa T-solujen puutteeseen. Vaikka SCID-oireyhtymä on harvinainen, sen seulonta on välttämätöntä ja kustannustehokastakin ja nyt yleistymässä koko Suomen kattavaksi. Diagnostiikan ja parantavan allogeenisen kantasolusiirron viivästyminen johtaa usein potilaan menehtymiseen.

Suomessa on erityinen primaaristen immuunipuutosten kirjo

Immuunipuutoksia on tutkittu Suomessa jo kauan. Albert de la Chapelle kollegoineen ku-

vasi ensimmäisinä DiGeorgen oireyhtymää sairastavilta lapsilta kromosomi 22q11.2:n mikrodeleation (9). APECED-oireyhtymää (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy) aiheuttavat *AIRE*-mutaatiot löytyivät vuonna 1997 suomalaisten panostuksella (10,11).

Suomalaiset ovat pitkään olleet geneettisesti eristäytyneitä muusta maailmasta, joten suomalaisille tyypillisten immuunipuutossairauksien yhteisesiintyvyys on suuri ja kirjo poikkeava. Immuunivajeista muun muassa yleisen vaihtelevan immuunipuutoksen, *AICDA*-mutaatioiden (activation-induced cytidine deaminase), *APECED*-oireyhtymän ja rusto-hiushypoplasian esiintyvyys on suomalaisväestössä suurinta maailmassa (12–15). Tunnetuista 460 primaarisesta immuunivajeesta tietääksemme noin 90:ää on löydetty suomalaisväestöstä (5).

Suomalaistutkijat ovat viime vuosina olleet mukana löytämässä myös uusia immuunipuutosgeenejä ja täysin uudenlaisia ilmiäsuja tunnetuille primaarisille immuunipuutoksille. Tietämämme löydetty uudet taudit ja ilmiäsu neljän viime vuoden ajalta esitetään **TAULUKKO 4** (4,16–26). Uudet immuunivajeet ovat yhä enemmän vallitsevasti periytyviä sekä vaihtelevia penetranssiltaan, oireiden alkamisikänsä ja ilmiäsuultaan. Yhden aminohapon muutokset muuttavat proteiinin toimintaa eri mekanismein (**TIETOLAATIKKO**).

Keskitymme tässä katsauksessa viime vuosina julkaistuihin transkriptiotekijämutaatioiden aiheuttamiin immuunipuutoksiin, joiden tutkimiseen olemme osallistuneet. Näistä sairauksista yllättävän moni ilmaantuu aikuisiässä ja aiheuttaa autoinflammaatiota inflammasomijärjestelmää ja interferonivasteita muuntelemalla. Inflammasomit ovat solunsisäisiä proteiinikomplekseja, jotka aktivoituvat solun tunnistuksessa hätäsignaaleja, kuten taudinaiheuttajien rakenteita tai esimerkiksi kuolevista soluista vapautuvan uraatin muodostamia kiteitä.

NLRP3-inflammasomissa hätäsignaalin seurauksena aktivoituu kaspasi 1, joka tarvitaan interleukiini 1 β (IL-1 β)- ja IL-18-vasteiden syntyyn. Nonkanonisessa NLRP3-inflammasomissa kaspasi 1 aktivoituu kaspasiin 4 ja 5 välityksellä, mitä ei esiinny tyypillisessä

TAULUKKO 4. Vuosina 2015–2019 löydetty synnynnäiset immuunijärjestelmän poikkeavuudet, joiden löytämisessä on ollut mukana suomalaistutkija.

Viite	Geeni	Proteiini	Uusi löydös	Ilmiasu	Periytyminen
(16)	<i>STAT3</i>	STAT3	Aktivoivat mutaatiot, uusi ilmiasu	Monielinautoimmuteetti, lymfoproliferaatio, mykobakteeri-infektiot	AD
(19)	<i>DOCK2</i>	DOCK2	Uusi immuunipuutosgeeni	Kombinoitu immuunipuutos	AR
(20)	<i>BACH2</i>	BACH2	Uusi immuunipuutosgeeni	Vasta-ainepuutos, krooninen ripuli, toistuvat hengitystieinfektiot (BRIDA-oireyhtymä)	AD
(21)	<i>HYOU1</i>	HYOU1	Uusi immuunipuutosgeeni	Vaikea kombinoitu immuunipuutos, hypoglykemia, vaikeat bakteeri- ja herpesinfektiot	AR
(22)	<i>NFKB1</i>	NF-κB (p50/p105)	Uusia mutaatioita ja ilmiasuja	Riippuvainen mutaatiosta: autoimmuteetti, infektiokerkyys, autoinflammaatio	AD
(23)	<i>SAMD9L</i>	SAMD9L	Uusia mutaatioita, uusi ilmiasu	Myelodysplastinen oireyhtymä, sytopeniat, immuunipuutos, vaihtelevia neurologisia oireita, kuten silmävärve (nystagmus) ja tasapainohäiriöt	AD
(24)	<i>ADA2</i> (ent. <i>CECR1</i>)	ADA2	Uusi ilmiasu	Vaihtelevat sytopeniat, lymfoproliferaatio	AR
(25)	<i>NLRP3</i>	NLRP3	Uusi ilmiasu	Kohtausittainen periytyvä keratoendoteliitti (keratoendothelitis fugax hereditaria)	AD
(26)	<i>CEPBE</i>	C/EBPε	Uusi molekyyli-mekanismi ja ilmiasu	Autoinflammatorinen immuunipuutos-sairaus (CAIN-oireyhtymä)	AR
(17)	<i>IFNAR1</i>	IFNAR1	Uusi immuunipuutosgeeni	Hankalat disseminoituneet elävien heikennettyjen rokotteiden aiheuttamat infektiot	AR
(18)	<i>TOM1</i>	TOM1	Uusi immuunipuutosgeeni	Yhdistynyt immuunipuutos, johon liittyvät toistuvat hengitystieinfektiot ja autoimmuunioireisto	AD
(4)	<i>STING1</i> (ent. <i>TMEM173</i>) / <i>IFIH1 T956</i> -riskialleeli	STING/IFIH1	Uusi ilmiasu	Vaskulopatia ja alopecia, kilpirauhasen vajaatoiminta, valoyliherkkyys	AD

AD = autosomissa vallitsevasti periytyvä, AR = autosomissa peittyvästi periytyvä, BRIDA = BACH2-related immunodeficiency and autoimmunity, CAIN = C/EBPε-associated autoinflammation and immune impairment of neutrophils

NLRP3-inflammasomin aktivoitumisessa (27). Inflammasomien epätarkoituksenmukaista paikallista aktivoitumista tapahtuu myös monen yleisemmän tulehdussairauden, kuten kihdin tai silmänpohjan ikärappeuman yhteydessä (28).

NFKB1-mutaatiot aiheuttavat erilaisia ilmiasuja

NF-κB (nuclear factor κ light-chain enhancer of activated B cells) on DNA:n transkriptiota säätelevien transkriptiotekijöiden muodostama proteiinikompleksi, joka on solujen hengissä pysymisen ja tulehdusvasteen tärkeimpiä säätelijöitä. Se muokkaa luonnollisen ja hankinnaisen immunitetin, inflammasomien ja sytokiinin vasteita (29).

Hiljattain löysimme kolmesta suomalaisperheestä eri heterotsygoottisten *NFKB1*-geenimutaatioiden aiheuttamat, toisistaan poikkeavat immuunipuutos-sairaudet (22). *NFKB1* ilmentää NF-κB-perheeseen kuuluvaa p50/p105-transkriptiotekijää. Tämä tekijä valmistuu aluksi kokopitkänä p105-proteiinina, josta pilkkoutuu proteasomissa aktiivinen transkriptiotekijä p50. Se muodostaa joko homo- tai heterodimeerejä kahden muun NF-κB-perheen jäsenen (RelA ja c-Rel) kanssa (29). Kohdegeenin ja syntyvän kompleksin mukaan dimeerit joko aktivoivat tai hillitsevät kohdegeeniensä transkriptiota.

Eksomisekvenssoinnilla ja kytkentäanalyyseillä löytämämme p50/p105-mutaatiot H67R, R157X ja I553M vaikuttivat eri mekanismeilla *NFKB1*:n ja immuunijärjestelmän toimintaan

(**KUVA 2 A**). Näistä heterotsygoottinen p105/p50^{IS53M}-pistemutaatio muistutti aiemmin kuvattuja, sittemmin yleisimmäksi yleisen vaihtelevan immuunipuutoksen monogeeniseksi syyksi paljastuneita *NFKB1*-mutaatioita (30).

Myös p105/p50^{H67R}-pistemutaatio oli transkriptiotekijäaktiivisuudeltaan heikentynyt, sillä sen tuumorinekroositekijä (TNF) -aktiivisuuden aiheuttama siirtyminen vaikutuskohteeseensa solun tumaan oli estynyt. Mutaation kantajilla todettiin vasta-ainepuutoksia, he kärsivät toistuvista hengitystieinfektioista, haavaumista suun, ruoansulatuskanavan ja sukupuolielinten limakalvoilla sekä monoartriiteista. Kahdella heistä oli kliinisesti ja verisuonibiopsiassa Behçetin tautia muistuttavat löydökset.

Vain vuotta aiemmin NF-κB-signaalireittiä säätelevän *TNFAIP3*-geenin mutaatioissa oli kuvattu vastaavaa oireistoa (31). Yhdessä nämä viittaavat NF-κB-signaalireitin säätelyhäiriöiden merkitykseen immunopatogeneesiltään yli sadan vuoden ajan mysteerinä säilyneessä Behçetin taudissa. Tämä ohjaa jatkossa läkehoidon kehitystä. Kaikki suvuitaista Behçetin tautia sairastavat tulisikin geeniseuloa.

TIETOLAATIKKO. Termistöä.

Puuttuvan toiminnan mutaatiot (loss of function, LOF) aiheuttavat normaalin toiminnan heikentymistä.

- Haploinsuffiensi = normaalisti toimivan proteiinin (50 %) tuotanto ei ylläpidä riittävää toimintaa (muun muassa *NFKB1* p.H67R ja *BACH2* p.L24P)
- Dominantti negatiivinen mutaatio = muuntunut proteiini häiritsee normaalistakin alleelistä tuotettua proteiinia. Tavataan erityisesti aktiivisessa muodossa dimeerisillä proteiineilla, jolloin dimeeriaktiivisuus voi vähentyä 75 % (muun muassa *NFKB1* p.R157X).

Lisääntyneen toiminnan mutaatiot (gain of function, GOF) johtavat proteiinin normaalia aktiivisempaan toimintaan.

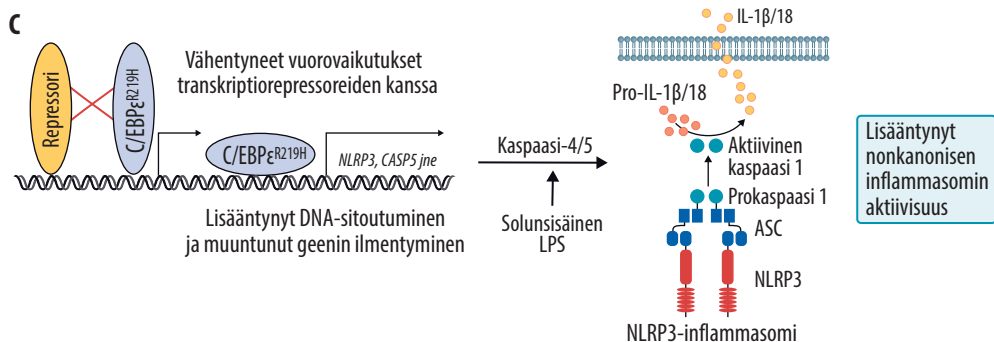
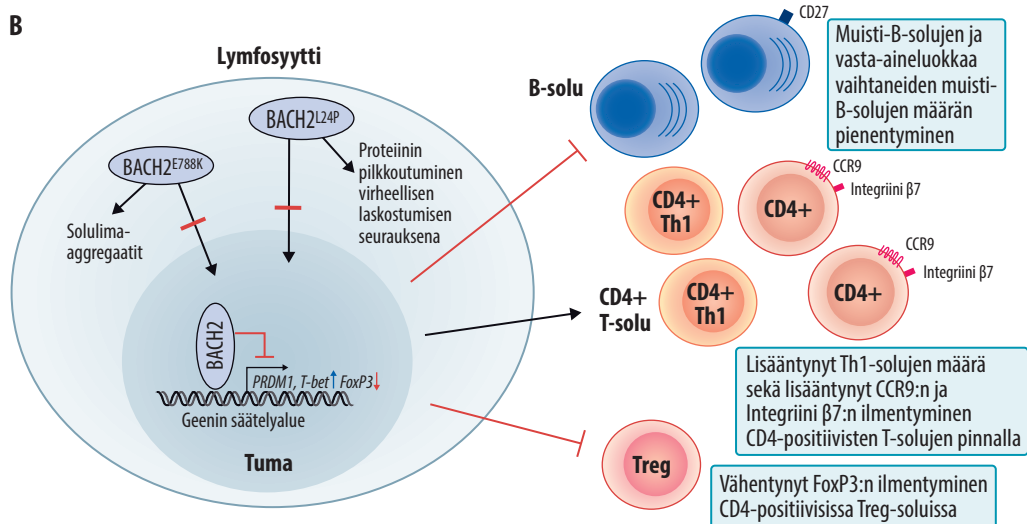
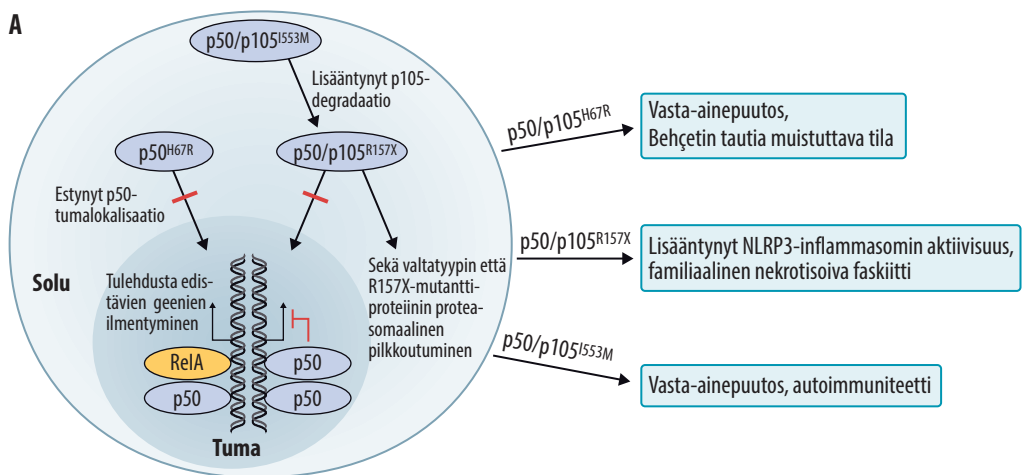
- Mutaatio lisää proteiinin toimintaa suoraan, esimerkiksi kun normaali reseptori-ligandikompleksin hajoaminen estyy.
- Neomorfinen mutaatio = mutatoitunut proteiini ottaa täysin uusia, epäfysiologisia tehtäviä (muun muassa *CEBPE* p.R219H)

Kolmannesta perheestä löysimme ennenaikaisen lopetuskodonin aiheuttavan *NFKB1*-pistemutaation arginiinissa 157 (R157X). Vaikka *NFKB1*:ä on pidetty soluille välttämättömänä, p105/p50^{R157X}:n proteasomipilkkoutuminen oli voimakkaasti kiihtynyttä ja johti lähes täydelliseen p105/p50-puutukseen. Mutaation jo eläkeikäiset kantajaveljekset saivat normaalien elektiiivisten leikkauksien komplikaatioina toistuvasti tehohoitoa ja kirurgisia revisioita vaativia henkeä uhkaavia nekrotisoivia faskiitteja. Heillä oli ollut aiempiakin kudostuhosta alkaneita pitkittyneitä tulehdusepisodeja. Muuten he olivat terveitä, heillä ei ollut vasta-ainepuutoksia tai normaalista poikkeavaa määrää infektioita. In vitro -stimulaatioissa makrofagien NLRP3-inflammasomin aktiivisuus ja IL-1β:n tuotanto olivat selvästi lisääntyneet, mikä selitti kudოსvaurion laukaisemaa liiallista tulehdusvastetta.

Jakavatko steriili familiaalinen autoinflam-matorinen nekrotisoiva faskiitti (FANF) ja tavallisempi bakteeriaalinen nekrotisoiva faskiitti osittain saman immunopatogeneesin? Molemmat ovat välittömästi henkeä uhkaavia ja johtavat laajaan kudostuhoon. Ainakin FANF:n looginen, jatkotutkimuksia vaativa mahdollinen täsmähoito olisi IL-1β:n estäminen IL-1-reseptoriantagonisti anakinralla. Tehoheitolääkäreiden ja kirurgien olisikin jatkossa hyvä tunnistaa FANF:n taudinkuva. Sen taustalla lienee useampikin geeni kuvaamiemme *NFKB1*- ja *STING1*-mutaatioiden lisäksi (**TAULUKKO 4**) (4,22).

BACH2-transkriptiotekijän pistemutaatiot aiheuttavat säätelijä-T-solupuutoksen ja vasta-aineluokan vaihdon häiriytymisen

Kuvasimme hiljattain uuden, vallitsevasti periytyvän *BACH2* (broad complex-tramtrack-bric a brac and Cap'n'collar homology 2) -mutaatioiden aiheuttaman oireyhtymän, johon liittyvät vasta-ainepuutos, krooninen suolistotulehdus, keuhkomuutoksiin johtavat toistuvat hengitystieinfektiot sekä krooninen lymfadenopatia (20). Potilaamme päätyivät eksomisekvensoi-tiin toistuvien infektioiden, todettujen keuhkomuutosten, pienten immunoglobuliinipitoi-



KUVA 2. Katsauksessa esiteltujen immuunipuutosten molekyyli-tason mekanismeja. **A.** *NFKB1*-mutaatioiden mekanismit ja niiden aiheuttamat oireyhtymät pelkistetysti. **B.** *BACH2*-transkriptiotekijämutaatiot vaikeuttavat vasta-aineluokan vaihtoa ja T-soluhomeostaasia. **C.** *C/EBPε*^{R219H}-mutaatio häiritsee proteiinin vuorovaikutuksia transkriptiorepressoreiden kanssa ja vaikuttaa *C/EBPε*:n DNA-sitoutumiseen lisäten useiden kohdegeenien, kuten *NLRP3*:n ja *kaspaasi 5*:n (*CASP5*), transkriptiota. Kaspaasit 4 ja 5 sekä solusisäinen lipopolysakkaridi (LPS) välittävät nonkanonisen NLRP3-inflamasomin aktivaatiota, jolloin vapautuu IL-1β- ja IL-18-tulehdusvälittäjäaineita. ASC = apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase-recruitment domain, NLRP3 = NLR family pyrin domain containing 3

Ydinasiat

- ▶ Primaariset immuunivajeet johtuvat synnynnäisistä häiriöistä puolustusjärjestelmän toiminnassa, sekundaariset ovat yleisempiä.
- ▶ Tunnettujen primaaristen immuunivajeiden määrä on 20 viime vuoden aikana suurentunut noin 90:stä 460:een.
- ▶ Etenkin tunnettujen vallitsevasti periytyvien ja reumaattisia oireita aiheuttavien immuunivajeiden määrä on lisääntynyt.
- ▶ Saman geenin eri mutaatiot voivat toisistaan poikkeavin mekanismein aiheuttaa täysin erilaisia taudinkuvia, jopa antaa geenille normaalisti kuulumattomia tehtäviä.
- ▶ Uusiin immuunivajeisiin kuuluvat esimerkiksi immuunijärjestelmän väärin säätelyä aiheuttavat transkriptiotekijöiden *NFKB1*-, *BACH2*- ja *CEBPE*-geenimutaatiot.

suuksien ja epäillyn primaarisen immuunivajeen vuoksi.

BACH2 toimii lymfosyyteissä kohdegeeniensä transkriptiota negatiivisesti säätelevänä transkriptiotekijänä. Yhtenä sen tehtävistä lieonekin hillitää immuunijärjestelmän aktiivisuutta (32). *BACH2*-geenin polymorfismit liittyvät useisiin autoimmuuni- ja immuunivälitteisiin sairauksiin, kuten keliakiaan, Crohnin tautiin, astmaan ja tyypin 1 diabetekseen (32).

Englantilaiselta ja kahdelta yhdysvaltalaiselta potilaalta löydetty *BACH2*-mutaatiot p.L24P ja p.E788K johtivat proteiinin toiminnan heikkenemiseen. Tekemällä proteiinista epästabiliin *BACH2*^{L24P} vähensi *BACH2*-proteiinin kokonaismäärää soluissa. *BACH2*^{E788K} vähensi *BACH2*:n kokonaismäärää ja aiheutti sen poikkeavaa aggregoitumista solulimassa. Näiden seurauksena *BACH2*:n määrä vaikutuskohteessaan tumassa oli vähentynyt.

BACH2:n tiedetään säätelevän negatiivisesti auttaja-T-solujen (Th1, Th2, Th17 ja follikulaariset auttaja-T-solut) erilaistumisen kannalta tärkeiden geenien ilmentymistä, ja sitä tarvi-

taan säätelijä-T-solujen (Treg) erilaistumisessa (32,33). Potilaiden Treg-solut ilmensivätkin verokkien soluja vähemmän FoxP3-transkriptiotekijää. Tämä vähentää Treg-solujen kykyä hillitä efektori-T-solujen toimintaa ja selittää potilaiden autoimmuunioireistoa (34).

Potilaiden verenkierrassa oli suurentuneita määriä CCR9-kemokiinireseptoria ja β7-integriiniä ilmentäviä CD4-positiivisia T-soluja (KUVA 2 B). Muutokset lisäävät tulehdussolujen siirtymistä suolistoon. B-soluissa *BACH2* osallistuu vasta-aineiden luokanvaihtoon hillitsemällä plasmasoluerilaistumista säätelevän *PRDM1*-geenin ilmentymistä (32,35). Potilaiden B-soluissa todettiin normaalia voimakkaampi *PRDM1*:n ilmentyminen ja pienentynyt vasta-aineluokkaa vaihtaneiden B-solujen määrä (KUVA 2 B). Toimivan *BACH2*-proteiinin vähäisyys potilaiden B-soluissa selittäneeikin heidän vasta-aineluokanvaihto-ongelmiaan ja aiheutunutta infektioherkkyyttä.

C/EBPε-R219H-aminohappomuutos muuttaa tulehdusvastetta välittävien geenien ilmentymistä

CEBPE-geenin ilmentämä C/EBPε-proteiini (CCAAT enhancer-binding protein) toimii myelooisten solujen myöhäistä erilaistumista ja toimintaa säätelevänä transkriptiotekijänä. Sen täydellinen puutos aiheuttaa neutrofiilien toimintavajeen ja alttiuden bakteeri-infektioille (36,37).

Löysimme *CEBPE*-geenin muutosten aiheuttavan myös autosomissa peittyvästi periytyvän autoinflammatorisen CAIN-immuunivajeen (C/EBPε-associated autoinflammation and immune impairment of neutrophils) (26). Jo vuonna 1974 suomalaisperheestä kuvatussa sairaudessa löydettiin eksomisekvenssoinnilla homotsygoottinen pistemutaatio *CEBPE*-geenissä, joka muuttaa C/EBPε:ssa arginiinin 219 histidiiniksi (38).

Potilaat olivat vuosikymmeniä kuukauden välein sairastaneet toistuvia 4–5 vuorokauden mittaisia kuume- ja vatsakipuepisodeja, joiden yhteydessä esiintyi kivuliaita limakalvohaavaumia. Varhaislapsuudessaan he kärsivät kielipaiseista ja myöhemmin steriileistä imu-

suonitulehduksista sekä märkäisistä kynsivalitulehduksista. Neutrofiilien tumien liuskoittuminen oli vähentynyt mutta spesifisten granuloiden muodostuminen normaalimpaa kuin täydellisen C/EBPε-puutoksen yhteydessä.

Taudin syntymekanismin löytäminen vaati samanaikaista genomilaaajuista proteiinivuorovaikutusanalyysiä, eksomi-, RNA- ja kromatiini-immunopresipitaatiosekvensointia. Näin laajaa rinnakkaista genomilaaajuista analyysiä käytettiin ensimmäisen kerran yhden geenin sairauden selvittämisessä. Genomilaaajuisesti C/EBPε:n vuorovaikutukset geenien transkriptiota hillitseviin repressoreihin olivat vähentyneet ja DNA-sitoutuminen lisääntynyt, mikä muutti yli 460 geenin transkriptiota.

Näistä geneeistä noin 80:een terveiden verrokkihenkilöiden valtatyyppin C/EBPε ei sitoutunut. Näiden C/EBPε^{R219H}-variantin neomorfisten tehtävien seurauksena inflammasomiaktivaatiota välittävien tekijöiden (muun muassa NLRP3, CASP5) ilmentymä potilaiden neutrofileissa ja makrofageissa lisääntyi ja aiheutti IL-1β:n ja IL-18:n ylituotantoa (**KUVA 2 C, TIETOLAATIKKO**). IL-1β:n pyrogeeniset ominaisuudet ja IL-18:n tulehdusta edistävät vaikutukset selittänevät potilaiden kuumeilua sekä muuta autoinflammatorista oireistoa. Täsmähoito anakinralilla saattaisi olla tässäkin yhteydessä tehokasta.

Sairaus on ensimmäinen neomorfisen mutaation aiheuttama immuunisairaus. Keskenään vastakkaisia muutoksia eri geenien transkriptioon esiintyy yleisemminkin transkriptiotekijämutaatioiden aiheuttamissa sairauksissa (39,40). Oireettomien heterotsygoottisten C/EBPε^{R219H}-kantajien geeniluenta oli myös huomattavan poikkeavaa, mutta lievemmin kuin

mutaation osalta homotsygoottisilla potilaiden. Ihmisen RNA-transkription säätelyhäiriöiden kompensatiokyky vaikuttaakin häkellyttävän hyvältä, vaikka mekanismeja ei toistaiseksi tunneta.

Lopuksi

Harvinaissairauksien, kuten immuunivajeiden, tutkimus auttaa meitä korvaamattomalla tavalla ymmärtämään ihmisen normaalia fysiologista toimintaa ja geenisäätelyä. Immuunivajetutkimuksen ominaisuuksiin kuuluvat sairastuneen kudoksen eli veren poikkeuksellisen hyvä saavuus sekä ihmisen ja koe-eläinten immuunijärjestelmien suuret erot – ”mice are not men”. **TAULUKOSSA 4** listattujen uusien sairauksien jatkotutkimuksilla voitaneen saada yleisemminkin hyötyä muun muassa verisuonitulehdusten, nekrotisoivien faskiittien sekä autoimmuuni- ja autoinflammatoosairauksien täsmähoitoihin.

Esimerkiksi reumatologien, hematologien, kirurgien sekä ihotauti-, silmä- ja tehohoitolääkäreiden hoitoon päätyneiden, vasta aikuisiässäkin ilmaantuneiden harvinaistulehdussairauksien ryvästymien tai poikkeavien taudinkuvien yhteydessä saatetaan siis tarvita geenitutkimuksia ja immuunipuutoslääkäreiden konsultaatioita (**KUVA 1**). **TAULUKON 4** sairauksista ainakin adenosiinideaminaasi 2:n (ADA2) puutokset ja kohtausittainen periytyvä keratoendoteliitti (keratoendothelitis fugax hereditaria) vaikuttavat rikastuneen Suomeen (24,25). Tällaisia sairauksia ja mutaatioita ei juuri tutkittane muualla, vaan siihen vaaditaan paikallista tutkimusosaamista ja paikallisia resursseja. ■

JUHA GRÖNHOLM, LT, lastentauteihin erikoistuva lääkäri, Suomen Akatemian kliininen tutkija

HUS, lasten ja nuorten sairaudet
Helsingin yliopisto, translationaalisen immunologian tutkimusohjelma

MIKKO SEPPÄNEN, dosentti, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri, osastonylilääkäri

HUS, lasten ja nuorten sairaudet, harvinaissairauksien yksikkö
Helsingin yliopisto, translationaalisen immunologian tutkimusohjelma

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

SIDONNAISUUDET

Juha Grönholm: Apuraha (Suomen Akatemia, Emil Aaltonen säätiö, Lastentautien tutkimussäätiö, Lastentautien tutkimuskeskus, Lääketieteen säätiö)

Mikko Seppänen: Apuraha (Valtion tutkimusrahoitus, Lastentautien tutkimussäätiö, Lastentautien tutkimuskeskus), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (European Society for Immunodeficiencies, Clinical Immunology Society), luottamustoimet (European Society for Immunodeficiencies (ESID) (hallituksen jäsen, rekisterin ohjausryhmän puheenjohtaja), International Union of Immunological Societies Inborn Errors of Immunity Expert Committee (jäsen), ClinGen immunology Clinical Domain Working Group Executive Committee (jäsen)), hankkeet (CleverHealth Network, eCare4Me-projekti, tekoälyn käyttö harvinaissairauksien varhaisessa tunnistuksessa (Business Finland, HUS ja Tieto Oy) (päättökä), HUS:n tietosuojatyöryhmä (jäsen), HUS:n toisilokityöryhmä (jäsen))

KIRJALLISUUTTA

1. Kainulainen L, Seppänen M. Primaariset immuunivajavuustilat. Kirjassa: Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, ym toim. Immunologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 250–64.
2. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14:1–12.
3. Pikkarainen S, Seppänen M. Immuunivajavuudet maksa- ja suolistosairauksissa. Kirjassa: Färkkilä M, Heikkinen M, Isoniemi H, ym., toim. Gastroenterologia ja hepatologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2018, s. 384–9.
4. Keskitalo S, Haapaniemi E, Einarsdottir E, ym. Novel TMEEM173 mutation and the role of disease modifying alleles. *Front Immunol* 2019;10:2770.
5. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfha A, ym. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020;40:66–81.
6. Ryhänen S, Huttunen P, Heiskanen K, ym. Lasten vaikean synnynnäisen immuunivajeen hoito kantasolusiirron avulla. *Suom Lääkäril* 2017;72:1776–81.
7. Hautala T, Seppänen M. Aikuisen infektiöalttiut. Kirjassa: Lääkärin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2018.
8. Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev* 2019; 287:241–52.
9. de la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, ym. A deletion in chromosome 22 can cause digeorge syndrome. *Hum Genet* 1981;57:253–6.
10. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, ym. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 1997;17:393–8.
11. Stenbit AE, Tsa T, Lr ING, ym. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet* 1997;17:399–403.
12. Selenius JS, Martelius T, Pikkarainen S, ym. Unexpectedly high prevalence of common variable immunodeficiency in Finland. *Front Immunol* 2017;8:1–10.
13. Trotta L, Hautala T, Hämäläinen S, ym. Enrichment of rare variants in population isolates: single AICDA mutation responsible for hyper-IgM syndrome type 2 in Finland. *Eur J Hum Genet* 2016;24:1473–8.
14. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2843–50.
15. Mäkitie O. Cartilage-hair hypoplasia in Finland: epidemiological and genetic aspects of 107 patients. *J Med Genet* 1992;29:652–5.
16. Haapaniemi EM, Kaustio M, Rajala HLM, ym. Autoimmunity, hypogammaglobulinemia, lymphoproliferation, and mycobacterial disease in patients with activating mutations in STAT3. *Blood* 2015;125:639–49.
17. Hernandez N, Buccioli G, Moens L, ym. Inherited IFNAR1 deficiency in otherwise healthy patients with adverse reaction to measles and yellow fever live vaccines. *J Exp Med* 2019;216:2057–70.
18. Keskitalo S, Haapaniemi EM, Glumoff V, ym. Dominant TOM1 mutation associated with combined immunodeficiency and autoimmune disease. *npj Genomic Med* 2019;4:1–7.
19. Dobbs K, Domínguez Conde C, Zhang S-Y, ym. Inherited DOCK2 deficiency in patients with early-onset invasive infections. *N Engl J Med* 2015;372:2409–22.
20. Afzali B, Grönholm J, Vandrovцова J, ym. BACH2 immunodeficiency illustrates an association between super-enhancers and haploinsufficiency. *Nat Immunol* 2017;8:813–23.
21. Haapaniemi EM, Fogarty CL, Keskitalo S, ym. Combined immunodeficiency and hypoglycemia associated with mutations in hypoxia upregulated 1. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1391–93.
22. Kaustio M, Haapaniemi E, Göös H, ym. Damaging heterozygous mutations in NFKB1 lead to diverse immunologic phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140:782–96.
23. Tesi B, Davidsson J, Voss M, ym. Gain-of-function SAMD9L mutations cause a syndrome of cytopenia, immunodeficiency, MDS, and neurological symptoms. *Blood* 2017;129:2266–79.
24. Trotta L, Martelius T, Siitonen T, ym. ADA2 deficiency: clonal lymphoproliferation in a subset of patients. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1534–7.
25. Turunen JA, Wedenoja J, Repo P, ym. Kera-toendotheliitis fugax hereditaria: a novel cryopyrin-associated periodic syndrome caused by a mutation in the nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat family, pyrin domain-containing 3 (NLRP3) gene. *Am J Ophthalmol* 2018;188:41–50.
26. Göös H, Fogarty CL, Sahu B, ym. Gain-of-function CEBPE mutation causes noncanonical autoinflammatory inflammasomopathy. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:1364–76.
27. Yi YS. Functional crosstalk between non-canonical caspase-11 and canonical NLRP3 inflammasomes during infection-mediated inflammation. *Immunology* 2020;159:142–55.
28. Kerur N, Fukuda S, Banerjee D, ym. CGAS drives noncanonical-inflammasome activation in age-related macular degeneration. *Nat Med* 2018;24:50–61.
29. Zhang Q, Lenardo MJ, Baltimore D. 30 years of NF-κB: a blossoming of relevance to human pathobiology. *Cell* 2017; 168:37–57.
30. Fliegau M, Bryant V, Frede N, ym. Haploinsufficiency of the NF-κB1 subunit p50 in common variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet* 2015;97:389–403.
31. Zhou Q, Wang H, Schwartz DM, ym. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet* 2015;48:67–73.
32. Igarashi K, Kurosaki T, Roychoudhuri R. BACH transcription factors in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2017;17:437–50.
33. Geng J, Wei H, Shi B, ym. Bach2 negatively regulates T follicular helper cell differentiation and is critical for CD4 + T cell memory. *J Immunol* 2019;202:2991–8.
34. Chauhan SK, Saban DR, Lee HK, ym. Levels of Foxp3 in regulatory T cells reflect their functional status in transplantation. *J Immunol* 2009;182:148–53.
35. Muto A, Ochiai K, Kimura Y, ym. Bach2 represses plasma cell gene regulatory network in B cells to promote antibody class switch. *EMBO J* 2010;29:1–14.
36. Gombart AF, Shiohara M, Kwok SH, ym. Neutrophil-specific granule deficiency: homozygous recessive inheritance of a frameshift mutation in the gene encoding transcription factor CCAAT/enhancer binding protein-ε. *Blood* 2001;97:2561–7.
37. Lekstrom-Himes J, Xanthopoulos KG. CCAAT/enhancer binding protein ε is critical for effective neutrophil-mediated response to inflammatory challenge. *Blood* 1999;93:3096–105.
38. Kontinen A, Murros J. Recurrent attacks of abdominal pain and fever with familial segmentation arrest of granulocytes. *Blood* 1974;43:871–4.
39. Ilsley MD, Huang S, Magor GW, ym. Corrupted DNA-binding specificity and ectopic transcription underpin dominant neomorphic mutations in KLF/SP transcription factors. *BMC Genomics* 2019;20:1–12.
40. Kulczynska K, Bieker JJ, Siatecka M. A Krüppel-like factor 1 (KLF1) mutation associated with severe congenital dyserythropoietic anemia alters its DNA-binding specificity. *Mol Cell Biol* 2019;40:e00444-19.