

SERIE: AKTUELLE IMMUNOLOGIE (3)

COVID-19

Angeborenes Immunsystem (Innate Immunity) und schwere klinische Verläufe

Volker Wahn, Berlin

Das spezifische oder adaptive Immunsystem, bestehend aus B- und T-Zellen, ist den meisten Kolleginnen und Kollegen bekannt. Auch neutrophile Granulozyten, Makrophagen und das Komplementsystem als Teile des angeborenen, unspezifischen Immunsystems sind in den meisten Lehrbüchern präsent. Nicht zuletzt COVID-19 hat uns aber die Bedeutung weiterer Elemente der angeborenen Immunität (Innate Immunity) erkennen lassen, insbesondere die Relevanz der Typ-I-Interferone. Auf die Zusammenhänge zwischen schweren COVID-Erkrankungen und Synthese, Wirkung sowie Antagonisierung der Interferone soll in diesem Beitrag eingegangen werden.

Innate Immunity

Definition

Die Innate Immunity (angeborene Immunität) bildet die erste Verteidigungslinie in unserem Immunsystem gegen **alle Arten** von Mikroorganismen, ist aber auch an Vorgängen wie der Wundheilung beteiligt. Sie steht ab der ersten Stunde einer Infektion zur Verfügung, während die adaptive Immunität, in erster Linie basierend auf B- und T-Zellen, sich erst innerhalb von mehreren Tagen/Wochen entwickelt. Immunantworten von B- und T-Zellen sind immer nur spezifisch gegen eine Art von Mikroorganismen gerichtet.

Beteiligte Elemente und Aufgaben

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über anatomische Strukturen und Abwehrelemente

Tabelle 1. Elemente der Innate Immunity und ihre Aufgaben		
Abwehrelemente		Aufgaben
Barrieren	Haut	Physikalische Barriere
	Schleimhäute	Physikalische Barriere, Schleim enthält z. B. Mucine und Defensine
Zellen	Granulozyten	Phagozytose, Abtöten von Mikroorganismen
	Monozyten, Makrophagen	Phagozytose, Abtöten von Mikroorganismen, Zytokinproduktion
	Dendritische Zellen	Phagozytose, Abtöten von Mikroorganismen, Zytokinproduktion
	Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)	Killing von virusinfizierten und Tumorzellen, Zytokinproduktion zur Makrophagenaktivierung
	Innate lymphoid cells (ILC)	Vermitteln Immunantwort, regulieren Gewebshomöostase und Entzündung
	Endothel- und Epithelzellen	Erkennung von Mikroben, Zytokinsynthese
Antimikrobielle Peptide		Zerstörung von Mikroben
Zytokine (lösliche Mediatoren)	Allgemein	Signalübertragung
	IL-1 (Interleukin 1), TNF- α (Tumornekrosefaktor), Chemokine	Steuerung der Immunantwort, Entzündungsreaktionen
	Typ-I-Interferone	Antiviral
	Typ-II-Interferone	Makrophagenaktivierung, Abwehr intrazellulärer Erreger
	IL-12	Stimulation der Synthese von IFN- γ durch NK- und T-Zellen
	IL-15	Fördert NK-Zell-Proliferation
	IL-10	Reguliert Entzündungsprozesse
	TGF- β (transforming growth factor)	Reguliert Entzündungsprozesse
Serinproteine	Komplement	Opsonisierung, Zerstörung von Zielzellen, Aktivierung von T-Zellen
	Kollektine	Opsonisierung, Zerstörung von Zielzellen
	C-reaktives Protein (CRP)	Opsonisierung, Zerstörung von Zielzellen
Zelluläre Rezeptoren	Toll-like-Rezeptoren (TLR)	Erkennung von mikrobiellen Strukturen (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), auf Zelloberflächen und in Endosomen
	NOD-like-Rezeptoren (NLR)	Zytoplasmatische Sensoren für bakterielle Bestandteile
	Typ-C-Lektin-Rezeptoren (CLR)	Erkennung von Zuckerstrukturen von Bakterien und Pilzen
	RIG-I-ähnliche Rezeptoren (RLR)	Intrazelluläre Sensoren für virale RNA

te, die der Innate Immunity zugerechnet werden.

Innate Immunity und COVID-19

Rolle der Typ-I-Interferone

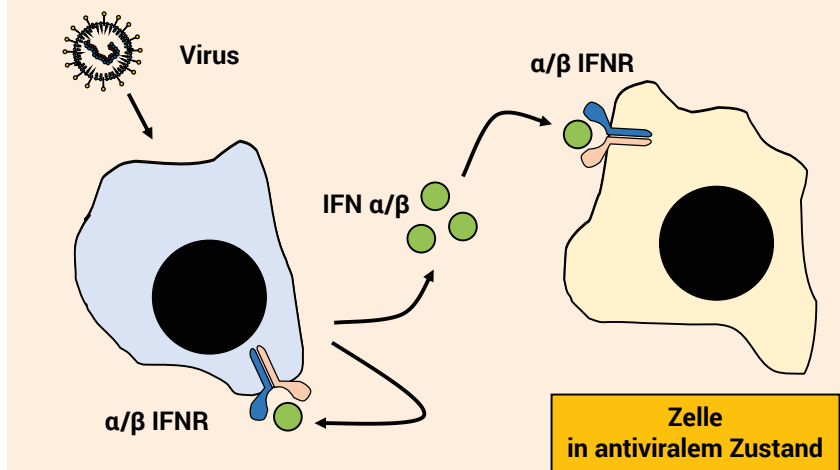
Einen erheblichen Einfluss auf den klinischen Verlauf bei COVID-19 haben im Rahmen der Innate Immunity offenbar die Typ-I-Interferone (IFN). Daher soll deren Rolle im Zentrum der weiteren Überlegungen stehen. Typ-II-IFN werden in diesem Beitrag nicht berücksichtigt.

Folgende Typ-I-Interferone sind bekannt:

- 13 partiell homologe Arten von IFN- α
- ein einziges IFN- β
- weitere noch unzureichend charakterisierte Produkte (IFN- ϵ , IFN- τ , IFN- κ , IFN- ω , IFN- δ und IFN- ζ)

In der Regel sind mit Typ-I-Interferonen IFN- α und IFN- β gemeint. Beide werden von unterschiedlichen Zellen gebildet:

Abbildung 1. Interferon I: Produzenten und Zielzellen



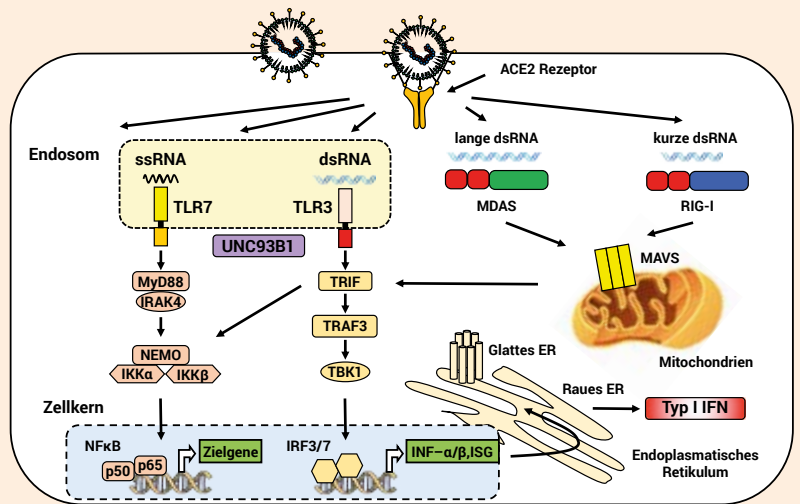
Durch Infektion mit einem Virus wird eine Zelle angeregt, Interferon zu produzieren, so etwa produzieren Leukozyten Interferon- α , Fibroblasten Interferon- β . Auf einer Zielzelle binden die Interferone an einen gemeinsamen Rezeptor (IFNR). Nach einigen Zwischenschritten wird die Zielzelle in ein antivirales Stadium versetzt. Neben dieser parakrinen Wirkung werden auch autokrine Effekte erzeugt, da auch die IFN-produzierende Zelle über den entsprechenden Rezeptor verfügt (Darstellung stark vereinfacht).

- IFN- α durch verschiedene Arten von Leukozyten; am wichtigsten sind plasmazytoide dendritische Zellen, pDC
- IFN- β durch virusinfizierte Fibroblasten

Als Zielzellen fungieren diverse virusinfizierte und nichtinfizierte Zellen in der Umgebung von IFN-Produzenten. Abbildung 1 zeigt dies stark vereinfacht.

Abbildung 2. Synthese von Typ-I-IFN allgemein, und für schweres COVID-19 relevante monogene Defekte

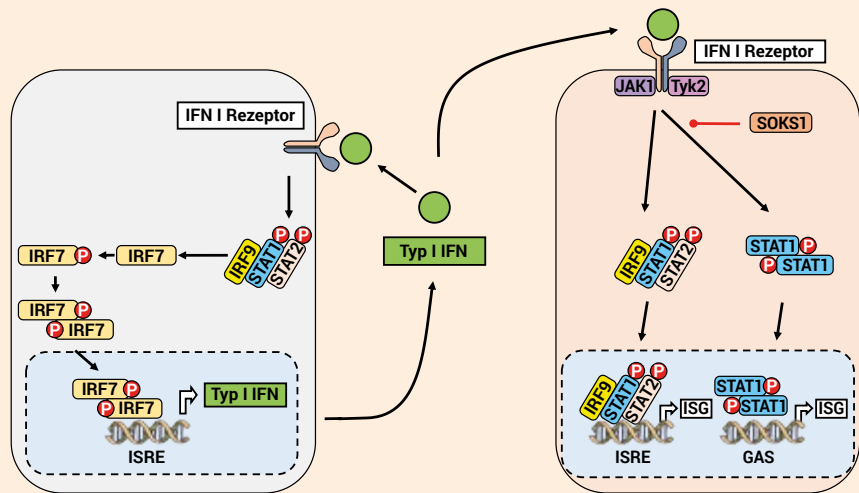
Nach Eintritt eines Virions (hier beispielhaft das SARS-CoV-2 Virus mit Einzelstrang (ss) RNA über den ACE2-Rezeptor) in eine Atemwegszelle werden Virusstrukturen sowohl im Endosom als auch im Zytosol akkumuliert. In beiden Kompartimenten gibt es Sensoren für virale Bestandteile, so im Endosom die Toll-like-Rezeptoren (TLR) 3 und 7, im Zytoplasma die Sensoren MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5) und RIG-I (retinoic acid-inducible receptor). Nach Aktivierung der weiteren Signalwege werden die Transkriptionsfaktoren IRF3 und IRF7 (interferon regulatory factor) sowie NF κ B (nuclear factor kappa B) aktiviert und in den Zellkern transloziert. IRF3 und 7 unterstützen die Transkription von Typ-I-IFN und anderer ISG (interferon-stimulated genes). NF κ B fördert die Transkription diverser Zielgene, die notwendig sind für Zellüberleben, Proliferation, Inflammation und Immunregulation. Im Zytosol erkennt MDA5 lange Doppelstrang-RNA (dsRNA), RIG-I kurze dsRNA. Danach wird MAVS (mitochondrial antiviral-signaling protein) aktiviert, welches in der äußeren Membran von Mitochondrien lokalisiert ist. Es kann über TRIF (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β) ebenfalls Signalwege mit NF κ B und IRF3 aktivieren. Die eigentliche Synthese der Typ-I-IFN erfolgt an den Ribosomen des endoplasmatischen Retikulums (ER).



Die Rolle von UNC93B1 (Unc-93 homolog B1) ist noch nicht ganz geklärt, vermutlich erfolgt eine Interaktion mit TLR3 und TLR7. Schwere Verläufe von COVID-19 sind bei Defekten von TLR3, TLR7, NEMO (NF κ B essential modulator), TRIF, TRAF3 (TNF receptor associated factor), TBK1 (TANK binding kinase), UNC93B1, IRF3, IRF7 beschrieben.

Abbildung 3. Autokrine und parakrine Wirkungen der Typ-I-Interferone

Typ-I-Interferone α und β finden entsprechende Rezeptoren sowohl auf den produzierenden Zellen wie auch auf entsprechenden Zielzellen. Sie reagieren mit dem Interferonrezeptor, bestehend aus den beiden Ketten IFNAR1 und IFNAR2. Im Sinne eines autokrinen Effekts wird in der Produzierungszelle der IRF7-Mechanismus über den Komplex aus IRF9 und den phosphorylierten STAT1 und STAT 2 (Signal Transducers and Activators of Transcription) verstärkt. In Zielzellen werden über die Januskinase JAK1 und Tyrosinkinase Tyk2 unterschiedliche trimere, teils phosphorylierte Komplexe gebildet, die im Zellkern an ISRE (IFN-stimulated regulatory elements) binden können. SOCS1 (suppressor of cytokine signaling 1) kann diese Effekte hemmen. Homodimeres STAT1 bindet an GAS (IFN γ -activated sequences), wodurch ISG (IFN-stimulated genes) transkribiert werden können. Die schließlich transkribierten Gene tragen alle zum antiviralen Stadium infizierter und (noch) nicht infizierter Zellen bei. Schwere Verläufe von COVID-19 sind beschrieben bei LOF-Defekten (LOF: loss of function) von STAT1, STAT2, Tyk2, IRF9 und SOCS1.



modifiziert nach [10]

Summarisch sind Typ-I-IFN an folgenden Aufgaben beteiligt:

- Induktion eines antiviralen Stadiums in virusinfizierten Zielzellen
- Stimulation dendritischer Zellen
- Aktivierung von naiven T-Zellen
- Entwicklung von B-Zellen
- In Verbindung mit antimikrobiellen Faktoren über Aktivierung von TLR9 (Toll-like Rezeptor 9) Expansion autoreaktiver Klone

Eine Einschränkung muss gemacht werden: Wir waren bisher davon ausgegangen, dass der antivirale Effekt der Typ-I-IFN bei allen Virusvarianten zum Tragen kommt. Daten von Guo et al. zeigen allerdings, dass die jüngeren Virusvarianten im Vergleich zu den Varianten zu Beginn der Pandemie eine relative Interferonresistenz aufweisen [6]. Diese Beobachtung ist fraglos von fundamentaler Bedeutung, bedarf aber einer experimentellen Bestätigung.

Interferonsynthese

Die Abbildungen 2 und 3 illustrieren die Signale, die dazu führen, dass bei einer

Virusinfektion, wie etwa durch das Einzelstrang RNA-Virus SARS-CoV-2, Typ-I-IFN gebildet werden. Zusätzlich sind Signalwege dargestellt, die bei anderen Virusinfektionen genutzt werden.

Weitere Informationen zu Typ-I-IFN finden sich in diesem [Video](#).

Typ-I-IFN und Schweregrad der COVID-19-Erkrankung

Der Schweregrad von COVID-19 kann auf 3 verschiedenen Ebenen durch veränderte Funktion der Typ-I-IFN beeinflusst werden:

1. Genetische Defekte der IFN-I-Synthese und -Wirkung
2. IFN-Blockade durch virale Produkte
3. Autoantikörper gegen Typ-I-IFN

Diese 3 Mechanismen sollen etwas detaillierter diskutiert werden.

Genetische Defekte

Die erste Beschreibung, dass monogene Erkrankungen zu schwerem COVID-19 beitragen können, stammt von Zhang

et al. [17]. Die Autorinnen und Autoren identifizierten insgesamt 13 Risiko-Loci, deren LOF-Mutationen (Loss-of-function-Mutationen) zu einer Störung der Signale bei TLR3 und IRF7 führten. Insgesamt hatten 23 von 659 betroffenen Patientinnen und Patienten derartige Mutationen mit autosomal dominantem oder rezessivem Erbgang. Der X-chromosomal vererbte TLR7-Defekt wurde später von einer anderen Arbeitsgruppe beschrieben.

Gray et al. fassen den aktuellen Kenntnisstand über angeborene Defekte zusammen, die zu einer eingeschränkten Interferonsynthese und schweren Virusinfektionen inklusive COVID-19 disponieren (Tab. 2) [5]. Daneben gibt es eine Reihe von Genen, die Infektiosität des Virus und den Schweregrad der Erkrankung beeinflussen. Sie sind von Niemi et al. sehr kompetent dargestellt [11].

Bezüglich der Defekte der spezifischen Immunität (z. B. XLA [X-linked agammaglobulinemia], CVID [Variables Immun-

defektsyndrom] u.a.) sei auf diese Übersicht sowie die Suchmaschine bei www.immundefekt.de verwiesen (Suchbegriffe z.B. „XLA COVID“ oder „CVID COVID“). Auch bei Kindern und Jugendlichen sind solche monogenen Defekte relevant. Bei einer Kohorte von 112 Kindern und Jugendlichen, die wegen COVID-19-Pneumonie stationär behandelt werden mussten, konnten solche Defekte bei 12 Probandinnen und Probanden zwischen 1 und 13 Jahren nachgewiesen werden [18]. Betroffene Gene waren *TLR7*, *IFNAR1*, *STAT2* oder *TYK2*.

Alle monogenen Defekte sind abzugrenzen von genetischen Risikofaktoren für Immundysfunktion und schweres COVID-19, wie Analysen z. B. von Kuijpers et al. zeigen [7]. Auch Zguro et al. liefern eine Übersicht über Wirtsfaktoren, die den Schweregrad von COVID-19 mitbestimmen [16]. Diese hier zu diskutieren, würde den Rahmen des Beitrags sprengen.

SARS-CoV-2 blockiert Typ-I-IFN-Synthese und -Wirkung

In der Frühphase der SARS-CoV-2-Infektion, also in den ersten Tagen, tragen Typ-I-IFN die Hauptlast der Virusabwehr, weil

Tabelle 2. Angeborene Immundefekte, die zu schweren Covid-19-Infektionen prädisponieren*

Ebene der Typ-I-IFN-Wirkung	Genetische Varianten mit erhöhtem COVID-19-Risiko für einen schweren Verlauf
Endosomale RNA-Sensoren	<i>TLR3</i>
	<i>TLR7</i>
Signale für IFN-I-Synthese	<i>IRF3</i>
	<i>IRF7</i>
	<i>TBK1</i>
	<i>TICAM1 (TRIF)</i>
	<i>UNC93B1</i>
	<i>IFIH1 (MDA5)</i>
	<i>TRAF3</i>
Typ IFN-I-Rezeptor auf Zielzellen	<i>IFNAR1</i>
	<i>IFNAR2</i>
Autokrine und Zielzell-Signale	<i>STAT1</i>
	<i>STAT2</i>
	<i>IRF9</i>
	<i>IKBK/NEMO</i>

* Nicht alle Varianten sind als eigentliche Immundefekte anzusehen. 9 genetische Varianten, die als Primäre Immundefekte mit LOF-Mutationen (loss-of-function) angesehen werden müssen, sind fett hervorgehoben. Der *TLR7*-Defekt wird X-chromosomal vererbt, die anderen autosomal. Die nicht fett aufgeführten Faktoren sind eher im Sinne eines Polymorphismus mit Funktionseinschränkung anzusehen

spezifische Antikörper und T-Zellen noch nicht zur Verfügung stehen. Daher ist es besonders „heimtückisch“, dass SARS-CoV-2 über Mechanismen verfügt, die die

Funktion der Typ-I-IFN beeinträchtigen. Um diese zu verstehen, müssen wir uns die genomische Organisation des Virus verdeutlichen (Abb. 4).

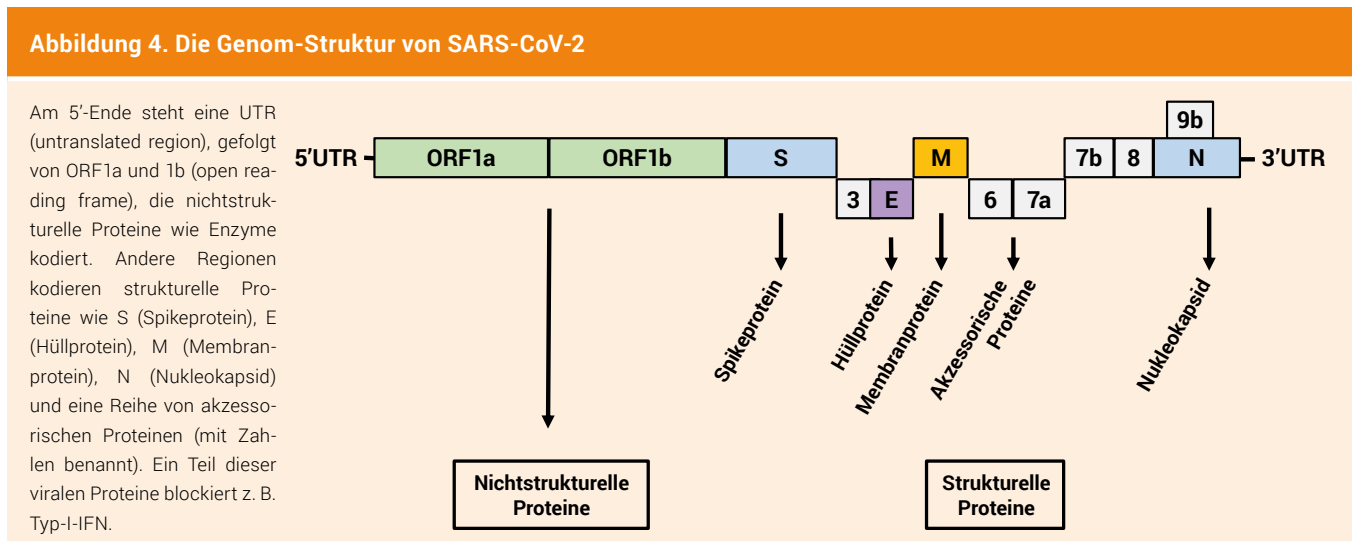


Tabelle 3. Proteine von SARS-CoV-2, die für die Wirkung der Typ-I-IFN notwendige intrazelluläre Signale beeinträchtigen

SARS-CoV-2 Protein	Wirkung
M-Glykoprotein	Hemmung der Aggregation von MAVS, damit Störung der Downstream-Signale über TRAF3, TBK1 und IRF3; Hemmung von RIG-I und MDA-5
N-Protein	Hemmung von RIG-I
ORF6	Hemmung der nukleären Translokation von IRF3 und des Komplexes mit IRF9
ORF8	Herunterregulierung von MHC I
ORF9b	Hemmung von MAVS, NSP13, TBK1 und IKK
NSP1, 6, 13, M, N und ORF7a/b	Hemmung der STAT1/2 Phosphorylierung
NSP3, 6 und 15	Hemmung von IRF3
NSP14	Hemmung der Translation, besonders nach Bildung des NSP14-NSP10-Komplexes, u. a. betroffen IFN-stimulierte Gene (ISG)

Die Abkürzungen sind bei Abb. 2, 3 und 4 erklärt (NSP: non-structural protein). Auf Mechanismen der Virusevasion wird hier nicht eingegangen, weil dabei auch die spezifische Immunität betroffen ist. Einige Aspekte wurden in einem Artikel einer anderen [Ausgabe des eJournals](#) in 2020 diskutiert ([S. 19]).

ohne Anspruch auf Vollständigkeit, nach [15]

Tabelle 3 gibt einige Anhaltspunkte, welche viralen Proteine an welcher Stelle in die Wirkung der Typ-I-IFN eingreifen.

SARS-CoV-2 induziert Autoantikörper gegen Typ-I-IFN

Schwere Verläufe von COVID-19 können auch durch Autoantikörper gegen Typ-I-IFN erzeugt werden. Da die Situation ähnlich der bei genetischen Defekten ist, sprechen wir von Phänokopien. Abbildung 5 illustriert die Situation.

In einer Reihe von hochkarätigen Veröffentlichungen konnte die klinische Bedeutung dieser Autoantikörper dokumentiert werden. Auf einige wird hier eingegangen.

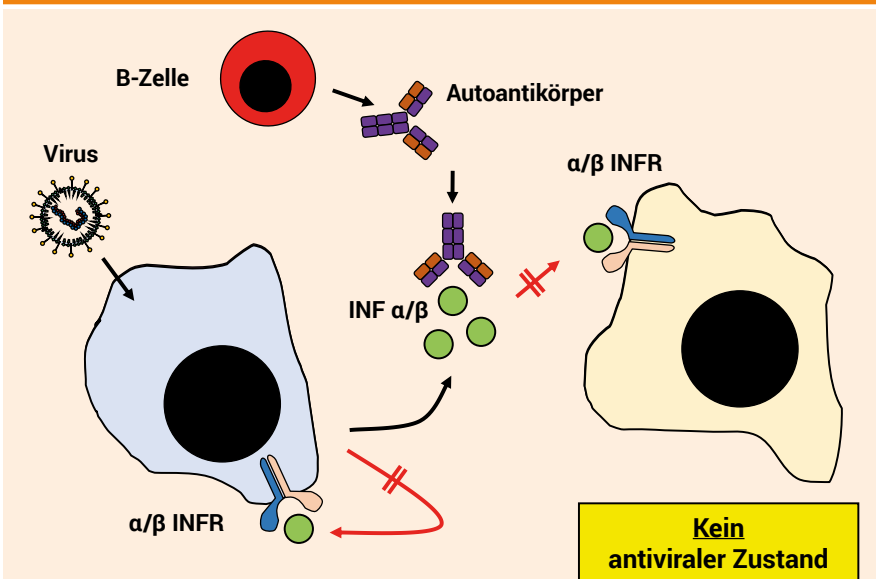
Die wohl erste Beschreibung der Autoantikörper (AAK) stammt von Bastard et al. [3]. Die Autorinnen und Autoren konnten bei 101 von 987 Patientinnen und Patienten mit lebensbedrohlichem COVID-19 IgG-AAK nachweisen, gerichtet gegen:

- IFN- ω : 13
- alle 13 IFN- α : 36
- IFN- α + IFN- ω : 52

Solche AAK fehlten bei Patienten mit asymptomatischem oder leicht ausgeprägtem Verlauf.

Troya et al. analysierten 47 Patientinnen und Patienten (medianes Alter 71 Jahre) mit schwerer COVID-Pneumonie, von denen 16 intensivpflichtig waren [13]. 5 der 47 Betroffenen hatten neutralisierende AAK gegen IFN- α und - ω , nicht gegen IFN- β . Van der Wijst et al. fanden beim Studium von 284 COVID-Kranken bei kritischen Fällen IFN-I-AAK in 19%, in 6% bei schweren und in 0% bei mäßig schweren Fällen [14]. Die ISG-I-Expression in myeloiden Zellen war besonders bei schweren Fällen gestört.

Abbildung 5. Autoantikörper und COVID-19



Im Rahmen von COVID-19 kann es zur Bildung von Autoantikörpern gegen Typ-I-IFN, meist α und ω , kommen. Diese IFN können dann zwar synthetisiert werden, sie werden aber durch die Autoantikörper neutralisiert und können nicht mehr mit ihren Rezeptoren reagieren. Die Wirkung wird dadurch aufgehoben und die Zelle kann keinen antiviralen Zustand annehmen.

Manry et al. verglichen Befunde bei 1261 an COVID-19 Verstorbenen mit denen von 34159 nichtinfizierten Kontrollen [9]. Dabei erhöhte sich das relative Risiko bei <70-Jährigen in Gegenwart von AAK gegen IFN- α 2 oder IFN- ω auf 17, bei den >70-Jährigen auf 5,8 [9]. Wurden beide IFN neutralisiert, wurden relative Risiken von 188,3 bzw. 7,2 ermittelt. Weitere Berechnungen ergaben, dass bei COVID-Patientinnen und -Patienten neben dem Alter die AAK als zweitwichtigster Risikofaktor anzusehen sind.

Akbil et al. untersuchten die Frage, ob solche AAK prognostische Bedeutung haben [1]. Insgesamt wurden bei 4,3% der untersuchten 430 Erkrankten (davon 83% männlich) mit kritischem COVID-19 AAK nachgewiesen. Die Überlebenschancen bei Vorhandensein von AAK lag bei 7,7% versus 80,9% bei denjenigen ohne solche Antikörper.

Auch bei geimpften Personen mit schweren Durchbruchinfektionen sind AAK bedeutsam. Bastard et al. untersuchten 48 zweifach mit mRNA-Vakzine geimpfte Personen, die trotz ihrer Impfungen im Zeitraum 2 Wochen bis 4 Monate nach Impfung eine schwere COVID-19-Pneumonie entwickelt hatten [4]. Von den 48 Patientinnen und Patienten konnten bei 24% Autoantikörper nachgewiesen werden, meist gerichtet gegen IFN- α 2 und IFN- ω . Neutralisierende Antikörper gegen SARS-CoV-2-Varianten konnten den schweren Verlauf bei mehreren Betroffenen nicht verhindern.

Alle Daten weisen also darauf hin, dass AAK gegen Typ-I-IFN das Risiko für einen

schweren Verlauf von COVID-19 erhöhen, selbst wenn die adaptive Immunität intakt ist.

Fazit

In der Frühphase einer COVID-19-Erkrankung spielen antivirale Typ-I-Interferone eine wichtige protektive Rolle. Ihre Funktion kann durch 3 Mechanismen gestört sein:

- Monogene Defekte bei der Erkennung viraler RNA und den nachfolgenden intrazellulären Signalen,
- Störung der Signalwege durch Produkte von SARS-CoV-2 und
- Autoantikörper gegen Typ-I-Interferone, die deren Interaktion mit dem IFN-Rezeptor beeinträchtigen.

Prof. Dr. med. Volker Wahn

Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin | volker.wahn@charite.de

Literatur:

- 1 Akbil B, Meyer T, Stubbemann P et al. Early and Rapid Identification of COVID-19 Patients with Neutralizing Type I Interferon Auto-antibodies. *J Clin Immunol* 2022 May 5: 1-19 (online ahead of print)
- 2 Aristizábal B, González A. Innate immune system. In: Anaya JM et al., eds. *Autoimmunity: From Bench to Bedside*. El Rosario University Press. School of Medicine and Health Sciences, CREA, 2013
- 3 Bastard P, Rosen LB, Zhang Q et al.; HGID Lab; NIAID-USUHS Immune Response to COVID Group; COVID Clinicians; COVID-STORM Clinicians; Imagine COVID Group; French COVID Cohort Study Group; Milieu Intérieur Consortium; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-19 Biobank; COVID Human Genetic Effort, Tsang JS, Goldbach-Mansky R, Kisand K et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020; 370(6515): eabd4585
- 4 Bastard P, Vazquez S, Liu J, et al. Vaccine breakthrough hypoxemic COVID-19 pneumonia in patients with auto-Abs neutralizing type I IFNs. *Sci Immunol* 2022 Jun 14: eabp8966 (online ahead of print)
- 5 Gray PE, Bartlett AW, Tangye SG. Severe COVID-19 represents an undiagnosed primary immunodeficiency in a high proportion of infected individuals. *Clin Transl Immunology* 2022; 11(4): e1365
- 6 Guo K, Barrett BS, Morrison JH et al. Interferon resistance of emerging SARS-CoV-2 variants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022; 119(32): e2203760119
- 7 Kuijpers Y, Chu X, Jaeger M et al. The Genetic Risk for COVID-19 Severity Is Associated With Defective Immune Responses. *Front Immunol* 2022; 13: 859387
- 8 Lamborn IT, Su HC. Genetic determinants of host immunity against human rhinovirus infections. *Hum Genet* 2020; 139(6-7): 949-959
- 9 Manry J, Bastard P, Gervais A et al. The risk of COVID-19 death is much greater and age-dependent with type I IFN autoantibodies. *Res Sq*. 2022: rs.3.rs-1225906
- 10 Mogensen TH. Genetic susceptibility to viral disease in humans. *Clin Microbiol Infect* 2022: S1198-743X(22)00098-2
- 11 Niemi MEK, Daly MJ, Ganna A. The human genetic epidemiology of COVID-19. *Nat Rev Genet* 2022: 1-14
- 12 Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* 2020; 24: 91-98
- 13 Troya J, Bastard P, Planas-Serra L 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(5): 914-922
- 14 van der Wijst MGP, Vazquez SE, Hartoularos GC et al.; UCSF COMET consortium. Type I interferon autoantibodies are associated with systemic immune alterations in patients with COVID-19. *Sci Transl Med*. 2021; 13(612): eabhd2624
- 15 Xue W, Ding C, Qian K, Liao Y. The Interplay Between Coronavirus and Type I IFN Response. *Front Microbiol* 2022; 12: 805472
- 16 Zguro K, Fallerini C, Fava F, Furini S, Renieri A. Host genetic basis of COVID-19: from methodologies to genes. *Eur J Hum Genet* 2022: 1-9
- 17 Zhang Q, Bastard P, Liu Z et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020; 370(6515): eabd4570
- 18 Zhang Q, Bastard P, Liu Z et al.; COVID-STORM Clinicians; COVID Clinicians; Imagine COVID Group; French COVID Cohort Study Group; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-19 Biobank; COVID Human Genetic Effort; NIAID-USUHS/TAGC COVID Immunity Group, Snow AL, Dalgard CL, Milner JD et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020; 370(6515): eabd4570