



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Biologies

Paul Bastard, Qian Zhang, Aurélie Cobat, Emmanuelle Jouanguy,
Shen-Ying Zhang, Laurent Abel and Jean-Laurent Casanova

**Insufficient type I IFN immunity underlies life-threatening COVID-19
pneumonia**

Volume 344, issue 1 (2021), p. 19-25


Published online: 9 February 2021

Issue date: 21 June 2021

<https://doi.org/10.5802/crbiol.36>

Part of Special Issue: SARS-Cov2 and the many facets of the Covid19 pandemic

Guest editor: Pascale Cossart (Institut Pasteur, France)

 This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



*Les Comptes Rendus. Biologies sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte*

www.centre-mersenne.org

e-ISSN : 1768-3238



SARS-Cov2 and the many facets of the Covid19 pandemic / *Le SARS-Cov2 et les multiples facettes de la pandémie Covid19*

Insufficient type I IFN immunity underlies life-threatening COVID-19 pneumonia

Un défaut de l'immunité dépendante des interférons de type I peut être responsable des formes pulmonaires sévères de COVID-19

Paul Bastard^{a, b, c}, Qian Zhang^c, Aurélie Cobat^{a, b}, Emmanuelle Jouanguy^{a, b, c}, Shen-Ying Zhang^{a, b, c}, Laurent Abel^{a, b, c} and Jean-Laurent Casanova^{*, a, b, c, d}

^a Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Necker Branch, Inserm U1163, Necker Hospital for Sick Children, Paris, France

^b University of Paris, Imagine Institute, Paris, France

^c St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller Branch, The Rockefeller University, New York, NY, USA

^d Howard Hughes Medical Institute, New York, NY, USA

Current address: Laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuses, INSERM U1163, Institut Imagine, 24 bd du Montparnasse, 75015 Paris, France (J.-L. Casanova)

E-mails: paul.bastard@institutimagine.org (P. Bastard), qzhang02@mail.rockefeller.edu (Q. Zhang), aurelie.cobat@inserm.fr (A. Cobat), emmanuelle.jouanguy@inserm.fr (E. Jouanguy), shenyang.zhang@inserm.fr (S.-Y. Zhang), laurent.abel@inserm.fr (L. Abel), jean-laurent.casanova@inserm.fr (J.-L. Casanova)

Abstract. We established the COVID Human Genetic Effort (www.covidhge.com) to discover the human genetic and immunological bases of the vast interindividual clinical variability between humans infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). We found that about 3% of patients with life-threatening coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia were ill because of inborn errors of genes controlling type I interferon (IFN)-dependent immunity (which controls influenza virus), and at least 10% of patients with life-threatening COVID-19 pneumonia had neutralizing auto-Abs against some of the 17 individual type I IFNs. These findings indicate that impaired type I IFN immunity underlies life-threatening COVID-19 pneumonia in at least 13% of patients. These discoveries pave the way for further research into unexplained severe cases, and provide a rationale for preventing and treating the disease in individuals at risk, with recombinant type I IFNs.

* Corresponding author.

Résumé. Nous avons créé le COVID Human Genetic Effort (www.covidhge.com) afin de découvrir les bases génétiques et immunologiques expliquant l'immense variabilité clinique interindividuelle entre les humains infectés par le nouveau coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2). Nous avons découvert qu'environ 3% des patients atteints de pneumonie sévère à coronavirus 2019 (COVID-19) menaçant leur pronostic vital étaient malades en raison de défauts génétiques dans les gènes contrôlant l'immunité dépendant de la voie de l'interféron (IFN) de type I (qui contrôle le virus de la grippe), et qu'au moins 10% de ces patients avaient des auto-anticorps neutralisants contre certains des 17 IFN de type I. Ces résultats indiquent qu'un défaut de l'immunité dépendante des IFN de type I est à l'origine de la sévérité de la pneumopathie à COVID-19 chez au moins 13% des patients. Ces découvertes ouvrent la voie à d'autres recherches sur des cas graves inexplicables de COVID-19 et sont un argument en faveur de l'utilisation d'IFNs de type I recombinants pour la prévention et le traitement de la maladie chez les personnes à risque.

Keywords. Life-threatening COVID-19, Pneumonia, Type I interferons, Inborn errors of immunity, Autoantibodies.

Mots-clés. COVID-19, Pneumopathie, Interférons de type I, Erreurs innées de l'immunité, Auto-anticorps.

Available online 9th February 2021

Interindividual clinical variability in humans infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is immense, ranging from silent infection in most individuals to lethal coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a small minority [1–3]. Early in the epidemic, epidemiological studies identified three major risk factors for severe COVID-19: being male, elderly, and, to a lesser extent, having other medical conditions. Age is, by far, the most significant of these risk factors, with the risk of life-threatening COVID-19 in infected subjects about five times higher, and mortality more than 10 times higher, in patients over the age of 80 years than in those under the age of 50 years [4–6]. However, interindividual clinical variability remains considerable in all age groups. In the face of this global challenge, we established the COVID Human Genetic Effort (<http://www.covidhge.com>) to recruit patients from around the world with life-threatening COVID-19 pneumonia, defined as a requirement for intubation or high-flow oxygen therapy in patients infected with SARS-CoV-2 [7]. We also recruited individuals with PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection with very mild symptoms, or no symptoms at all, requiring no clinical intervention. The life-threatening pneumonia and asymptomatic/mild symptoms control cohorts were both composed of individuals of diverse genetic backgrounds and both sexes, aged from one month to 99 years. The exome or genome of these patients was sequenced, to test the general hypothesis that some inborn errors of immunity may underlie severe forms of COVID-19, in at least some patients. This

hypothesis was formulated on the basis of 25 years of research into the human genetic and immunological bases of other severe infectious diseases [8–11]. In particular, our laboratory has shown that the three principal genetic etiologies of critical influenza virus pneumonia in previously healthy patients with normal resistance to other infections are mutations of the *IRF7*, *TLR3*, and *IRF9* genes [12–14]. This work paved the way for the discovery of inherited MDA5 deficiency in children with other severe forms of viral pneumonia [15–17].

We first tested the simple, specific hypothesis that monogenic defects of the TLR3- and IRF7-dependent type I interferon (IFN) pathway already known to underlie life-threatening influenza pneumonia might also underlie life-threatening COVID-19 pneumonia [8, 18]. We have identified *IRF7*, *IRF9*, and *TLR3* variants as monogenic causes of life-threatening influenza pneumonia, with defects of all three of these genes resulting in impaired type I IFN production and amplification in response to viral infections [12–14]. We and others have also identified other monogenic defects of the related type I IFN circuit responsible for herpes simplex encephalitis (HSE) or severe infections due to live attenuated vaccines [19–26]. We therefore focused on 13 loci from the type I IFN circuit as candidates causal genes for severe COVID-19: *TLR3*, *UNC93B1*, *TRAF3*, *TICAM1/TRIF*, *TBK1*, *IKBK/NEMO*, *IRF3*, *IRF7*, *IFNAR1*, *IFNAR2*, *STAT1*, *STAT2*, and *IRF9*. We found that there was a significant enrichment in predicted loss-of-function (pLOF) variants with a minor allele frequency (MAF) < 0.001 at these 13 loci in patients

with life-threatening COVID-19 pneumonia (9/659), relative to asymptomatic/mildly affected controls (1/534), resulting in an odds ratio of 8.28 (95% confidence interval = 1.04 to 65.64, $p < 0.01$) [27]. Overall, we found 118 nonsynonymous variants with a MAF < 0.001 at these 13 loci in patients with life-threatening COVID-19. We performed functional testing on these 118 variants and found that 23 patients carried 24 LOF or severely hypomorphic variants (one patient carried compound heterozygous variants of *IRF7*). Two of these patients had autosomal recessive (AR) *IRF7* defects and another two had AR *IFNAR1* defects. Remarkably, none had ever been hospitalized for severe viral infections before COVID-19. Plasmacytoid dendritic cells from *IRF7*-deficient patients produced no type I IFN upon infection with SARS-CoV-2 (innate immunity), whereas *TLR3^{-/-}*, *TLR3^{+/-}*, *IRF7^{-/-}*, and *IFNAR1^{-/-}* fibroblasts were susceptible to SARS-CoV-2 infection *in vitro* (intrinsic immunity). Collectively, these data suggest that inborn errors of *TLR3*- and *IRF7*-dependent type I IFN immunity underlie life-threatening COVID-19 pneumonia [27].

This discovery led us to test the hypothesis that severe COVID-19 might result from disruptions to type I IFN immunity of other causes in other patients. B-cell autoimmune infectious phenocopies of three inborn errors of cytokine immunity have been described, in which neutralizing autoantibodies (auto-Abs) against interferon- γ (IFN- γ) (mycobacterial disease), interleukin-6 (IL-6) (staphylococcal disease), and IL-17A and IL-17F (mucocutaneous candidiasis) mimic the clinical phenotypes of germline mutations of the genes encoding the corresponding cytokines or receptors [8, 28–34]. Auto-Abs against type I IFN have been reported in patients with a few underlying noninfectious conditions, but not in patients with severe viral infections, with the exception of a patient described by Ion Gresser in [35]. We hypothesized that neutralizing auto-Abs against type I IFNs would act as a phenocopy of inborn errors of type I IFN immunity and could underlie life-threatening COVID-19. We showed that 101 of 987 patients (10.2%) with life-threatening COVID-19 pneumonia had neutralizing auto-Abs against IFN- ω (13 patients), against the 13 types of IFN- α (36), or against both (52), at the onset of COVID-19. Conversely, none of the 663 asymptomatic/mildly affected controls had auto-Abs ($p < 10^{-16}$), and only

4 of 1227 (0.33%) healthy individuals ($P < 10^{-16}$) had auto-Abs before the pandemic. The patients with auto-Abs were aged 25 to 87 years (half were over the age of 65 years) and of various ancestries. Remarkably, 95 of the 101 patients with auto-Abs were men (94%). We showed that plasma from eight patients with auto-Abs prevented IFN- $\alpha 2$ from exerting its antiviral activity to block SARS-CoV-2 infection in target cell lines *in vitro*. Moreover, we showed that all 41 patients with neutralizing auto-Abs against the 13 types of IFN- α tested had low (one patient) or undetectable (40 patients) plasma concentrations of the 13 types of IFN- α *in vivo* during the course of the disease. Therefore, neutralizing auto-Abs against type I IFNs underlie life-threatening COVID-19 pneumonia in at least 10% of patients [36].

Thus, overall, we found that about 3% of patients with life-threatening COVID-19 pneumonia were sick because of inborn errors of type I IFN immunity, and at least 10% of patients with life-threatening COVID-19 had neutralizing auto-Abs against type I IFNs [37, 38]. These discoveries revealed the essential role of type I IFNs in protective immunity against SARS-CoV-2 infection. Type I IFNs may act against SARS-CoV-2 via innate immunity, involving plasmacytoid dendritic cells in particular, or via intrinsic immunity, involving pulmonary epithelial cells in particular [12, 13]. It seems ironic that severe COVID-19 can result from an autoimmune, adaptive attack against intrinsic and innate immunity, and it is intriguing that so many causal variants can be found by testing only 13 genes known to confer susceptibility to severe viral infections, including life-threatening influenza. It is tempting to speculate that causal variants of the >500 other type I IFN-related genes may be found in other patients. These findings have various clinical implications. The discovery of inborn errors of type I IFN immunity in patients with severe COVID-19 suggests that type I IFNs may be beneficial if administered to such patients early in infection. These patients may benefit from IFN- β or IFN- $\alpha 2$, administered subcutaneously or nebulized. Patients at risk of severe disease due to their age may also benefit from either of these forms of IFN, even in the absence of genetic information, provided the IFN is administered early enough. The management of patients with auto-Abs against type I IFNs is likely to prove more difficult. It is, nevertheless, tempting

to suggest the use of IFN- β , as the auto-Abs of these patients very rarely neutralize this specific type of IFN. Clearly, these patients would not be expected to respond to IFN- α 2. Given the apparent increase in the prevalence of auto-Abs against type I IFNs with age, and their higher prevalence in men, IFN- β could be proposed to all men, or even to all patients

French version

La variabilité clinique interindividuelle chez les humains infectés par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) est immense, allant d'une infection silencieuse chez la plupart des individus à des formes très sévères de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez une petite minorité des patients [1–3]. Au début de l'épidémie, des études épidémiologiques ont identifié trois facteurs de risque principaux pour les COVID-19 sévères : l'âge élevé et -dans une moindre mesure- le sexe masculin et la présence de comorbidités. L'âge est, de loin, le plus important de ces facteurs de risque, le risque de COVID-19 sévère chez les sujets infectés étant environ cinq fois plus élevé, et la mortalité plus de dix fois plus élevée, chez les patients de plus de 80 ans que chez ceux de moins de 50 ans [4–6]. Toutefois, la variabilité clinique interindividuelle reste considérable dans toutes les tranches d'âge. Face à ce défi mondial, nous avons créé le COVID Human Genetic Effort (www.covidhge.com) afin de recruter des patients du monde entier souffrant de pneumonies COVID-19 sévères, définies comme une nécessité d'intubation ou d'oxygénothérapie à haut débit chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 [7]. Nous avons également recruté des personnes atteintes d'une infection par le CoV-2-SARS confirmée par PCR mais présentant des symptômes très légers, voire aucun symptôme, et ne nécessitant aucune intervention clinique. Les cohortes de cas de pneumonie sévère et de contrôles infectés peu ou pas symptomatiques étaient toutes deux composées d'individus d'origines ethniques diverses âgés d'un mois à 99 ans. L'exome ou le génome de ces patients a été séquencé, afin de tester l'hypothèse générale selon laquelle certaines erreurs innées d'immunité pourraient être à l'origine de formes graves de COVID-19, chez au moins certains patients. Cette hypothèse a été formulée sur la base de 25 années de recherche sur les bases génétiques et immunologiques

over the age of 60 years, diagnosed with SARS-CoV-2 infection. Another important implication of the discovery of neutralizing auto-Abs, is that particular care should be taken to screen convalescent plasma destined for therapeutic use for these auto-Abs, which might otherwise be detrimental to the recipients.

humaines d'autres maladies infectieuses graves [8–11]. En particulier, notre laboratoire a montré que les trois principales étiologies génétiques de la pneumonie sévère due au virus de la grippe chez des patients précédemment en bonne santé et présentant une résistance normale à d'autres infections sont liées à des mutations des gènes *IRF7*, *TLR3* et *IRF9* [12–14]. Ces travaux ont ouvert la voie à la découverte d'un déficit héréditaire en MDA5 chez les enfants atteints d'autres formes graves de pneumopathies virales [15–17].

Nous avons d'abord testé l'hypothèse spécifique selon laquelle des défauts monogéniques de la voie de l'interféron de type I (IFN) dépendant de *TLR3* et de *IRF7*, déjà connus pour être à l'origine de pneumonies grippales sévères, pourraient également être à l'origine de pneumonies COVID-19 sévères [8, 18]. Nous avons précédemment identifié des variants dans les gènes *IRF7*, *IRF9* et *TLR3* comme étant des causes monogéniques de pneumopathies grippales potentiellement mortelles, les défauts de ces trois gènes entraînant une altération de la production et de l'amplification de l'IFN de type I en réponse aux infections virales [12–14]. Nous avons également identifié, avec d'autres équipes, des mutations dans d'autres gènes faisant partie du circuit de la production ou de la réponse aux IFN de type I, comme étant responsables de l'encéphalite herpétique ou d'infections graves dues à des vaccins vivants atténués [19–26]. Nous nous sommes donc concentrés sur 13 loci du circuit de l'IFN de type I comme gènes candidats pour les pneumonies COVID-19 sévères : *TLR3*, *UNC93B1*, *TRAF3*, *TICAM1/TRIF*, *TBK1*, *IKBKG/NEMO*, *IRF3*, *IRF7*, *IFNAR1*, *IFNAR2*, *STAT1*, *STAT2* et *IRF9*. Nous avons trouvé un enrichissement significatif des variants prédicts comme perte de fonction (pLOF) et ayant une fréquence d'allèle mineure (MAF) <0,001 à ces 13 loci chez les patients atteints d'une pneumonie COVID-19

sévère (9/659), par rapport aux témoins asymptomatiques/peu symptomatiques (1/534), avec un odds ratio de 8,28 (intervalle de confiance à 95% = 1,04–65,64, $p < 0,01$) [27]. Au total, nous avons trouvé 118 variants non synonymes avec une MAF $< 0,001$ à ces 13 loci chez des patients atteints de formes sévères de COVID-19. Nous avons testé expérimentalement ces 118 variants et avons constaté que 23 patients étaient porteurs de 24 variants perte de fonction ou très hypomorphiques. Deux de ces patients présentaient des défauts autosomiques récessifs (AR) de l'IRF7 et deux autres avaient des défauts AR dans une des deux chaînes du récepteur des IFN de type I (IFNAR1). Fait remarquable, ces patients n'avaient jamais été hospitalisés pour des infections virales graves avant le COVID-19. Nous avons montré que les cellules dendritiques plasmacytoïdes des patients déficients en *IRF7* ne produisaient pas d'IFN de type I suite à l'infection par le CoV-2 du SRAS (immunité innée), alors que les fibroblastes *TLR3^{-/-}*, *TLR3^{+/-}*, *IRF7^{-/-}* et *IFNAR1^{-/-}* étaient sensibles à l'infection par le CoV-2 du SRAS *in vitro* (immunité intrinsèque). Collectivement, ces données suggèrent que les erreurs innées de l'immunité à l'IFN de type I dépendante de *TLR3*- et de l'IRF7 sont à l'origine de la pneumonie sévère à COVID-19 [27].

Cette découverte nous a conduits à tester l'hypothèse selon laquelle une pneumonie COVID-19 grave pourrait résulter d'une atteinte de l'immunité dépendante des IFN de type I, mais résultant d'autres causes chez les patients n'ayant pas ces défauts génétiques. Des phénocopies auto-immunes de trois erreurs innées de l'immunité aux cytokines ont été décrites, dans lesquelles des auto-anticorps (auto-Ac) neutralisants contre l'interféron- γ (IFN- γ) (infections mycobactériennes), l'interleukine-6 (IL-6) (infections staphylococciques), et l'IL-17A et l'IL-17F (candidose muco-cutanée) miment cliniquement les phénotypes infectieux des patients ayant des mutations germinales des gènes codant les cytokines ou récepteurs correspondants [8, 28–34]. Des auto-Ac contre les IFNs de type I ont été rapportés chez certains patients présentant d'autres maladies non infectieuses sous-jacentes, mais pas chez des patients atteints d'infections virales graves, à l'exception d'un malade décrit par Ion Gresser en [35]. Nous avons donc émis l'hypothèse que la neutralisation des auto-Ac contre l'IFN de type I agirait comme une phénocopie auto-immune des défauts

génétiques de l'immunité liée à l'IFN de type I et pourrait donc être à l'origine d'un COVID-19 potentiellement mortelle. Nous avons montré que 101 des 987 patients testés (10,2%) souffrant de pneumonie sévère du COVID-19 avaient des auto-Ac neutralisants contre l'IFN- ω (13 patients), les 13 types d'IFN- α (36), ou les deux (52), au début de leur maladie. Au contraire, aucun des 663 témoins asymptomatiques/pauci-symptomatiques n'avaient d'auto-anticorps ($p < 10^{-16}$), et seulement 4 des 1227 (0,33%) individus sains testés avaient des auto-Ac avant la pandémie ($p < 10^{-16}$). Les patients atteints d'auto-Acs étaient âgés de 25 à 87 ans (la moitié avait plus de 65 ans) et d'origine ethnique diverse. Fait remarquable, 95 des 101 patients avec des auto-Ac et une forme sévère de COVID-19 étaient des hommes (94%). Nous avons montré que le plasma de patients ayant des auto-Ac empêchaient l'IFN- $\alpha 2$ d'exercer son activité antivirale et de bloquer l'infection par le SRAS-CoV-2 dans des lignées cellulaires *in vitro*. De plus, nous avons montré que les 41 patients ayant des auto-Acs neutralisants contre les 13 types d'IFN- α testés avaient tous des concentrations plasmatiques faibles (un patient) ou indétectables (40 patients) des 13 types d'IFN- α *in vivo* pendant la phase aiguë de la maladie. Par conséquent, les auto-Ac neutralisants les IFN de type I expliquent la pneumonie sévère à COVID-19 chez au moins 10% des patients [36].

Ainsi, nous avons découvert qu'environ 3% des patients atteints de pneumonie sévère à COVID-19 étaient malades en raison de défauts génétiques de l'immunité IFN de type I, et qu'au moins 10% des patients atteints de pneumopathie sévère à COVID-19 avaient des auto-Ac neutralisants contre les IFN de type I [37, 38]. Ces découvertes ont révélé le rôle essentiel IFN de type I dans l'immunité protectrice contre l'infection par le SRAS-CoV-2. Les IFN de type I peuvent agir contre le SRAS-CoV-2 via l'immunité innée, impliquant les cellules dendritiques plasmacytoïdes en particulier, ou via l'immunité intrinsèque, via par exemple les cellules épithéliales pulmonaires [12, 13]. Il semble assez ironique que les formes sévères de COVID-19 puissent résulter d'une attaque auto-immune et adaptative contre l'immunité intrinsèque et innée, et il est intrigant de constater qu'un si grand nombre de variants morbides puissent être trouvés en testant seulement 13 gènes. Il est tentant de faire l'hypothèse que des

variants génétiques des au moins 500 autres gènes liés à l'IFN de type I pourraient être trouvés chez d'autres patients. Ces résultats ont diverses implications cliniques. La découverte de défauts génétiques innées de l'immunité de l'IFN de type I chez les patients atteints de COVID-19 grave suggère que les IFN de type I peuvent être bénéfiques s'ils sont administrés à ces patients au début de l'infection. Ces patients pourraient bénéficier de l'administration d'IFN- β ou d'IFN- $\alpha 2$, par voie sous-cutanée ou en nébulisation. Les patients à risque de maladie grave en raison de leur âge peuvent également bénéficier de l'une ou l'autre de ces formes d'IFN, même en l'absence d'information génétique, à condition que l'IFN soit administré suffisamment tôt. La prise en charge de patients présentant des auto-Acs contre les IFNs de type I risque de s'avérer plus difficile. Il est néanmoins tentant de suggérer l'utilisation de l'IFN- β , car les auto-Acs de ces patients neutralisent très rarement ce type spécifique d'IFN. Par contre, il est clair que ces patients ne devraient pas réagir à l'IFN- $\alpha 2$. L'IFN- β pourrait être ainsi proposé à tous les sujets diagnostiqués avec une infection par le SRAS-CoV-2 les plus à risque de développer une forme sévère, en particulier les patients de plus de 60 ans. Une autre implication importante de la découverte des auto-Ac neutralisantes est qu'il convient de veiller particulièrement au dépistage de ces auto-Ac dans le plasma de patients convalescents destinés à un usage thérapeutique, qui pourraient sinon être préjudiciables aux receveurs.

References

- [1] D. M. Morens, A. S. Fauci, "Emerging pandemic diseases: how we got to COVID-19", *Cell* **182** (2020), no. 5, p. 1077-1092.
- [2] S. Stringhini, A. Wisniak, G. Piumatti, A. S. Azman, S. A. Lauer *et al.*, "Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study", *Lancet* **396** (2020), no. 10247, p. 313-319.
- [3] Q. Zhang, P. Bastard, Z. Liu, J. Le Pen, M. Moncada-Velez, J. Chen, M. Ogishi *et al.*, "Epidemiological, genetic, and immunological bases of life-threatening COVID-19", *Med* **1** (2020), p. 14-32.
- [4] G. N. Ioannou, E. Locke, P. Green, K. Berry, A. M. O'Hare, J. A. Shah, K. Crothers, M. C. Eastment, J. A. Dominitz, V. S. Fan, "Risk factors for hospitalization, mechanical ventilation, or death among 10131 US veterans with SARS-CoV-2 infection", *JAMA Netw. Open* **3** (2020), no. 9, article no. e2022310.
- [5] A. B. Docherty, E. M. Harrison, C. A. Green, H. E. Hardwick *et al.*, "Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study", *BMJ* **369** (2020), article no. m1985.
- [6] C. M. Petrilli, S. A. Jones, J. Yang, H. Rajagopalan, L. O'Donnell, Y. Chernyak, K. A. Tobin, R. J. Cerfolio, F. Francois, L. I. Horwitz, "Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study", *BMJ* **369** (2020), article no. m1966.
- [7] J. L. Casanova, H. C. Su, C. H. G. Effort, "A global effort to define the human genetics of protective immunity to SARS-CoV-2 infection", *Cell* **181** (2020), no. 6, p. 1194-1199.
- [8] J. L. Casanova, L. Abel, "The human genetic determinism of life-threatening infectious diseases: genetic heterogeneity and physiological homogeneity?", *Hum. Genet.* **139** (2020), no. 6-7, p. 681-694.
- [9] S. Y. Zhang, Q. Zhang, J. L. Casanova, H. C. Su, C. Team, "Severe COVID-19 in the young and healthy: monogenic inborn errors of immunity?", *Nat. Rev. Immunol.* **20** (2020), no. 8, p. 455-456.
- [10] J. L. Casanova, "Severe infectious diseases of childhood as monogenic inborn errors of immunity", *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **112** (2015), no. 51, p. E7128-E7137.
- [11] J. L. Casanova, "Human genetic basis of interindividual variability in the course of infection", *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **112** (2015), no. 51, p. E7118-E7127.
- [12] H. K. Lim, S. X. L. Huang, J. Chen, G. Kerner, O. Gilliaux, P. Bastard *et al.*, "Severe influenza pneumonitis in children with inherited TLR3 deficiency", *J. Exp. Med.* **216** (2019), no. 9, p. 2038-2056.
- [13] M. J. Ciancanelli, S. X. Huang, P. Luthra, H. Garner, Y. Itan, S. Volpi *et al.*, "Infectious disease. Life-threatening influenza and impaired interferon amplification in human IRF7 deficiency", *Science* **348** (2015), no. 6233, p. 448-453.
- [14] N. Hernandez, I. Melki, H. Jing, T. Habib, S. S. Y. Huang, J. Danielson *et al.*, "Life-threatening influenza pneumonitis in a child with inherited IRF9 deficiency", *J. Exp. Med.* **215** (2018), no. 10, p. 2567-2585.
- [15] I. T. Lamborn, H. Jing, Y. Zhang, S. B. Drutman, J. K. Abbott, S. Munir *et al.*, "Recurrent rhinovirus infections in a child with inherited MDA5 deficiency", *J. Exp. Med.* **214** (2017), no. 7, p. 1949-1972.
- [16] S. Asgari, L. J. Schlapbach, S. Anchisi, C. Hammer, I. Bartha, T. Junier *et al.*, "Severe viral respiratory infections in children with IFIH1 loss-of-function mutations", *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **114** (2017), no. 31, p. 8342-8347.
- [17] I. T. Lamborn, H. C. Su, "Genetic determinants of host immunity against human rhinovirus infections", *Hum. Genet.* **139** (2020), no. 6-7, p. 949-959.
- [18] J. L. Casanova, L. Abel, "Lethal infectious diseases as inborn errors of immunity: Toward a Synthesis of the germ and genetic theories", *Annu. Rev. Pathol.* **16** (2021), p. 23-50.
- [19] P. Bastard, J. Manry, J. Chen, J. Rosain, Y. Seeleuthner, O. AbuZaitun *et al.*, "Herpes simplex encephalitis in a patient with a distinctive form of inherited IFNAR1 deficiency", *J. Clin. Invest.* **131** (2020), no. 1, article no. e139980.
- [20] N. Hernandez, G. Bucciol, L. Moens, J. Le Pen, M. Shahrooei, E. Goudouris *et al.*, "Inherited IFNAR1 deficiency in otherwise healthy patients with adverse reaction to measles and yellow

- fever live vaccines”, *J. Exp. Med.* **216** (2019), no. 9, p. 2057-2070.
- [21] C. J. Duncan, S. M. Mohamad, D. F. Young, A. J. Skelton, T. R. Leahy, D. C. Munday *et al.*, “Human IFNAR2 deficiency: lessons for antiviral immunity”, *Sci. Transl. Med.* **7** (2015), no. 307, article no. 307ra154.
- [22] A. Casrouge, S. Y. Zhang, C. Eidenschenk, E. Jouanguy, A. Puel, K. Yang *et al.*, “Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency”, *Science* **314** (2006), no. 5797, p. 308-312.
- [23] S. Y. Zhang, E. Jouanguy, S. Ugolini, A. Smahi, G. Elain, P. Romero *et al.*, “TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis”, *Science* **317** (2007), no. 5844, p. 1522-1527.
- [24] R. Perez de Diego, V. Sancho-Shimizu, L. Lorenzo, A. Puel, S. Plancoulaine, C. Picard *et al.*, “Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis”, *Immunity* **33** (2010), no. 3, p. 400-411.
- [25] V. Sancho-Shimizu, R. Perez de Diego, L. Lorenzo, R. Halwani, A. Alangari, E. Israelsson *et al.*, “Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency”, *J. Clin. Invest.* **121** (2011), no. 12, p. 4889-4902.
- [26] S. Y. Zhang, J. L. Casanova, “Inborn errors underlying herpes simplex encephalitis: From TLR3 to IRF3”, *J. Exp. Med.* **212** (2015), no. 9, p. 1342-1343.
- [27] Q. Zhang, “Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19”, *Science* **370** (2020), article no. eabd4570.
- [28] R. Doffinger, M. R. Helbert, G. Barcenias-Morales, K. Yang, S. Dupuis, L. Ceron-Gutierrez *et al.*, “Autoantibodies to interferon-gamma in a patient with selective susceptibility to mycobacterial infection and organ-specific autoimmunity”, *Clin. Infect. Dis.* **38** (2004), no. 1, p. e10-e14.
- [29] C. Hoflich, R. Sabat, S. Rosseau, B. Temmesfeld, H. Slevogt, W. D. Docke *et al.*, “Naturally occurring anti-IFN-gamma autoantibody and severe infections with *Mycobacterium chelonae* and *Burkholderia coccovenans*”, *Blood* **103** (2004), no. 2, p. 673-675.
- [30] B. Kampmann, C. Hemingway, A. Stephens, R. Davidson, A. Goodsall, S. Anderson *et al.*, “Acquired predisposition to mycobacterial disease due to autoantibodies to IFN-gamma”, *J. Clin. Invest.* **115** (2005), no. 9, p. 2480-2488.
- [31] A. Puel, C. Picard, M. Lorrot, C. Pons, M. Chrabieh, L. Lorenzo *et al.*, “Recurrent staphylococcal cellulitis and subcutaneous abscesses in a child with autoantibodies against IL-6”, *J. Immunol.* **180** (2008), no. 1, p. 647-654.
- [32] A. Puel, R. Doffinger, A. Natividad, M. Chrabieh, G. Barcenias-Morales, C. Picard, A. Cobat *et al.*, “Autoantibodies against IL-17A, IL-17E, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I”, *J. Exp. Med.* **207** (2010), no. 2, p. 291-297.
- [33] C. L. Ku, C. Y. Chi, H. von Bernuth, R. Doffinger, “Autoantibodies against cytokines: phenocopies of primary immunodeficiencies?”, *Hum. Genet.* **139** (2020), no. 6-7, p. 783-794.
- [34] K. Kisand, A. S. Boe Wolff, K. T. Podkrajsek, L. Tserel, M. Link, K. V. Kisand *et al.*, “Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines”, *J. Exp. Med.* **207** (2010), no. 2, p. 299-308.
- [35] B. Pozzetto, K. E. Mogensen, M. G. Tovey, I. Gresser, “Characteristics of autoantibodies to human interferon in a patient with varicella-zoster disease”, *J. Infect. Dis.* **150** (1984), p. 707-713.
- [36] P. Bastard, L. B. Rosen, Q. Zhang, E. Michailidis, H. H. Hoffmann, Y. Zhang, K. Dorgham, Effort CHG *et al.*, “Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19”, *Science* **370** (2020), article no. eabd4585.
- [37] E. Meffre, A. Iwasaki, “Interferon deficiency can lead to severe COVID”, *Nature* **587** (2020), p. 374-376.
- [38] D. B. Beck, I. Aksentijevich, “Susceptibility to severe COVID-19”, *Science* **370** (2020), no. 6515, p. 404-405.