

# 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 diafisaria (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 diafisaria.

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

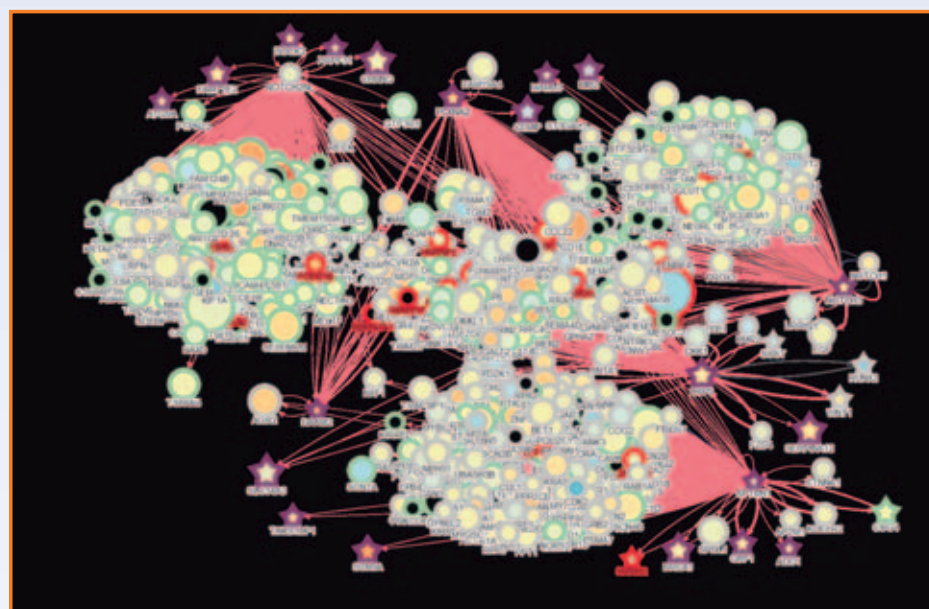


Figura 2: Red de interacciones entre los genes mutados en al menos 2 pacientes con FAF. Se han priorizados aquellos genes relacionados con el metabolismo óseo.

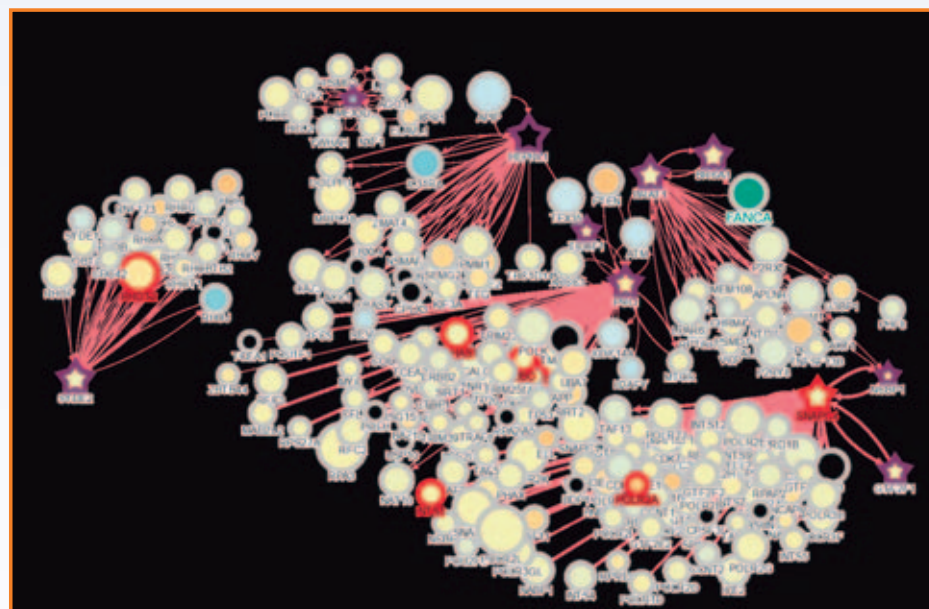


Figura 3: Red de interacciones entre genes mutados en los pacientes con FAF que se encontraron también mutados en 3 hermanas con FAF y tratamiento con BPs.