

A 5 AÑOS DE

PAMPA

PROGRAMA ARGENTINO DE MEDICINA DE PRECISIÓN
EN ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

Por: MSc. Ana Clara Lugones (Bioq.),
Dra. Agustina Tardivo y Dr. Marcelo Martí

El Programa Argentino de Medicina de Precisión en Enfermedades Autoinflamatorias, mejor conocido como PAMPA (<https://apps.bitgenia.com/pampa/>), nació a comienzos del año 2018 con el apoyo de Novartis y el acompañamiento de un consejo asesor, compuesto por médicos y bioquímicos especializados en Genética, Inmunología y Reumatología, entre ellos el Dr. Matías Oleastro, la Dra. Graciela Espada y la Dra. Silvia Danielian. **El proyecto tuvo como objetivo llevar a cabo un diagnóstico molecular preciso, utilizando tecnología genómica, de pacientes con sospecha clínica de Enfermedades Autoinflamatorias (EAI) de forma gratuita, promoviendo un tratamiento adecuado en el contexto de una verdadera medicina personalizada.**

Hoy 5 años después del lanzamiento, y habiendo estudiado alrededor de 270 pacientes con sospecha de EAI, presentamos los principales resultados obtenidos.

Las EAI son un grupo de patologías que se caracterizan por la aparición de episodios inflamatorios sistémicos, recurrentes o persistentes, que se presentan en ausencia de etiología infecciosa, neoplásica o autoinmunitaria. El diagnóstico de las EAI es clínico y se basa en las características fenotípicas evidenciadas en los pacientes, que suelen ser poco específicas y frecuentemente se solapan entre los diferentes diagnósticos diferenciales.

Una de las principales dificultades para los pacientes que padecen estas enfermedades, es lograr obtener un diagnóstico genético molecular preciso, algo que suele demorar en promedio 7 años. Dicho diagnóstico, consiste en la identificación de la(s) variante(s) genética(s) (también conocidas como mutaciones) a partir de secuenciación genómica, en genes involucrados en la regulación de la inflamación, lo que permite establecer las bases moleculares de cada enfermedad. Esto posibilita un correcto manejo de la misma, la selección de posibles tratamientos y una adecuada planificación familiar.

Dada la gran variabilidad clínica y el elevado número de genes asociados a estas patologías, la utilización de técnicas de secuenciación masiva es ideal para abordar este grupo de trastornos. En la actualidad, estas tecnologías permiten determinar, de manera accesible en tiempo y costo, la secuencia completa de las regiones codificantes de la mayoría de los genes. Esto brinda la oportunidad de identificar con precisión cuáles variantes son responsables del desarrollo patológico en un porcentaje considerable de los casos.

Con la implementación del Proyecto PAMPA, se ha logrado avanzar significativamente en el diagnóstico y tratamiento de las Enfermedades Autoinflamatorias en nuestro país, brindando a los pacientes una atención más personalizada y mejorando su calidad de vida. Los resultados obtenidos hasta la fecha son prometedores y ofrecen un camino hacia un futuro más esperanzador para quienes enfrentan estas complejas afecciones.

Diagnósticos presuntivos:

En todas las ediciones de PAMPA, los criterios de inclusión para aceptar un paciente en el proyecto se establecieron teniendo en cuenta diversos perfiles potenciales de pacientes con EAI. Los mismos abarcaron a individuos que presentaban fiebre recurrente o periódica, aquellos con fiebre crónica y eczema, así como aquellos con formas inusuales de artritis recurrente o crónica. También se consideraron para la inclusión pacientes con lesiones pustulosas e inflamación sistémica, aquellos que exhibían lesiones osteolíticas inflamatorias estériles, o con lesiones cutáneas afebriles. Frente a todos estos escenarios, el ejercicio clínico de diagnóstico diferencial desempeñó un papel crucial. Antes de postular los casos, los profesionales de la salud debieron realizar una evaluación minuciosa para distinguir estas condiciones

de enfermedades infecciosas, trastornos autoinmunes inflamatorios y patologías oncológicas. Este proceso de diagnóstico diferencial fue fundamental para enfocar el estudio hacia Enfermedades Autoinflamatorias.

Los diagnósticos presuntivos propuestos por los profesionales responsables de los pacientes postulados al proyecto, fueron clasificados en cinco grupos principales: Inflamasomopatías, Interferonopatías, Relopatías, Otras monogénicas y Otras poligénicas (Tabla 1). De esta manera, se puede observar en la Figura 1 que, la principal sospecha en todas las ediciones del proyecto ha sido Inflamasomopatías, en segundo lugar Otras monogénicas, en tercer lugar Otras poligénicas, en cuarto lugar Interferonopatías y por último las Relopatías.

GRUPO	VÍA	CLÍNICA	PATOLOGÍAS
Inflamasomopatías	IL-1	Fiebre y rash	-FMF (Fiebre Mediterránea Familiar), -HIDS (Hiperinmunoglobulinemia D con Síndrome de Fiebre Periódica), -CAPS (Síndrome Periódico asociado a la Criopirina), -APLAID (Autoinflamación-deficiencia de anticuerpos asociada al gen PLCG2-disregulación inmunológica), -FCAS2 (Síndrome de Fiebre Periódica Hereditaria asociada al gen NLRP12), -Déficit de NLRP1, -SAM-NLRC4 (Síndrome de Activación Macrofágica asociado a NLRC4), -Síndrome de Muckle-Wells, -TRAPS (Síndrome Periódico asociado al receptor del Factor de Necrosis Tumoral), -CINCA/ NOMID (Enfermedad Inflamatoria Sistémica de inicio Neonatal), -PAPA (Artritis Piógena, Pioderma gangrenoso y Acné), -PASH (Síndrome de Pioderma gangrenoso-acné-hidradenitis supurativa), -PAPASH (Síndrome de artritis piógena-pioderma gangrenoso-acné-hidradenitis supurativa)
Interferonopatías	IFN tipo I	Calcificación CNS, (Sistema Nervioso Central) vasculopatía y fibrosis acral y pulmonar	-Síndrome de Aicardi-Goutières, -CANDLE (Síndrome de Dermatitis Neutrofílica atípica-lipodistrofia-temperatura elevada), -Síndrome de Singleton-Merten, -SAVI (Vasculopatía con inicio en el lactante asociada al gen STING), -SPENCD (Espondilocondrodisplasia), -Desorden pigmentario reticular, -Déficit de USP18, -COPA (Síndrome de Enfermedad Pulmonar Intersticial autoinmune-artritis).
Relopatías	NF-kB, IL-1, IL-6, TNF	Granuloma, Uveítis, Úlceras	-HA20 (Haploinsuficiencia de A20), -Deficiencia de OTULIN, -Síndrome de Blau, -CAPE (Erupción Papuloescamosa asociada a CARD14)
Otras monogénicas			-DADA2 (Deficiencia de Adenosinadesaminasa 2), -DIRA (Deficiencia del antagonista del receptor de la IL-1), -DITRA (Deficiencia del antagonista del IL-36R), -Síndrome de Majeeed, -Deficiencia de ADAM17, -Querubismo
Otras poligénicas			-Enfermedad de Behçet, -PFAPA (Síndrome de Fiebre Periódica, Estomatitis Aftosa, Faringitis y Adenitis cervical), -CNO/ CRMO (Osteomielitis crónica no bacteriana/ Osteomielitis crónica multifocal recurrente), -Síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis), forma esporádica -Enfermedad de Crohn, -Colitis ulcerosa, -AIJs (Artritis idiopática juvenil sistémica)/ Enfermedad de Still, -Síndrome de Schnitzler, -Psoriasis/ Artritis psoriásica, -Artritis gotosa, -Sarcoidosis, -Otras

Tabla 1. Clasificación de los diferentes diagnósticos presuntivos en cinco grupos principales: Inflamasomopatías, Interferonopatías, Relopatías, Otras monogénicas y Otras poligénicas.

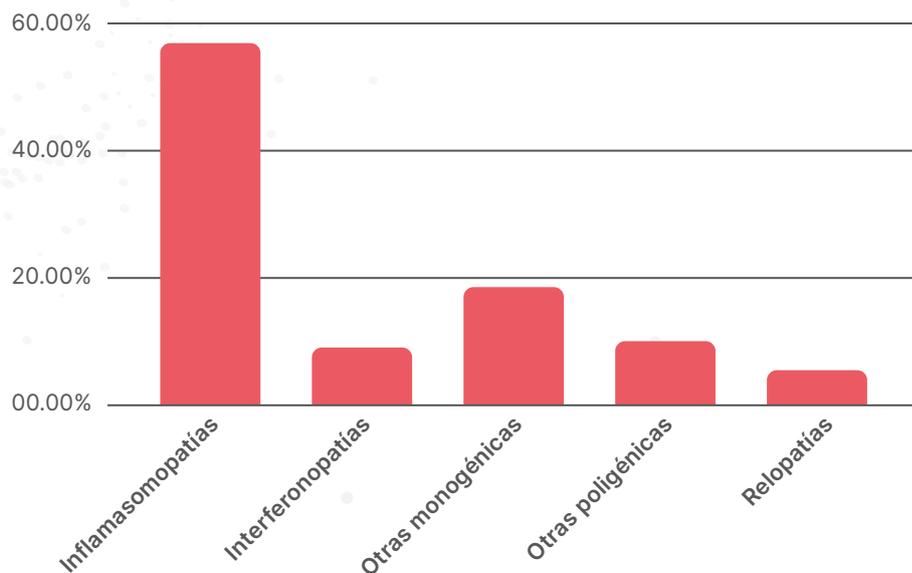


Figura 1. Porcentaje de casos postulados clasificados en cinco grupos principales según el diagnóstico presuntivo:

Inflamasomopatías	56,88%
Interferonopatías	8,92%
Otras monogénicas	18,59%
Otras poligénicas	10,04%
Relopatías	5,58%

Rédito diagnóstico, criterios y genes:

Las variantes identificadas en los pacientes se clasificaron de acuerdo a las guías internacionales y actualizaciones publicadas al momento de la realización de dichos informes (criterios propuestos por ACMG/ AMP, Richards, S., et al. 2015). Los resultados obtenidos a lo largo de las cinco ediciones de este proyecto indican un rédito diagnóstico, es decir, la cantidad de casos en los que se logró llegar a un diagnóstico molecular, estimado en un rango del 15 al 35% (Figura 2), lo cual se condice publicado en bibliografía (Zhang X, et al. (2014), Sawyer SL, et al. (2016), Kosukcu C, et al. (2021)).

Para analizar el grado de éxito alcanzado, cada caso fue categorizado según si se identificó, o no, una variante diagnóstica/ potencialmente diagnóstica. Las variantes se consideraron (potencialmente) diagnósticas de acuerdo al tipo y nivel de evidencia disponible, al grado de asociación entre el diagnóstico presuntivo (o los síntomas) del paciente, y al fenotipo patológico reportado (o esperado) para defectos en el gen que las contenga.

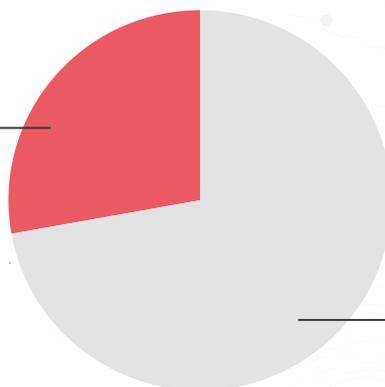
En este contexto, se consideraron como hallazgos diagnósticos/ potencialmente diagnósticos a aquellos casos donde se encontraron:

- Una o más variantes, previamente reportadas o no, con clasificación ACMG/AMP Patogénica/ Probablemente Patogénica; en genes con alta o moderada asociación con el fenotipo clínico. Se incluyeron tanto variantes con cigosidad coincidente o no coincidente con el modelo de herencia de la enfermedad asociada.
- Una o más Variantes de Significado Incierto (VUS) en genes con alta o moderada asociación con el fenotipo clínico.
- Una o más Variantes de Riesgo en genes directamente asociados con el diagnóstico tentativo.

Por otro lado, se consideraron como casos sin variantes diagnósticas/ potencialmente diagnósticas a aquellos con resultados negativos, como así también a aquellos casos donde se encontraron una o más variantes no asociadas al fenotipo descripto para el paciente.

Con variantes diagnósticas/
potencialmente diagnósticas

27,8%



Sin variantes diagnósticas/
potencialmente diagnósticas

72,2%

Figura 2. Rédito diagnóstico de las cinco ediciones del Proyecto PAMPA.

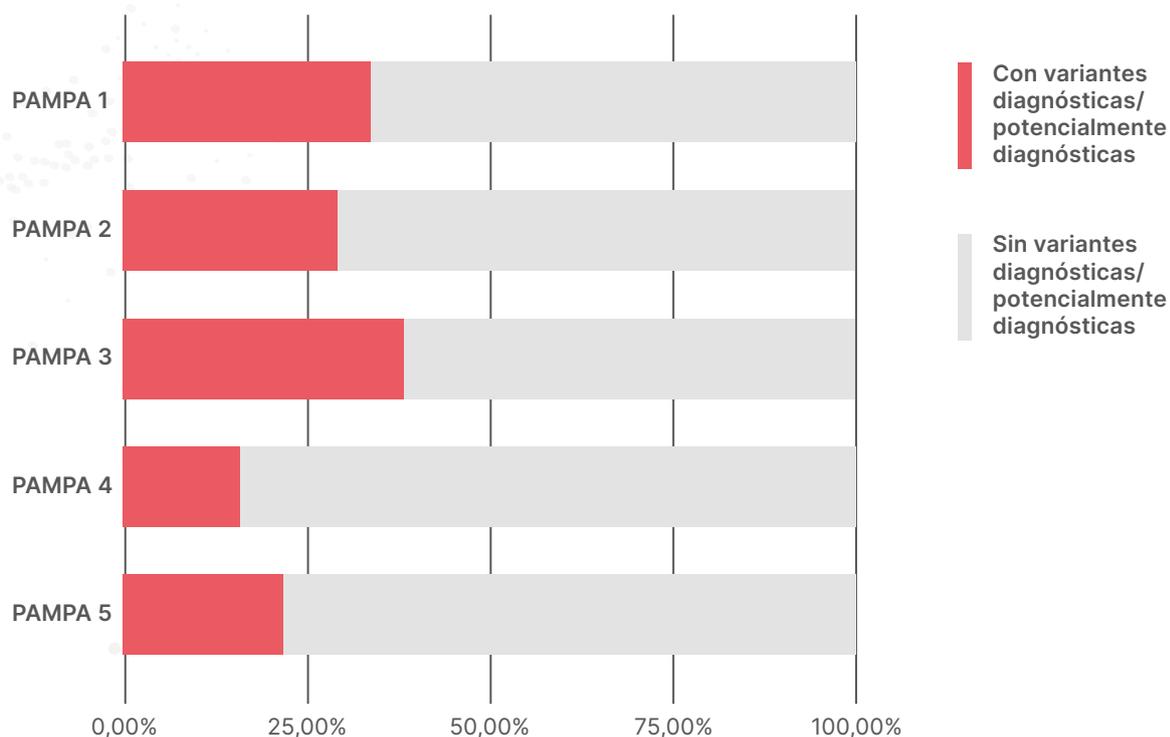


Figura 3. Rédito diagnóstico para cada edición del Proyecto PAMPA.

El rédito diagnóstico ha experimentado variaciones moderadas a lo largo de las distintas ediciones del proyecto (Figura 3). Esto se debe, por un lado, a las modificaciones realizadas en el panel de genes analizados en las diferentes ediciones, con la inclusión de genes novedosos con evidencia emergente (Tabla 2); y por otro lado al refinamiento incorporado en los últimos años en la clasificación de variantes, con la aparición de las nuevas guías y recomendaciones de ACMG/ AMP/ ClinGen, que permitieron una valoración más precisa de la evidencia, y que a su vez repercutieron en el número de variantes consideradas aptas para ser informadas.

EDICIÓN	PANEL DE GENES ESTUDIADOS
PAMPA 1	AP1S3, CARD14, CECR1, COPA, IL10RA, IL10RB, IL1RN, IL36RN, LPIN2, MEFV, MVK, NLRC4, NLRP1, NLRP12, NLRP3, NLRP7, NOD2, OTULIN, PLCG2, POLA1, POMP, PSMA3, PSMB4, PSMB8, PSMB9, PSTPIP1, RBCK1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, SH3BP2, SLC29A3, TMEM173, TNFAIP3, TNFRSF1A, TNFRSF11A, TREX1, USP18, WDR1
PAMPA 2	PAMPA 1 + ACP5, ACTB, ADAM17, ADAR, ADGRE2, AGBL3, ARPC1B, DDX58, DNASE2, EGFR, IFIH1, ISG15, LACC1, NCSTN, OSMR, PSMG2, RELA, RNF31, SHARPIN, STIM1, TRNT1.
PAMPA 3	PAMPA 2 + AIRE, BACH2, CTLA4, F12, FERMT1, FOXP3, IL2RA, ITCH, JAK1, LRBA, PEPD, RIPK1, SAMD9L, STAT3, TPP2, TRAP1.
PAMPA 4	PAMPA 3 + ALPI, CDC42, CEBPB, ELF4, FAS, KLRC4, LSM11, NFAT5, NLRP6, SOCS1, STAT2, STAT4, TBK1, TET2, UBA1, XIAP
PAMPA 5	PAMPA 4 + CEBPE, MYD88, NCKAP1L, RPA1, SAMD9, SASH3, SYK, TLR7, TOM1, ZNFX1

Tabla 2. Panel de genes analizados en las diferentes ediciones.

Implicancias terapéuticas

En Enfermedades Poco Frecuentes, contar con un diagnóstico de certeza acerca de los pacientes a la posibilidad de tratamientos específicos o dirigidos. En el grupo de las EAI, a la fecha, se encuentran disponibles terapias con indicaciones específicas para pacientes con ciertos diagnósticos particulares (como CAPS, TRAPS, FMF, entre otros), y también existen nuevos fármacos en diferentes fases de desarrollo.

En la mayoría de los casos en los que se sospechan estas patologías, **el estudio molecular es imprescindible para llegar a un diagnóstico definitivo y acceder a este tipo de terapéuticas**, ya que las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes son muy variables y pueden solaparse con las de sus diagnósticos diferenciales.

Provincias derivantes

A lo largo de estos años de experiencia, destacamos el carácter federal del Proyecto, que brindó la posibilidad a pacientes de diversos puntos del país y de instituciones públicas o privadas de formar parte de un programa de medicina de precisión gratuito. Como se puede visualizar en la Figura 4, la Ciudad de Buenos Aires fue quien más casos ha aportado a todas las ediciones del proyecto, seguido por Mendoza, luego por la provincia de Buenos Aires, y Córdoba como los principales contribuyentes. A la fecha, quedan aún varias provincias que no han postulado casos, y esto puede deberse a diferentes razones sociodemográficas. Es un gran desafío para futuras ediciones del Proyecto alcanzar estas regiones no participantes.

Comentarios finales

Basándonos en los resultados obtenidos en las cinco ediciones del Proyecto, creemos que PAMPA ha proporcionado información genética relevante tanto para pacientes como para profesionales en un significativo número de situaciones.

Estamos especialmente orgullosos de que, gracias a esta iniciativa, 75 pacientes hayan accedido a un diagnóstico definitivo o probable, añadiendo para algunos de ellos la posibilidad real de una nueva opción terapéutica específica para mejorar su calidad de vida. Los resultados muestran que el rédito diagnóstico es consistente con estudios previos realizados a nivel internacional. Varios de los casos han permitido encontrar variantes nóveles que representaron el punto de partida para el estudio de los fenómenos moleculares subyacentes al desarrollo patológico, algunos de los cuales han dado lugar a publicaciones de primer nivel en el marco de colaboraciones científicas nacionales e internacionales.

La experiencia de los proyectos PAMPA también muestra que la posibilidad de éxito se maximiza cuando todos los profesionales involucrados

Llegar a un diagnóstico molecular preciso significa para los pacientes y sus médicos tratantes la posibilidad de acceso, actualmente o en un futuro no tan lejano, a nuevas opciones terapéuticas dirigidas a su diagnóstico específico, que prometen mejorar la calidad de vida de este grupo de pacientes.

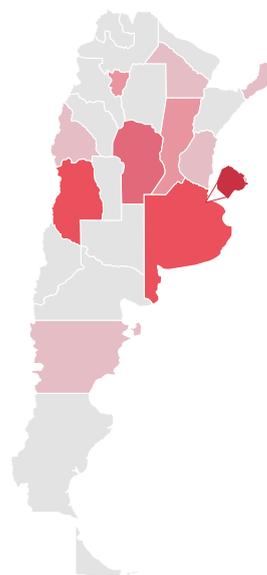


Figura 4. Casos totales aceptados agrupados por localidad de procedencia.

Buenos Aires	41
CABA	101
Chaco	1
Córdoba	36
Entre Ríos	1
Mendoza	46
Misiones	4
Río Negro	2
San Juan	8
Santa Fe	14
Tucumán	16

en el proceso (médicos, bioquímicos, informáticos, biólogos, genetistas moleculares) trabajan en conjunto, particularmente en la etapa de priorización e interpretación de las variantes.

Es destacable que el proyecto permitió poner a prueba las capacidades locales con sus virtudes y dificultades, para la implementación de tecnologías de secuenciación masiva en nuestro país, destacando el carácter federal del programa, que brindó la posibilidad a pacientes de diversos puntos del país de incorporarse a un proyecto de medicina de precisión.

Con este proyecto Bitgenia, en colaboración con Novartis, demuestra nuevamente su compromiso de extender el acceso a tecnologías diagnósticas de vanguardia acercando a los pacientes con EAI a una verdadera medicina personalizada y a los médicos especialistas nuevas opciones terapéuticas.

Estamos ansiosos por continuar colaborando y hacer que estas tecnologías estén al alcance de pacientes en todo el país.