

Inmunodeficiencias secundarias relacionadas con la presencia de autoanticuerpos anticitocinas

Paulina Cortes-Acevedo,¹ Susana E. Mendoza-Elvira,² Rainer Döffinger³ y Gabriela Barcenas-Morales^{1*}

¹Laboratorio 2 Inmunología, Facultad de Estudios Superiores-Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Estado de México, México;

²Laboratorio 3 Virología, Facultad de Estudios Superiores-Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Estado de México, México;

³Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, Reino Unido

Resumen

Los autoanticuerpos anticitocinas (ACAA) han sido reportados como causa importante de inmunodeficiencias secundarias. Altos títulos de autoanticuerpos neutralizantes pueden causar susceptibilidad a diferentes enfermedades infecciosas potencialmente mortales. Por ejemplo, se ha informado que autoanticuerpos neutralizantes contra IFN γ se correlacionan con susceptibilidad a infecciones micobacterianas y patógenos fúngicos intracelulares. Autoanticuerpos contra IL-6 se detectaron en pacientes con abscesos subcutáneos y celulitis estafilocócica recurrente; asimismo, pacientes con criptococosis, nocardiosis y proteinosis alveolar pulmonar fueron positivos a autoanticuerpos contra GM-CSF. También se ha establecido una relación entre los autoanticuerpos contra IL-17 e IL-22 y las infecciones crónicas por *Candida* en mucosas, que se han identificado en pacientes con poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 o timoma. Recientemente se han reportado autoanticuerpos contra interferón tipo I durante el inicio de COVID-19 aguda. Estos ACAA se asemejan a defectos genéticos en citocinas o en sus rutas de señalización. Por ello, pueden considerarse fenocopias de inmunodeficiencias primarias. De esta forma, la detección de ACAA podría ser importante en el diagnóstico, particularmente en pacientes con enfermedades de aparición tardía, para decidir los tratamientos apropiados. Esta revisión presenta una descripción general de la comprensión actual de las inmunodeficiencias secundarias asociadas a ACAA.

PALABRAS CLAVE: Anticuerpos anticitocinas. Anti-GM-CSF. Anti-IFN γ . Anti-IL-6. Inmunodeficiencia secundaria.

Secondary immunodeficiencies related to the presence of anti-cytokine autoantibodies

Abstract

Anti-cytokine autoantibodies (ACAA) have been reported to be an important cause of secondary immunodeficiencies. High titers of neutralizing autoantibodies may cause susceptibility to different life-threatening infectious diseases. For example, neutralizing autoantibodies against IFN γ have been reported to be correlated with susceptibility to mycobacterial infections and intracellular fungal pathogens. Autoantibodies against IL-6 were detected in patients with subcutaneous abscesses and recurrent staphylococcal cellulitis; on the other hand, patients with cryptococcosis, nocardiosis, and pulmonary alveolar proteinosis were positive for autoantibodies to GM-CSF. A relationship has also been established between autoantibodies against IL-17 and IL-22 and chronic mucosal *Candida* infections, which have been identified in patients with APECED or thymoma. Autoantibodies against type-I IFN have been recently reported during the onset of acute COVID-19. These ACAAs resemble genetic defects in cytokines or their signaling pathways. Therefore, they may be considered to be primary immunodeficiencies

*Correspondencia:

Gabriela Barcenas-Morales

E-mail: gbarcenas2019@gmail.com

Fecha de recepción: 05-10-2022

Fecha de aceptación: 30-11-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000338

Gac Med Mex. 2023;159:157-163

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

phenocopies. Consequently, the detection of ACAA could be important in the diagnosis of patients, particularly in the case of late-onset diseases, in order to decide appropriate treatments. This review presents an overview of current understanding of ACAA-associated secondary immunodeficiencies.

KEYWORDS: Anti-cytokine antibodies. Anti-GM-CSF. Anti-IFN γ . Anti-IL-6. Secondary immunodeficiency.

Antecedentes

Las inmunodeficiencias son un grupo de enfermedades causadas por la alteración o ausencia de uno o más componentes específicos o inespecíficos que participan en la respuesta inmune innata y adaptativa. Pueden clasificarse en primarias o congénitas, las cuales tienen su origen en un defecto genético intrínseco, y en secundarias o adquiridas, que aparecen como consecuencia de una gran variedad de condiciones patológicas.¹

Las citocinas son proteínas solubles de bajo peso molecular (de 6 a 70 kDa), producidas por casi todas las células. Estos mediadores químicos forman la red de comunicación intercelular de todos los sistemas celulares del cuerpo, incluyendo el sistema inmune; son responsables de la regulación dinámica de la maduración, el crecimiento, la capacidad mediadora y moduladora de la respuesta de las células inmunitarias a agentes infecciosos y estímulos inflamatorios. Asimismo, las citocinas regulan la homeostasis de las células, donde los circuitos de señalización de citocinas incluyen múltiples puntos de control regulatorios, que a menudo implican la inhibición de la retroalimentación, proceso que permite que los tejidos vuelvan a un estado de inmunotolerancia no inflamatorio relativamente inactivo. En forma general, las citocinas se pueden agrupar en proinflamatorias y antiinflamatorias, si promueven o inhiben la inflamación, respectivamente. Investigaciones recientes indican que la liberación simultánea de ambos grupos de citocinas es obligatoria en cualquier respuesta inmunitaria.²⁻⁶

En años recientes, la presencia de autoanticuerpos contra citocinas (ACAA, *anticytokine autoantibodies*) ha sido cada vez más reconocida como una inmunodeficiencia secundaria, ya que al neutralizar la función de su citocina blanco dichos anticuerpos pueden predisponer a diversas infecciones y manifestaciones inmunológicas; los ACAA también pueden ser considerados como “fenocopias autoinmunes de inmunodeficiencias primarias”. No obstante, niveles bajos de estos anticuerpos están presentes en algunos individuos sanos y pueden contribuir a mantener la homeostasis de la respuesta inmune.⁷⁻⁹

La inmunodeficiencia adquirida debida a ciertos ACAA puede predisponer a diversas infecciones y manifestaciones inmunológicas, por lo que se consideran fenocopias autoinmunes de inmunodeficiencias primarias en las que se presentan variantes patogénicas en genes que codifican ciertas citocinas, sus receptores o moléculas que median la transducción de señales de citocinas,⁵⁵ como interferón gamma (IFN γ) —alteraciones genéticas en las cascadas de señalización de IFN γ /IL-12—, interleucina (IL)-6 (mutaciones en gp130, IL-6R y el factor de transcripción STAT3), IL-17 (afectación en IL-17F, IL-17RA, IL17RF, el adaptador intracelular ACT1, la vía de señalización de IL12/IL23 y en los factores de transcripción CARD9, STAT3, STAT1 y ROR γ T) y el factor estimulador de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF), con mutaciones en el receptor A de este.¹⁰⁻¹⁸

Hasta la fecha, autoanticuerpos contra IFN γ , GM-CSF, IL-6, IL-10, IL-12, un grupo de citocinas producidas por células Th-17 (IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-23), así como contra IFN tipo I, han sido asociados a susceptibilidad a infecciones, por lo que esta revisión busca ofrecer un panorama sobre la comprensión actual de las inmunodeficiencias secundarias asociadas a la presencia de ACAA.

Autoanticuerpos anti-IFN γ

IFN γ es una citocina pleiotrópica relacionada con mecanismos antiproliferativos, proapoptóticos y antitumorales; también es clave en la defensa contra agentes infecciosos intracelulares y es producida principalmente por células Th1 y células *natural killer*. El IFN γ actúa principalmente sobre macrófagos (induce la destrucción intracelular de patógenos fagocitados) y tiene efecto sobre las funciones de diferentes tipos celulares (linfocitos Th1, Th2, Th17, células B, entre otros).¹⁹

Anticuerpos neutralizantes contra IFN γ relacionados con una predisposición a infecciones micobacterianas fueron reportados por primera vez en 2004. Las características clínicas de los pacientes con esos autoanticuerpos son análogas a las de pacientes con alteraciones genéticas en las cascadas de señalización de IFN γ /IL-12, lo que indica que autoanticuerpos anti-IFN γ inducen un

estado de inmunodeficiencia adquirida y predisponen al huésped a infecciones por microorganismos intracelulares como las micobacterias.^{8,20,21} Desde entonces, más de 600 casos han sido reportados, principalmente en pacientes originarios del sureste de Asia (Tailandia, Taiwán, Japón, Filipinas, Vietnam y el sureste de China), lo que sugiere que factores genéticos pudieran estar involucrados.²²

Autoanticuerpos anti-IL-12

La IL-12 es una citocina proinflamatoria heterodimérica conformada por dos subunidades, IL-12p40 e IL-12p35, es producida por macrófagos y células dendríticas e induce la producción de IFN γ , por lo que participa en la protección contra patógenos intracelulares. La IL-12 mejora la generación y la actividad citotóxica de los linfocitos T citotóxicos, células *natural killer* y *natural killer* activadas por linfocinas, donde todas estas células secretan IFN γ .^{23,24}

Debido a que IL-12 participa en la respuesta inmune contra patógenos intracelulares, la presencia de autoanticuerpos contra la subunidad IL-12p40 en pacientes se ha asociado a desarrollo de infecciones por organismos oportunistas como nocardiosis, coccidioidomicosis, toxoplasmosis y leishmaniasis; recientemente se reportó un paciente con infecciones por *Burkholderia gladioli*. Asimismo, altos títulos de autoanticuerpos contra IL-12 se han reportado en pacientes con miastenia gravis y timoma.²⁵⁻²⁷

Autoanticuerpos contra GM-CSF

El GM-CSF es un factor de crecimiento hematopoyético, puede ser producido por células mieloides, células dendríticas, linfocitos T, linfocitos B y células no hematopoyéticas (tales como células endoteliales, condrocitos y células epiteliales alveolares tipo II). En el pulmón, el GM-CSF es importante para la diferenciación y función de los macrófagos alveolares; recientemente se ha propuesto que GM-CSF es necesario para la eliminación del colesterol en estos macrófagos. La reducción de esta función del GM-CSF constituye la principal causa de la acumulación del colesterol, lo que favorece el desarrollo de la proteinosis alveolar pulmonar (PAP), caracterizada por la acumulación progresiva de surfactante en los alvéolos pulmonares, lo que resulta en insuficiencia respiratoria hipoxémica y un mayor riesgo de infecciones secundarias o fibrosis pulmonar.¹⁸⁻²⁸

Asimismo, los autoanticuerpos contra GM-CSF son el análogo autoinmune de la deficiencia primaria de GM-CSF que causa PAP, lo que altera la función del GM-CSF sobre los macrófagos alveolares y afecta el metabolismo de los lípidos y las proteínas del surfactante mediado por estas células, lo que deriva en acumulación del surfactante y, por lo tanto, en insuficiencia respiratoria.²⁹

Desde hace tiempo se reconoce que los pacientes con PAP corren el riesgo de infecciones por una gran variedad de organismos intracelulares, como *Nocardia* e *Histoplasma*, que pueden ser secundarias a la disfunción pulmonar subyacente. Asimismo, se han reportado pacientes con PAP autoinmune con infecciones pulmonares recurrentes (principalmente aspergilosis, micobacterias atípicas y *Mycobacterium tuberculosis*), así como con sobreinfección con influenza H1N1, que puede exacerbar la PAP.^{18,30}

Autoanticuerpos anti-IL-17

La familia de IL-17 comprende seis citocinas diferentes (IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E e IL-17F), producidas principalmente por células Th17. Las IL-17 tienen un papel importante en la defensa de las mucosas, particularmente contra *Candida*, al inducir la producción de citocinas proinflamatorias, péptidos antimicrobianos y quimiocinas, con lo cual ocasionan el reclutamiento de células inmunitarias al sitio de infección y la eliminación del patógeno.^{31,32}

En pacientes con poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 (APECED, *autoimmune poly-endocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy*), causada por mutaciones en el regulador autoinmune, y también en pacientes con timoma, se reportó el desarrollo de candidiasis mucocutánea crónica relacionada con altos títulos de autoanticuerpos neutralizantes contra IL-17A, IL-17F e IL-22; esos autoanticuerpos podrían considerarse como fenocopias de las alteraciones genéticas en estas citocinas ya que inhiben su actividad biológica, favoreciendo una infección crónica con *Candida* en mucosas.^{33,34}

Autoanticuerpos anti-IL-6

IL-6 es una citocina pleiotrópica que participa en la inflamación, la hematopoyesis y en la respuesta contra infecciones virales, parasitarias, fúngicas y bacterianas. Es producida por varios tipos celulares (fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales, macrófagos, entre otras) en respuesta al daño tisular o a infecciones. La

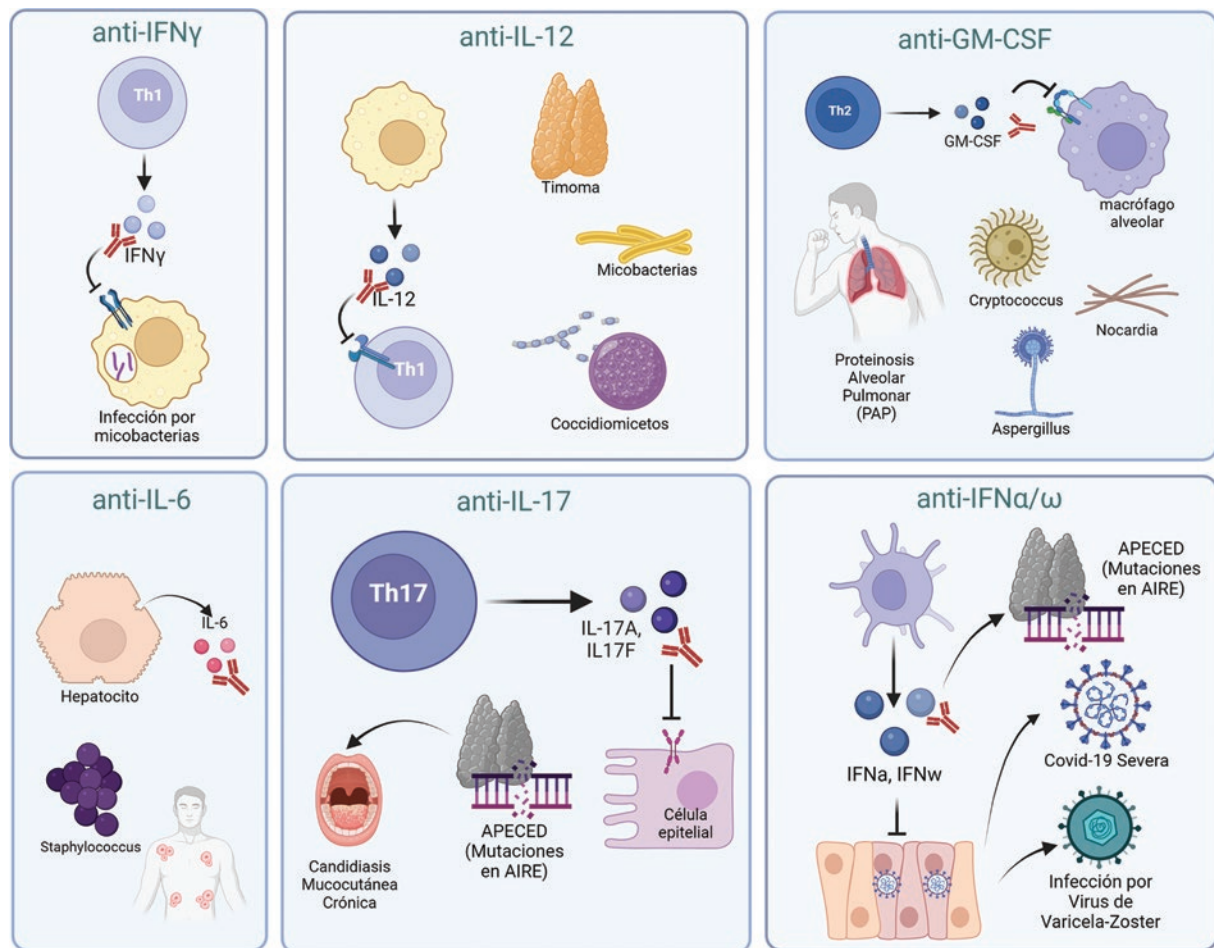


Figura 1. Autoanticuerpos anticitocinas y enfermedades asociadas. Resumen gráfico de las enfermedades relacionadas con la presencia de autoanticuerpos contra diversas citocinas (creado con BioRender.com).

desregulación de IL-6 se asocia a inflamación crónica (enfermedad inflamatoria intestinal), trastornos autoinmunes multifactoriales (esclerosis múltiple y artritis reumatoide), cáncer, anemia y enfermedad de Alzheimer.³⁵⁻³⁸

Por otra parte, se ha reportado inmunodeficiencia secundaria por la presencia de autoanticuerpos contra IL-6, como en un niño con abscesos subcutáneos y celulitis estafilocócica recurrente, en quien estos autoanticuerpos anti-IL-6 preceden a una infección estafilocócica. Asimismo, otros dos pacientes con altos títulos de autoanticuerpos neutralizantes contra la IL-6 presentaron infecciones por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius* y *Escherichia coli*. También se han detectado estos autoanticuerpos en pacientes con APECED y timoma.^{39,40}

Autoanticuerpos contra interferones tipo I

IFN α e IFN ω forman parte de los IFN tipo I, los cuales son un gran subgrupo de proteínas interferón que

ayudan a regular la actividad del sistema inmunológico, son secretados por varios tipos de células durante las infecciones virales. Los IFN tipo I presentan una capacidad para inducir directamente una respuesta antiviral entre las células infectadas y circundantes.^{41,42}

Se ha reportado la presencia de autoanticuerpos neutralizantes contra IFN tipo I en pacientes con timoma y APECED, si bien no parecen estar asociados a incremento de infecciones virales. Por otra parte, se ha reportado este tipo de autoanticuerpos en individuos con lupus eritematoso sistémico; sin embargo, considerando que se detectaron altos títulos de autoanticuerpos anti-IFN α en pacientes con enfermedad leve, se sugirió que la severidad de esta podría estar regulada por los autoanticuerpos contra IFN α .⁴³⁻⁴⁶

También se han reportado autoanticuerpos neutralizantes contra IFN α en pacientes con infecciones causadas por el virus de varicela-zóster. Recientemente, se reporta la presencia de autoanticuerpos contra IFN

tipo I en pacientes con COVID-19 grave. Estos autoanticuerpos neutralizaron a IFN α o IFN ω , lo que resalta la importancia de este tipo de interferones en la inmunidad protectora contra el virus SARS-CoV-2 y establece una relación entre la presencia de autoanticuerpos neutralizantes contra interferones tipo I y la complicación de COVID-19.⁴⁷⁻⁴⁹

Tratamiento

El tratamiento de pacientes con ACAA es variado y depende del autoanticuerpo detectado y el tipo de enfermedad asociada. En general, entre los tratamientos que se han utilizado en pacientes con infecciones relacionadas con ACAA se encuentran los dirigidos a disminuir las manifestaciones clínicas (antimicrobianos apropiados como primer tratamiento, antiinflamatorios, entre otros), la administración de la citocina exógena y el uso de inhibidores de células B (rituximab y daratumumab).^{50,51}

Particularmente para el tratamiento de pacientes con títulos muy altos de autoanticuerpos neutralizantes a IFN γ se ha reportado que el uso de la citocina exógena no disminuye los signos de la enfermedad; sin embargo, por otra parte, se ha observado disminución en los títulos de autoanticuerpos anti-IFN γ cuando se emplea rituximab, un anticuerpo monoclonal terapéutico dirigido contra CD20 que agota las células B maduras. Recientemente se reportó el uso exitoso de daratumumab en un paciente con títulos altos de anti-IFN γ y que presentaba infecciones progresivas por micobacterias a pesar del tratamiento previo con rituximab.⁵²

Mientras que el tratamiento utilizado en la PAP causada por anti-GM-CSF es el lavado pulmonar, la administración de GM-CSF humano recombinante y rituximab, el uso de la citocina exógena se lleva a cabo de forma inhalada y subcutánea, y en ambos casos se ha reportado una respuesta clínica favorable en pacientes con PAP. Es importante mencionar que existen informes de que el tratamiento con rituximab ha sido exitoso en la reducción de los niveles de ACAA; sin embargo, es menos efectivo en cuadros clínicos en los cuales están involucrados autoanticuerpos anti-GM-CSF, en comparación con los relacionados con la presencia de autoanticuerpos contra IFN γ .^{53,54}

En pacientes con candidiasis mucocutánea crónica que presentan autoanticuerpos anti-IL-17 se emplean agentes antifúngicos, tanto tópicos como sistémicos, para el control de la infección, por lo que tratamientos

más agresivos contra el sistema inmune de los pacientes, como los inmunomoduladores, por lo general no son requeridos o recomendados; sin embargo, como los antifúngicos no actúan directamente sobre el mecanismo autoinmune, los pacientes suelen requerir este tipo de fármacos de forma frecuente o prolongada.¹⁶

Etiología

Los ACAA pueden contribuir a mantener la homeostasis de la respuesta inmune en individuos sanos, mientras que en ciertos pacientes el desarrollo de estos tiene el potencial de alterar severamente los procesos inmunológicos con consecuencias graves.^{50,55} Algunos estudios mencionan que los ACAA se pueden observar en individuos con mutaciones de los genes activadores de la recombinación, en quienes ocasionan susceptibilidad a infecciones recurrentes y disregulación inmunitaria.⁵⁶

Por otra parte, el reporte de la homología de un epítipo principal reconocido por los autoanticuerpos anti-IFN γ y la proteína fúngica Noc2 de *Aspergillus spp.* sugiere que el mimetismo molecular podría ser el mecanismo subyacente al desarrollo de estos ACAA.⁵⁷ También se puede inducir el desarrollo de ACAA en pacientes como una respuesta al tratamiento con citocinas;⁵⁸ sin embargo, las causas del desarrollo de ACAA siguen sin estar bien definidas.

Conclusiones

Los ACAA están involucrados en la disregulación inmunitaria, la autoinmunidad y la inmunodeficiencia, ya que tienen el potencial de alterar severamente los procesos inmunológicos con consecuencias graves en algunos casos. Las manifestaciones son muy variadas, como se ha descrito a lo largo de esta revisión; un resumen gráfico de ello se muestra en la Figura 1.

La presencia de ACAA pueden causar susceptibilidad adquirida a infecciones y contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunes. Sin embargo, debido a que los ACAA no se buscan rutinariamente, aún se desconoce si en la mayoría de las condiciones se desarrollan gradualmente o en respuesta a un desencadenante específico. Asimismo, es necesario considerar la evaluación de los pacientes para detectar ACAA en los casos en que la alteración de los procesos inmunitarios normales estuviera contribuyendo a la enfermedad, así como en individuos inmunocompetentes que experimenten infecciones por microorganismos

oportunistas o infecciones recurrentes, crónicas o inusualmente graves con patógenos más comunes.

De esta forma, la detección de ACAA podría considerarse un marcador de gran utilidad para propósitos de diagnóstico, para decidir tratamientos y manejos más adecuados e, incluso, personalizados para cada paciente, considerando que estos autoanticuerpos pueden provocar la pérdida del efecto al tratamiento y, probablemente, alteraciones de la función del sistema inmunitario.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México, así como al Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología del Addenbrooke's Hospital, por el apoyo para la realización de la presente revisión. Además, agradecen al CONACyT, a la DGAPA/PASPA/UNAM y a la Cátedra/FES-Cuautitlán/UNAM, por los apoyos recibidos, que se describen en la sección de Financiamiento.

Financiamiento

Paulina Cortes Acevedo recibió la beca CONACyT Nacional de Posgrado para Estudios de Doctorado 829997. Gabriela Barcenás Morales recibió la beca DGAPA/PASPA/UNAM.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Ballow M, Sánchez-Ramón S, Walter JE. Secondary immune deficiency and primary immune deficiency crossovers: hematological malignancies and autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2022;13:928062.
2. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20:6008.

3. Monasterio RN, Pentyala S. Cytokines as biomarkers and their respective clinical cutoff levels. *Int J Inflam*. 2017;2017:4309485.
4. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: from clinical significance to quantification. *Adv Sci*. 2021;8:2004433.
5. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: at the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1843:2563-82.
6. Cytokines have context-dependent roles that dictate their normal physiological function; however, dysregulation or chronic activation of cytokine pathways can alter tissue balance away from a return to homeostatic quiescence toward disease-associated immunopathology. *Nature Immunol*. 2019;20:1557.
7. Barcenás-Morales G, Cortes-Acevedo P, Doffinger R. Anticytokine autoantibodies leading to infection: Early recognition, diagnosis and treatment options. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32:330-6.
8. Ku CL, Chi CY, von Bernuth H, Doffinger R. Autoantibodies against cytokines: phenocopies of primary immunodeficiencies? *Hum Genet*. 2020;139:783-94.
9. Watanabe M, Uchida K, Nakagaki K, Kanazawa H, Trapnell BC, Hoshino Y, et al. Anti-cytokine autoantibodies are ubiquitous in healthy individuals. *FEBS Lett*. 2007;581:2017-21.
10. Bustamante J. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries. *Hum Genet*. 2020;139:993-1000.
11. Rosain J, Kong XF, Martínez-Barricarte R, Oleaga-Quintas C, Ramírez-Alejo N, Markle J, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: 2014-2018 update. *Immunol Cell Biol*. 2019;97:360-7.
12. Nahum A, Sharfe N, Broides A, Dadi H, Naghdi Z, Mandola AB, et al. Defining the biological responses of IL-6 by the study of a novel IL-6 receptor chain immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:1011-5.
13. Béziat V, Li J, Lin JX, Ma CS, Li P, Bousfiha A, et al. A recessive form of hyper-IgE syndrome by disruption of ZNF341-dependent STAT3 transcription and activity. *Sci Immunol*. 2018;3:eaat4956.
14. Béziat V, Tavernier SJ, Chen YH, Ma CS, Materna M, Laurence A, et al. Dominant-negative mutations in human IL6ST underlie hyper-IgE syndrome. *J Exp Med*. 2020;217:e20191804.
15. Li J, Vinh DC, Casanova JL, Puel A. Inborn errors of immunity underlying fungal diseases in otherwise healthy individuals. *Curr Opin Microbiol*. 2017;40:46-57.
16. Li J, Casanova JL, Puel A. Mucocutaneous IL-17 immunity in mice and humans: host defense vs. excessive inflammation. *Mucosal Immunol*. 2018;11(3):581-9.
17. Hildebrandt J, Yalcin E, Bresser HG, Cinel G, Gappa M, Haghighi A, et al. Characterization of CSF2RA mutation related juvenile pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:171.
18. Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, Campo I, Griese M, Hamilton J, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:1-17.
19. Ivashkiv LB. IFN γ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:545-58.
20. Höflich C, Sabat R, Rosseau S, Temmesfeld B, Slevogt H, Döcke WD, et al. Naturally occurring anti-IFN γ autoantibody and severe infections with *Mycobacterium chelonae* and *Burkholderia cenocepacia*. *Blood*. 2004;103:673-5.
21. Doffinger R, Helbert MR, Barcenás-Morales G, Yang K, Dupuis S, Cerrón-Gutiérrez L, et al. Autoantibodies to interferon-gamma in a patient with selective susceptibility to mycobacterial infection and organ-specific autoimmunity. *Clin Infect Dis*. 2004;38:e10-4.
22. Ku CL, Lin CH, Chang SW, Chu CC, Chan JFW, Kong XF, et al. Anti-IFN γ autoantibodies are strongly associated with HLA-DR*15:02/16:02 and HLA-DQ*05:01/05:02 across Southeast Asia. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:945-8.
23. Liu J, Cao S, Kim S, Chung EY, Homma Y, Guan X, et al. Interleukin-12: an update on its immunological activities, signaling and regulation of gene expression. *Curr Immunol Rev*. 2005;1:119-37.
24. Ullrich KAM, Schulze LL, Paap EM, Müller TM, Neurath MF, Zundler S. Immunology of IL-12: an update on functional activities and implications for disease. *EXCLI J*. 2020;19:1563-89.
25. Meager A, Wadhwa M, Dilger P, Bird C, Thorpe R, Newsom-Davis J, et al. Anti-cytokine autoantibodies in autoimmunity: preponderance of neutralizing autoantibodies against interferon-alpha, interferon-omega and interleukin-12 in patients with thymoma and/or myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol*. 2003;132:128-36.
26. Burbelo PD, Browne SK, Sampaio EP, Giaccone G, Zaman R, Kristosturyan E, et al. Anti-cytokine autoantibodies are associated with opportunistic infection in patients with thymic neoplasia. *Blood*. 2010;116:4848-58.
27. Körner J, Pihlap M, Ranki A, Krohn K, Trebusak-Podkrajsek K, Bratanic N, et al. IL-6-specific autoantibodies among APECED and thymoma patients. *Immun Inflam Dis*. 2016;4:235-43.
28. Lee KMC, Achuthan AA, Hamilton JA. GM-CSF: a promising target in inflammation and autoimmunity. *Immunotargets Ther*. 2020;9:225-40.
29. Ataya A, Knight V, Carey BC, Lee E, Tarling EJ, Wang T. The Role of GM-CSF autoantibodies in infection and autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a concise review. *Front Immunol*. 2021;12:752856.

30. Albogami SM, Touman AA. Viral pneumonia and pulmonary alveolar proteinosis: the cause and the effect, case report. *AME Case Rep.* 2019;3:41.
31. Kuwabara T, Ishikawa F, Kondo M, Kakiuchi T. The role of IL-17 and related cytokines in inflammatory autoimmune diseases. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:2-11.
32. Jin W, Dong C. IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerg Microbes Infect.* 2013;2:e60.
33. Kisand K, Bøe-Wolff AS, Podkrajšek KT, Tserel L, Link M, Kisand KV, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med.* 2010;207:299-308.
34. Puel A, Döffinger R, Natividad A, Chrabieh M, Barcenas-Morales G, Picard C, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Exp Med.* 2010;207:291-7.
35. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol.* 2010;22:347-52.
36. Rose-John S, Winthrop K, Calabrese L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:399-409.
37. Kaur S, Bansal Y, Kumar R, Bansal G. A panoramic review of IL-6: structure, pathophysiological roles and inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2020;28:115327.
38. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol.* 2015;16:448-57.
39. Nanki T, Onoue I, Nagasaka K, Takayasu A, Ebisawa M, Hosoya T, et al. Suppression of elevations in serum C reactive protein levels by anti-IL-6 autoantibodies in two patients with severe bacterial infections. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1100-2.
40. Puel A, Picard C, Lorrot M, Pons C, Chrabieh M, Lorenzo L, et al. Recurrent staphylococcal cellulitis and subcutaneous abscesses in a child with autoantibodies against IL-6. *J Immunol.* 2008;180:647-54.
41. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:36.
42. Crouse J, Kalinke U, Oxenius A. Regulation of antiviral T cell responses by type I interferons. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:231-42.
43. Meager A, Visvalingam K, Peterson P, Möll K, Murumägi A, Krohn K, et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med.* 2006;3:1152-64.
44. Meyer S, Woodward M, Hertel C, Vlaicu P, Haque Y, Kärner J, et al. AIRE-deficient patients harbor unique high-affinity disease-ameliorating autoantibodies. *Cell.* 2016;166:582-95.
45. Gupta S, Tatouli IP, Rosen LB, Hasni S, Alevizos I, Manna ZG, et al. Distinct functions of autoantibodies against interferon in systemic lupus erythematosus: a comprehensive analysis of anticytokine autoantibodies in common rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1677-87.
46. Orlova EM, Sozaeva LS, Kareva MA, Oftedal BE, Wolff ASB, Breivik L, et al. Expanding the phenotypic and genotypic landscape of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:3546-56.
47. Troya J, Bastard P, Planas-Serra L, Ryan P, Ruiz M, de Carranza M, et al. Neutralizing autoantibodies to type I IFNs in > 10 % of patients with severe COVID-19 pneumonia hospitalized in Madrid, Spain. *J Clin Immunol.* 2021;41:914-22.
48. Goncalves D, Mezidi M, Bastard P, Perret M, Saker K, Fabien N, et al. Antibodies against type I interferon: detection and association with severe clinical outcome in COVID-19 patients. *Clin Transl Immunology.* 2021;10:1327.
49. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370:eabd4585.
50. Knight V, Merkel PA, O'Sullivan MD. Anticytokine autoantibodies: association with infection and immune dysregulation. *Antibodies (Basel).* 2016;5:3.
51. Browne SK. Anticytokine autoantibody-associated immunodeficiency. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:635-57.
52. Ochoa S, Ding L, Kreuzburg S, Treat J, Holland SM, Zerbe CS. Daratumumab (anti-CD38) for treatment of disseminated nontuberculous mycobacteria in a patient with anti-interferon- γ autoantibodies. *Clin Infect Dis.* 2021;72:2206-8.
53. Soye B, Borie R, Menard C, Cadranet J, Chávez L, Cottin V, et al. Rituximab for auto-immune alveolar proteinosis, a real life cohort study. *Respir Res.* 2018;19:74.
54. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;163:524-31.
55. Merkel PA, Lebo T, Knight V. Functional analysis of anti-cytokine autoantibodies using flow cytometry. *Front Immunol.* 2019;10:1517.
56. Weiler FG, Peterson P, Costa-Carvalho BT, de Barros-Dorna M, Correia-Deur JE, Sader SL, et al. The heterogeneity of autoimmune polyendocrine syndrome type 1: clinical features, new mutations and cytokine autoantibodies in a Brazilian cohort from tertiary care centers. *Clin Immunol.* 2018;197:231-8.
57. Lin CH, Chi CY, Shih HP, Ding JY, Lo CC, Wang SY, et al. Identification of a major epitope by anti-interferon- γ autoantibodies in patients with mycobacterial disease. *Nat Med.* 2016;22:994-1001.
58. Von Stemann JH, Rigas AS, Thøner LW, Rasmussen DGK, Pedersen OB, Rostgaard K, et al. Prevalence and correlation of cytokine-specific autoantibodies with epidemiological factors and C-reactive protein in 8,972 healthy individuals: results from the Danish Blood Donor Study. *PLoS One.* 2017;12:e0179981.