

ANÁLISIS GENÉTICO MEDIANTE SEQUENCIACIÓN DEL EXOMA DE LA FRACTURA ATÍPICA DE FÉMUR

Nogués X, Garcia-Giralt N, Rabionet R, Roca-Ayats N, Díez-Pérez A, Grinberg D, Castañeda S, Balcells S
Hospital del Mar, Parc de Salut Mar. Barcelona. GRUPO CB16/10/00245 CIBERFES – ISCIII

Conclusiones

La FAF parece ser un evento multifactorial con una base genética compleja, y en su predisposición pueden estar implicados diversos genes relacionados con el metabolismo óseo.

Introducción

La fractura atípica de fémur (FAF) es un tipo de fractura espontánea, no precedida por traumatismo o con trauma mínimo y de cicatrización retardada o ausente. Presenta una menor frecuencia que la fractura tradicional y anatómicamente se localiza en la región subtrocantérica y diafisiaria (Figura 1). El riesgo a sufrir FAF aumenta con el tratamiento con bifosfonatos (BFs), siendo éste el tratamiento administrado más frecuentemente. Estudios recientes sugieren que existe una base genética de etiología compleja asociada a la FAF, que dificulta su estudio genético. Por ello es necesario profundizar en el estudio de esta patología para encontrar un patrón genético fiable.

Objetivos

Estudio genético de pacientes con FAF relacionada con el tratamiento a largo plazo con BFs, con el fin de identificar mutaciones que predisponen a la FAF y así detectar pacientes de riesgo y evitar futuras FAF.

Métodos

Para ello se obtuvieron muestras de ADN genómico de 12 pacientes del Hospital del Mar y del Hospital Universitario de La Princesa y se analizaron mediante secuenciación masiva del exoma (WES).

Se priorizaron mutaciones raras no sinónimas (frecuencia < 0,005 en población española) y sólo se tuvieron en cuenta aquellos genes mutados en al menos dos individuos. A continuación, se realizó una intersección de estos genes mutados con genes implicados en diferentes fenotipos óseos.

Resultados

Se identificaron un total de 370 genes que se encontraban mutados en heterocigosis en al menos 2 pacientes. Cada individuo tenía un patrón mutacional propio, compatible con un modelo de heterogeneidad genética para las FAFs. Entre los genes mutados se encontraron genes de la vía de Wnt: *DAAM2* (en 4 pacientes) y *LRP5* (en otros 2) y de la vía de señalización de NOTCH: *NOTCH3* y *NOTCH2NL* (en 2 pacientes cada uno). Entre los genes implicados en el metabolismo óseo encontramos *PLXNA2* (2 individuos), *SLC34A3* (2 individuos) y *SPTBN1* (2 individuos). La mayoría de pacientes eran portadores de mutaciones en al menos un gen relacionado con el metabolismo óseo (Figura 2). Del total de genes mutados, 6 habían sido identificados previamente en el estudio del exoma de 3 hermanas con FAF y tratamiento con BFs (*BRAT1*, *HEPHL1*, *MEX3D*, *POLI*, *SNAPC4* y *SYDE2*) (Figura 3).

Bibliografía

Roca-Ayats N, y col. *GGPS1 Mutation and Atypical Femoral Fractures with Bisphosphonates*. N Engl J Med. 2017 May 4;376(18):1794-1795.
LeBlanc ES, y col. *Evaluating Atypical Features of Femur Fractures: How Change in Radiological Criteria Influenced Incidence and Demography of Atypical Femur Fractures in a Community Setting*. J Bone Miner Res. 2017 Nov;32(11):2304-2314.

ACKNOWLEDGMENT:

CIBERFES, CIBERER, FEDER, FEIOMM



Figura 1: Fractura atípica de fémur, se localiza en la región subtrocantérica y diafisiaria.

From Shane et al. JBMR, 2014. ASBMR Task Force

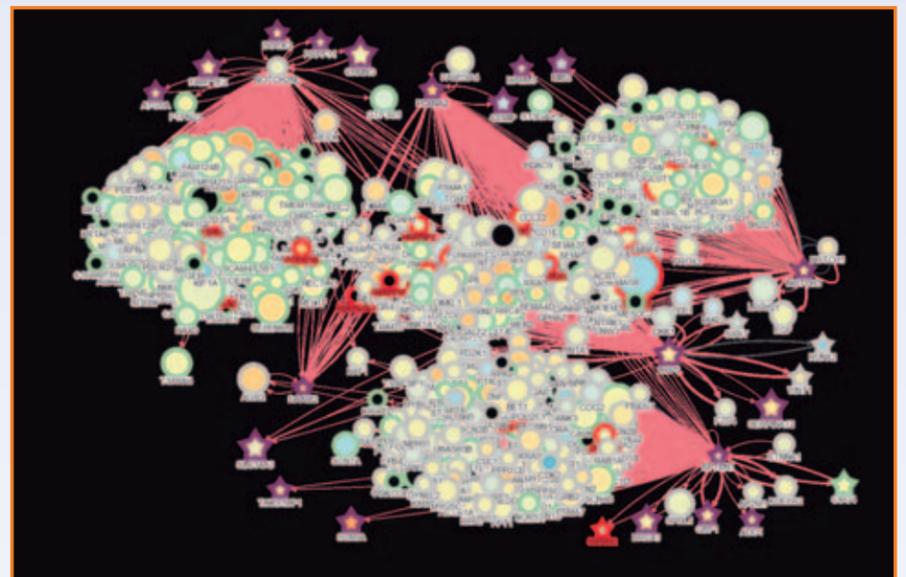


Figura 2: Red de interacciones entre los genes mutados en al menos 2 pacientes con FAF. Se han priorizados aquellos genes relacionados con el metabolismo óseo.

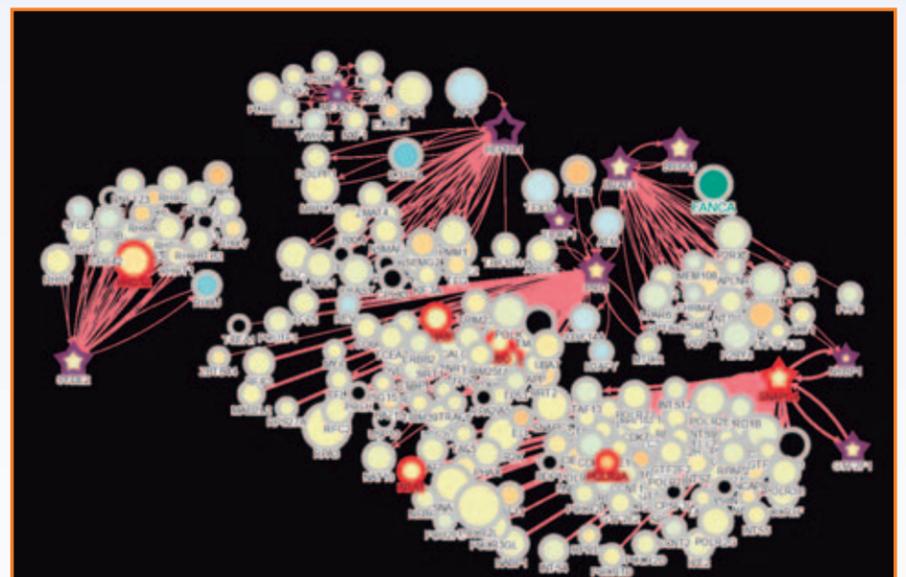


Figura 3: Red de interacciones entre genes mutados en los pacientes con FAF que se encontraron también mutados en 3 hermanas con FAF y tratamiento con BPs.