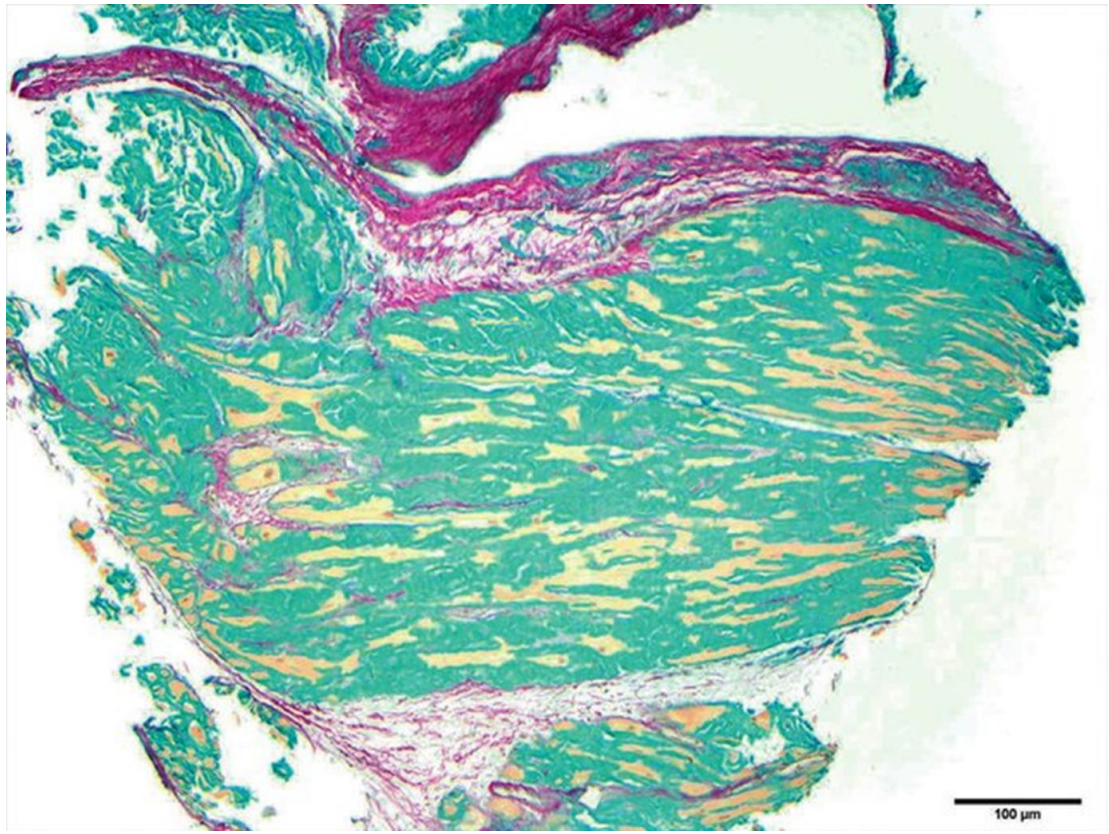
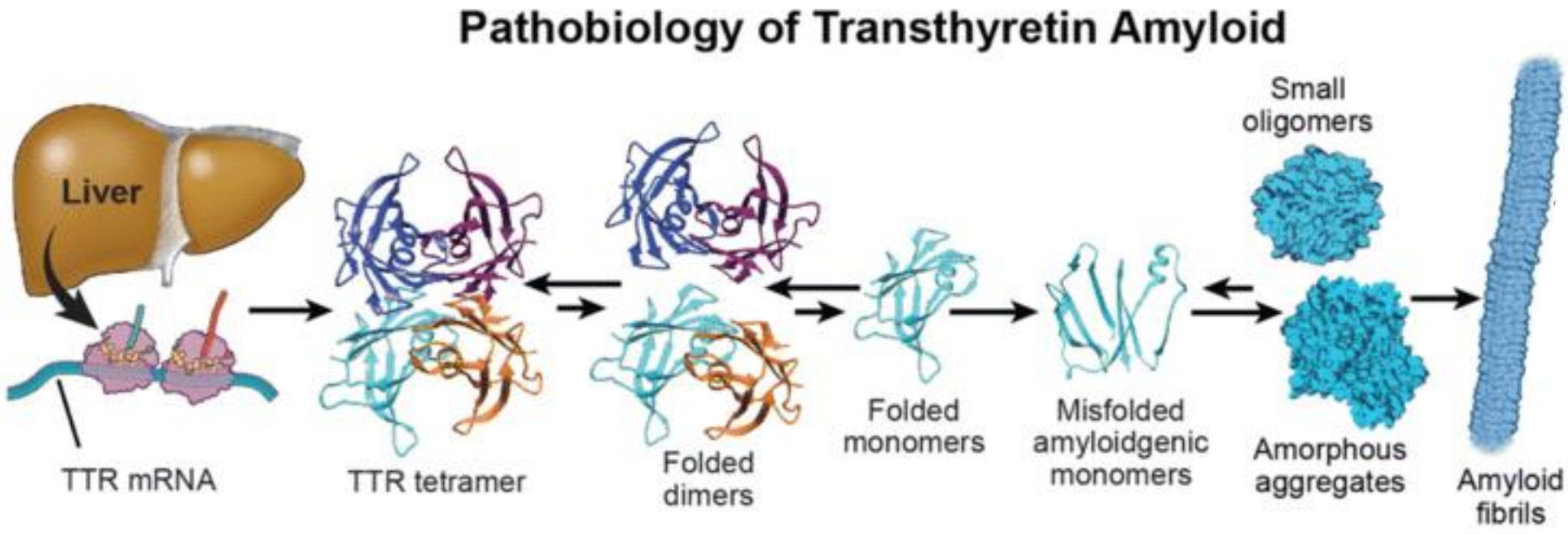
Damià Heine Suñer
Unidad de Diagnóstico Molecular y Genética Clínica
Unidad de Genética y Genómica de las Islas Baleares-GENIB
HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES



Amiloïdosi hereditària per transtiretina: situació a les Illes Balears

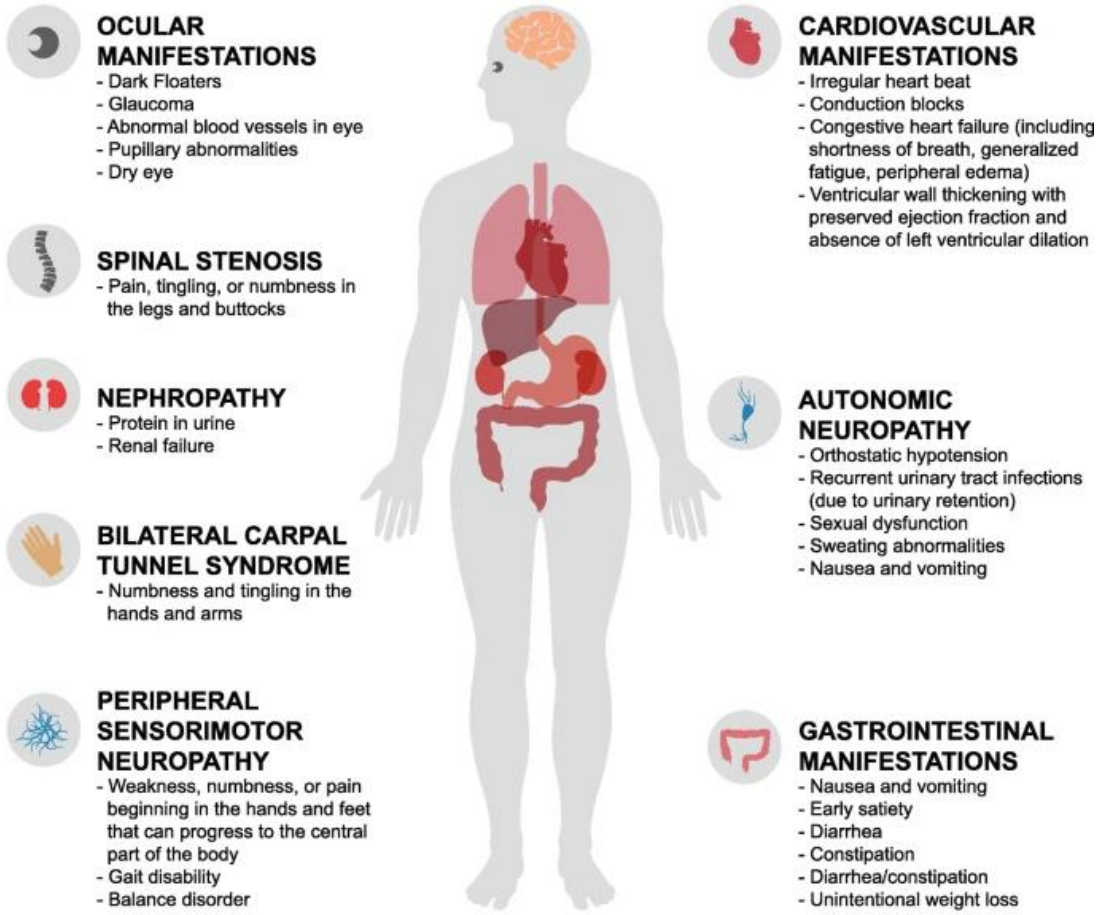
¿Qué es la amiloidosis por transtiretina (ATTR)?

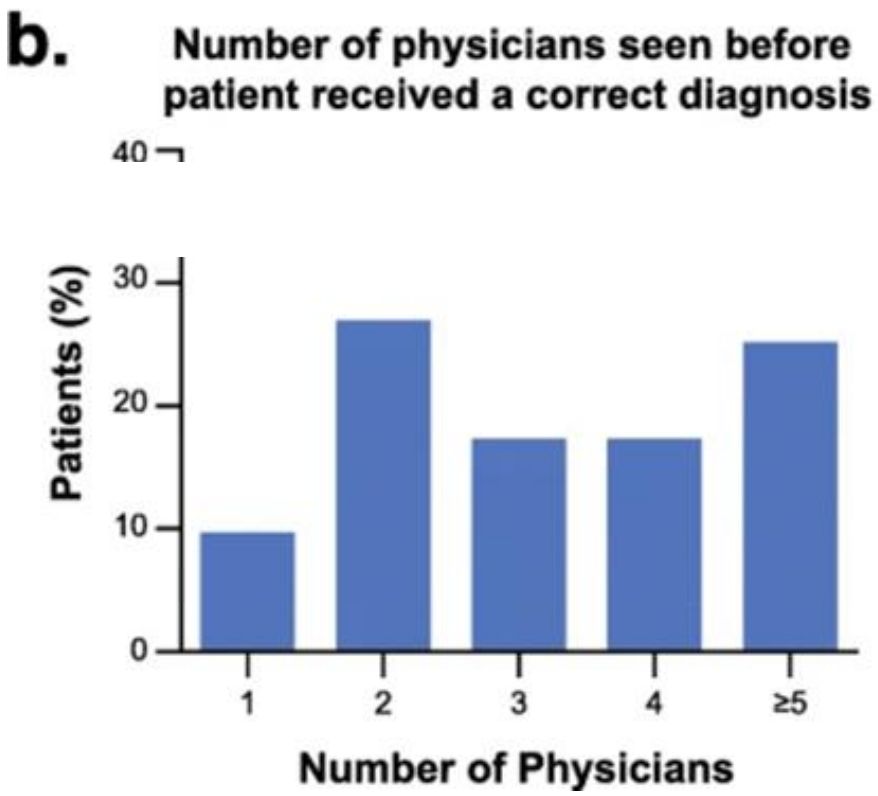


Causada por el deposito de fibrillas de amiloide TTR

©Cleveland Clinic 2019

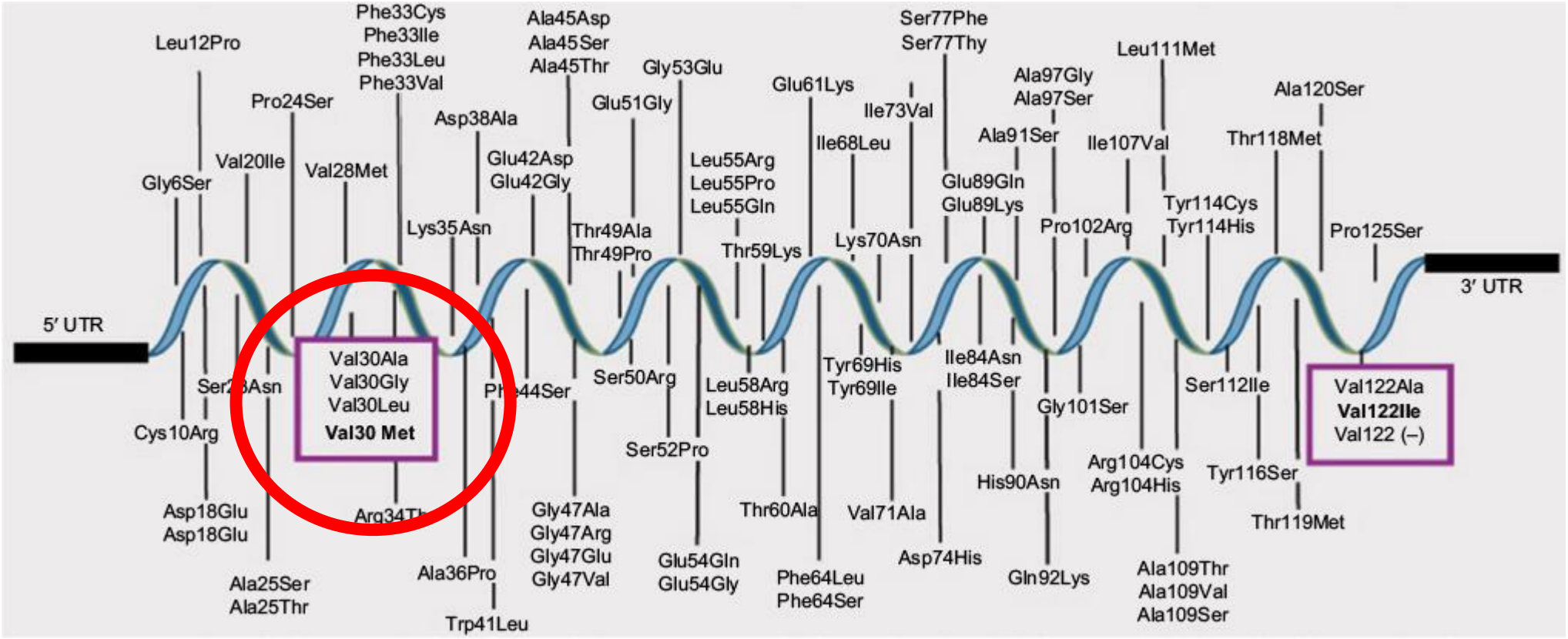
¿Qué es la amiloidosis por transtiretina (ATTR)?





Gertz, M., Adams, D., Ando, Y. *et al.* *BMC Fam Pract* **21**, 198 (2020).

Se conocen más de 140 mutaciones diferentes en el gen TTR



Tuzmen et al. Pharmacogenomics and Personalized Medicine 2017

Dependiendo de la mutación heredada están más afectados unos órganos que otros.

Benson et al

Therapeutics and Clinical Risk Management 2020:16

La edad de inicio puede variar según sexo y población

CASOS SINTOMÁTICOS/ASINTOMÁTICOS

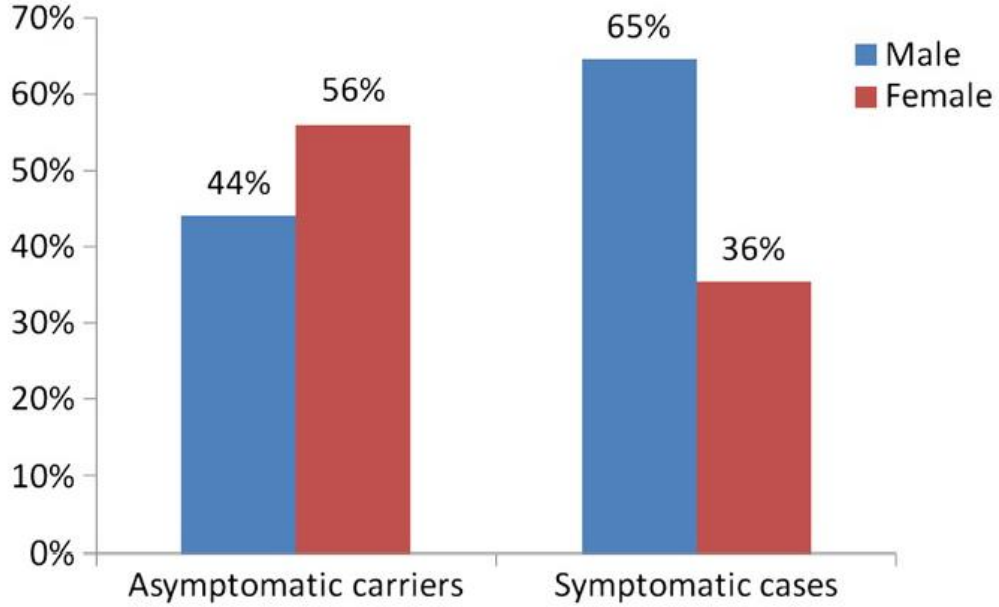
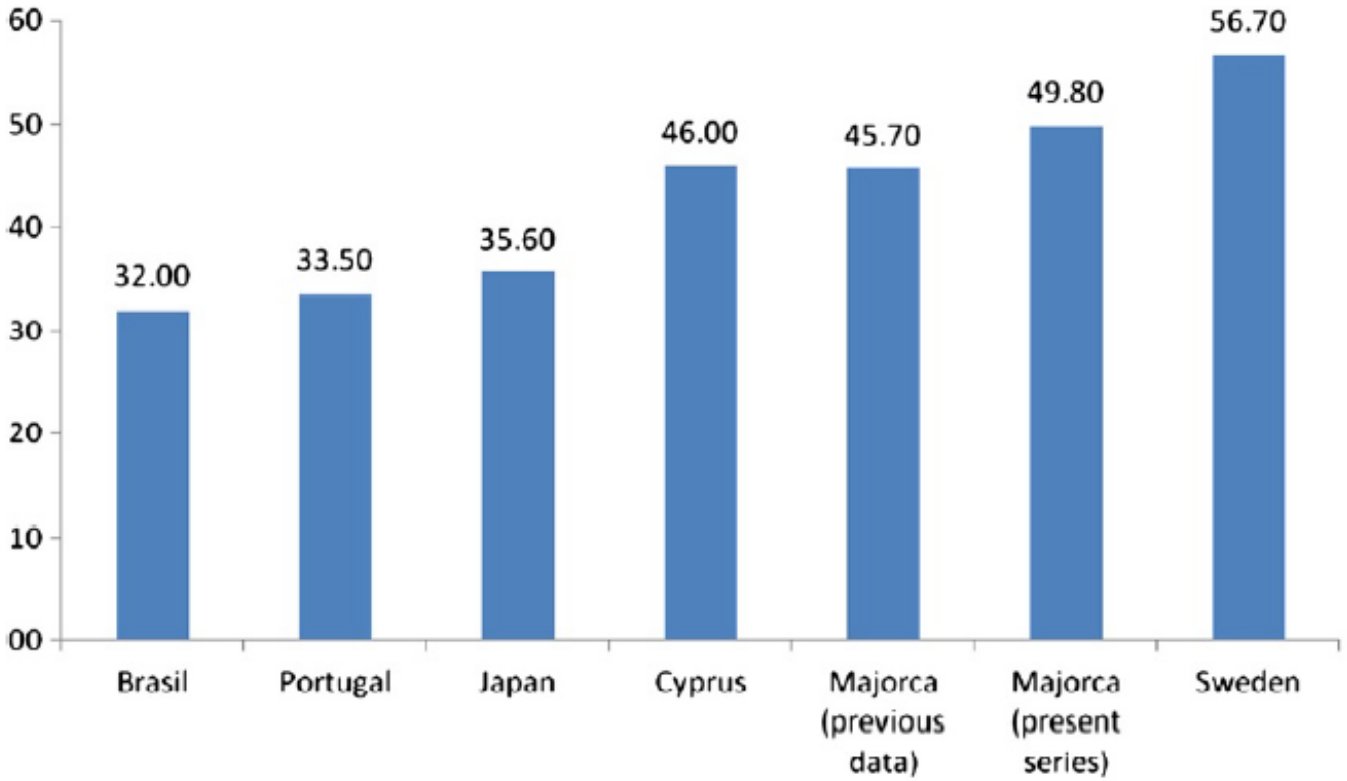


Figure 1 TTR-FAP related in Son Llàtzer Hospital (Majorca) comparison of asymptomatic carriers and symptomatic patients.

EDAD DE INICIO DE LOS SINTOMAS TTR V30M



Buades Reinés *et al. Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, **9**:29

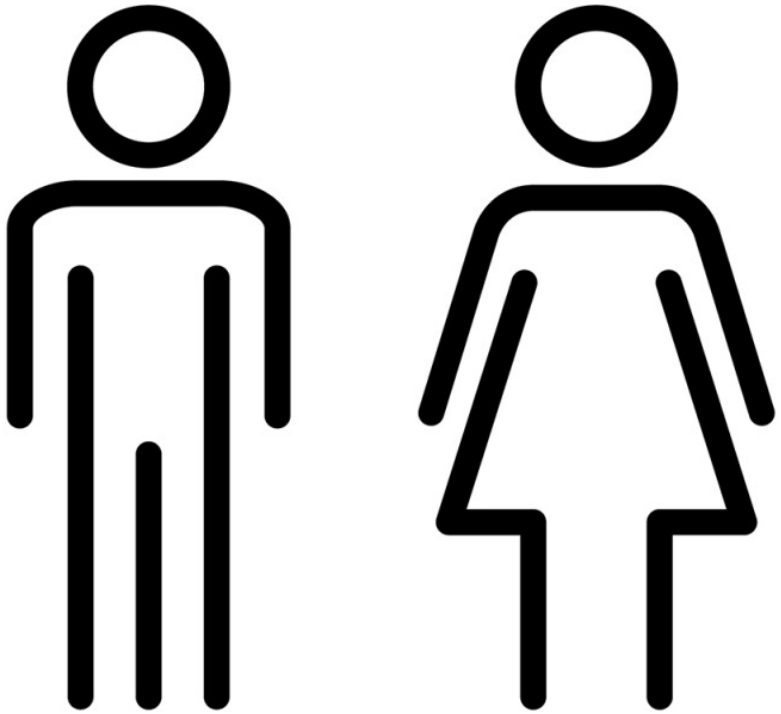
Pero…..

aunque se herede una misma mutación TTR la **edad de inicio** de los síntomas y su **gravedad** puede ser muy **variable**

(ej. V30M)

(incluso dentro de una misma familia)

¿Qué es lo que se ha hecho en Baleares?



Antecedentes familiares

Neuropatía

Miocardiopatía compatible

Síndrome túnel carpiano

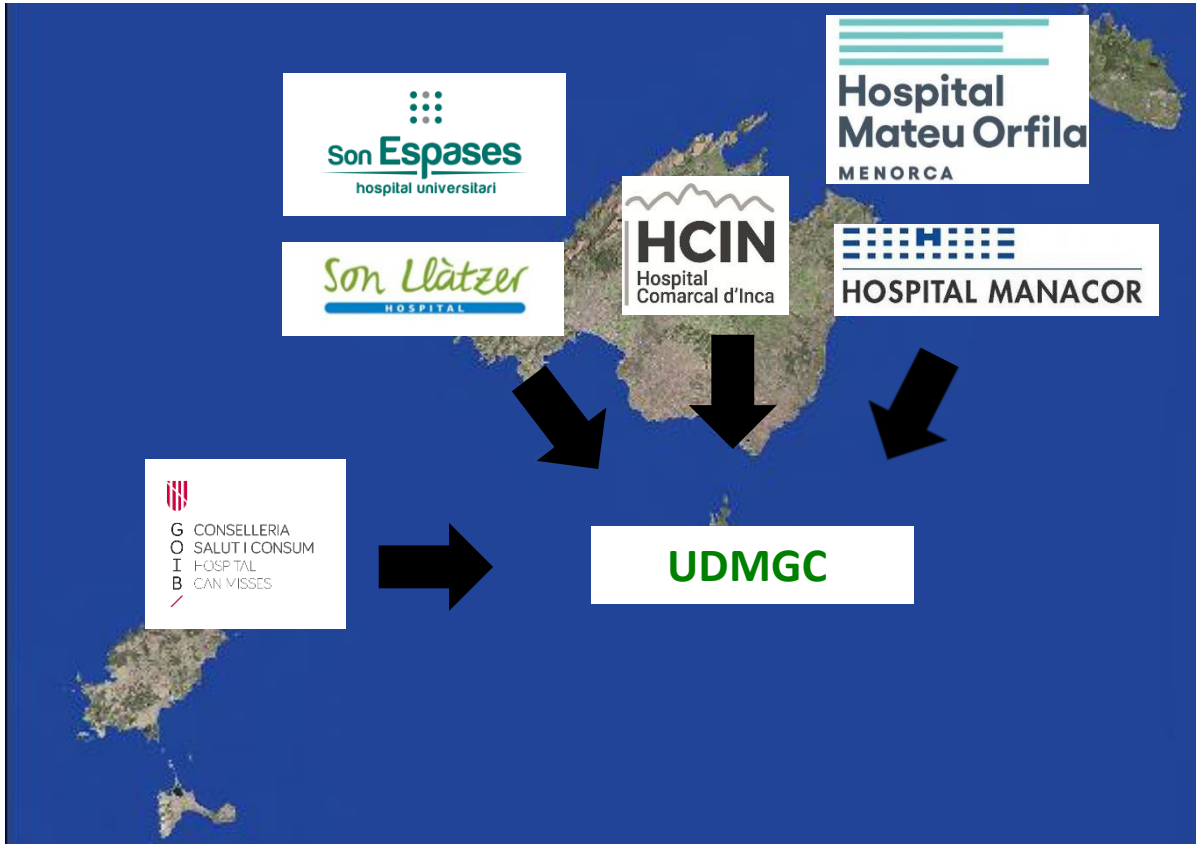
Manifestaciones gastrointestinales

Nefropatía

Otros

SOLICITUD TEST GENÉTICO TTR!!!

PROTOCOLO PARA LOS PACIENTES CON AMILOIDOSIS POR TTR EN LAS ISLAS BALEARES



Medicina interna

Neurología

Cardiología

Genética Clínica

Son Espases
hospital universitari

UDMGC

Laboratorio Genética Molecular

Solicitan test genético sospecha

Hemos analizado 1481 individuos (0,1% de la población balear de 1,2 millones de habitantes)

Table 1. Demographics of the tested population (sex-dependent)

	Tested individuals	V30M positive	% of positive tests
Male	861 (58.1%)	151 (48.7%)	17.5%
Female	620 (41.9%)	159 (51.3%)	25.6% ***
Total	1481	310	20.9%

*** *p-value < 0.001*

Porcentajes analizados según sexo

Table 2. Demographics of the tested population (age-dependent)

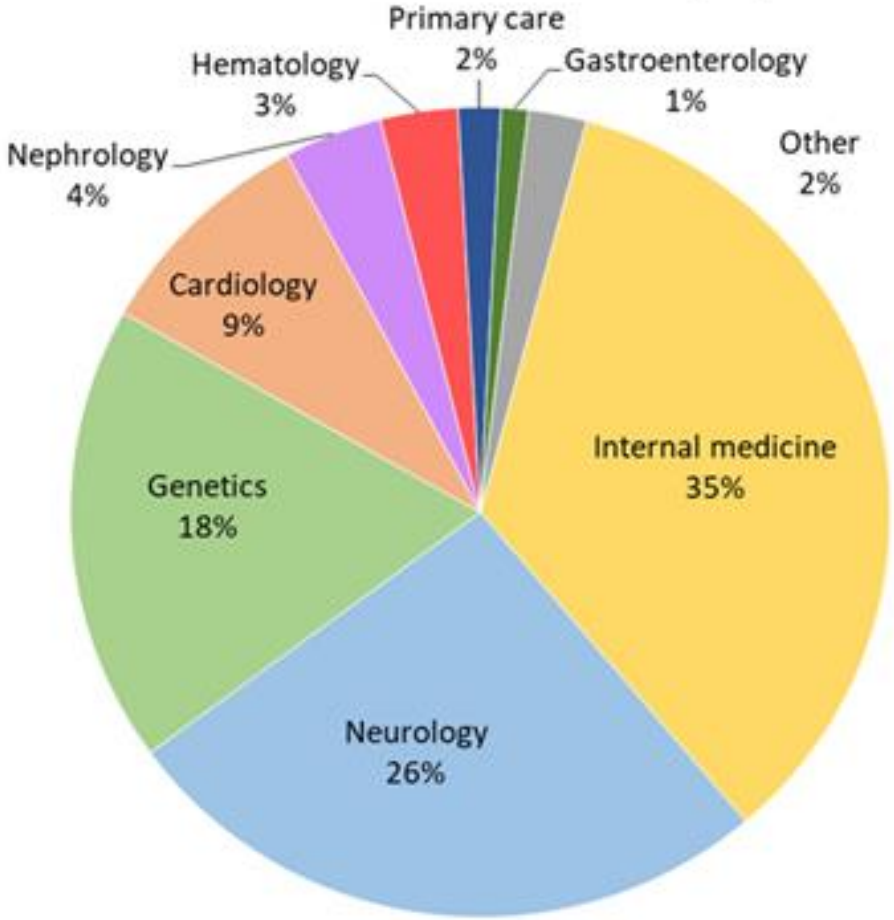
Age interval	Tested individuals	V30M positive	% of positive tests
0-18	38	19	50.0%
19-36	163	59	36.2%
37-54	320	79	24.7%
55-72	406	46	11.3%
73-90	375	36	9.6%
91-108	10	0	0.0%
Total	1312	239	18.2%
Average age	58.4 years	47.2 years ***	
Median age	61 years	47 years	

Note: We did not have access to some of the individuals' age.

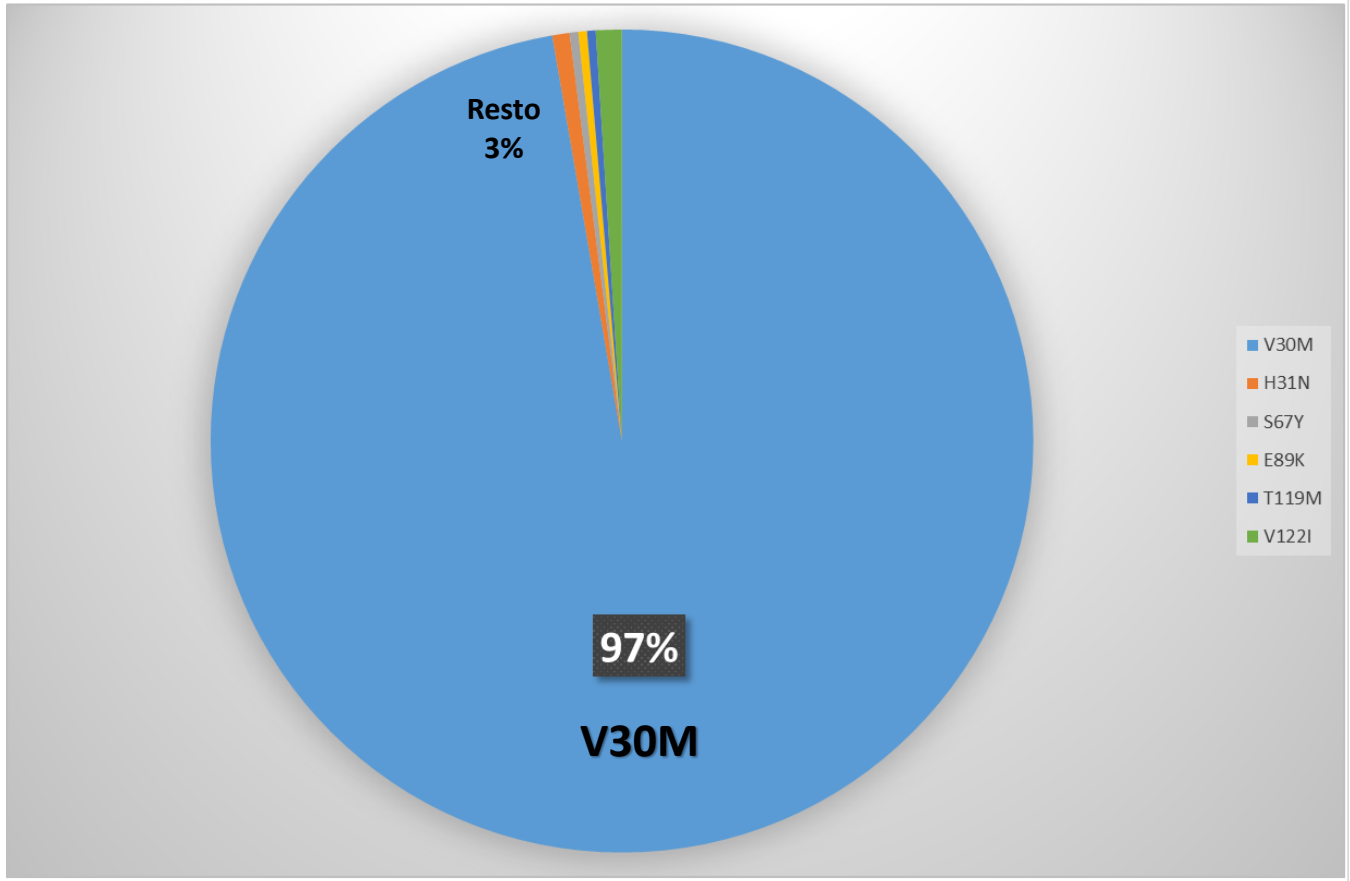
Porcentajes analizados según edad

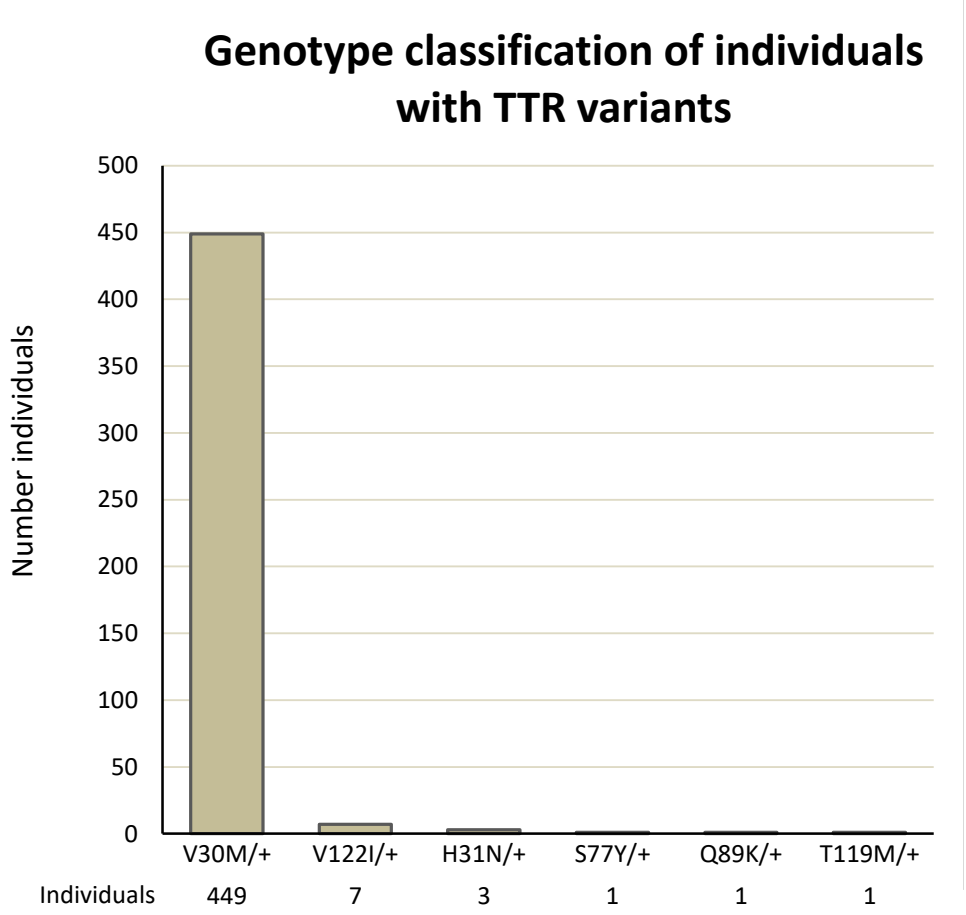
¿Qué servicios piden hacer las pruebas genéticas del gen TTR?

Servicios médicos de derivación



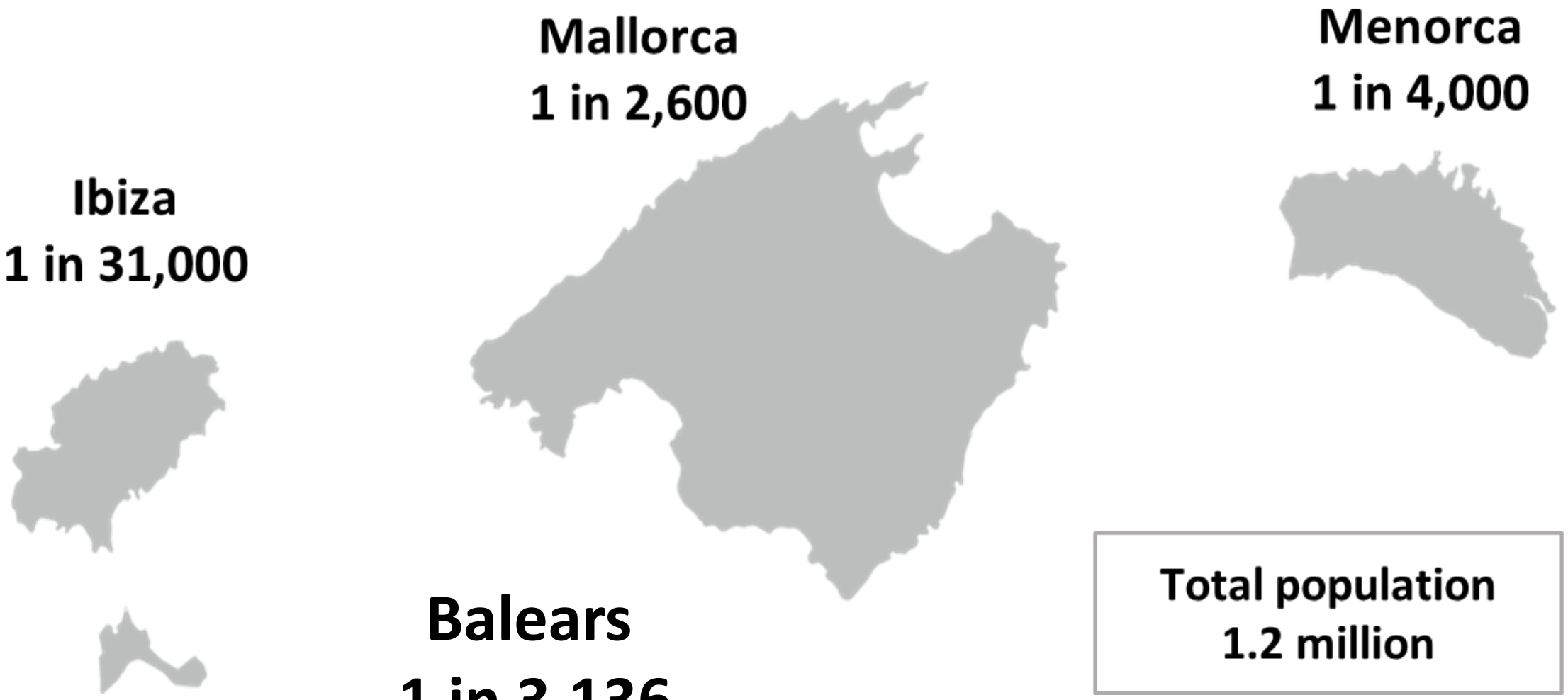
462 individuos portadores de una variante TTR



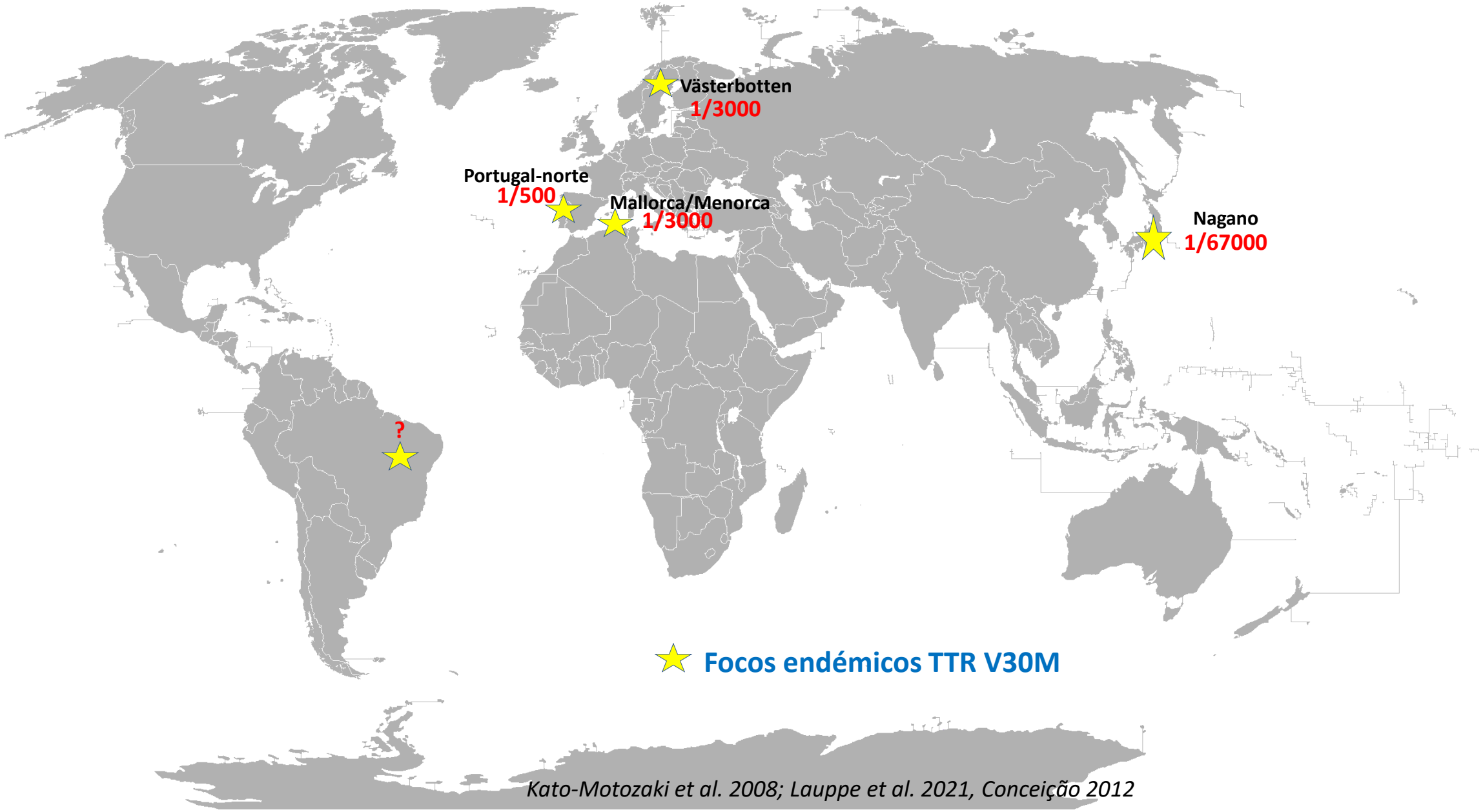


En el 97 % de casos la variante era la V30M

Prevalencia 25 años de portadores V30M

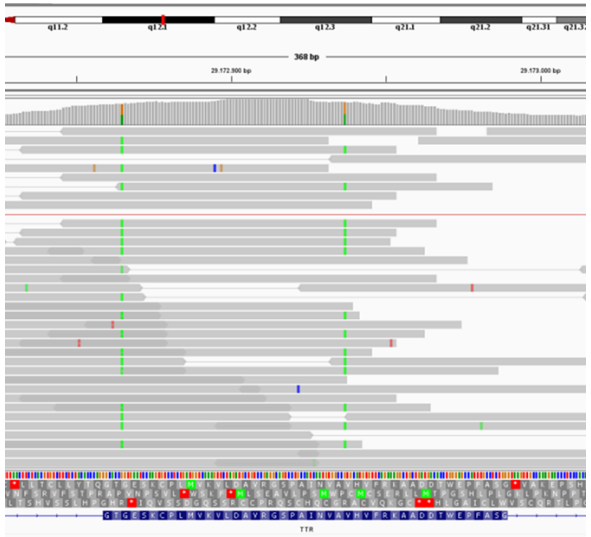


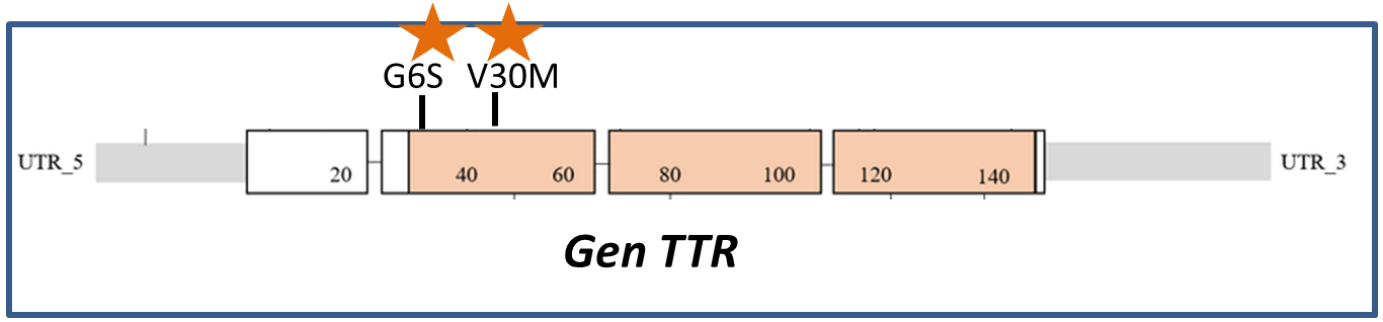
Prevalencia balear de portadores es mayor a la región de Nagano en Japon (1/67000), similar a la región sueca de Västerbotten (1/3000), pero menor que en el norte de Portugal 1/500.



Kato-Motozaki et al. 2008; Lauppe et al. 2021, Conceição 2012

La variante V30M en las islas de Menorca y Mallorca va siempre acompañada en el mismo cromosoma de la variante “benigna” G6S.





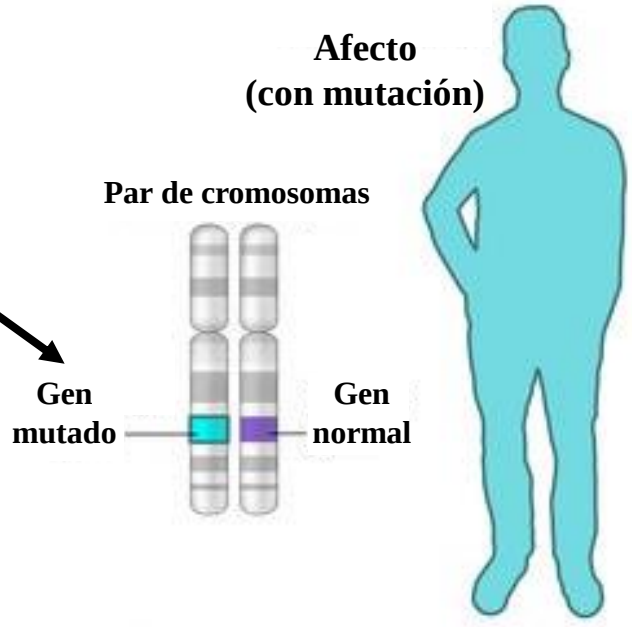
Esto no se observa en otros focos endémicos con TTR V30M.

<u>Evidencia de un evento fundador en la población balear</u>

Entonces… ¿Qué significa ser portador de una variante TTR para mi y mi familia?

Tiene la mitad (50 %) de probabilidades de pasar el gen mutado a sus hijos (tiene 4)

Pero también tiene hermanos y sus padres están vivos, y también tíos, así como primos y primas.



Problemas de corazón
Neuropatía
Síndrome túnel carpiano

Ha sido positivo: Tiene mutación V30M en gen TTR

Y ahora… ¿Qué?

TRATAMIENTO, SEGUIMIENTO Y ASESORAMIENTO GENÉTICO!!!

Ventajas de realizarse la prueba genética en pacientes **con síntomas**

·Conocemos la **causa** de la amiloidosis (Heredada vs. Wild type).

·Identificamos la **mutación** que nos informará de posibles repercusiones.

·**Tratamientos** y **especialistas** específicos para el gen y mutación encontrada.

·Proporcionamos la posibilidad de realizar **tests presintomáticos** a nuestros familiares.

¿Se deben testar genéticamente familiares e hijos asintomáticos?

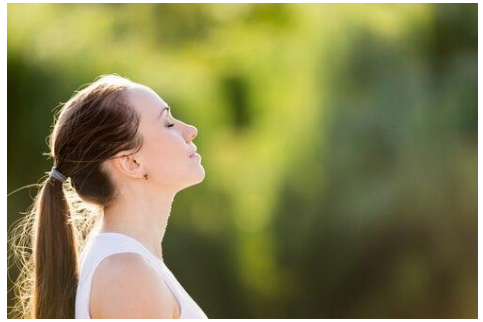
ALGUNAS VENTAJAS

· Puede ayudar a planificar el futuro:

-Estilo de vida (dieta, ejercicio, …)

-Decisiones reproductivas (prenatal, preimplantacional…)

·Aliviar la ansiedad causada por la incerteza.



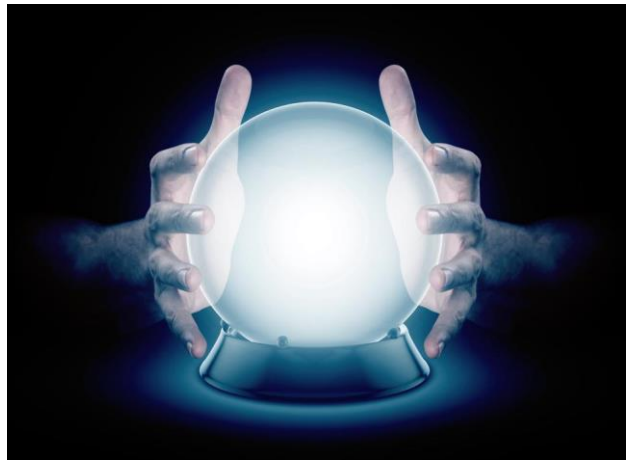
· Realizar controles periódicos y llegar a un diagnóstico precoz.

¿Se deben testar genéticamente familiares e hijos asintomáticos?

ALGUNOS INCONVENIENTES

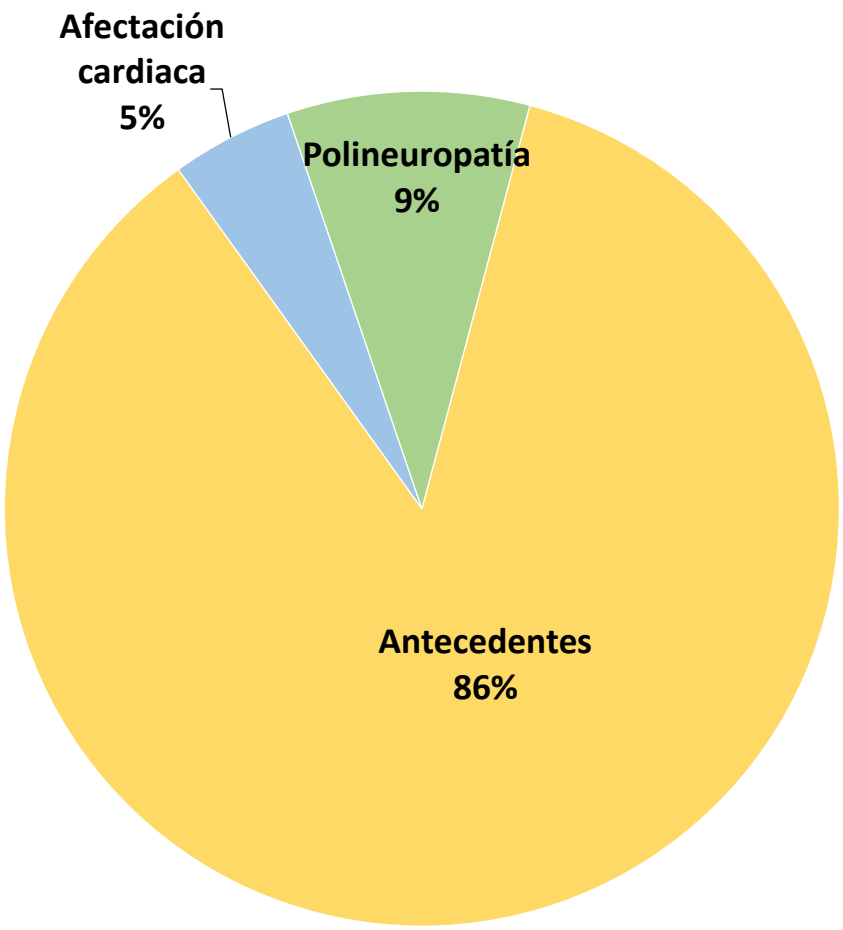
· **Puede causar una mayor ansiedad si resulta positivo (aprensión, depresión…)**

· **Los tests genéticos <u>no</u> son una bola de cristal que te pueda predecir el futuro!**



Motivos de derivación de los pacientes con una mutación en el gen TTR

Los antecedentes familiares son determinantes para la detección de portadores



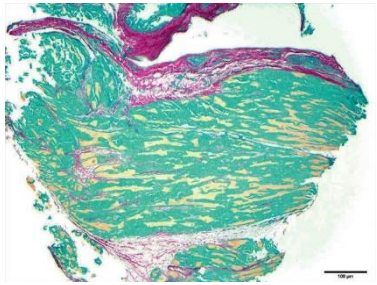
Investigación en la genètica de la amiloidosis TTR

PROYECTOS EN MARCHA

Project title: EXome sequencing in TRansthyretin Amyloidosis: Identification of new genetic modifiers of Transthyretin Amyloidosis
Principal Investigator: **Dr. Eugenia Cisneros**
Funding Entity: Pfizer
Amount of the grant: $149.777
Duration: **2022-2023**

Project title: COMMET-A: COnnecting the Microbiome and METabolome in the pathogenesis of ATTR disease
Principal Investigator: **Drs. Jessica Hernandez y Teresa Bosch**
Funding Entity: Pfizer
Amount of the grant: $149.728
Duration: **2024-2025**.

Project title: Caracterización multiómica de los mecanismos fisiopatológicos de la amiloidosis por TTR (ATTRomics).
Financing entity: Instituto Salud Carlos III (ref. PI23/01388)
Amount of the grant: € 227,500
IP: **Drs. Damià Heine y Ines Losada**
Duration: **2024-2026**



GRUPO DE INVESTIGACIÓN BALEAR EN CARDIOPATÍAS GENETICAS, MUERTE SÚBITA Y AMILOIDOSIS TTR (HSLL)
y
GRUPO GENÒMICA DE LA SALUT (HUSE)

TTR Val30Met

¿Cuál es el origen de la variante Val30Met en las Baleares?

¿Por qué hay distintas edades de inicio en pacientes con la misma mutación?

¿Por qué el grado de afectación y síntomas son distintos entre pacientes portadores de la misma mutación?

CONCLUSIONES

- Hemos secuenciado el gen TTR en 1481 pacientes (0,1% de la población balear de 1,2 millones de habitantes).

- Detectamos 449 portadores de la variante V30M y 13 portadores para otras variantes potencialmente patogénicas (H31N, S57Y, Q69K, T99M y V122I).

- La prevalencia en la población balear para estos últimos 25 años de amiloidosis TTR es de alrededor de 1/3000 individuos.

- Encontramos que Mallorca y Menorca muestran una alta prevalencia de la variante V30M de 1/2600 y 1/4000, respectivamente, e Ibiza mucho más baja de 1/31000.

- La presencia de variantes G6S y V30M en el mismo cromosoma argumenta a favor de un evento fundador en la población balear.