



¿Qué se sabe del estudio genético en desregulación inmune?

Dra Cecilia Poli Harlowe
Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo
Hospital Roberto del Rio
Congreso SCAI 2025
4 Octubre 2025



El diagnóstico genético es fundamental para el manejo de “precisión” (efectivo) en desregulación inmune



Definición Clínica



**Estudio
Funcional
Biomarcadores**



Genética

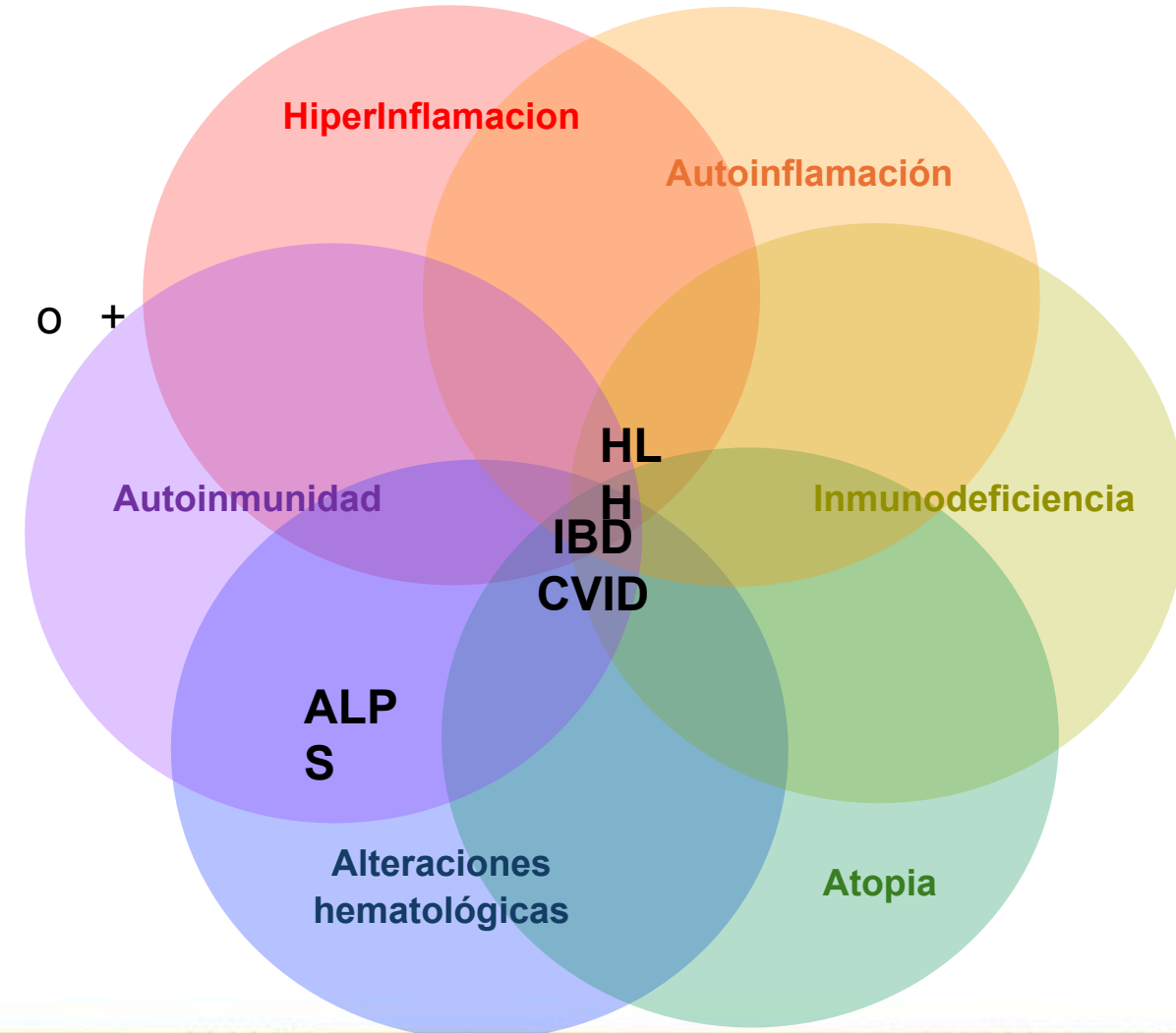


**Terapias
dirigidas**



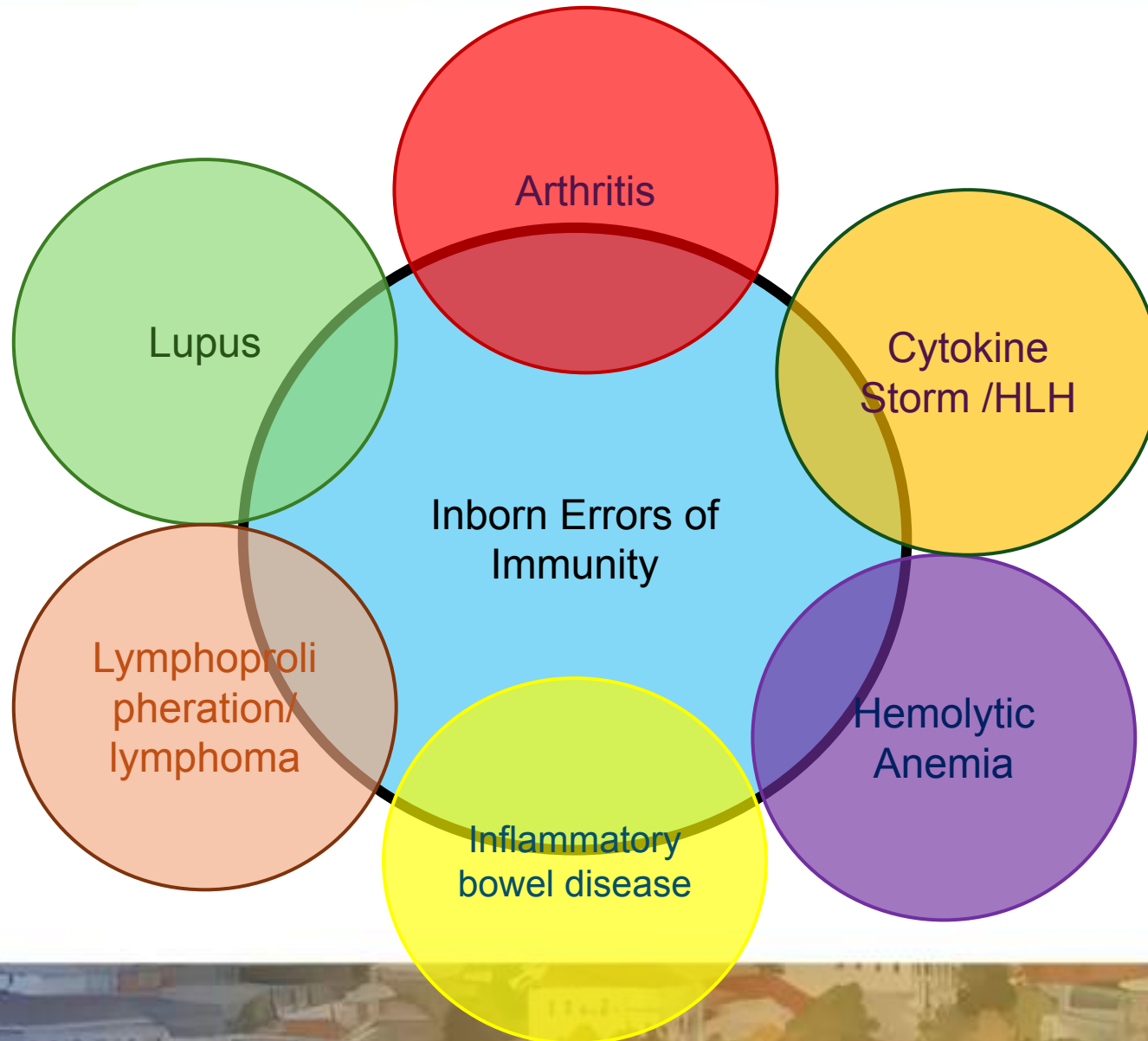
Ejemplos:

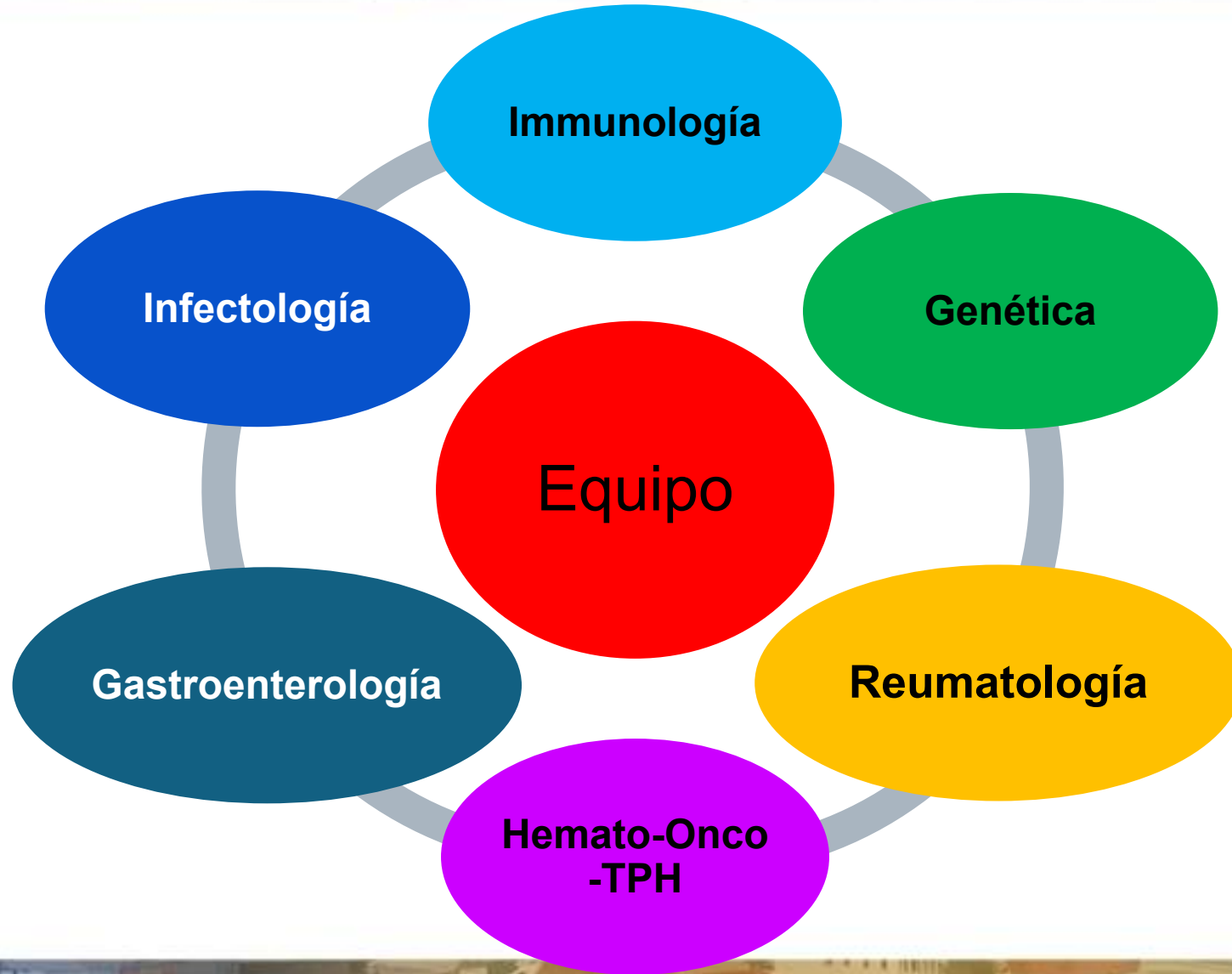
- Pacientes HLH/SAM
- Infecciones recurrentes y compromiso de órganos
- Enfermedad pulmonar crónica (intersticial o nodular)
- Autoinmunidad múltiple
- Enfermedad inflamatoria intestinal de difícil manejo o + enfermedades asociadas
- Inflamación y cancer
- Cytopenias
- Fiebre recurrente de causa desconocida
- Esplenomegalia
- Dermatitis atopica severa + infecciones
- Inflamación crónica de tejidos
 - Piel
 - Hígado (Fibrosis)
 - Uveitis





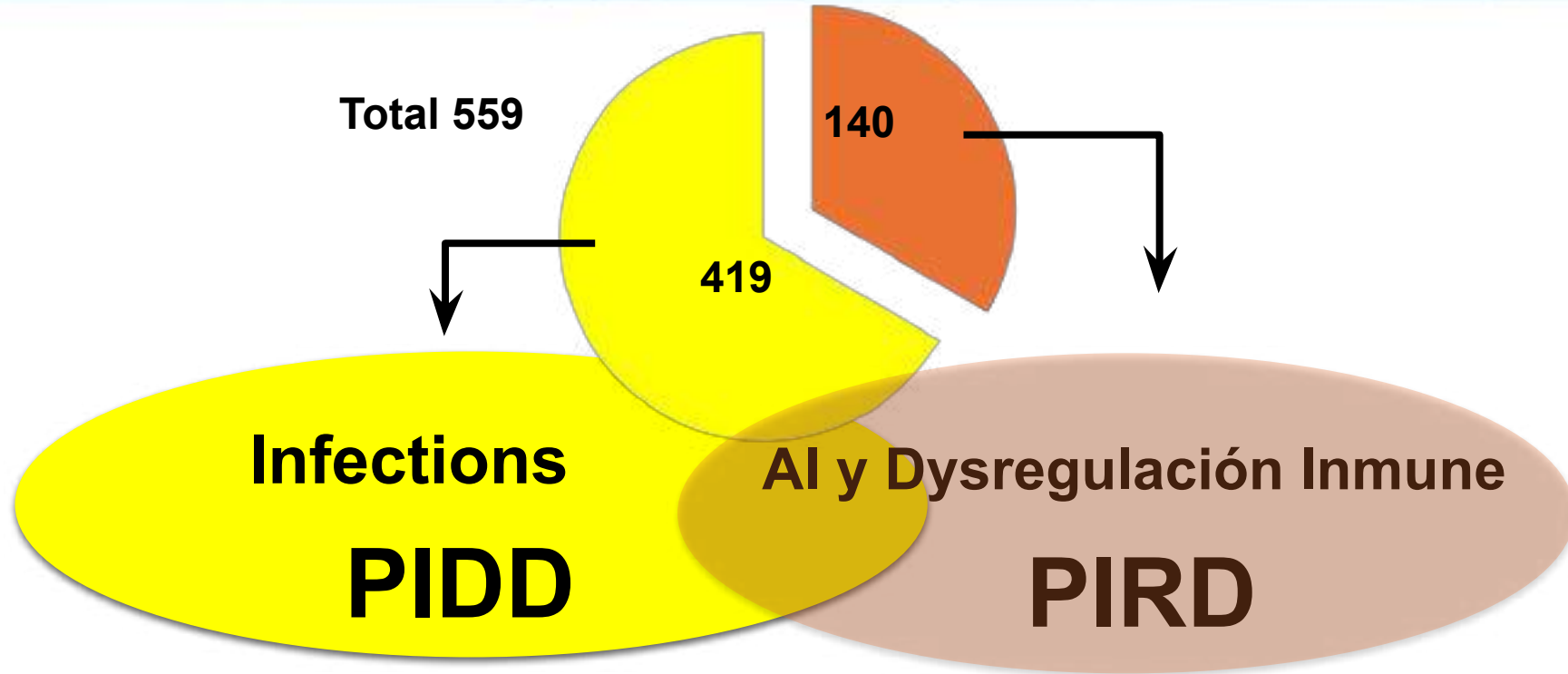
Suelen enmascararse como enfermedades reumatológicas







- 2024: 504 genes asociados a EII, >550 enfermedades diferentes
 - Expansión fenotípica
 - Variabilidad genética y fenotípica
 - Oportunidades de terapias dirigidas
 - Anticuerpos monoclonales
 - Pequeñas moléculas
 - Terapia génica



Predominantly infections

Some may have autoinflammation or autoimmunity

- CVID (NFkB)
- CGD
- Wiskott Aldrich Syndrome
- IKAROS

Predominantly Autoimmunity , Autoinflammation, I.Dysregulation

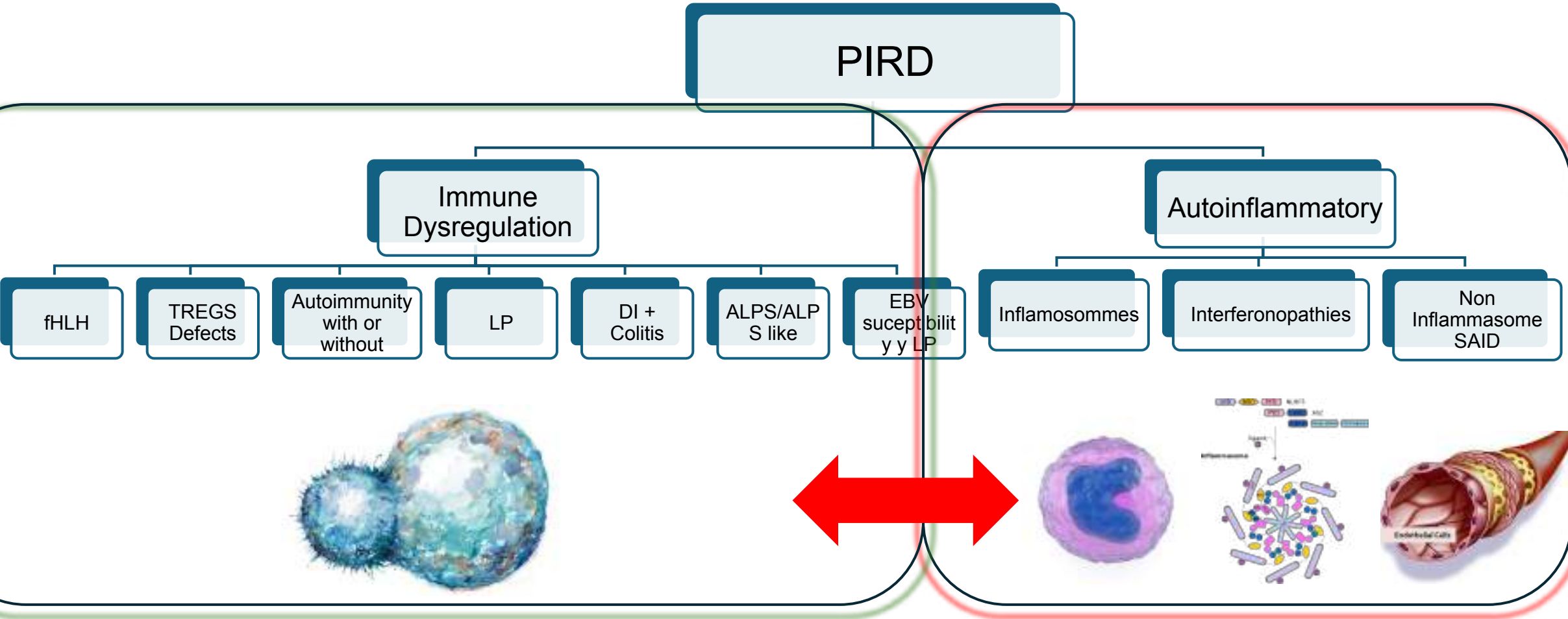
Some may have serious infections

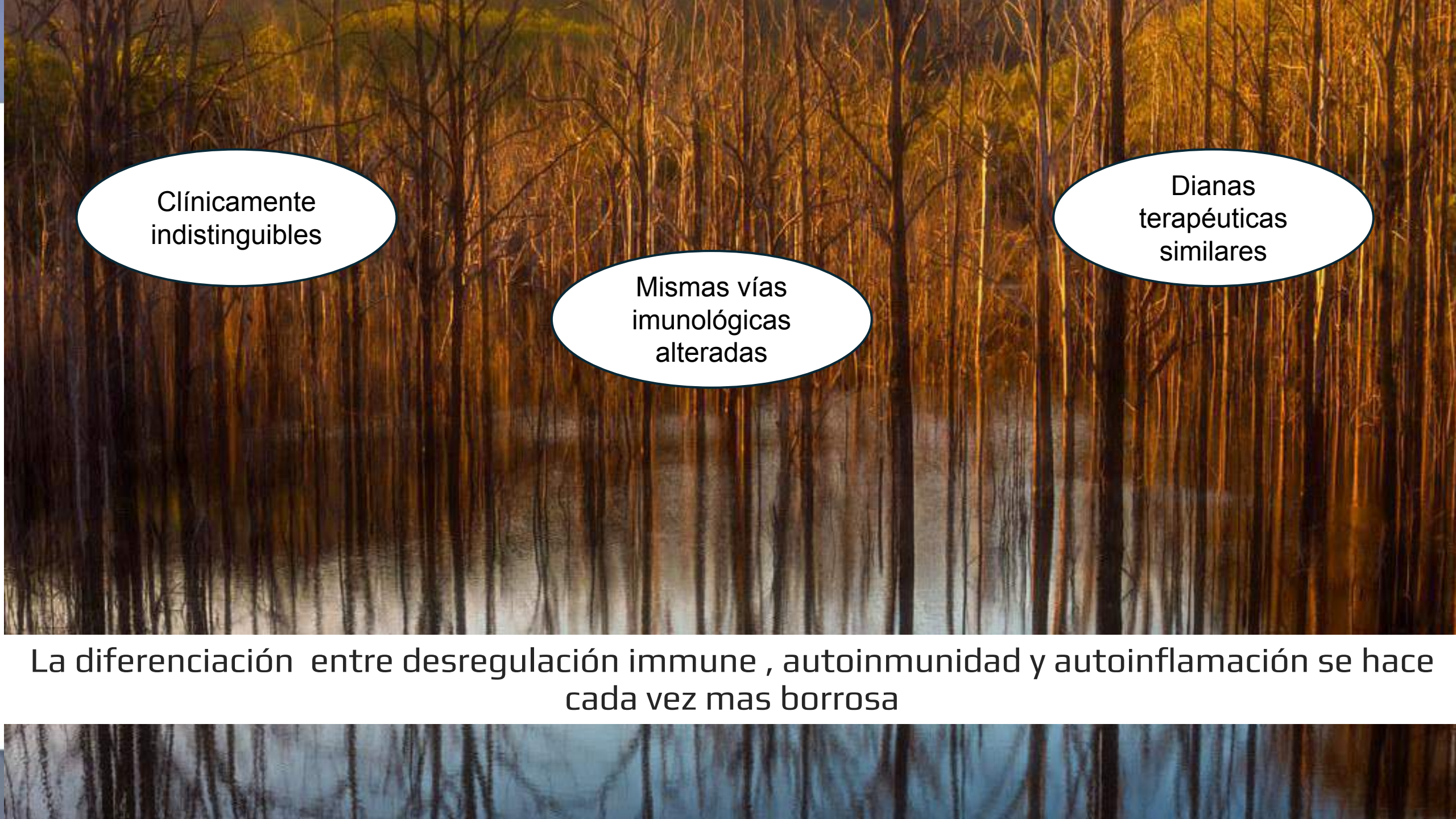
- STAT1-GOF (CMC or Mycobacteria)
- PIK3CD (EBV)
- ADA2 deficiency (antibody deficiency)



**Nuevos Dg genéticos IUIS 2024,
nuevos se han descubierto desde
esta última actualización**

Poli et al. 2024 IUIS Update. JHI May
2025





Clínicamente
indistinguibles

Mismas vías
inmunológicas
alteradas

Dianas
terapéuticas
similares

La diferenciación entre desregulación immune , autoinmunidad y autoinflamación se hace cada vez mas borrosa



Desregulación Inmune

fHLH

Cytotoxicity CD8/NK
(PRF, RAB27a etc.)

Defectos TREGS

T Reg function and development
(IPEX, CD25, CTLA4, LRBA etc.)

Autoinmunidad con o sin LP

T & B cell regulation
(APECED, PD1, SOCS1 etc.)

ID + Colitis

T cell inhibition in the mucosa
(IL10 IL-10R) & others etc)
Innate immunity
(RIPK1, ELF4 etc.)

ALPS/ALPS like

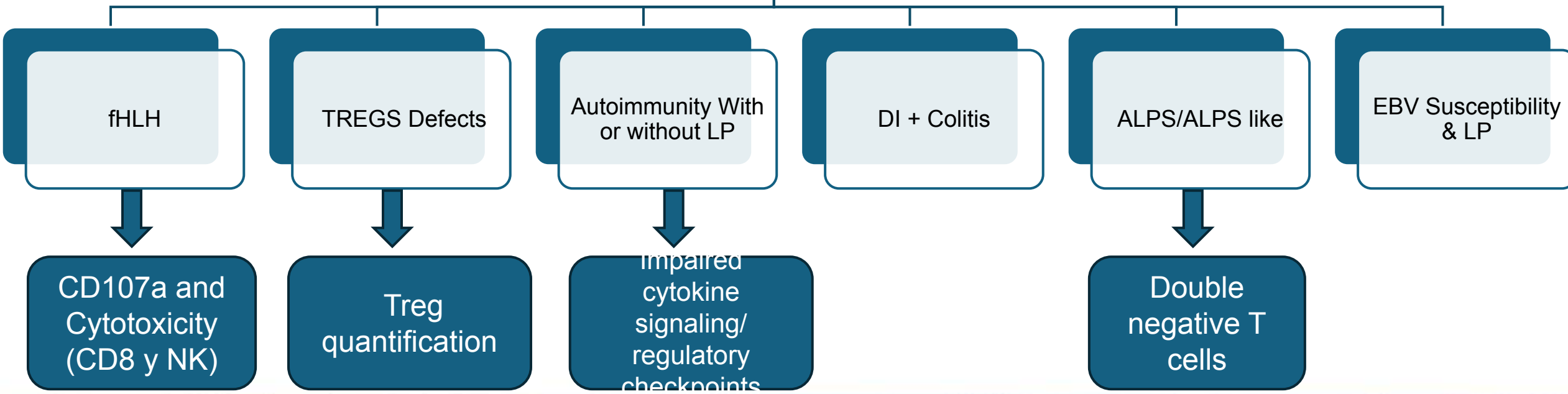
Apoptotic failure
(FAS, FASL, FADD, etc)

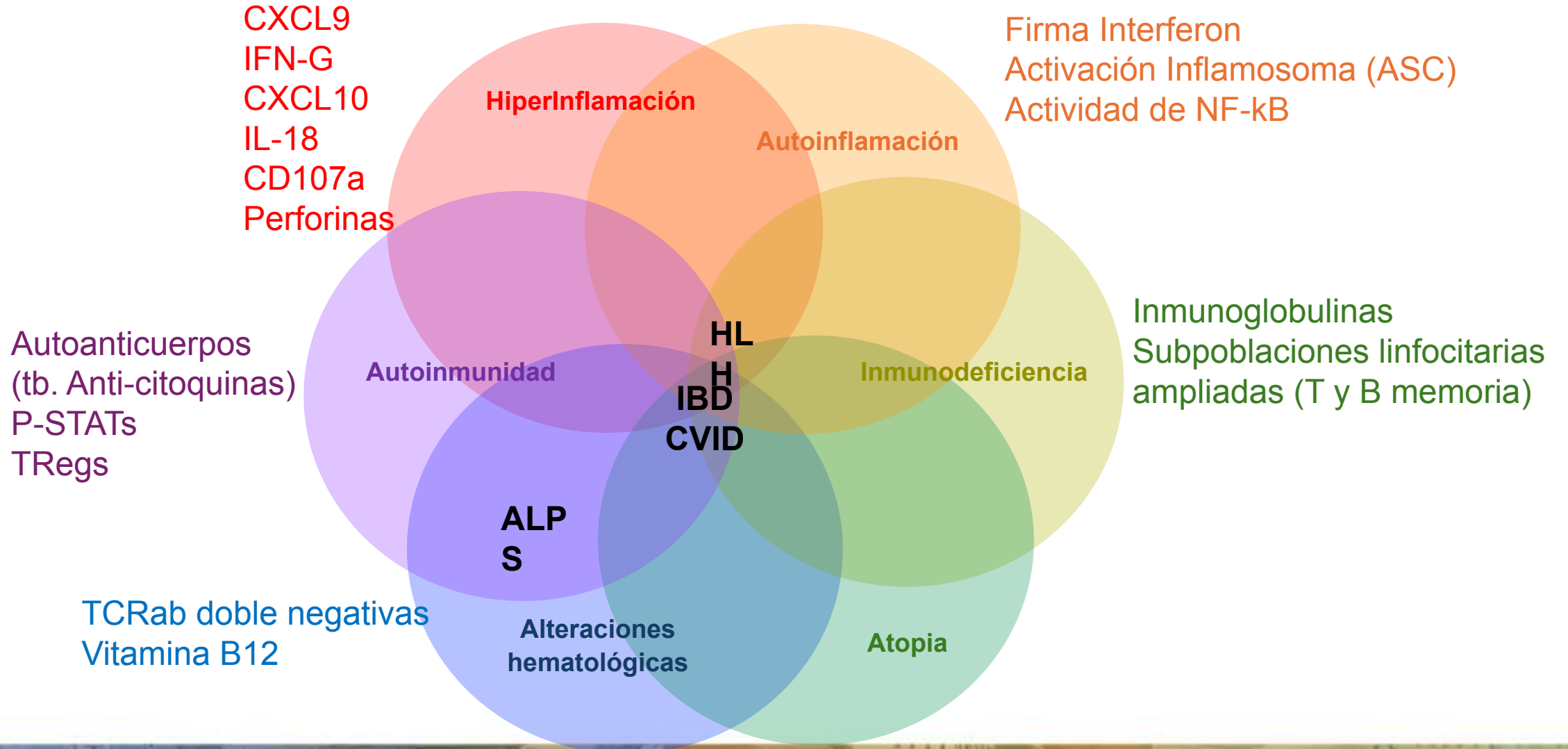
Susceptibilidad EBV y LP

Heterogenous defects in T, B & NK cells
(XLP, RASGRP1, XMEN, etc)



Desregulación Inmune





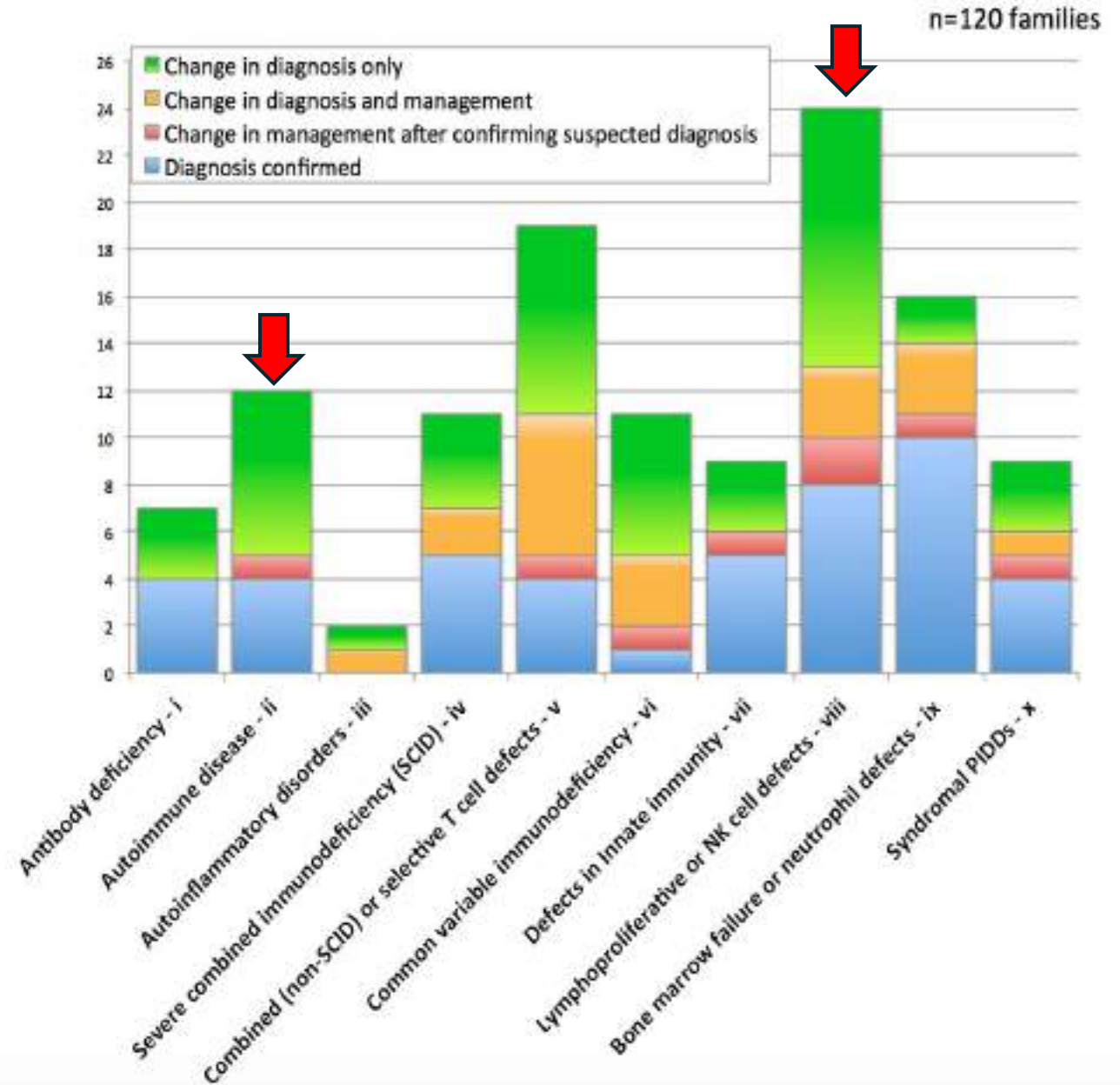


- Definición clínica y genética de DI es variable
- No hay estudios de incidencia de Dg genético en el grupo de pacientes con desregulación inmune
- Depende la severidad de los síntomas y número de órganos afectados (probabilidad pre-test)
- Extrapolando de IDCIV y SAI 10-20% de Dg genético
- Capacidad y tecnologías de secuenciación probablemente aumentarán este número
- Importancia de reconsideración de Dg genético y reanálisis de estudios realizados.



En el 40% de los casos cambia el diagnóstico y la terapia, mayor impacto en DI

Stray-Pedersen et al. *J. Allergy Clin Immunol* 2017





- **Secuenciación por Sanger “directa”**
 - Secuenciación completa de un gen individual (costoso)
 - Variantes conocidas, segregación familiar
- **“next generation sequencing” NGS – secuenciación masiva de muchos genes en paralelo**
 - Paneles 200-590 genes
 - Exoma (Variabilidad en la cobertura y el análisis)
 - Genoma (major cobertura, menor profundidad)
- **Número de copias** (importante)
 - Cariotipo, FISH, microarray cromosómico
 - Es posible a partir de datos de GS y algunos análisis de ES y Paneles
- **Secuenciación de RNA** (variantes de splicing o deleciones no identificados en secuenciación)
- Secuenciación específica para variantes **somáticas**



Población Latinoamericana mal representada: Mayor incidencia de "VUS"

Ej. Chile

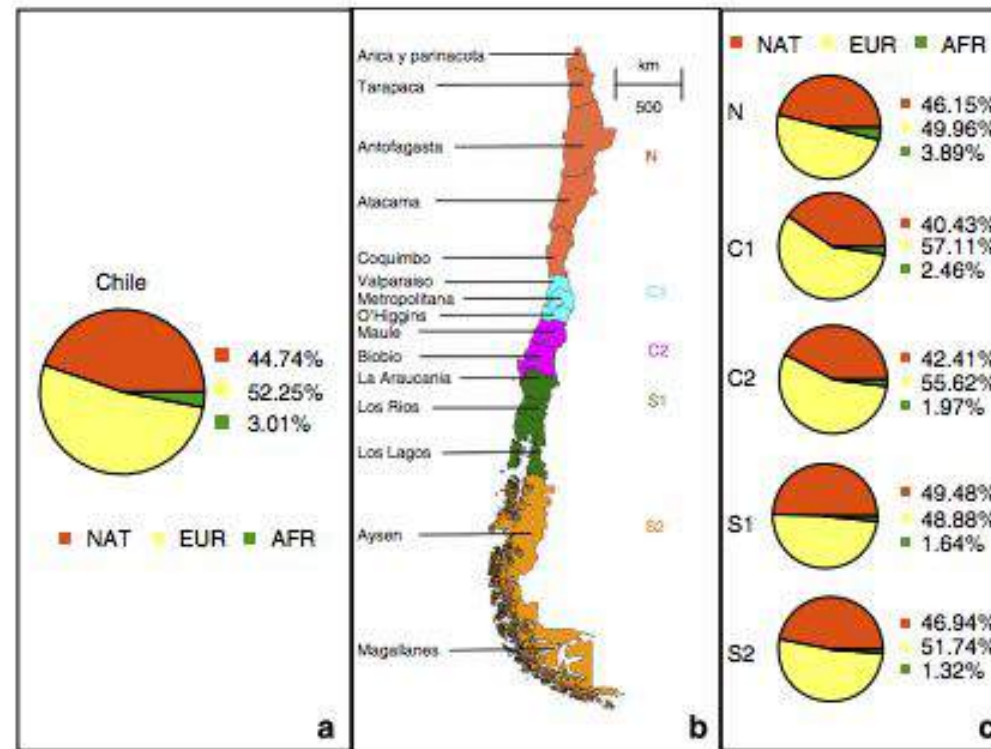


Figure 4 | Global ancestry estimates per zones. (a) The larger pie chart on the left panel corresponds to global ancestry proportion for the Chileans as a whole; (b) the panel in the middle is a map of Chile describing the subdivision into five zones: N ($n=16$), C1 ($n=159$), C2 ($n=41$), S1 ($n=73$), S2 ($n=12$) and the political regions associated with each zone; (c) on the right panel, the pie charts correspond to global ancestry estimation on the five zones.



Otra vez VUS! ... Qué hacemos?...







1. Corresponde al fenotipo del paciente, y la cigocidad es compatible?
 - Si la respuesta es sí a ambos, ¡BINGO!—> Diagnóstico probable
2. Fenotipo compatible con el gen pero la cigocidad no coincide → considerar mutaciones intrónicas o grandes deleciones en el otro alelo.
3. Buscar evidencia que pueda indicar la posibilidad de patogenicidad de esa variante específica.
 - OMIM, PubMed
 - Frecuencia en tu población específica (frecuencia baja)
 - Predicciones de daño (CADD score, pLI)
 - Usa herramientas disponibles gratuitamente (Varsome, Franklin, Clinvar, etc.)
 - Consulta a expertos que puedan haber encontrado la variante previamente (VUSserve)
 - ¿Existe una prueba funcional disponible clínicamente? (útil para descartar)
 - Contacta a tus colegas que realizan investigación y evalúa si un análisis específico es posible/vale la pena

Clínicamente disponibles:

- Citometría de flujo: Cuantitativa y/o Funcional (Subpoblaciones linfocitarias, BTK, XIAP, Perforina etc...)
- Citoquinas

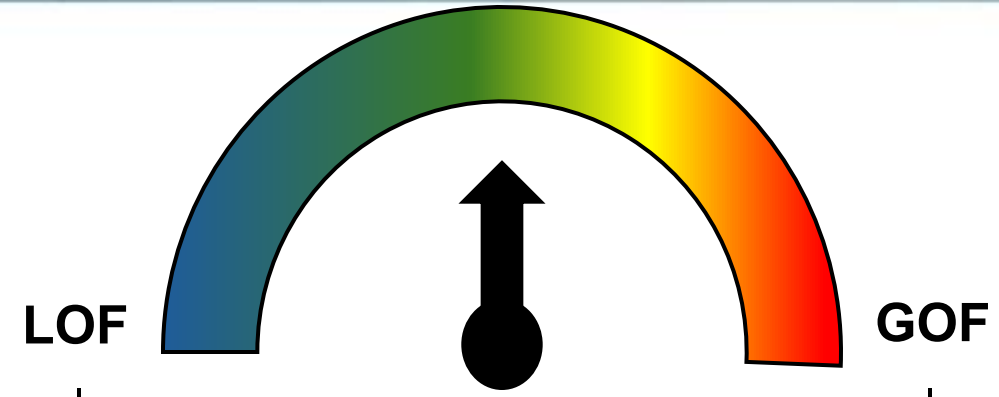
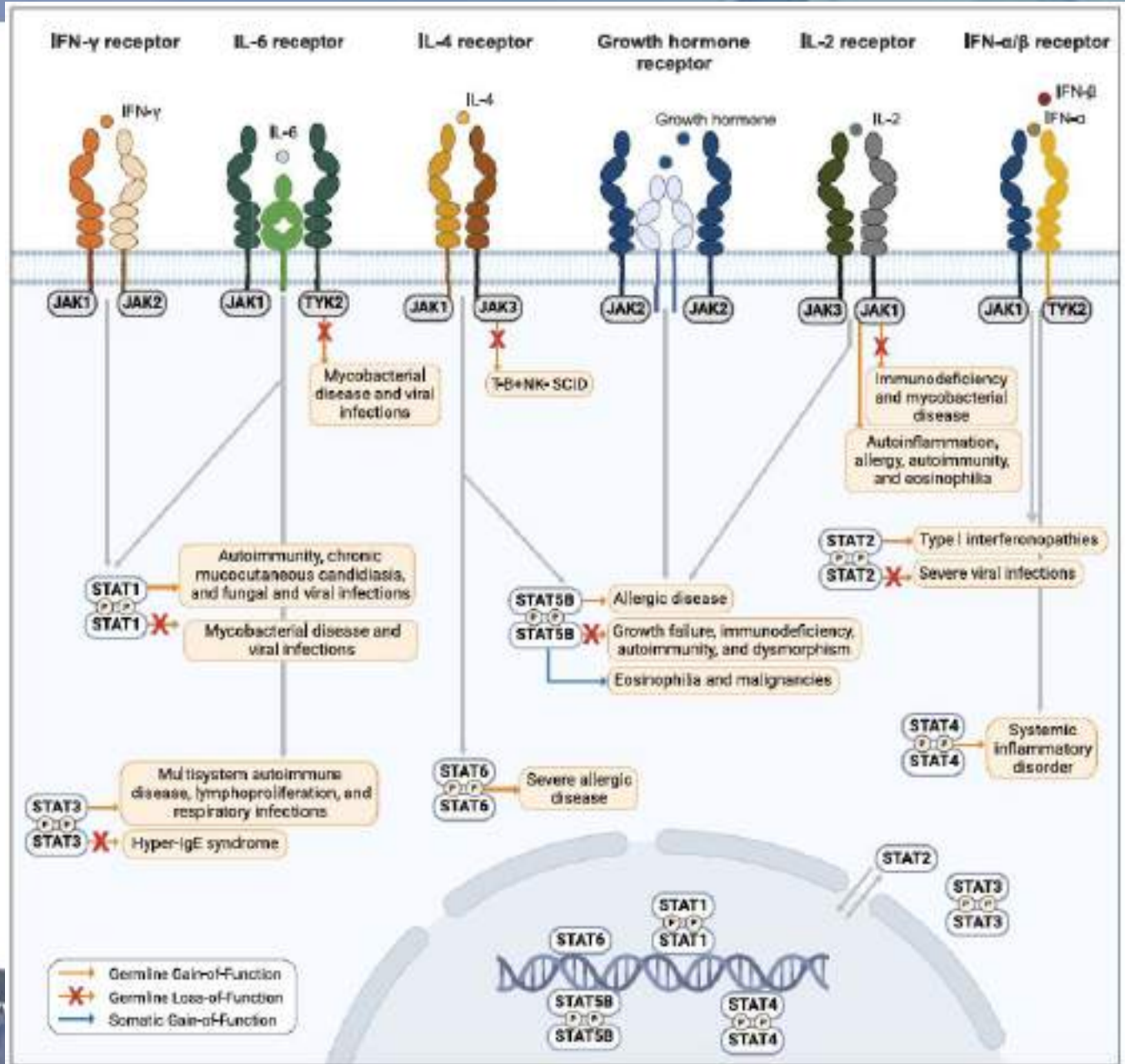
Investigación:

- Bioquímica: Cuantitativa- Funcional (asociaciones protéicas, Co-inmunoprecipitación, proteómica)
- Estudios en líneas celulares derivadas de pacientes o modelamiento de mutaciones y ensayos de transfección.
- Localización y Co-localización: Imágenes de alta resolución.
- Imaging Flow Cytometry: Evaluación de interacciones intercelulares, localización de proteínas.

A watercolor-style illustration of a town with a large, snow-capped mountain in the background. The town features several buildings with red roofs and two prominent churches with tall spires. The mountain is covered in snow and has a blueish tint. The sky is a mix of blue and green, suggesting a misty or overcast day. The overall style is soft and artistic.

Estudios Funcionales

Alteraciones via JAK-STAT y modulacion dirigida



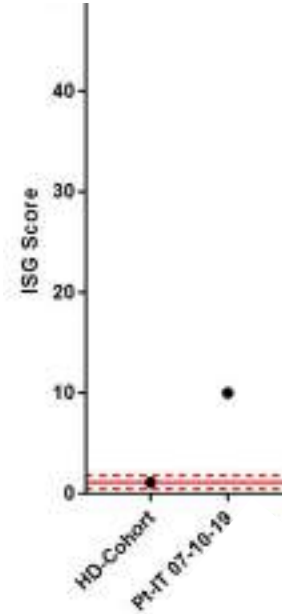
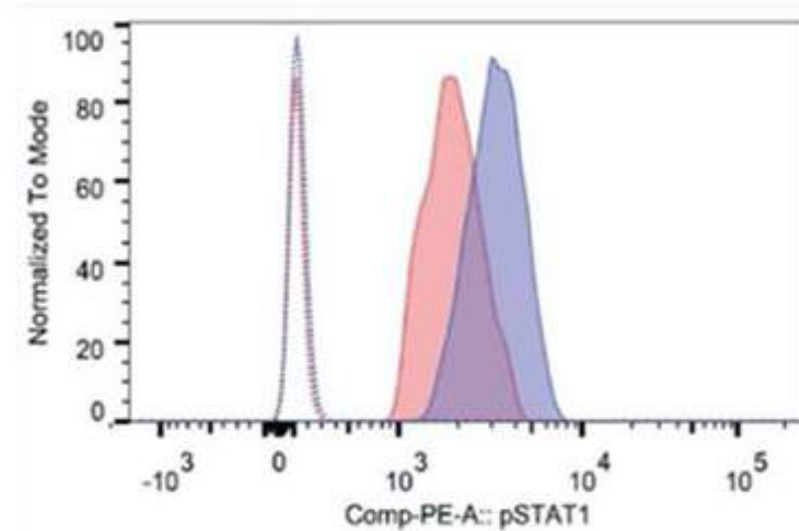
Infections
Some may have
Autoimmunity or ID

Autoimmunity or ID
May have infections

↑ Type I Interferons



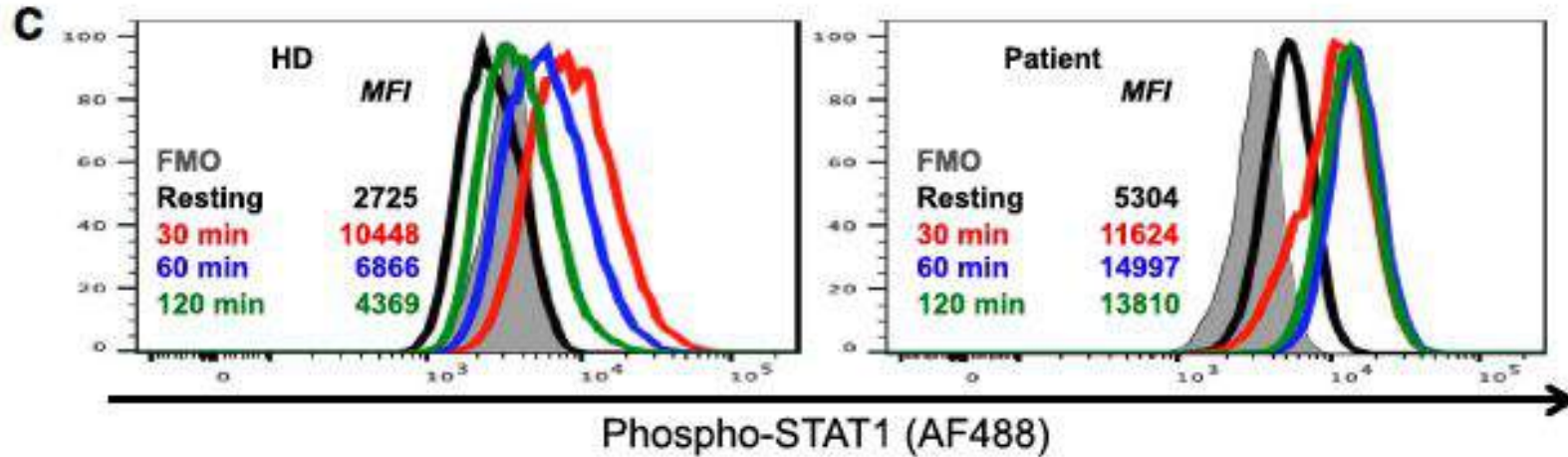
- STAT1 GOF: Poliendocrinopatía (DM1, tiroiditis), citopenias, vitiligo, alopecia, enteropatía
- Infecciones fúngicas (reducción de Th17) y virales y micobacterias
- Elevación STAT1-P, IFN-1 and IFN-γ signature



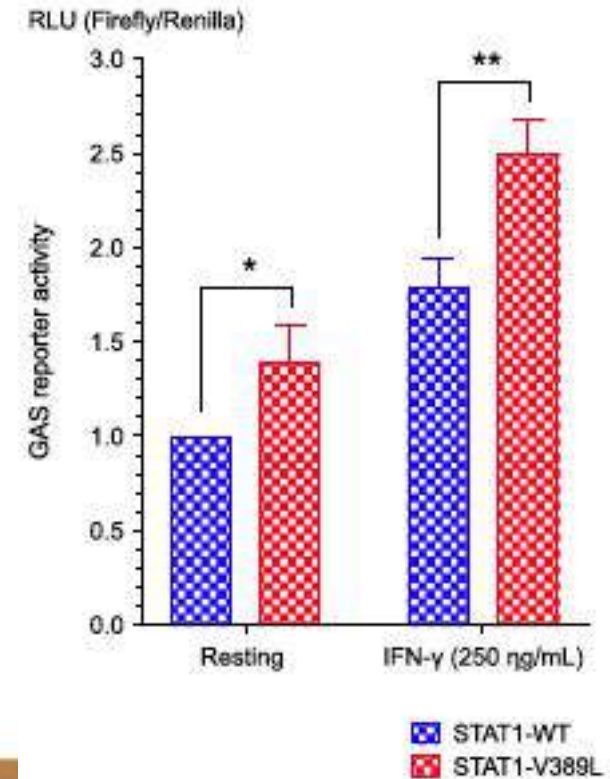
- Responden a inhibidores de JAK
- TPH mejora todos los aspectos de la enfermedad (resultado variable)
- TPH mejor cuando se usa Inh. JAK previo a TPH.



Phosphorylation assay/Flow Cytometry □ Patient cells



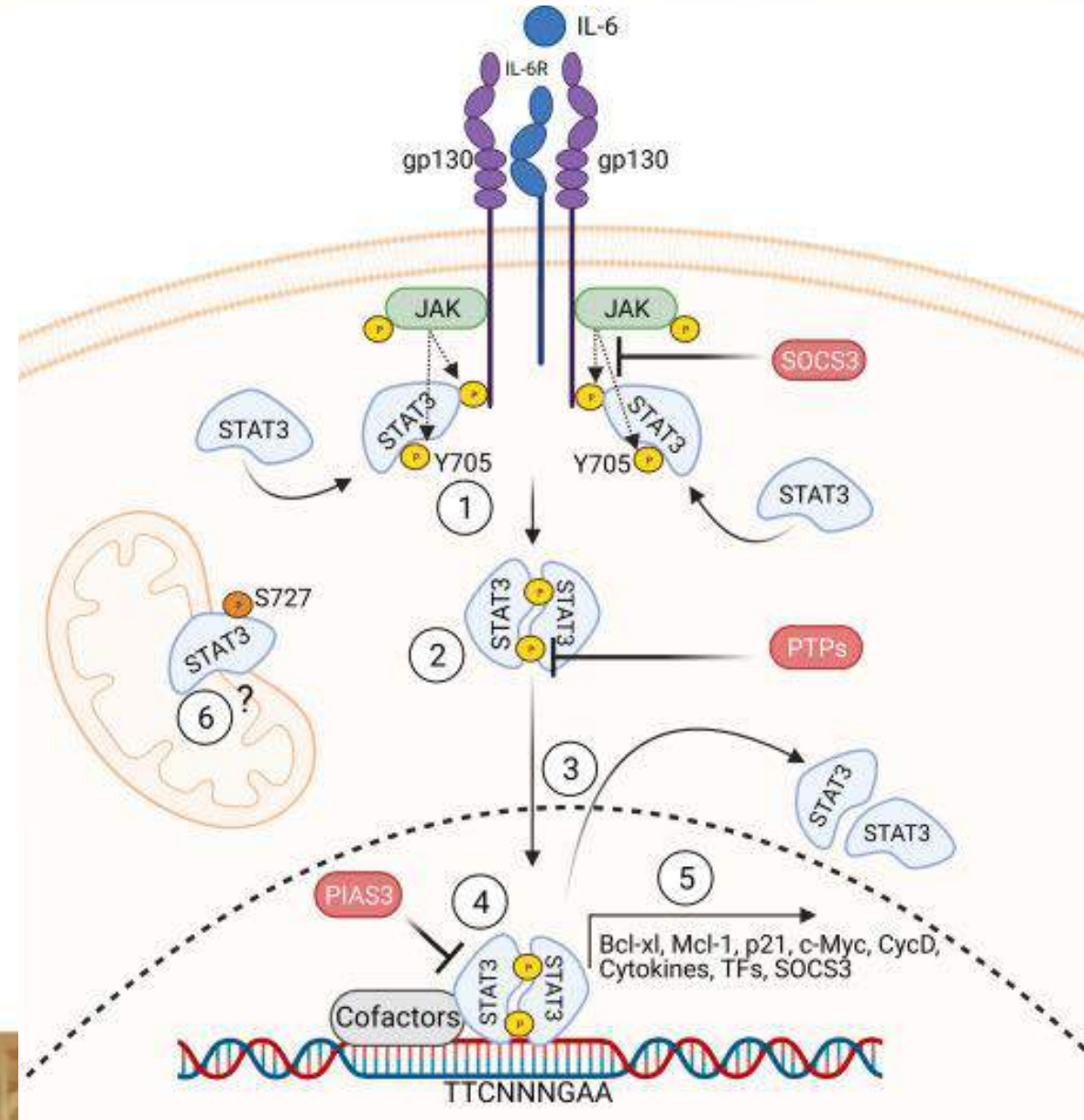
Luciferase Gas induced activity in U3A cells (lack STAT1) transfected with a specific variant .

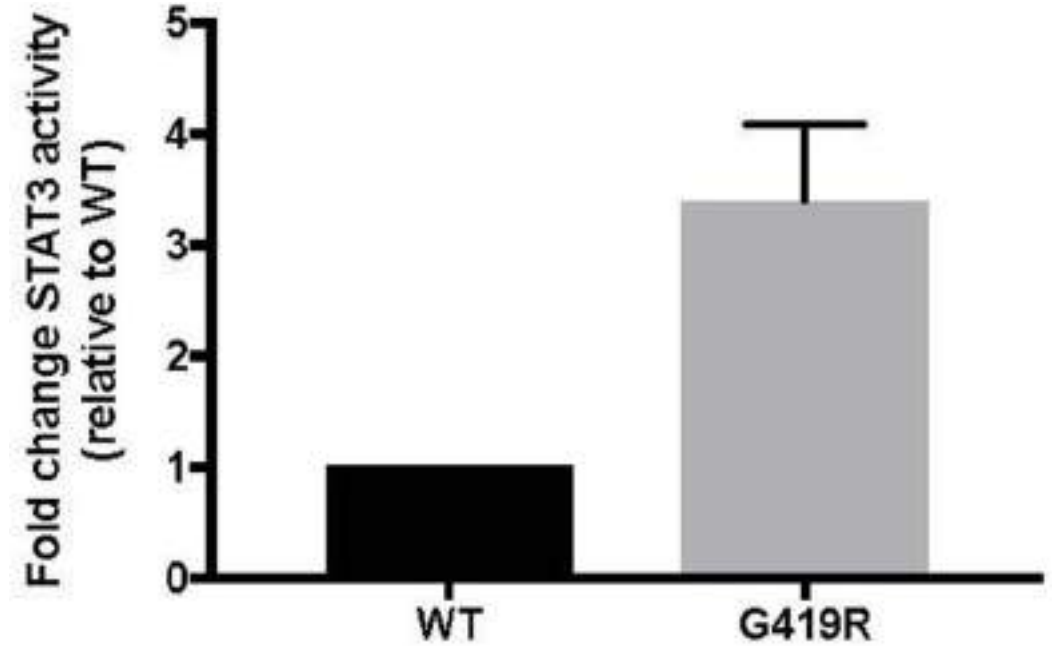
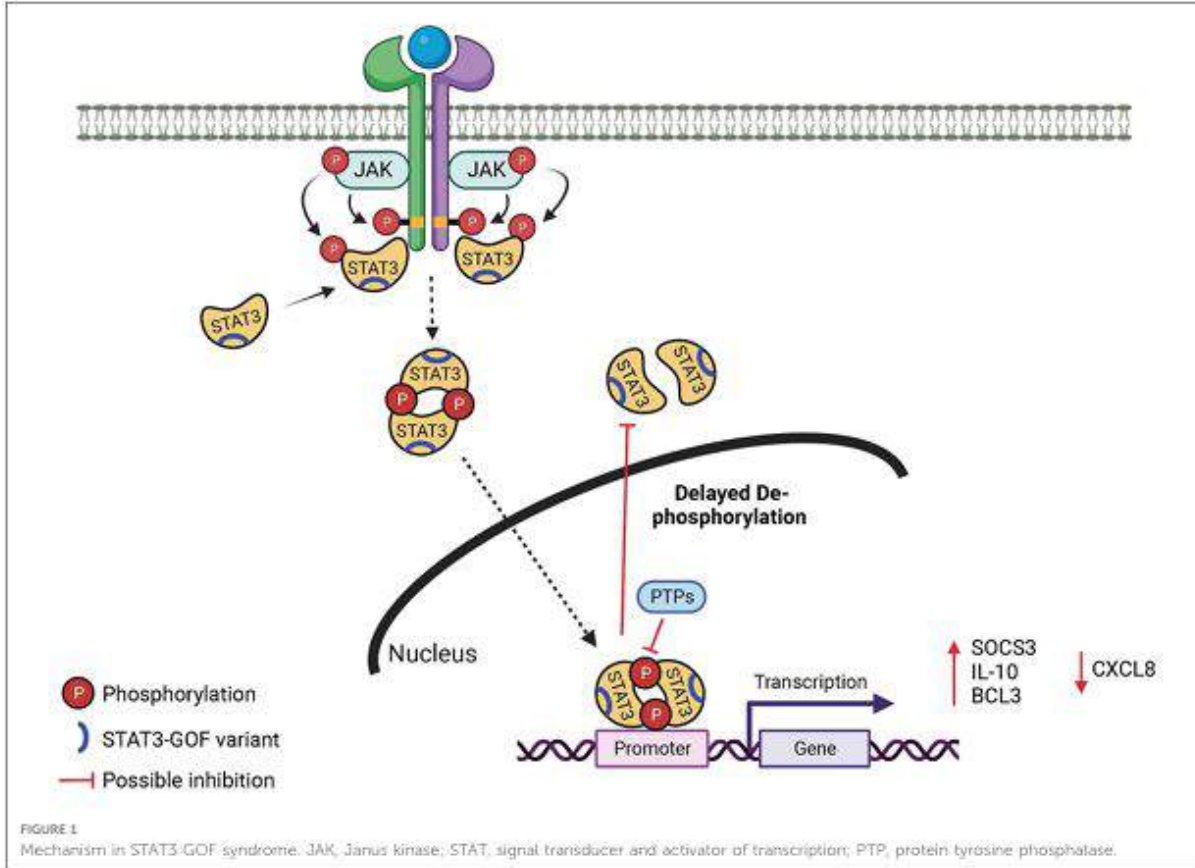


Hartono et al JOCI 2018



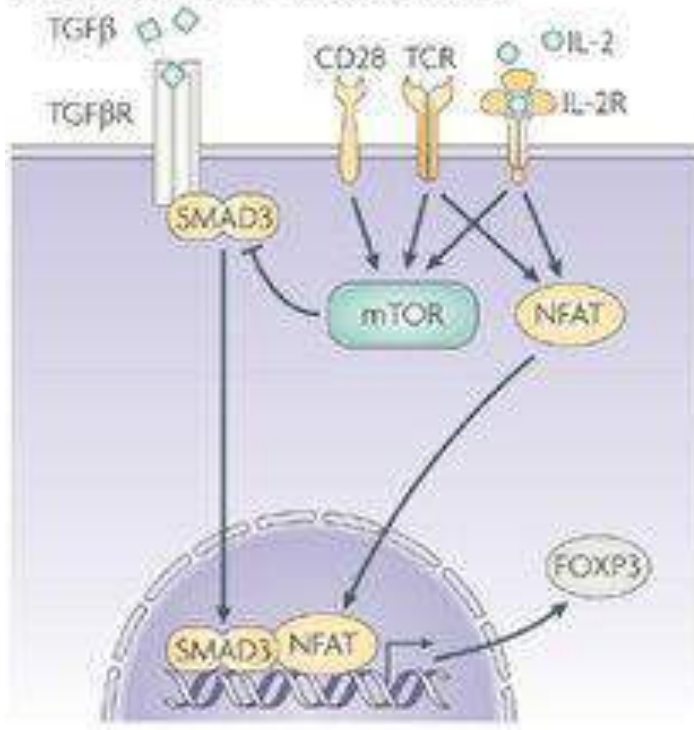
- Via de la señalización de IL-6
- Fenotipo clínico heterogéneo
 - Linfoproliferación
 - Autoinmunidad multisistémica
 - Citopenias
 - Artritis
 - Enteropatía
 - Enfermedad pulmonar intersticial
- Defecto de células NK
- Responde a la inhibición de JAK, bloqueo de IL-6, y TPH



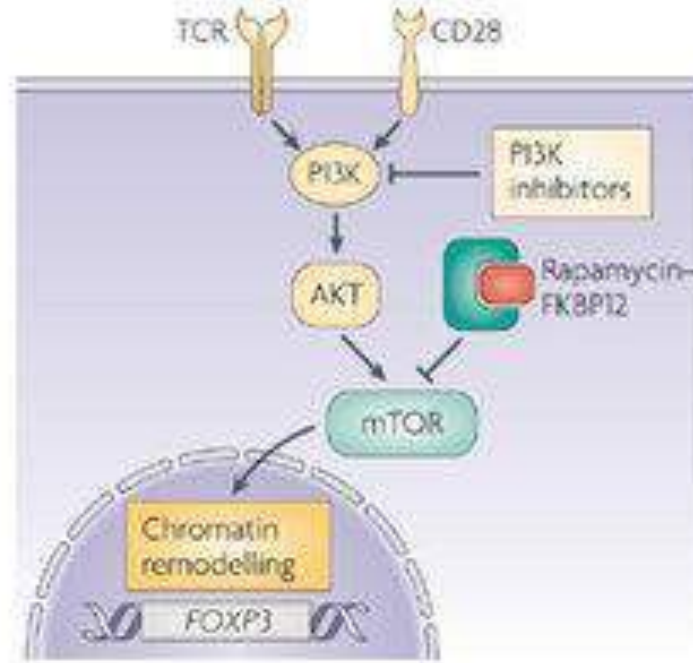


Luciferase assay in a STAT3 deficient cell line transfected with WT and Mt variants.

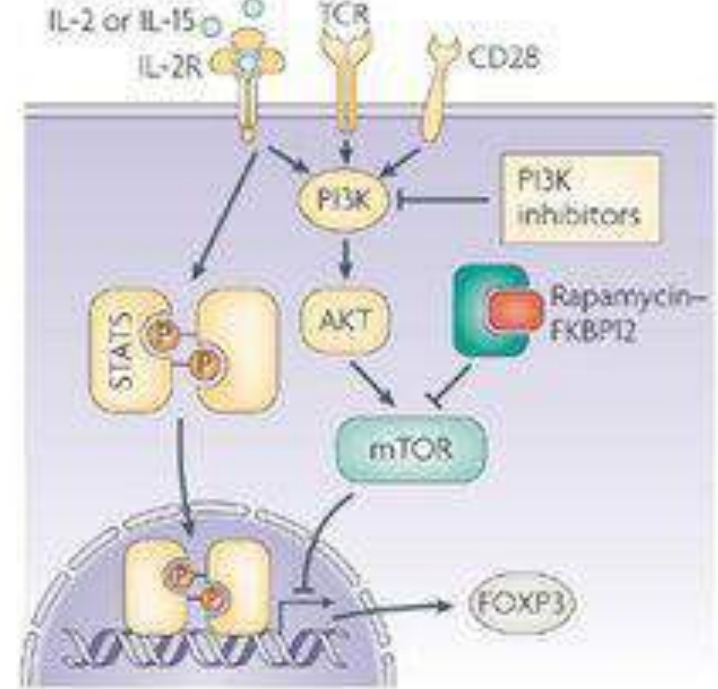
a TGFβ-dependent FOXP3 induction



b TGFβ-independent FOXP3 induction
First 18 hours



After 18 hours

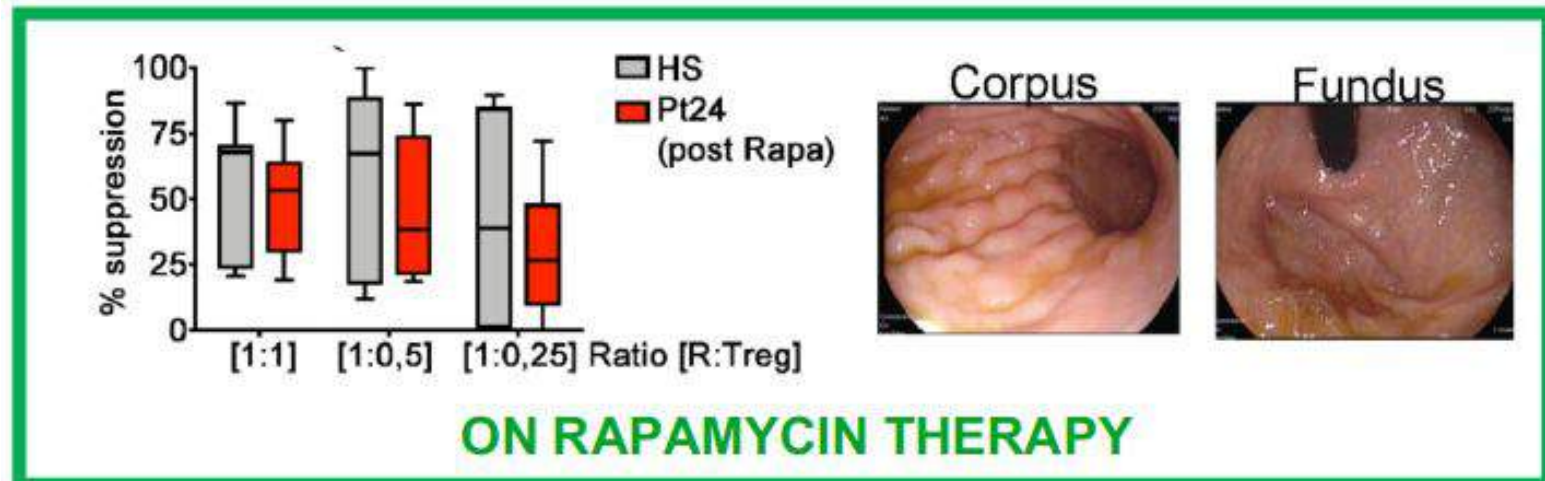
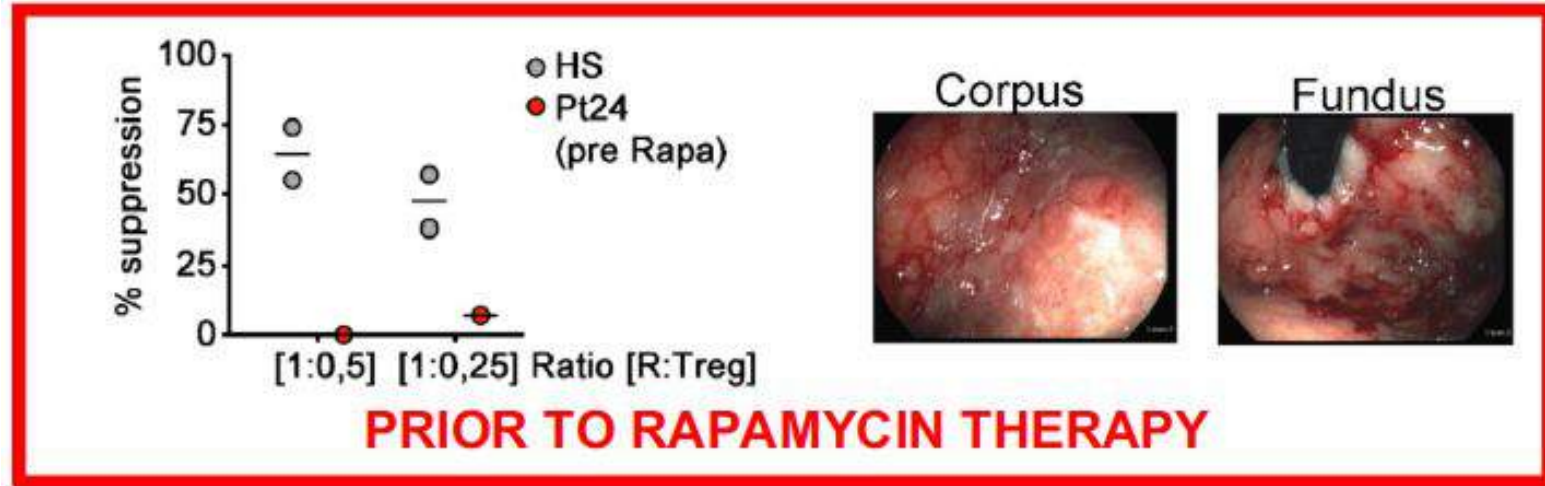


Nature Reviews | Immunology

- mTORC1 es un regulador del crecimiento celular y de otros procesos aguas abajo de PI3K. La rapamicina mejora la expresión de FOXP3 en células T CD4 mientras controla a las células T convencionales autorreactivas en el timo.

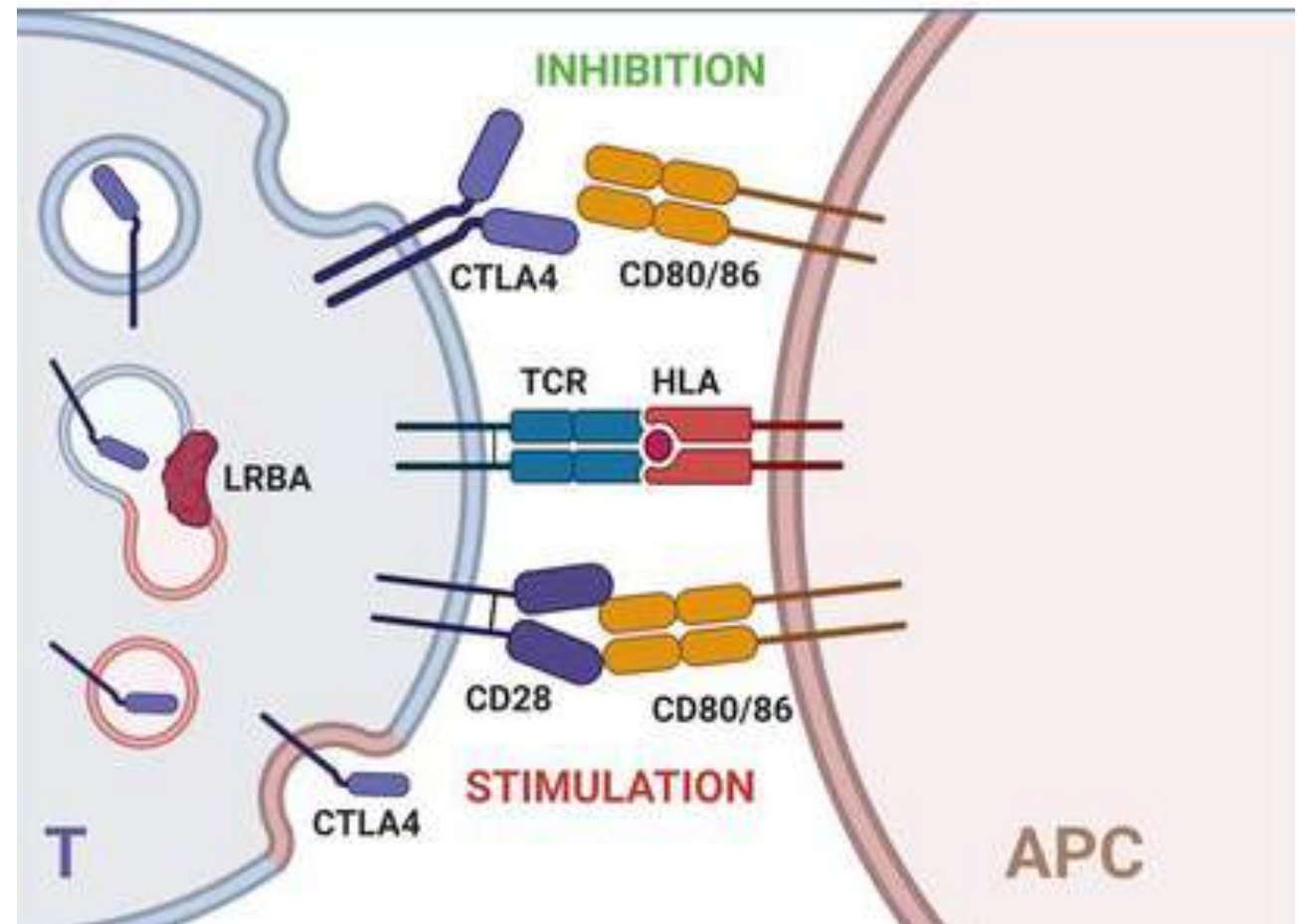


- Sirolimus (Rapamycin): mTORC1 inhibitor in IPEX



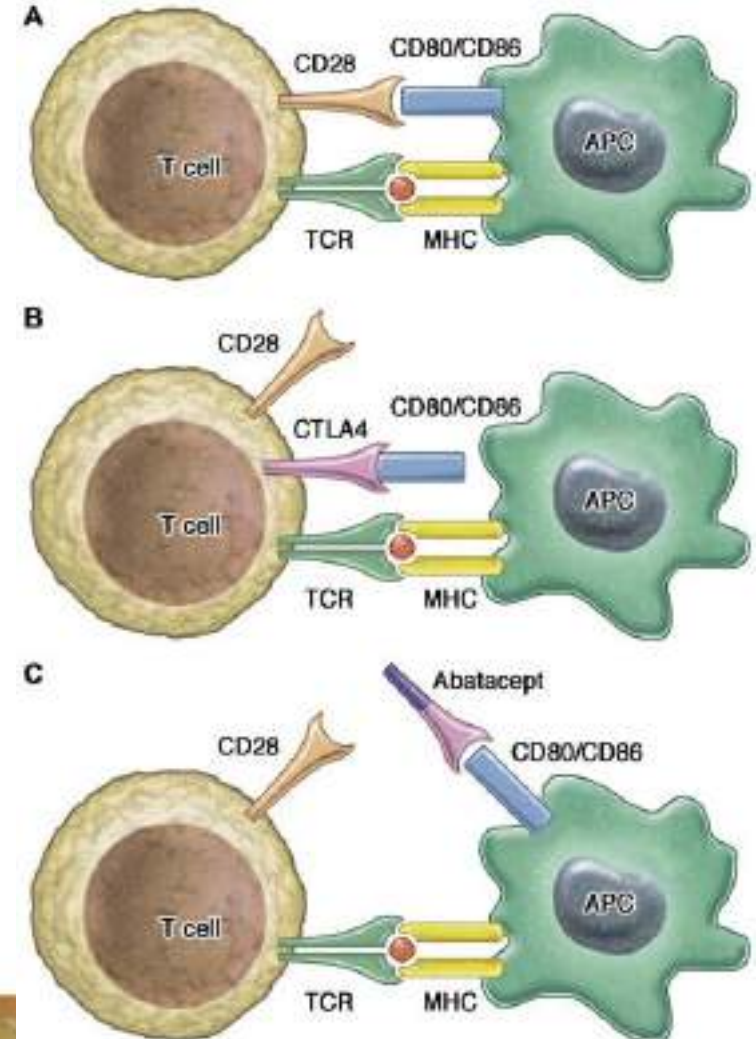
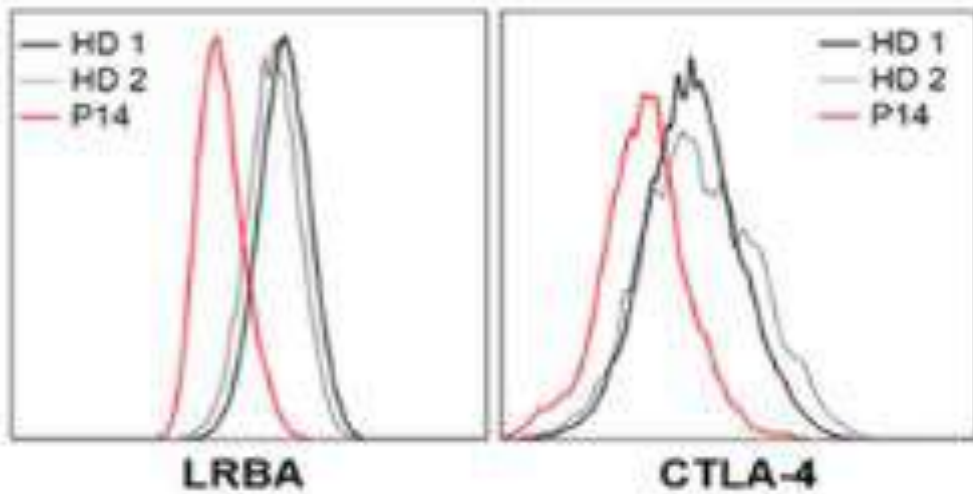


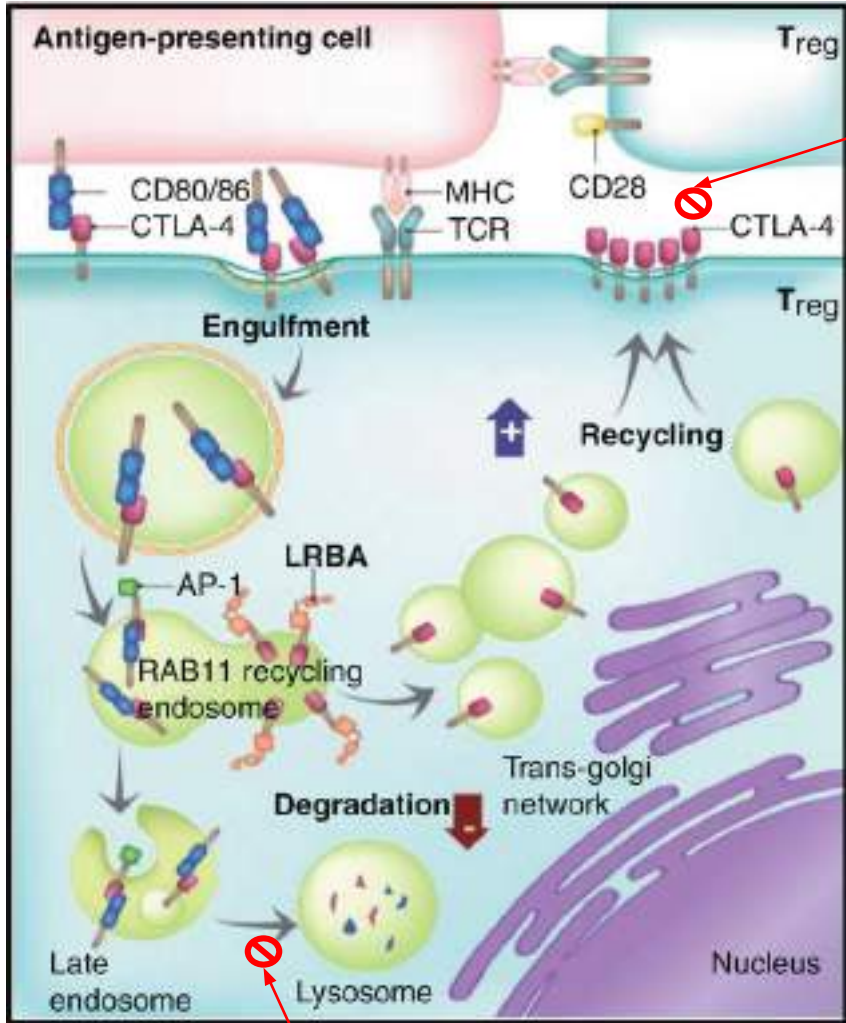
- Haploinsuficiencia CTLA-4 (AD) y deficiencia de LRBA (AR)
- Formas heterogéneas de desregulación inmune
 - Enteropatía
 - Uveítis
 - Inflamación del SNC
 - Autoinmunidad (citopenias, EPI, tiroiditis, hepatitis, DM1)
 - Infecciones recurrentes (hipogammaglobulinemia)
- Disminución de la función de T reguladoras y pérdida de la tolerancia periférica



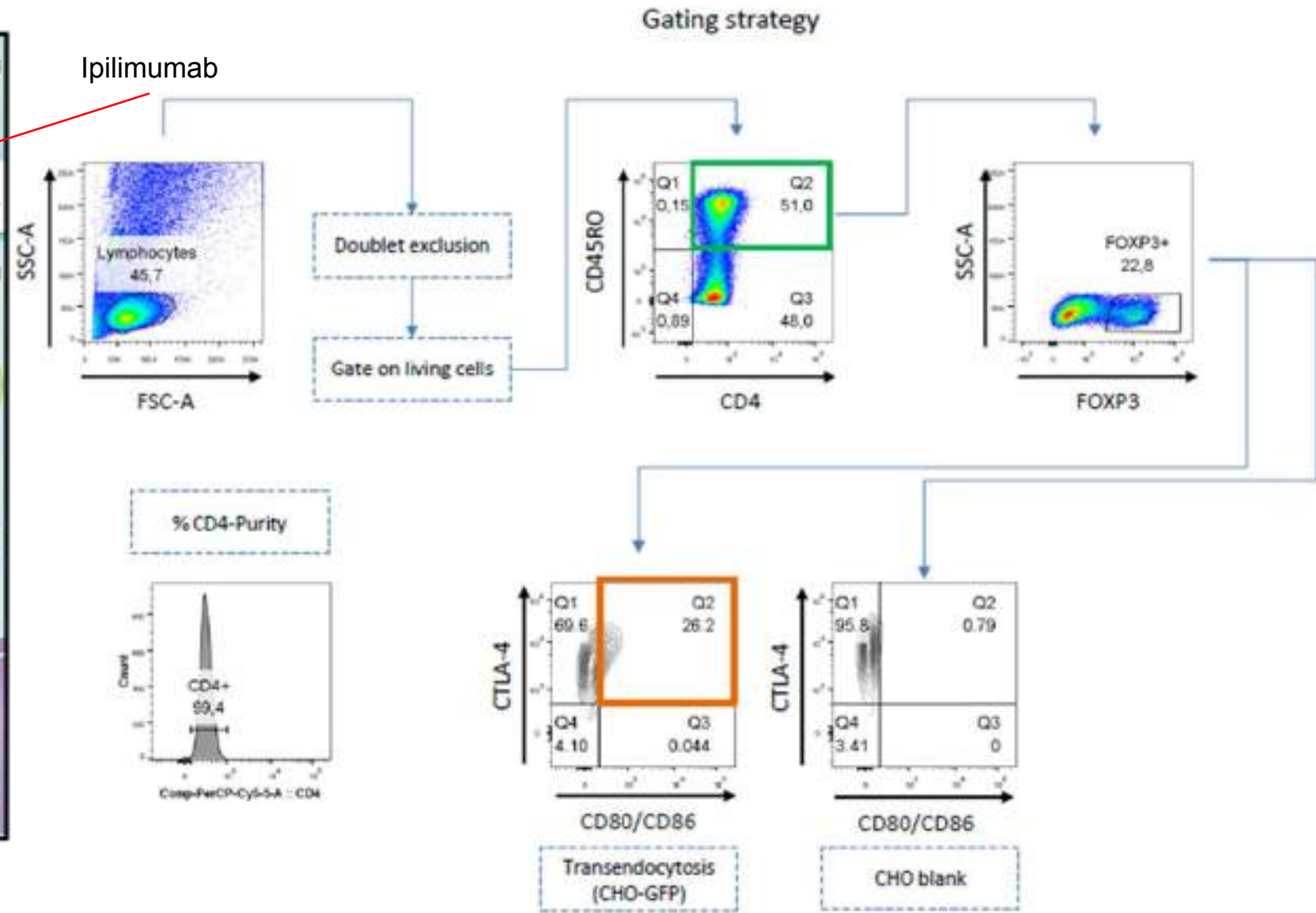


- Reducción de la expresión de LRBA y CTLA-4 en células T CD4+ FoxP3+ (Citometria o WB)
- Abatacept, agonista de CTLA-4, se une a CD80/86 en las CPA



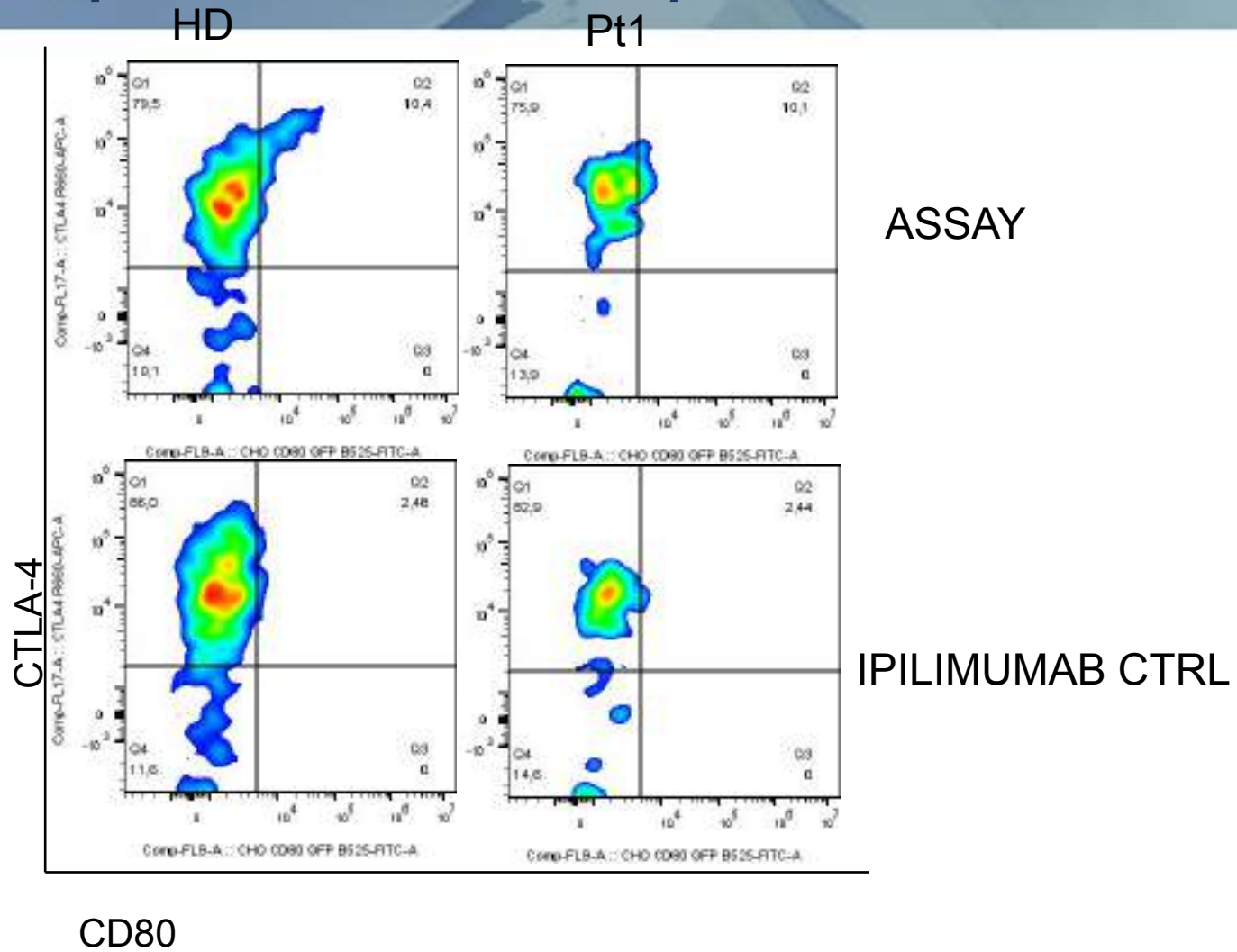


Ipilimumab





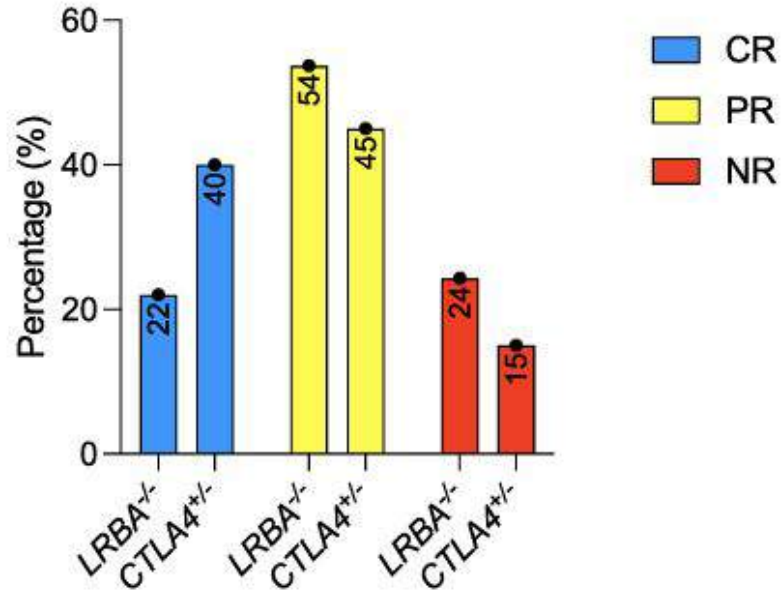
CTLA-4 haploinsufficiency Tranendocytosis Assay



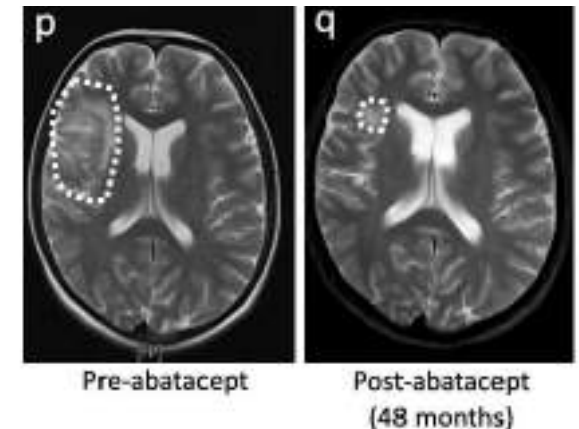
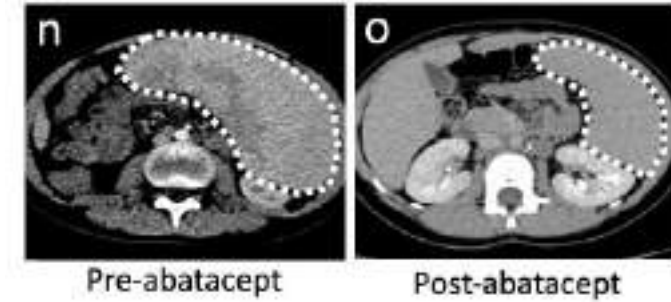
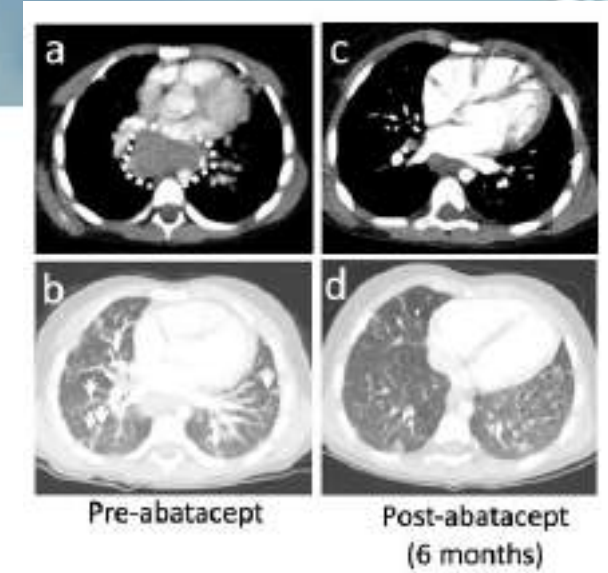
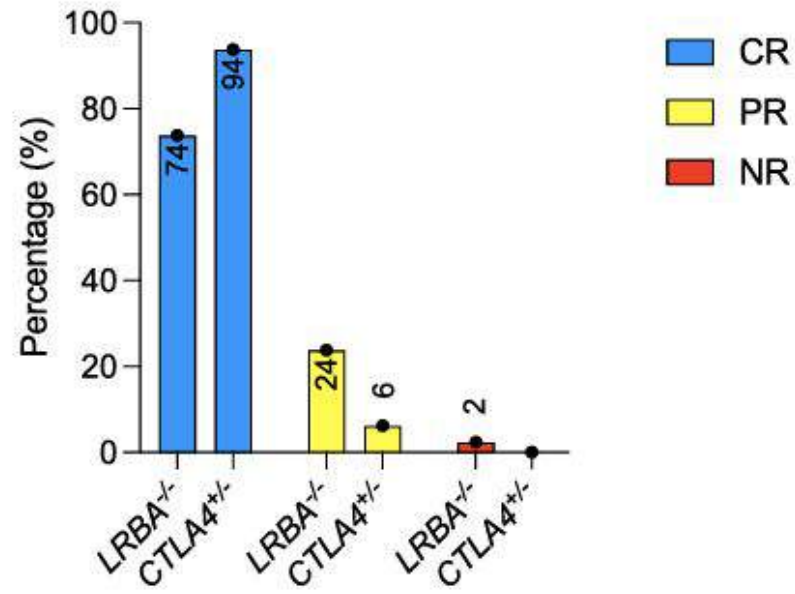
Paciente probablemente se beneficiaría de agonista CTLA-4 (Abatacept), se inicia y mejora

Agonista de CTLA-4 en Deficiencia LRBA y haploinsuficiencia CTLA-4

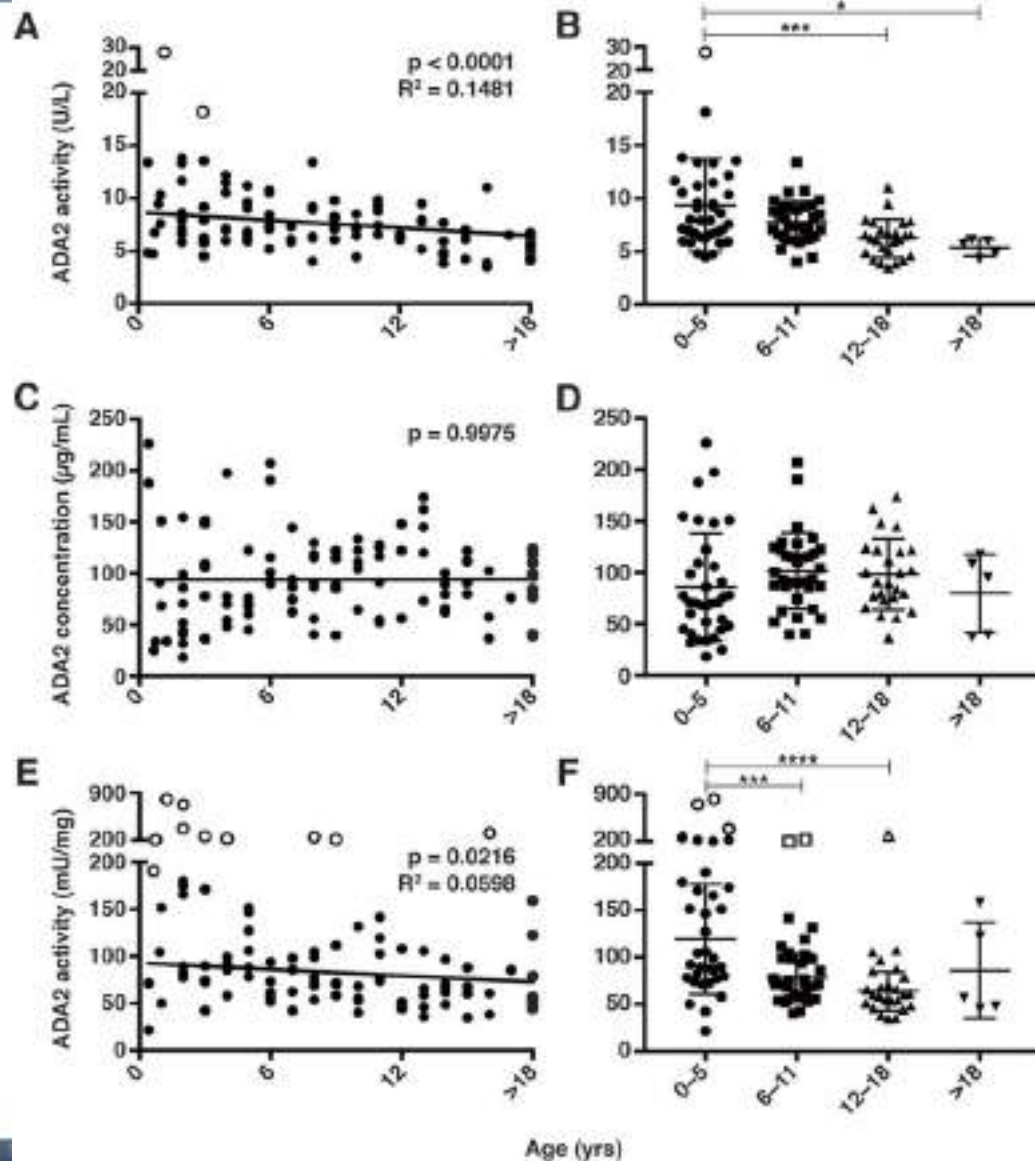
A Immunosuppressants (n=61)



B Abatacept (n=58)



Taghizade et al. JACI 2020



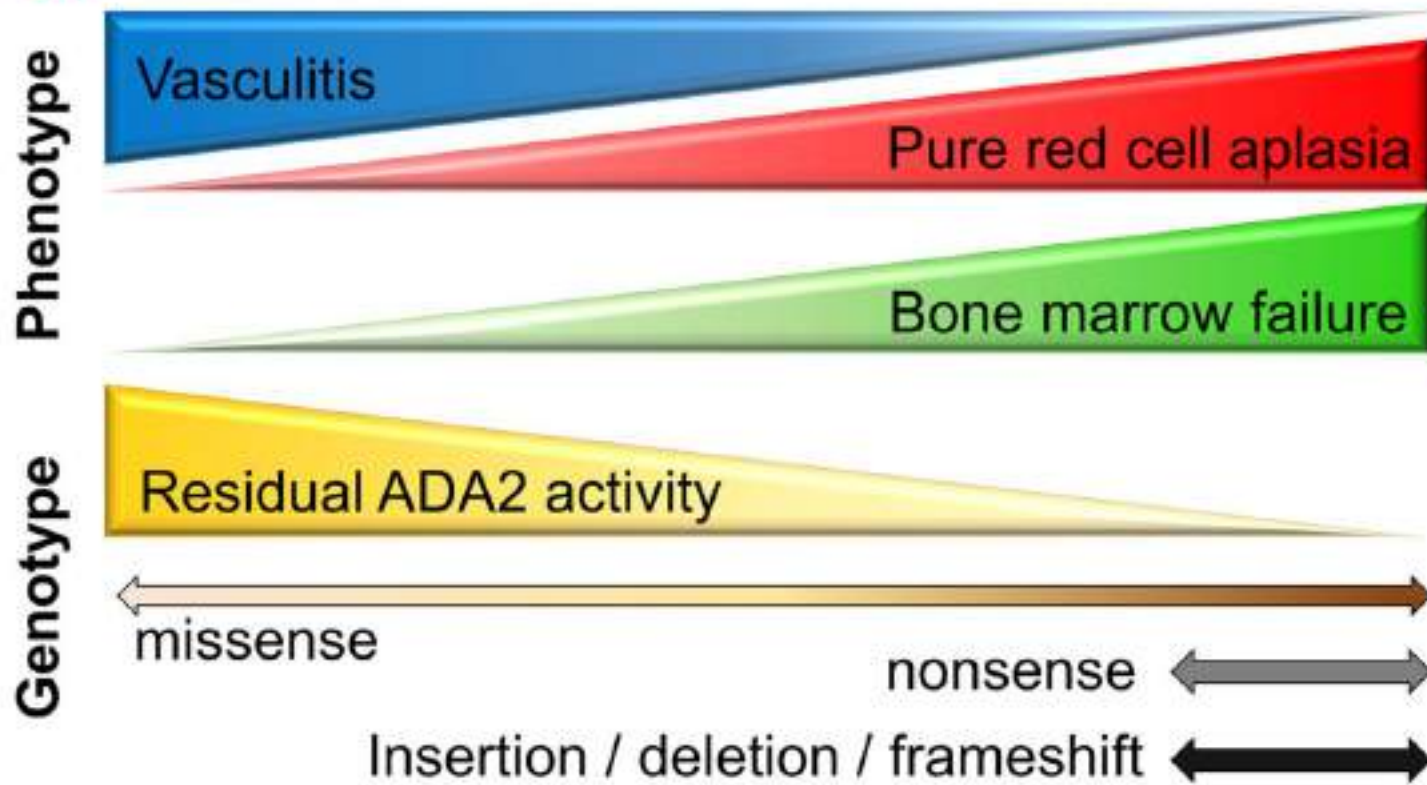
- El ensayo se basa en la conversión de adenosina a inosina
- Se correlaciona negativamente con la edad durante la infancia
- Útil para:
 - ✓ Resolver VUS
 - ✓ Detectar estados de portador vs. deficiente
 - ✓ Clasificar la enfermedad



Correlacion entre Actividad enzimática y fenotipo



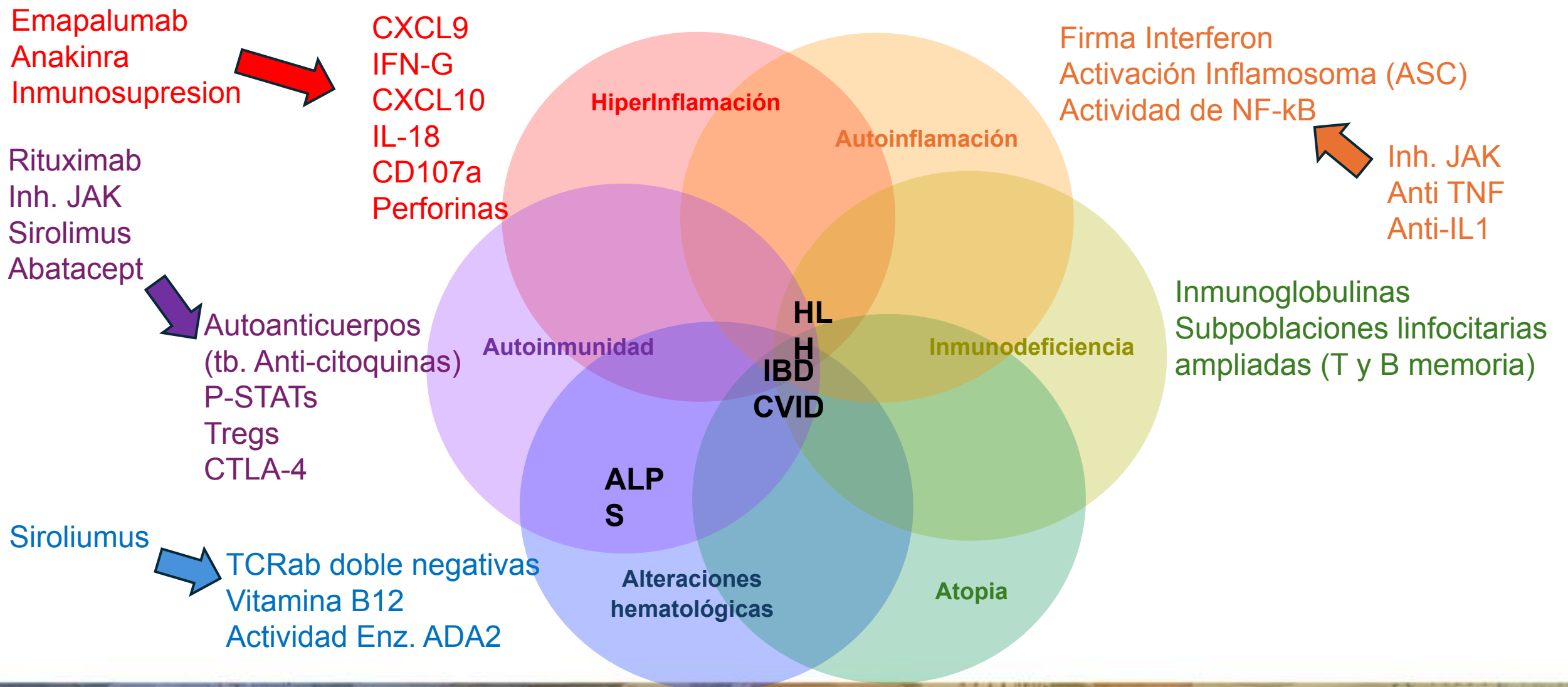
Deficiency of adenosine deaminase 2





Que pasa si el estudio Genético negativo?

Tener en cuenta que esto ocurrira en 60-80% de los pacientes con clínica de DI





Eldomery et al. *Genome Medicine* (2017) 9:26
DOI 10.1186/s13073-017-0412-6

Genome Medicine

RESEARCH

Open Access



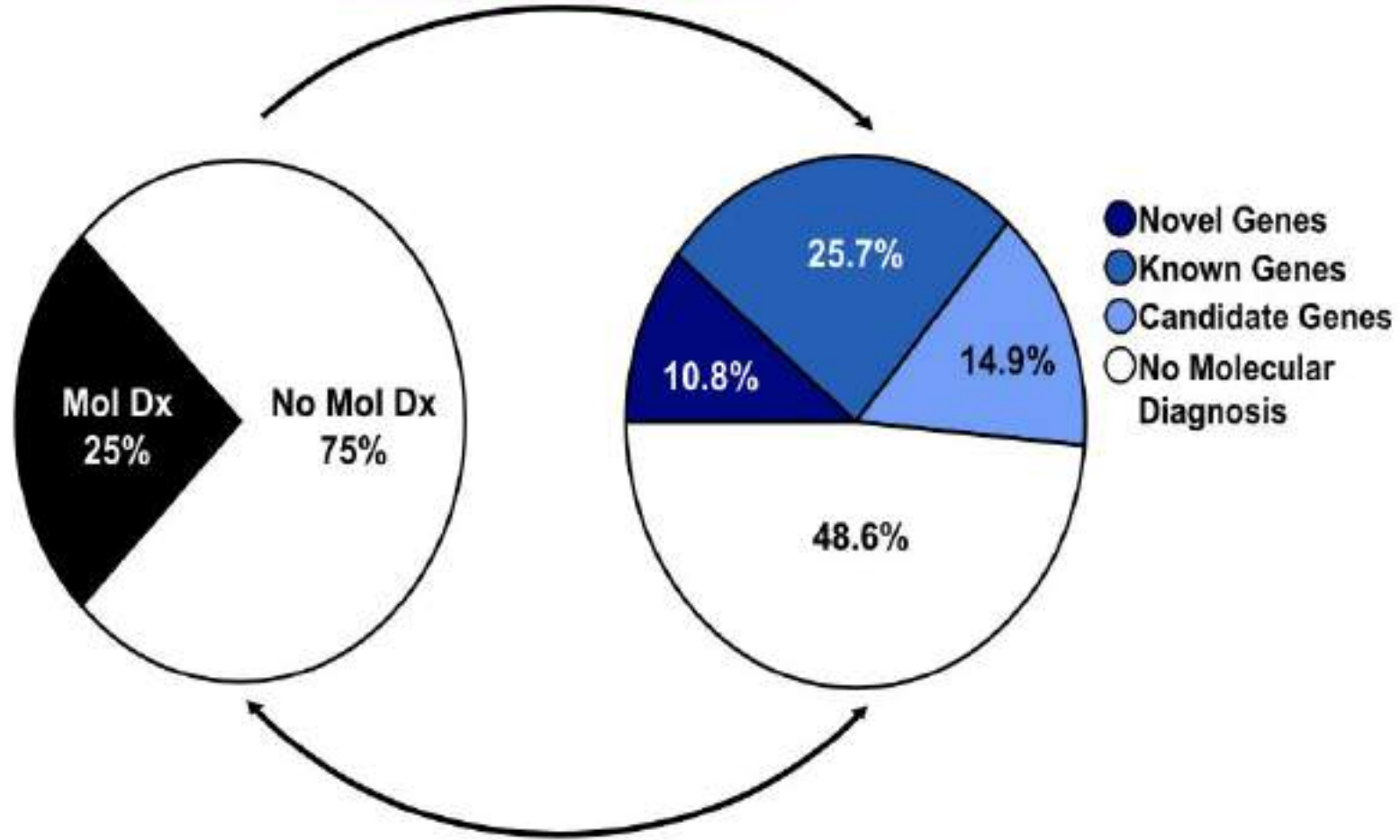
Lessons learned from additional research analyses of unsolved clinical exome cases

Mohammad K. Eldomery^{1,18†}, Zeynep Coban-Akdemir^{1†}, Tamar Harel^{1†}, Jill A. Rosenfeld¹, Tomasz Gambin^{1,2}, Asbjørg Stray-Pedersen³, Sébastien Küry⁴, Sandra Mercier^{4,5}, Davor Lessel⁶, Jonas Denecke⁷, Wojciech Wiszniewski^{1,8}, Samantha Penney¹, Pengfei Liu^{1,9}, Weimin Bi^{1,9}, Seema R. Lalani^{1,8}, Christian P. Schaaf^{1,8,10}, Michael F. Wangler^{1,8}, Carlos A. Bacino^{1,8}, Richard Alan Lewis^{1,10}, Lorraine Potocki^{1,8}, Brett H. Graham^{1,8}, John W. Belmont^{1,8}, Fernando Scaglia^{1,8}, Jordan S. Orange^{11,12}, Shalini N. Jhangiani¹³, Theodore Chiang¹³, Harsha Doddapaneni¹³, Jianhong Hu¹³, Donna M. Muzny¹³, Fan Xia^{1,9}, Arthur L. Beaudet^{1,9}, Eric Boerwinkle^{13,14}, Christine M. Eng^{1,9}, Sharon E. Plon^{1,8,11,15}, V. Reid Sutton^{1,8}, Richard A. Gibbs^{1,13,16}, Jennifer E. Posey¹, Yaping Yang^{1,9} and James R. Lupski^{1,8,11,13,17*}



a

Pilot Study: 74 families
Identifying candidate genes



Inter-communication
Diagnosis for additional cases

Genome Medicine, 2017



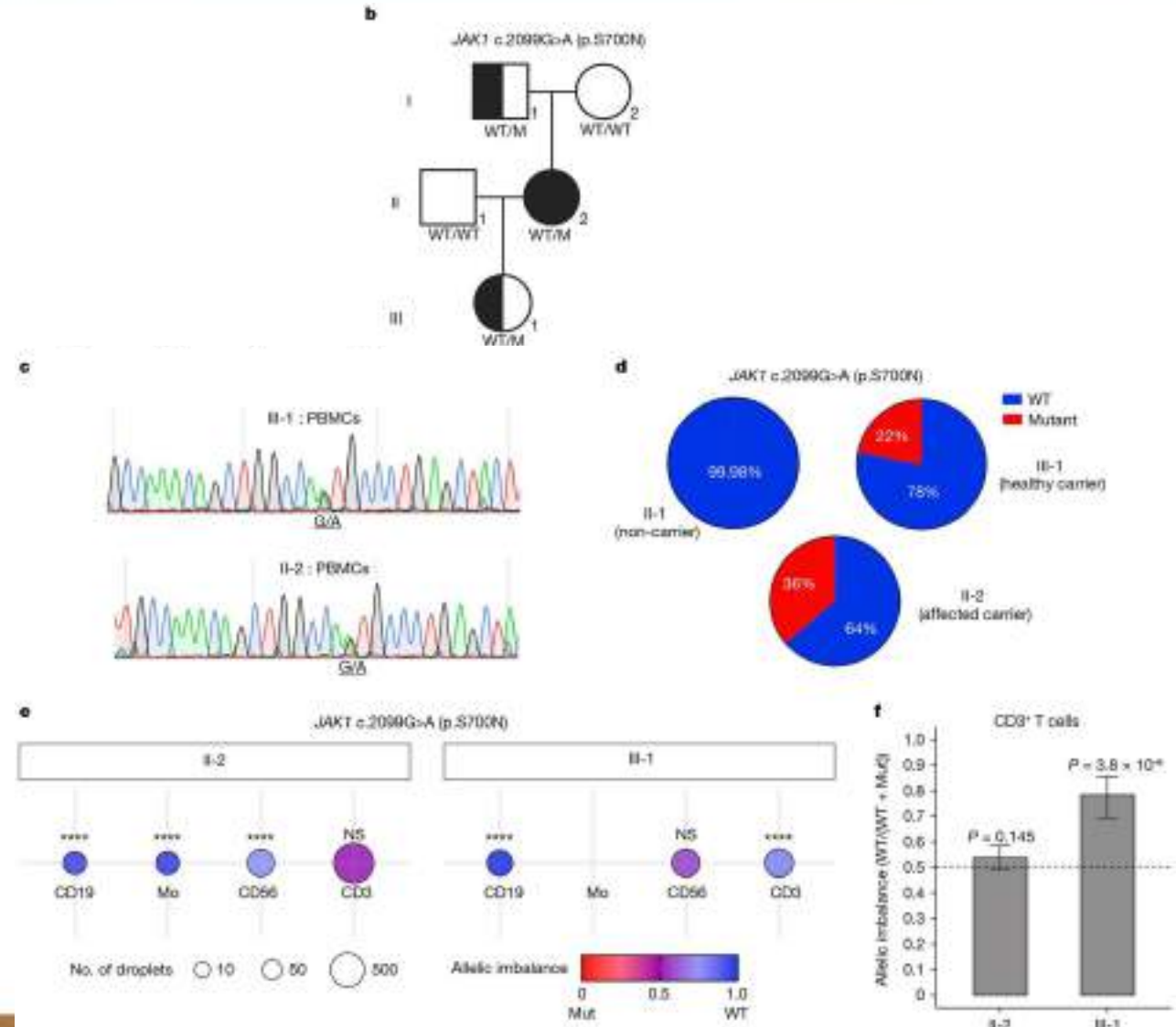
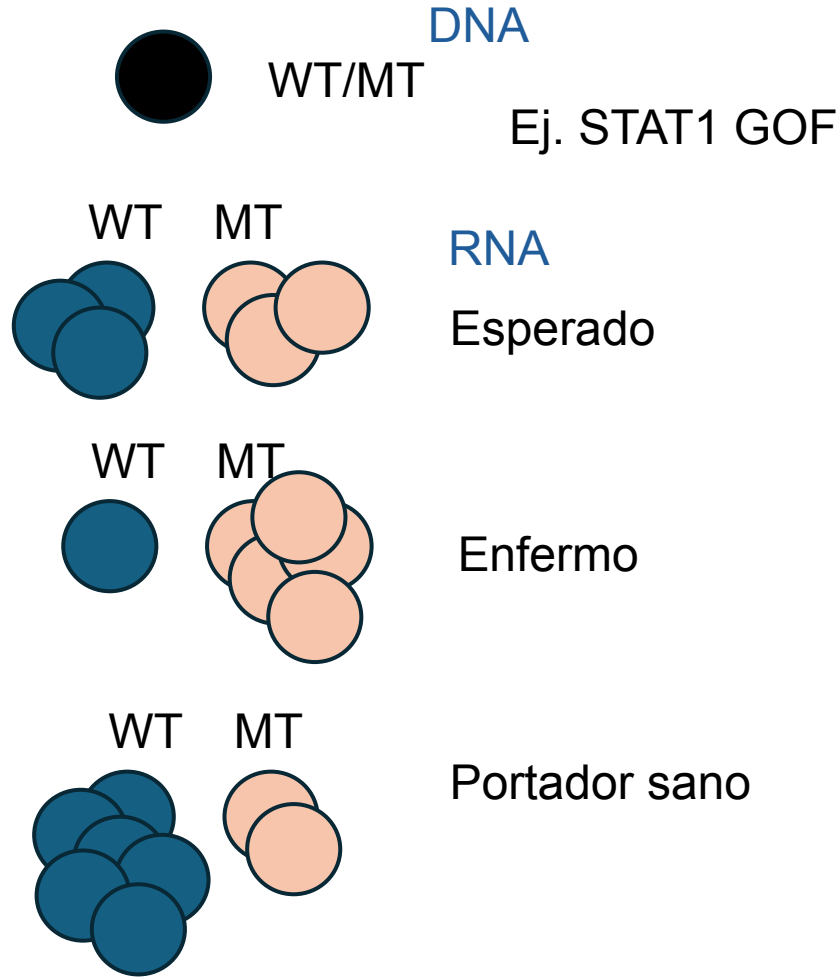
1. Frecuente en ALPS (FAS, FASL)
2. KRAS, NRAS
3. Autoinflamatorios

Autoinflammatory disorders	CAPS	<i>NLRP3</i>	Chr1	GOF	Somatic	2–45%
	NLRC4 GOF	<i>NLRC4</i>	Chr2	GOF	Somatic	30%
	TRAPS	<i>TNFRSF1A</i>	Chr12	GOF	Gonosomal	18–30%
	Blau syndrome	<i>NOD2</i>	Chr16	GOF	Somatic, gonosomal	7–13%
	SAVI	<i>TMEM173</i>	Chr5	GOF	Somatic	NA
	VEXAS	<i>UBA1*</i>	ChrX	LOF	Somatic	35–80% in blood 60–95% in myeloid cells
	JAK1 GOF	<i>JAK1*</i>	Chr1	GOF	Somatic	27%

Se requiere secuenciación más profunda (>200x lecturas) o de poblaciones específicas (Ej. TCRab doblenegativas en ALPS, células mieloides en VEXAS)



- Común en trastornos autoinflamatorios y de desregulación inmune □
necesidad de estudios funcionales
- Diferentes factores pueden contribuir a la penetrancia incompleta
 - Epigenética
 - Variantes contribuyentes
 - Mutación adicional en genes que codifican interactores de la proteína: alelo HAQ de STING en COPA (J Exp Med. 2025)





- ¡Más de 130 defectos monogénicos se clasifican como autoinflamatorios monogénicos o de desregulación inmune, y la lista sigue creciendo!
- Los fenotipos son heterogéneos y se superponen ampliamente
- Los estudios genéticos y la identificación de biomarcadores son clave para establecer tratamientos dirigidos personalizados en pacientes con fenotipos heterogéneos
- Frente a cuadro clínico sugerente considerar razones de negatividad: poca cobertura del estudio, deleciones, mutaciones somáticas, genes que aún no han sido descubiertos
- Considerar re-análisis de datos genéticos.
- Si no logramos un dg genético usar biomarcadores para guiar terapias
- PIRD subyacen a las enfermedades autoinmunes de manera similar a como otros EII subyacen a las enfermedades infecciosas → secuencia a todos si es posible; podrías encontrar el mecanismo y tratar de forma específica



Muchas gracias!

cpoli@udd.cl

