

MELANOMA FAMILIAR EN GRAN CANARIA:

IDENTIFICACIÓN DE DOS VARIANTES RECURRENTES CON IDÉNTICO IMPACTO p.(Tyr44*) EN EL GEN *CDKN2A*

Sánchez de Abajo, Ana M.^a; Hernández Lemes, Tara; Kassih Ibrahim, Milad; Suárez Ortega, Jorge; García Vega, Esther Concepción; Riaño Ruiz, Marta M.^a.

Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil

Introducción

El síndrome de melanoma familiar con lunares atípicos múltiples (FAMMM) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por una alta prevalencia de melanoma cutáneo y, frecuentemente, adenocarcinoma pancreático. El principal gen implicado es *CDKN2A* (9p21.3), que codifica mediante el uso de marcos de lectura alternativos dos proteínas supresoras de tumores: p16^{INK4a} (inhibe la fase G1/S) y p14^{ARF} (estabiliza p53).

Aunque se han descrito numerosas variantes germinales en *CDKN2A*, su distribución no es uniforme. Ciertas variantes son recurrentes en poblaciones con historia de aislamiento geográfico o cultural, como la delección p16-Leiden (c.225_243del) en Países Bajos, la variante p.Gly101Trp en el área mediterránea (España peninsular, Italia y Francia), la variante p.Arg112dup en Escandinavia y la variante p.Met53Ile en Reino Unido y Australia.

La identificación de variantes recurrentes en una determinada población es fundamental para diseñar algoritmos de cribado genético más eficientes y acelerar así el manejo preventivo.

Objetivos

Caracterizar la distribución de variantes patogénicas o probablemente patogénicas (P/PP) en línea germinal en *CDKN2A*, dentro de una cohorte de familias de Gran Canaria, con el fin de evaluar patrones de recurrencia locales y optimizar protocolos de diagnóstico molecular.

Material y Métodos

Estudio retrospectivo de 23 familias (78 pacientes) portadoras de variante P/PP en *CDKN2A*.

En ADN de sangre periférica se analizó un panel de 97 genes de susceptibilidad al cáncer (*Hereditary Plus OncoKitDx*) mediante secuenciación masiva.

El análisis bioinformático incluyó la detección de variantes de un único nucleótido (SNVs), pequeñas inserciones y deleciones (INDELs), variaciones en el número de copias (CNVs) y grandes reordenamientos como las inserciones Alu. Las variantes en *CDKN2A* se anotaron según el transcrito de referencia NM_000077.5 y se clasificaron siguiendo los criterios de la ACMG.

Resultados

La distribución de las variantes P/PP reveló un marcado predominio de un *hotspot* local en el codón 44.

El 74 % de las familias (17/23) portan variantes que generan un codón de parada prematuro en el residuo p.(Tyr44*), derivando en la pérdida de función proteica. Específicamente, se identificaron: la variante c.131dup p.(Tyr44*), mayoritaria en la isla y presente en 12 familias (51 pacientes); y la variante c.132C>G p.(Tyr44*), detectada en 5 familias (21 pacientes).

El 26 % restante de las familias (6/23) presentó una elevada heterogeneidad alélica con variantes mayoritariamente únicas por familia. Entre los hallazgos se incluyeron: la variante en región promotora c.-34G>T identificada en dos familias; la variante fundadora mediterránea c.301G>T p.(Gly101Trp) identificada en una familia originaria de Castilla-La Mancha; la variante fundadora anglosajona c.159G>C p.(Met53Ile) identificada en una familia de origen irlandés; y las variantes *missense* c.176T>G p.(Val59Gly) y c.250G>T p.(Asp84Tyr) identificadas en una familia cada una.

Conclusiones

El estudio demuestra que la arquitectura genética de este síndrome en Gran Canaria es marcadamente distinta a la descrita en la España peninsular. Mientras que en el territorio peninsular predomina la variante p.Gly101Trp, en la isla existe una concentración alélica excepcional en el codón 44.

La alta prevalencia de las dos variantes que generan un codón de parada p.(Tyr44*) sugiere efectos fundadores propios del archipiélago. Este hallazgo optimiza la eficiencia diagnóstica, reduce costes y permite una implementación de medidas preventivas y de cribado personalizado en nuestra región.