

III JORNADA TRASLACIONAL DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:

A TRAVÉS DE LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN
SEVILLA, 12 Y 13 DE FEBRERO DE 2026

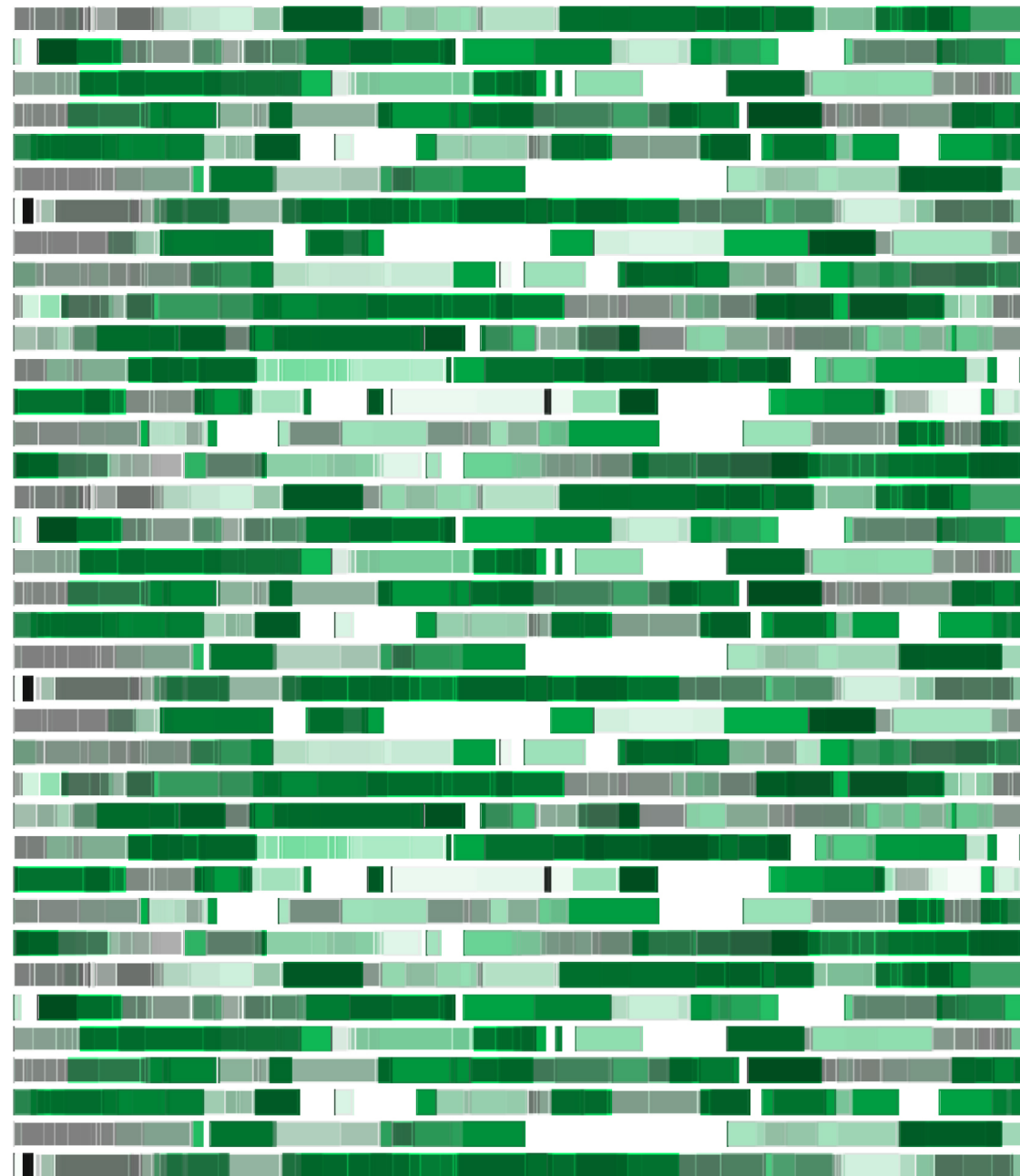
DELECCIONES DE GENES CONTIGUOS *CDKN2A/B* Y *MTAP*. MECANISMOS DE CITOGENÉTICA MOLECULAR

Dra. Mercedes Delgado García

Laboratorio de Patología Molecular y Dianas Terapéuticas. UGC
Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen del Rocío

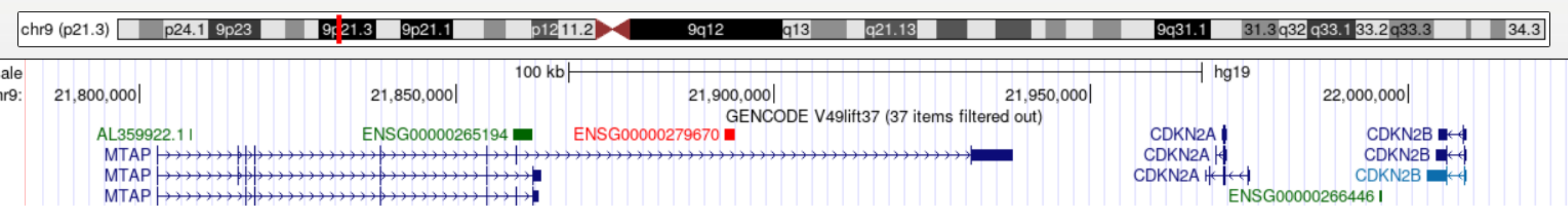
Organizador por:

HENDERE HEALTHCARE

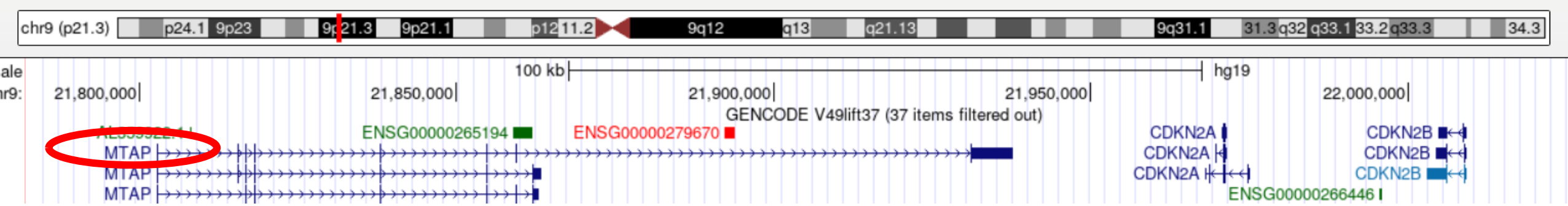




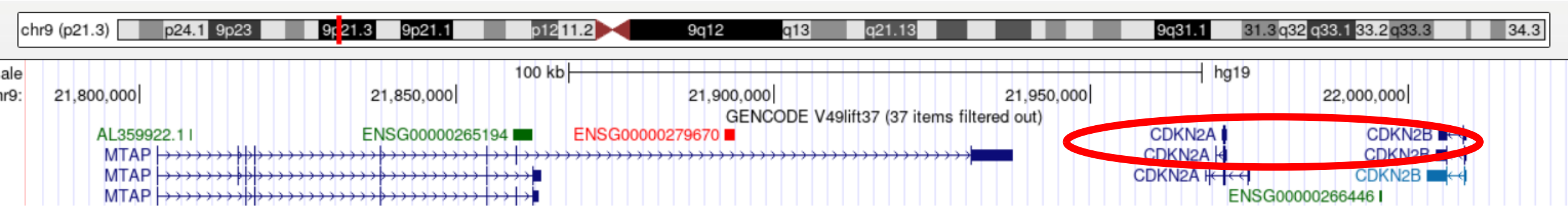
DELECCIONES DE LOS GENES *CDKN2A/B* Y *MTAP*



Una de las deleciones homocigotas esporádicas más comunes en los cánceres es la pérdida de 9p21, que incluye los genes **metiltioadenosina fosforilasa (*MTAP*)**, **inhibidor de la kinasa dependiente de ciclina 2A (*CDKN2A*)** y **inhibidor de la kinasa dependiente de ciclina 2B (*CDKN2B*)**.



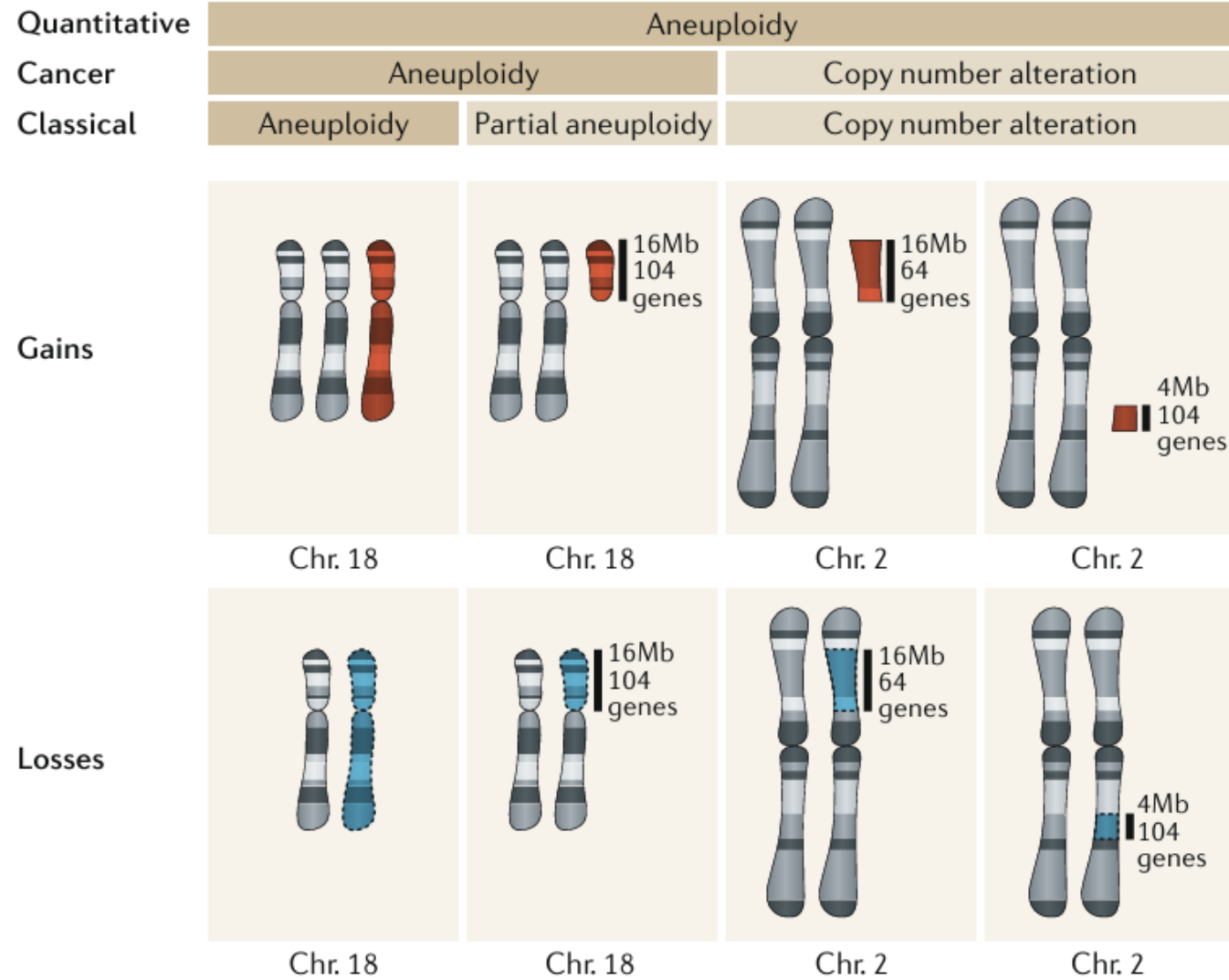
Una de las deleciones homocigotas esporádicas más comunes en los cánceres es la pérdida de 9p21, que incluye los genes **metiltioadenosina fosforilasa (*MTAP*)**, inhibidor de la kinasa dependiente de ciclina 2A (*CDKN2A*) y inhibidor de la kinasa dependiente de ciclina 2B (*CDKN2B*).



Una de las deleciones homocigotas esporádicas más comunes en los cánceres es la pérdida de 9p21, que incluye los genes **metiltioadenosina fosforilasa (*MTAP*)**, **inhibidor de la kinasa dependiente de ciclina 2A (*CDKN2A*)** y **inhibidor de la kinasa dependiente de ciclina 2B (*CDKN2B*)**.



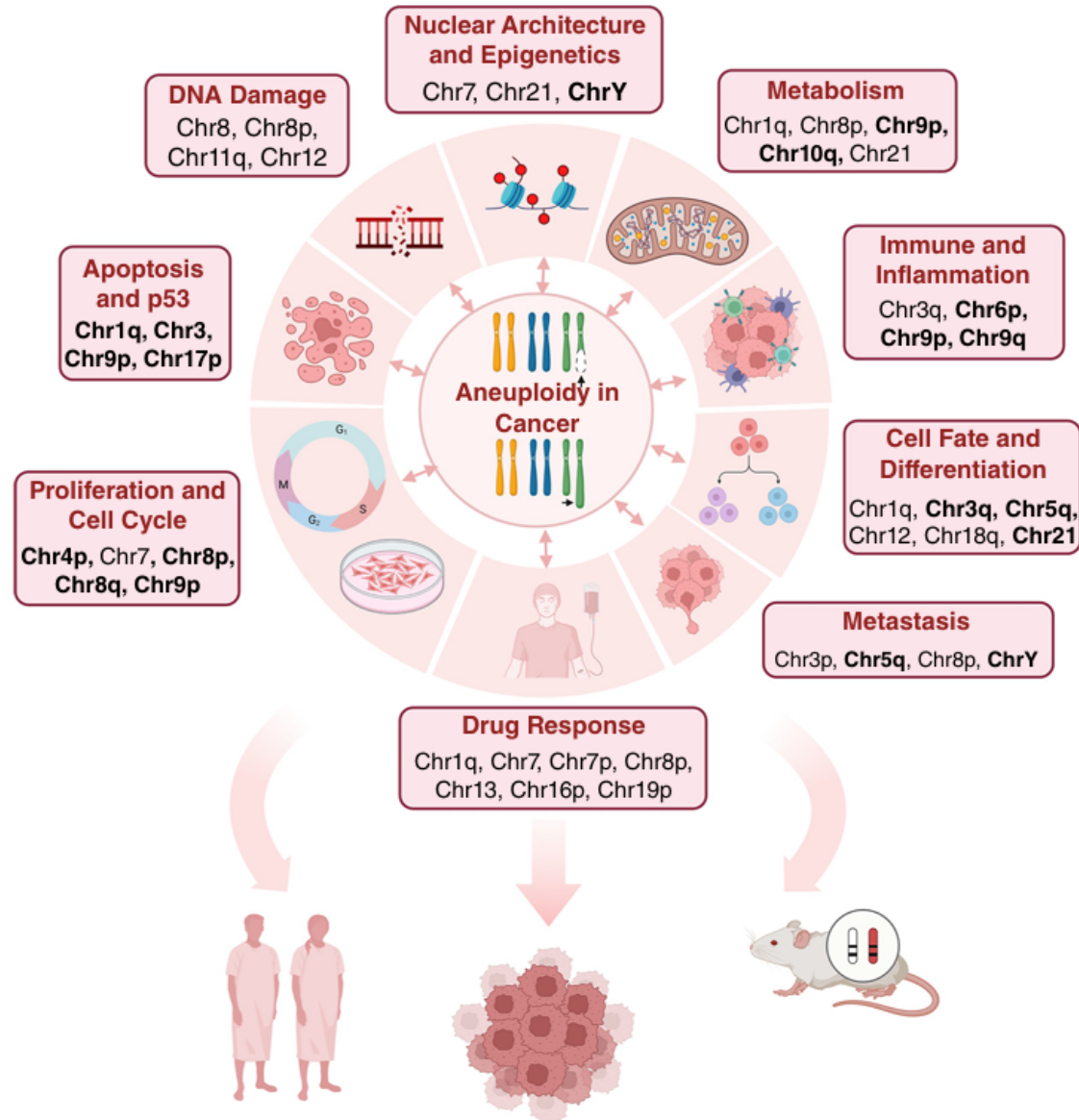
ANEUPLOIDÍAS EN CÁNCER

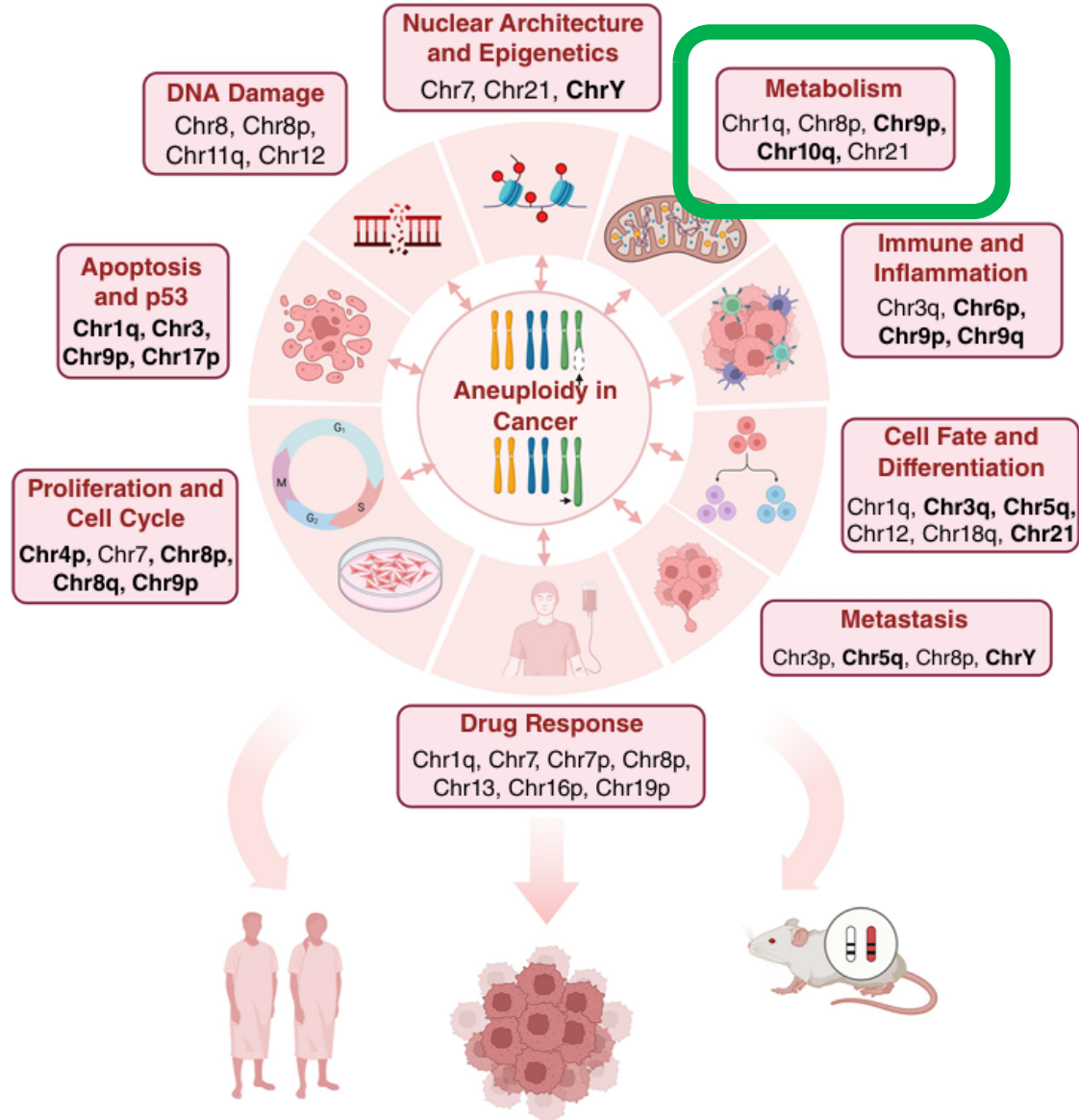


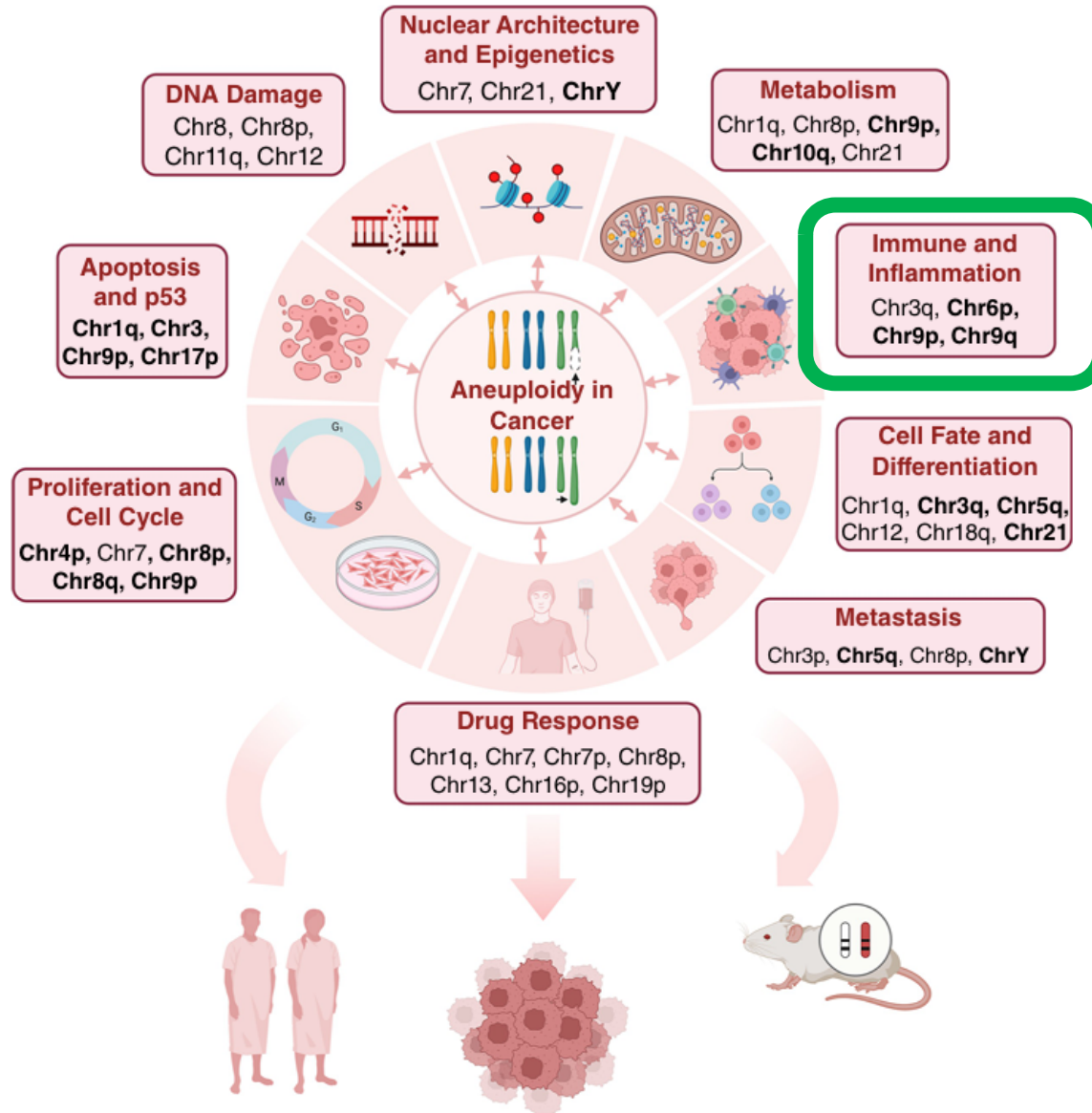
Nature Reviews Genetics, 2020,
vol. 21, no 1, p. 44-62.

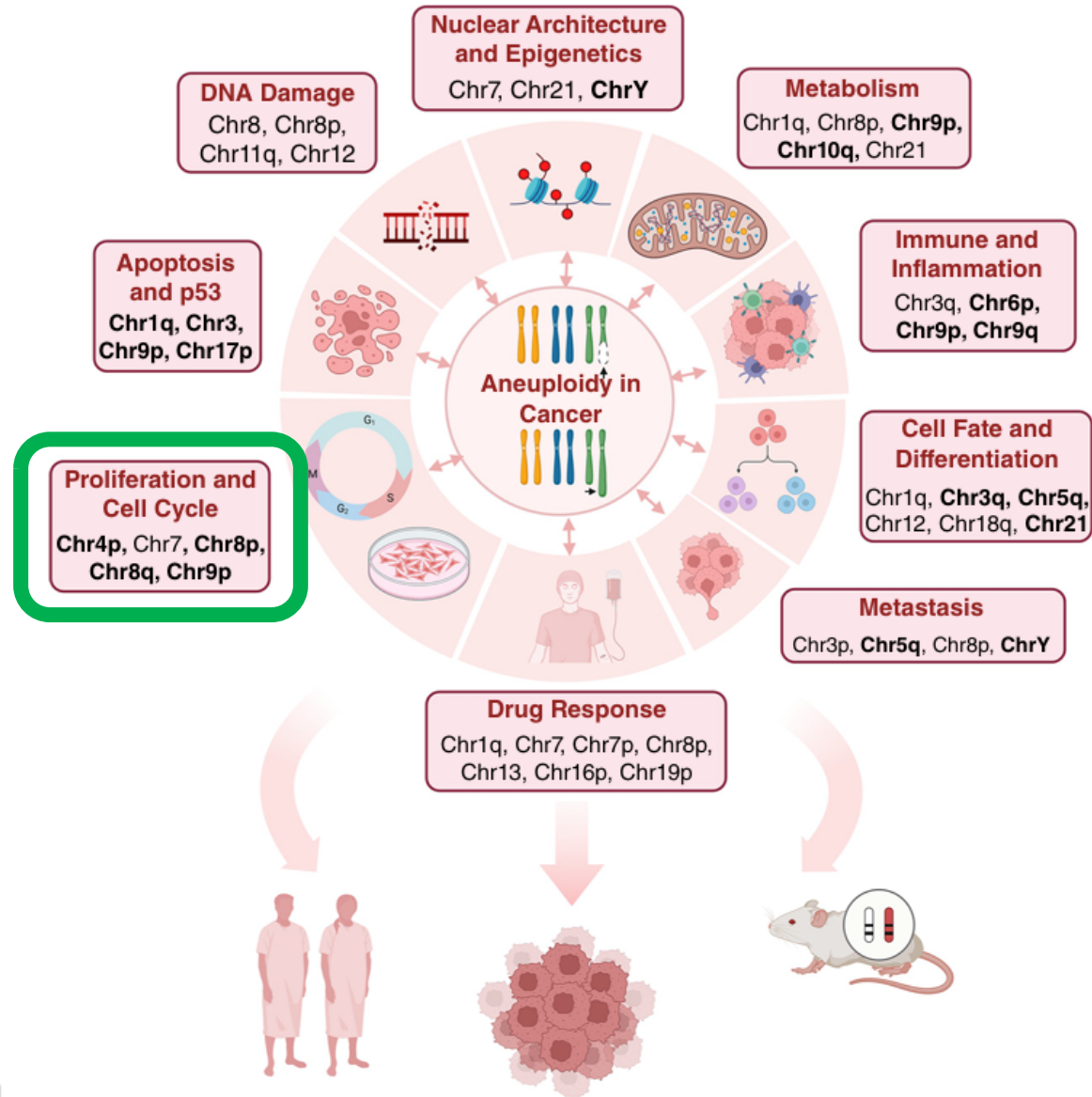


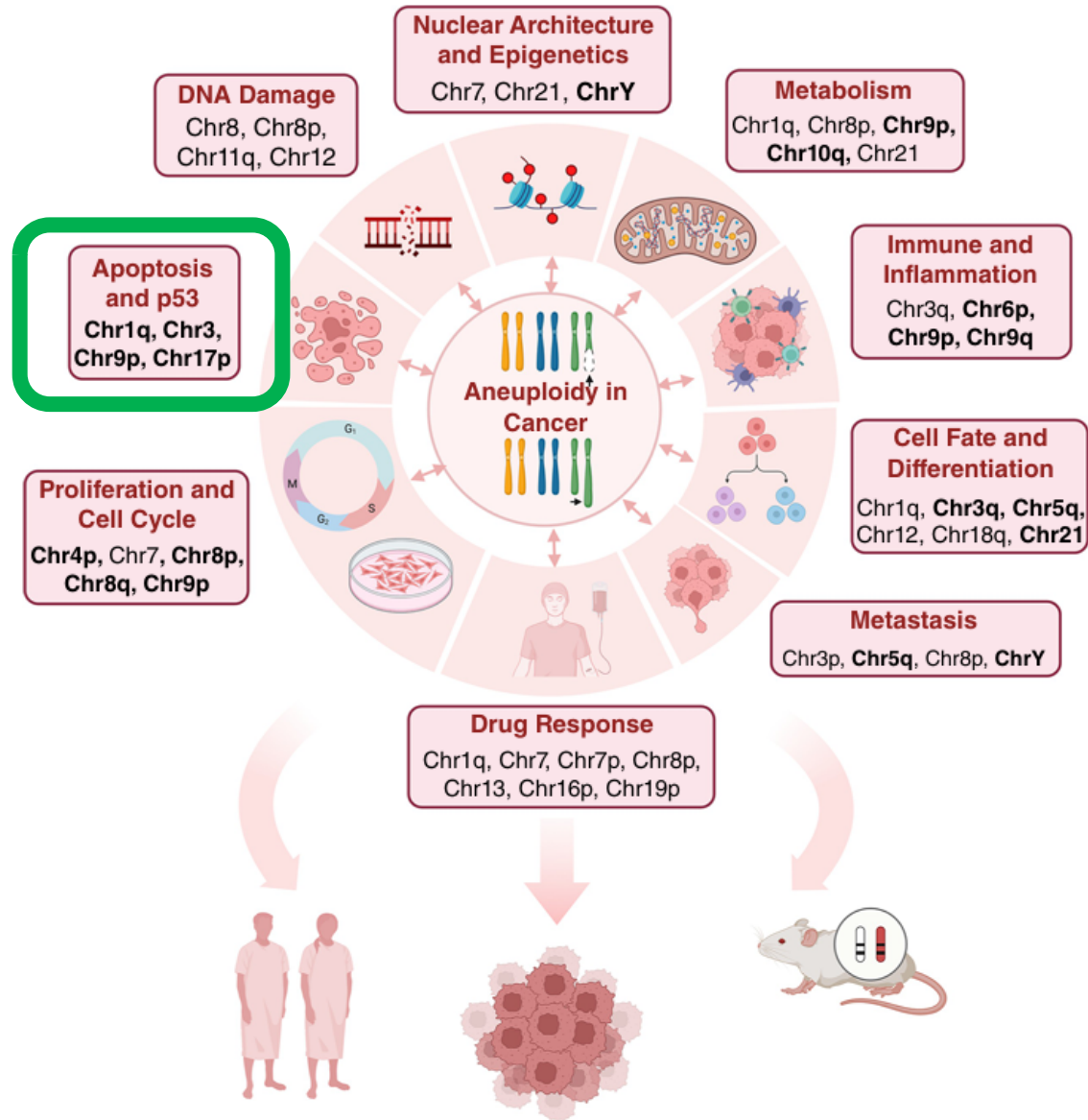
PATHWAYS AFECTADOS POR ANEUPLOIDÍAS EN CÁNCER













Chromosome 9



9p21.3 (26 genes)

MLLT3
FOCAD
HACD4
IFNB1
IFNW1
IFNA21
IFNA4
IFNA7
IFNA10
IFNA16
IFNA17
IFNA14
IFNA5
KLHL9
IFNA6
IFNA13
IFNA2
IFNA8
IFNA1
IFNE
MTAP
CDKN2A
CDKN2B
DMRTA1
ELAVL2
IZUMO3

MTAP, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *KLHL9*, clúster interferones tipo I

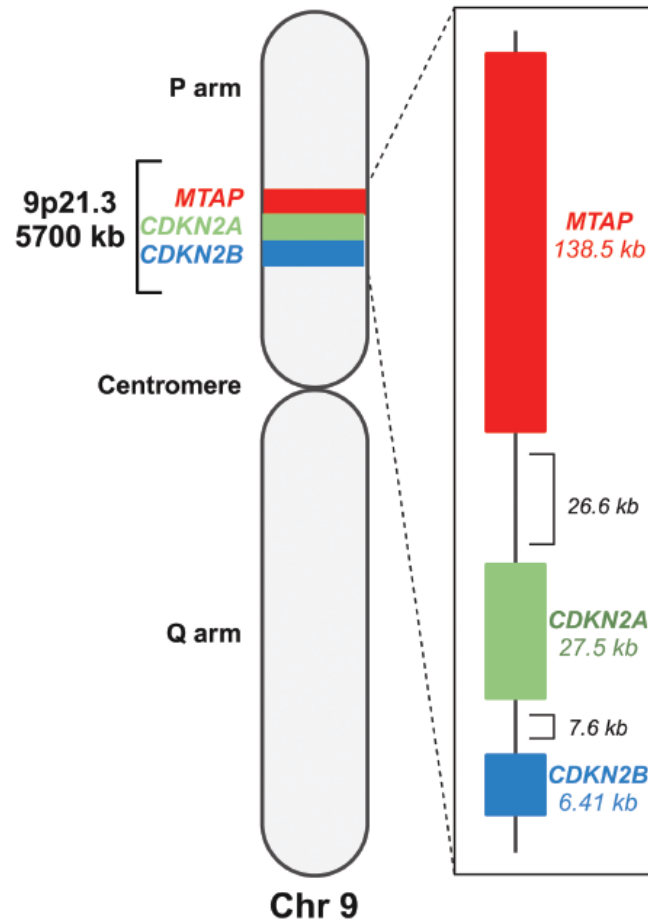
~15% tumores delección en homocigosis

Menor supervivencia y resistencia a inmunoterapia (inicio del microambiente tumoral)

0,1 a 30 Mb



Chromosome 9p21 Loci



GENES SUPRESORES DE TUMORES:

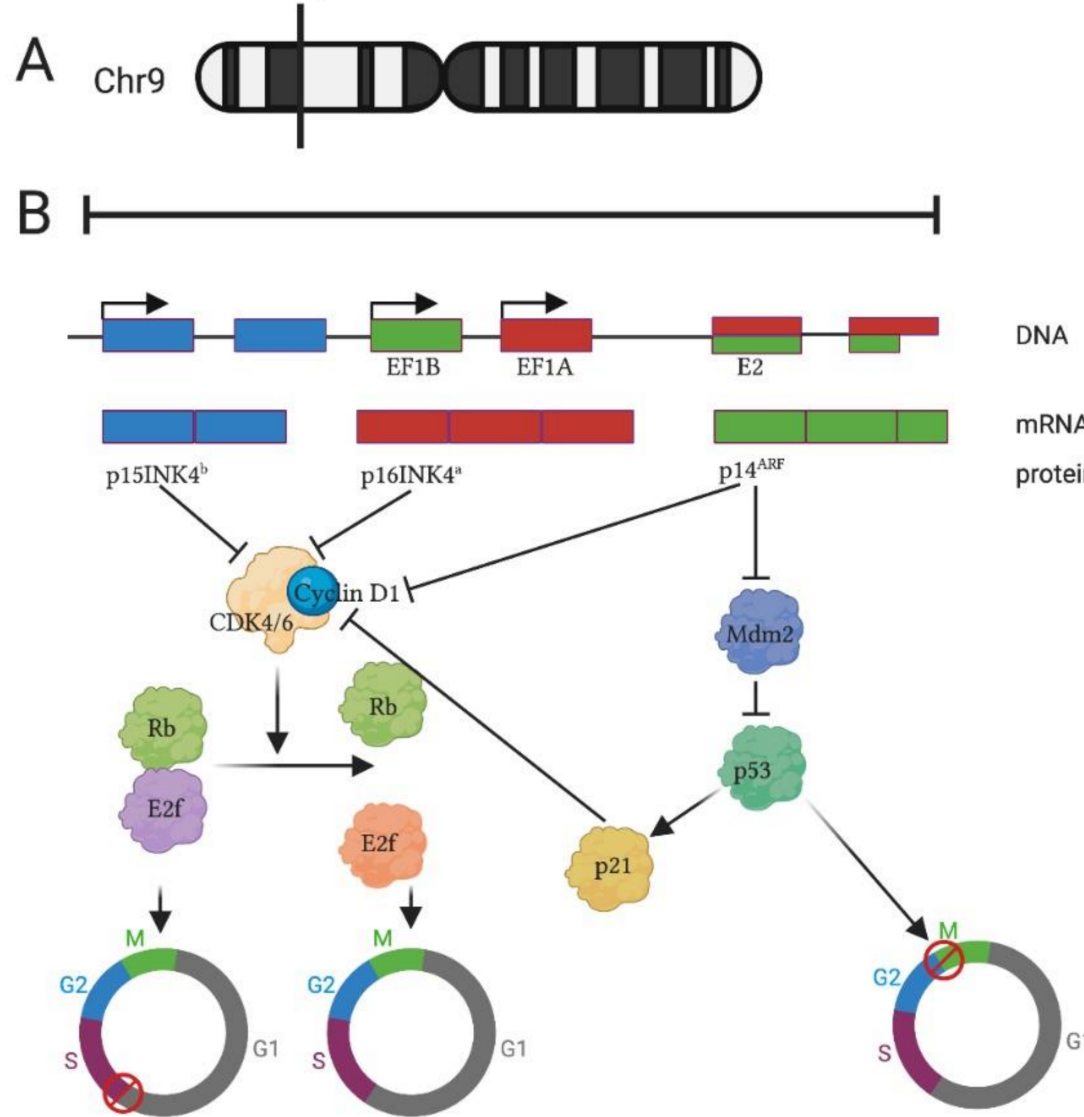
Inhibidores de ciclinas CDK4/6. Reguladores negativos de la proliferación celular (control progresión G1 a S). Inhibición vía del retinoblastoma (RB)-E2F.

Cyclin-dependent kinase inhibitor 2 A. Codifica p16

Cyclin-dependent kinase inhibitor 2 B. Codifica p15



9p21.3 CDKN2A locus

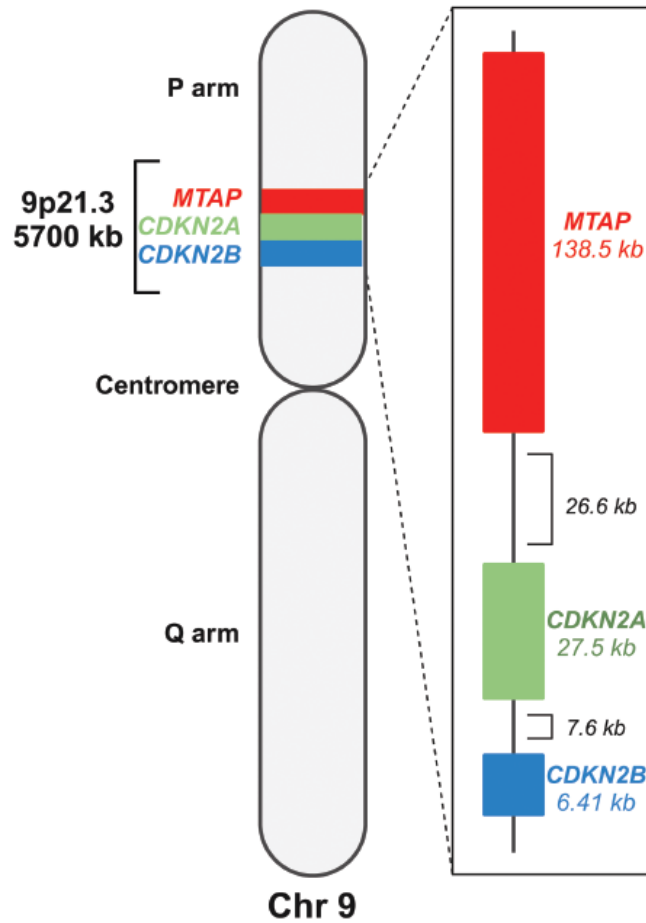


Bloqueo del ciclo celular
inhibiendo la vía del
retinoblastoma (RB)-E2.
Inducción del arresto del
ciclo y la senescencia celular.

Previene angiogénesis, estrés
oxidativo y metástasis

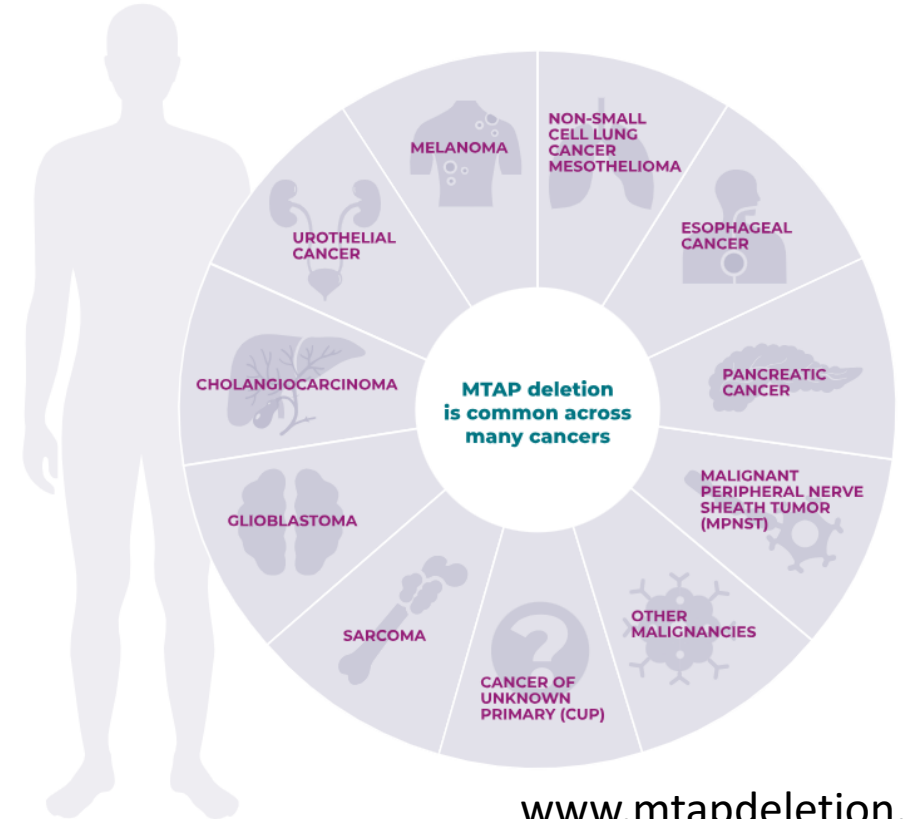


Chromosome 9p21 Loci



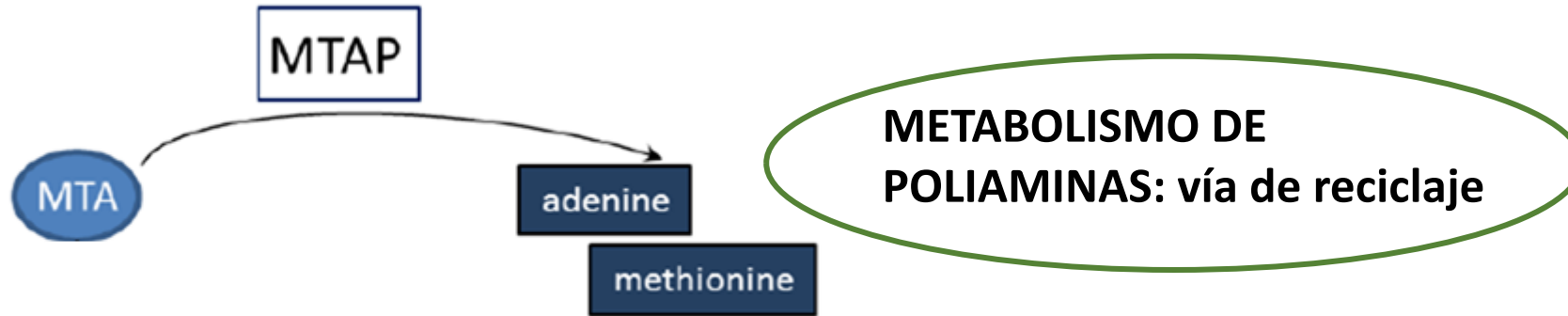
Enzima metabólica: metiltioadenosina fosforilasa: clave en la vía de rescate de la metionina.

**THE MTAP GENE IS
DELETED IN 10-15% OF
ALL HUMAN CANCERS**



(Natalie Y.L. Ngoi, 2024)

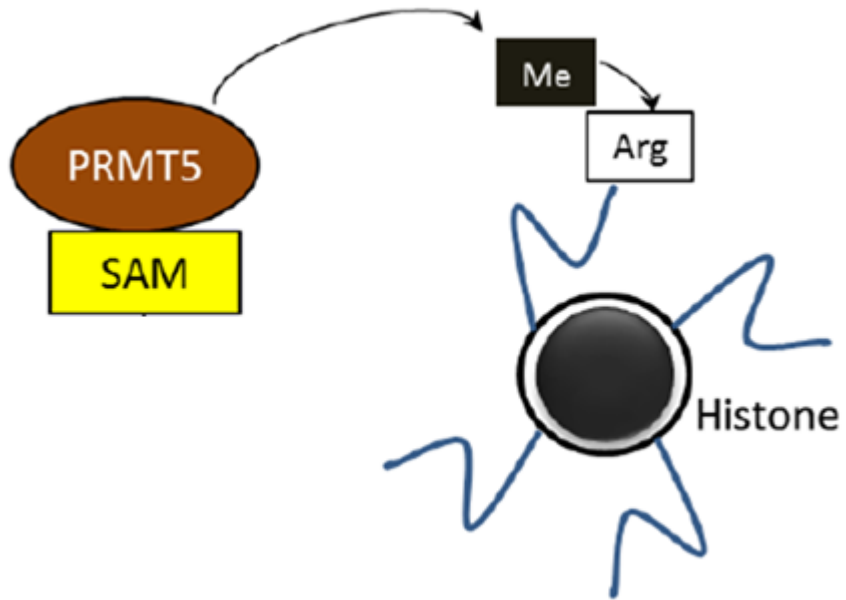
www.mtapdeletion.com



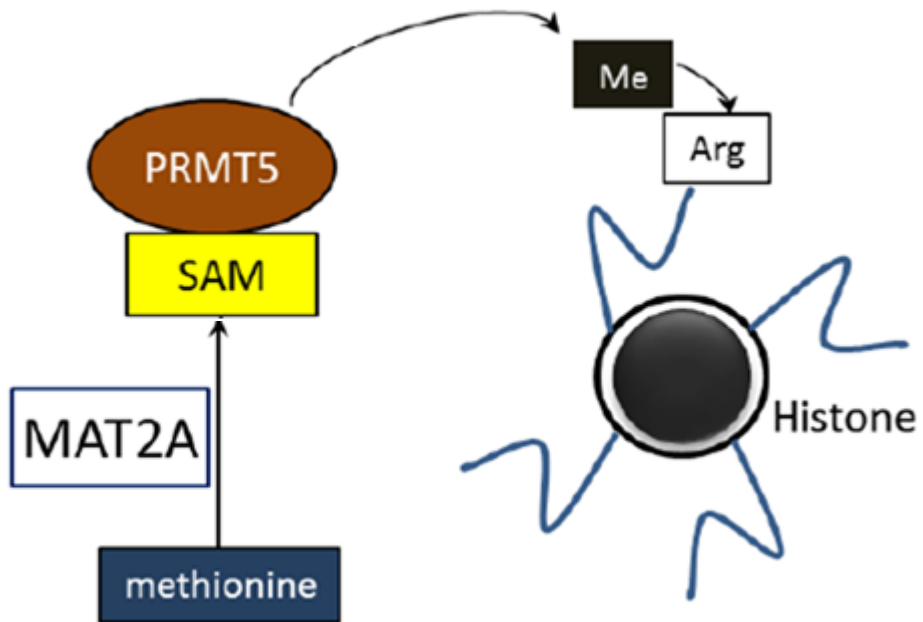
MTA: metiltioadenosina



Mecanismo regulador crítico en los programas transcripcionales en la oncogénesis

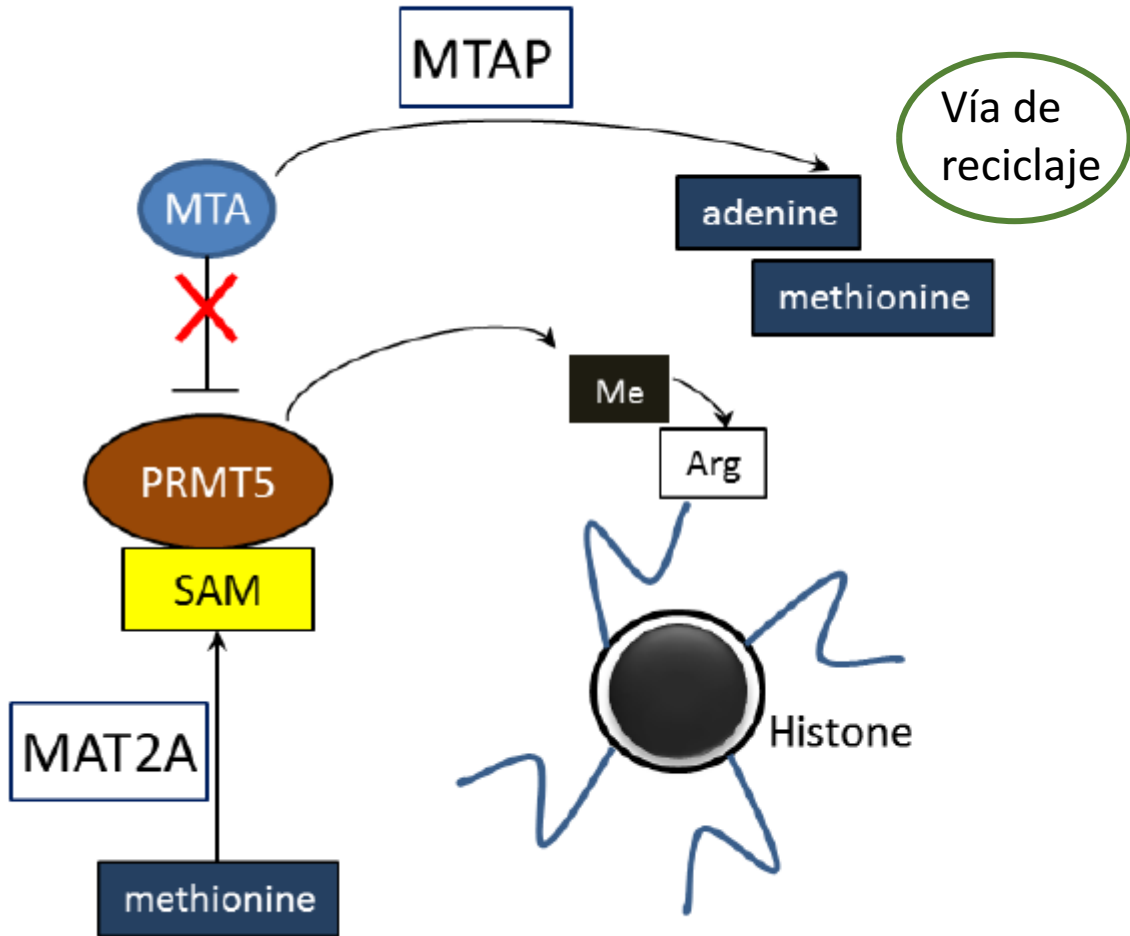


PRMT5: arginina metiltransferasa
SAM: s-adenosil metionina



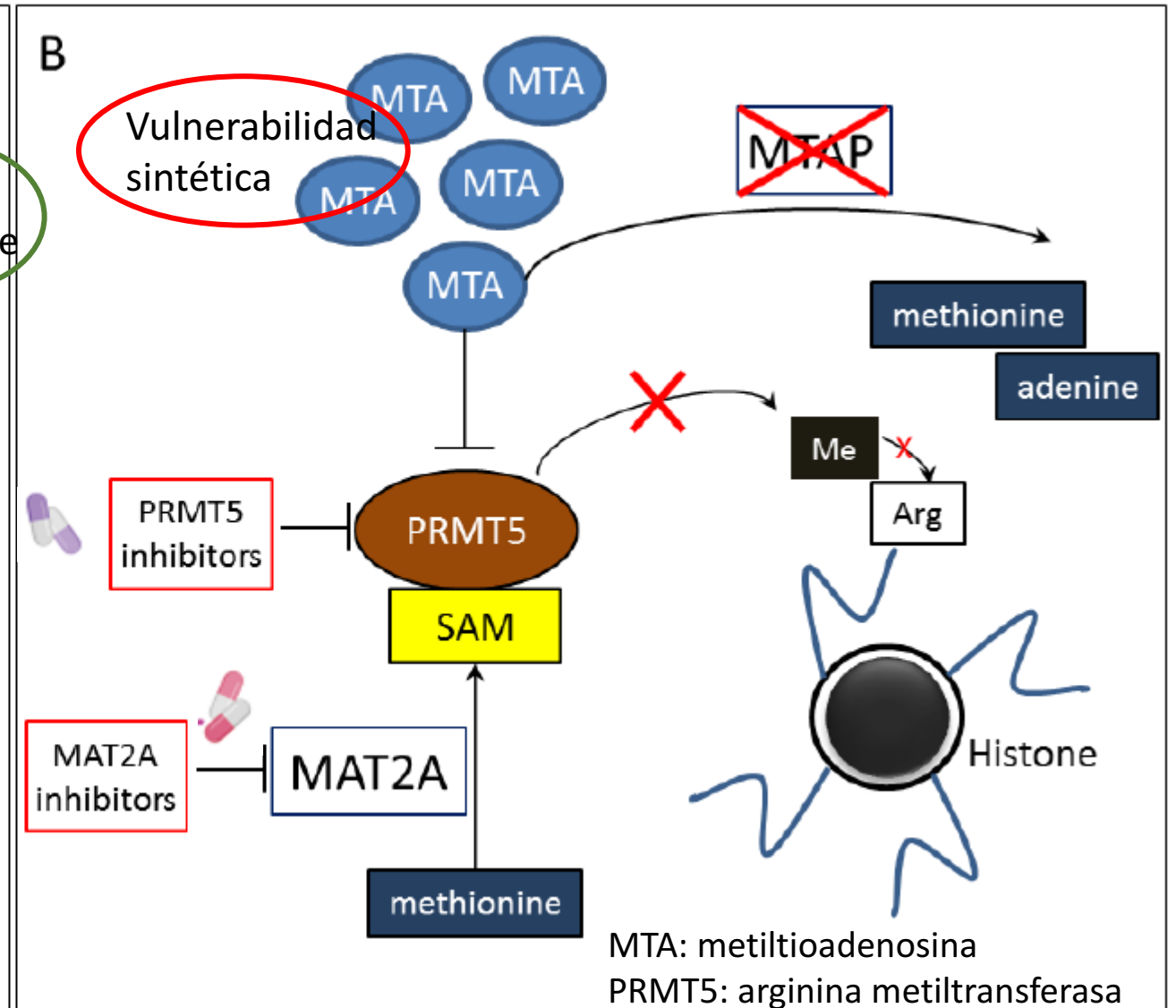
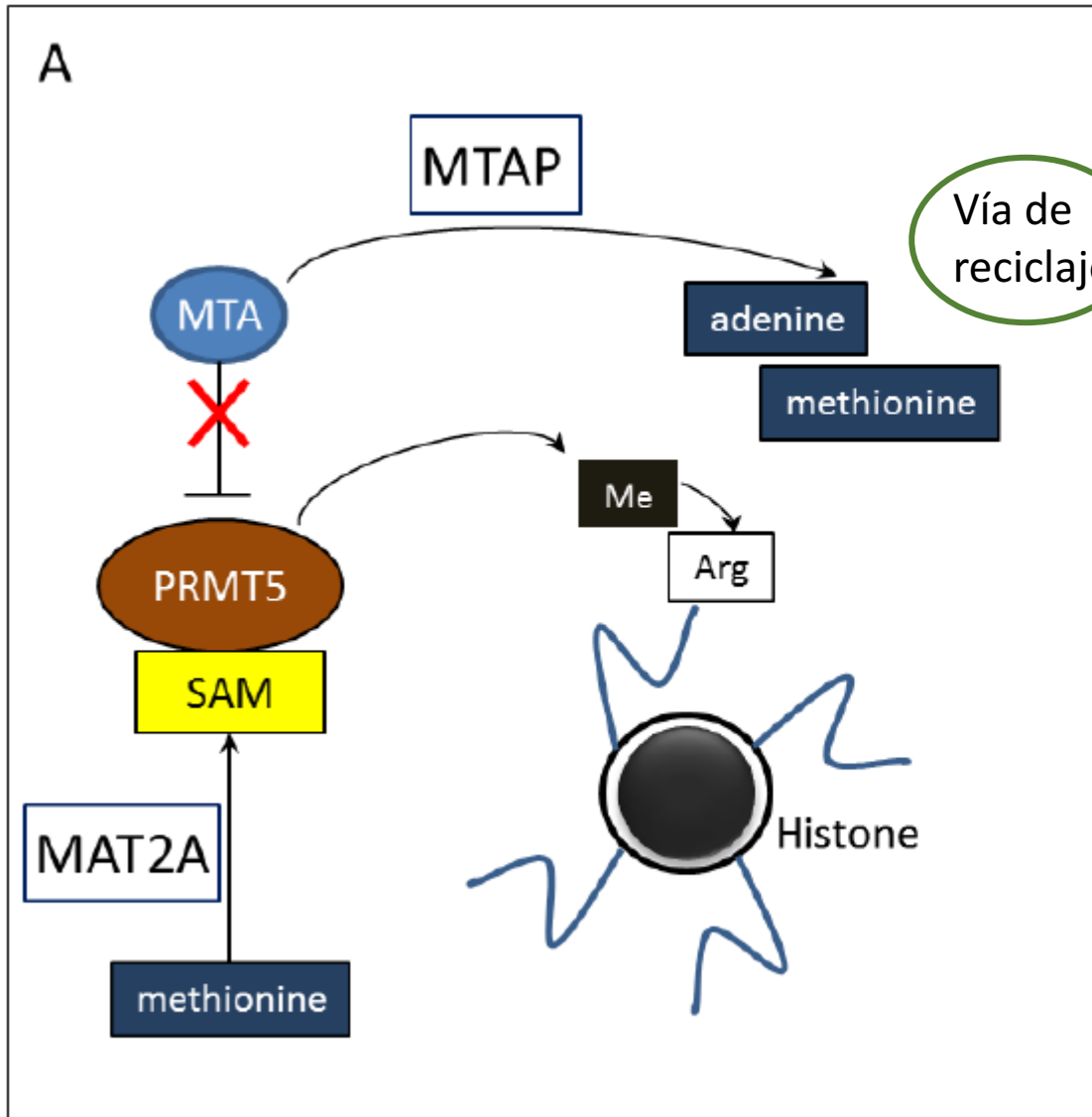
(Krawczyk P, 2025)

PRMT5: arginina metiltransferasa
SAM: s-adenosil metionina
MAT2A: metionina adenosil transferasa 2A



(Krawczyk P, 2025)

MTA: metiltioadenosina
PRMT5: arginina metiltransferasa
SAM: s-adenosil metionina
MAT2A: metionina adenosil transferasa 2A



MTA: metiltioadenosina
PRMT5: arginina metiltransferasa
SAM: s-adenosil metionina
MAT2A: metionina adenosil transferasa 2A



Chromosome 9



9p21.3 (26 genes)

MLLT3
FOCAD
HACD4
IFNB1
IFNW1
IFNA21
IFNA4
IFNA7
IFNA10
IFNA16
IFNA17
IFNA14
IFNA5
KLHL9
IFNA6
IFNA13
IFNA2
IFNA8
IFNA1
IFNE
MTAP
CDKN2A
CDKN2B
DMRTA1
ELAVL2
IZUMO3

Codeleción del clúster IFN Tipo 1 junto con *CDKN2A/B*:
bloqueo de proliferación celular y facilita la evasión
inmune



CITOGENÉTICA MOLECULAR EN LAS DELECCIONES DE *CDKN2A/B* Y *MTAP*

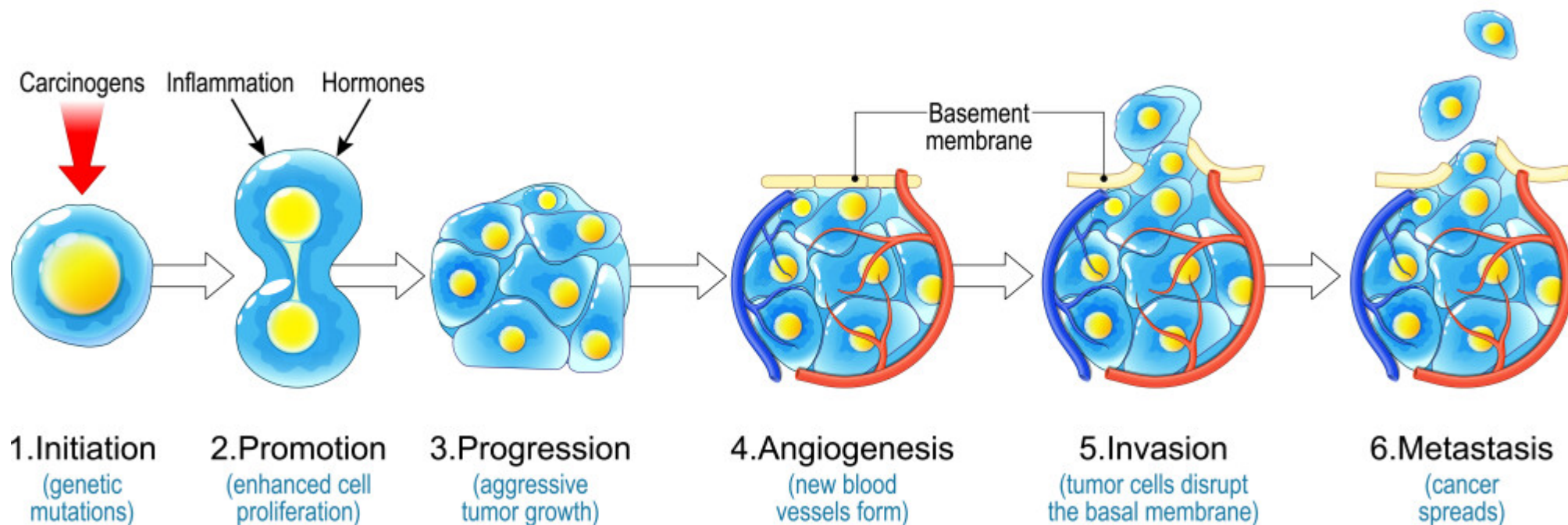


DELECIÓN HOMOCIGOTA DE GENES SUPRESORES DE TUMORES

PAPEL CLAVE EN LA ONCOGÉNESIS

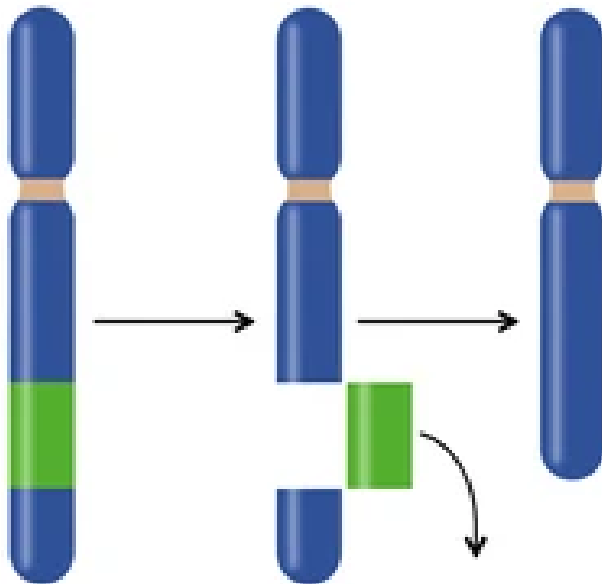
Pérdida homocigota de 9p21, evento evolutivo temprano en la oncogénesis

ONCOGENESIS

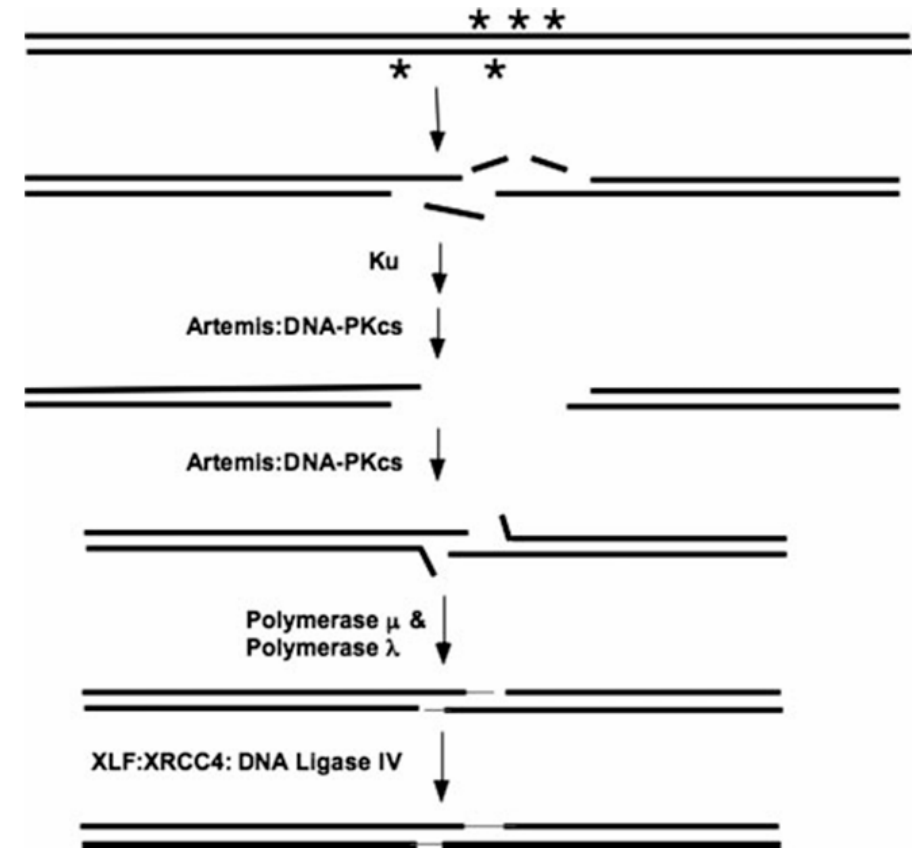




DELECIÓN INTERSTICIAL CROMOSÓMICA



NHEJ (UNIÓN DE EXTREMOS NO HOMÓLOGOS)





Chromosome 9



9p21.3 (26 genes)

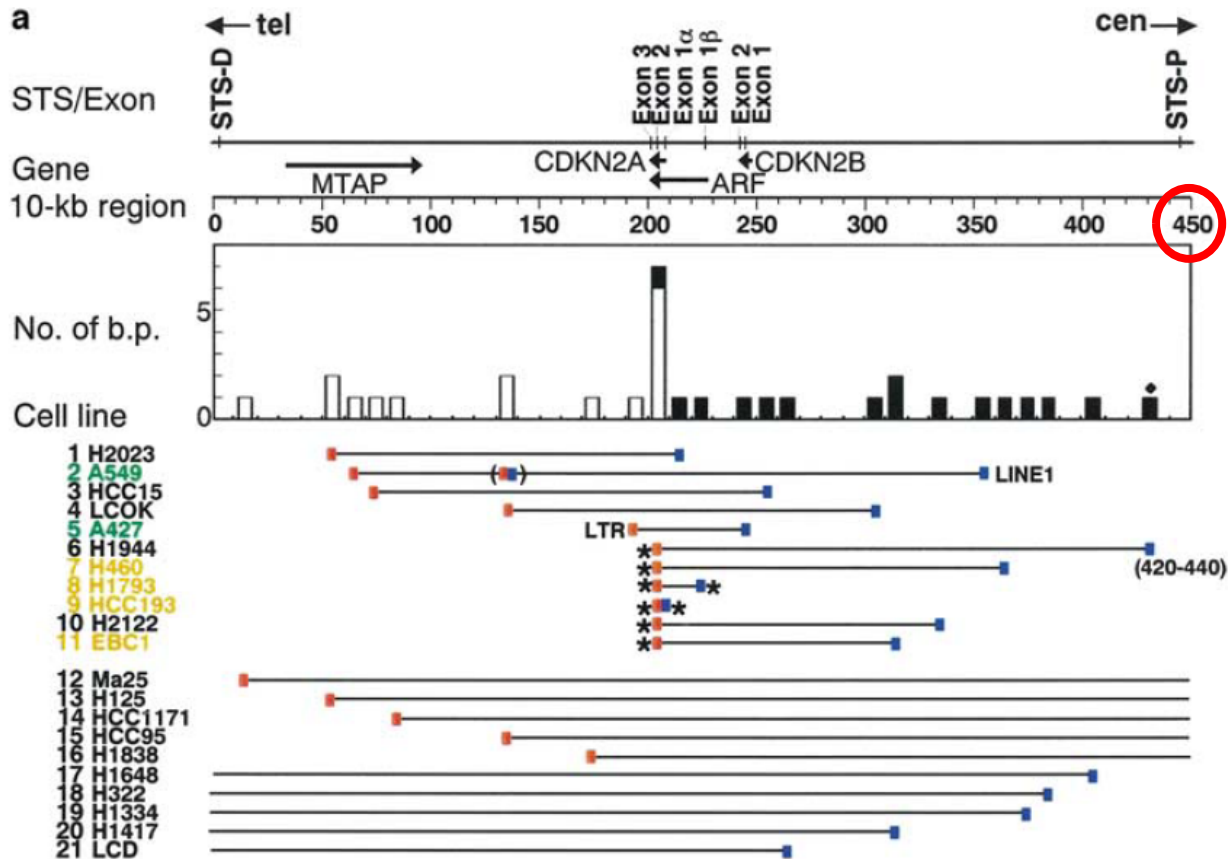
MLLT3
FOCAD
HACD4
IFNB1
IFNW1
IFNA21
IFNA4
IFNA7
IFNA10
IFNA16
IFNA17
IFNA14
IFNA5
KLHL9
IFNA6
IFNA13
IFNA2
IFNA8
IFNA1
IFNE
MTAP
CDKN2A
CDKN2B
DMRTA1
ELAVL2
IZUMO3

Mutaciones puntuales pueden inactivar ambos productos de *CDKN2A* con la misma eficacia que deleciones, pero, la región génica presenta propiedades estructurales peculiares que la hacen propensa a la deleción

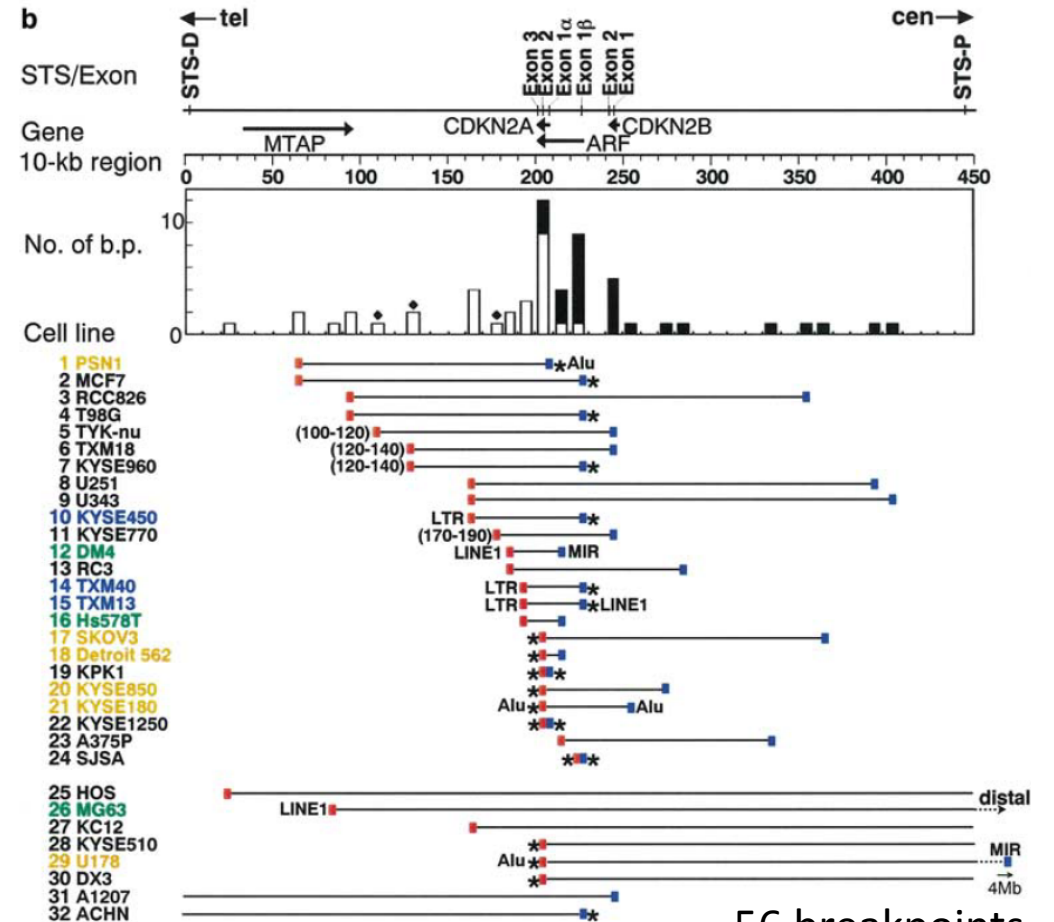


Oncogene (2003) 22, 3792–3798

© 2003 Nature Publishing Group All rights reserved 0950-9232/03 \$25.00



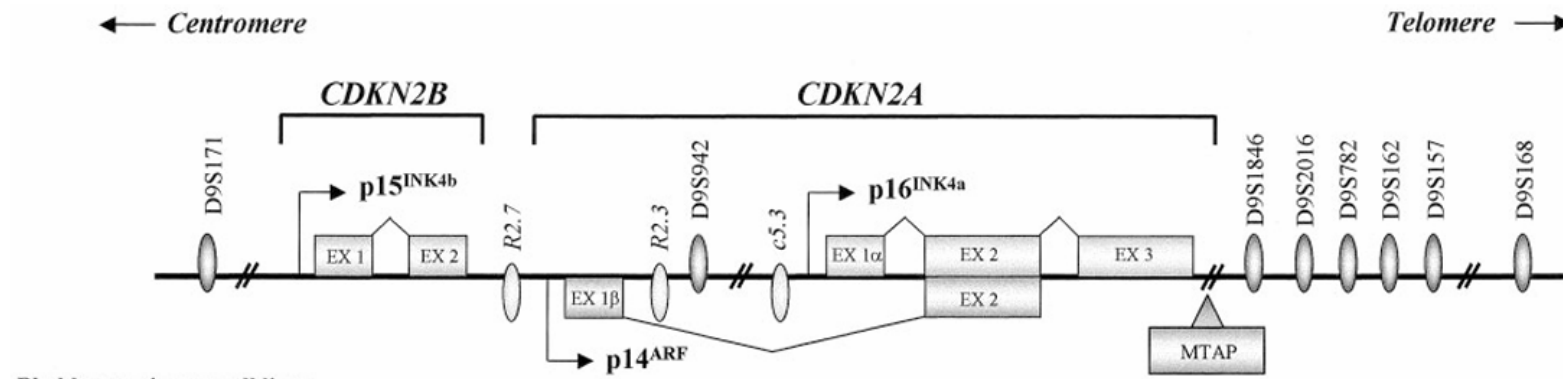
32 breakpoints



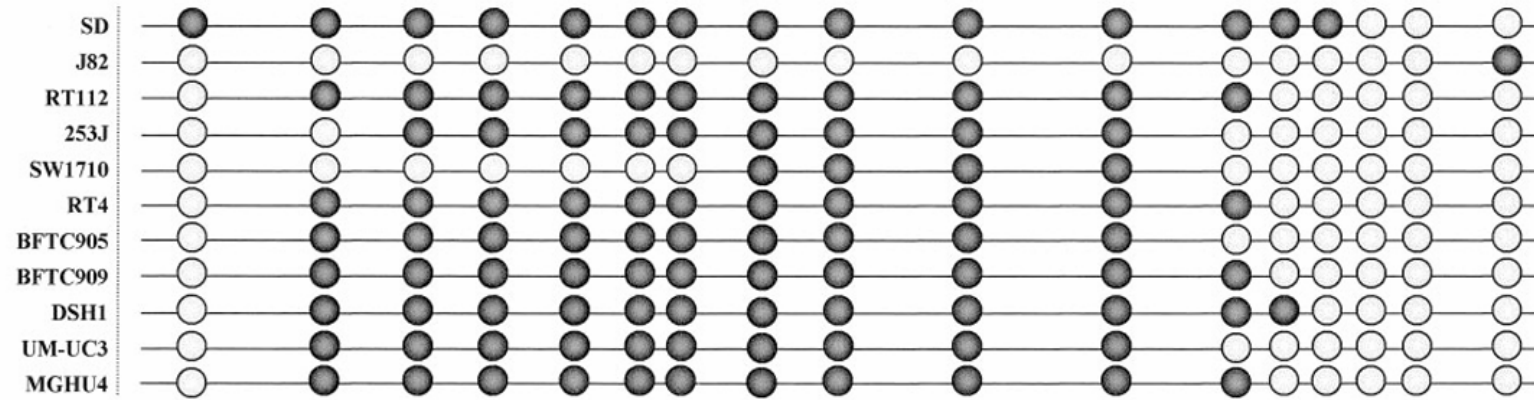
56 breakpoints



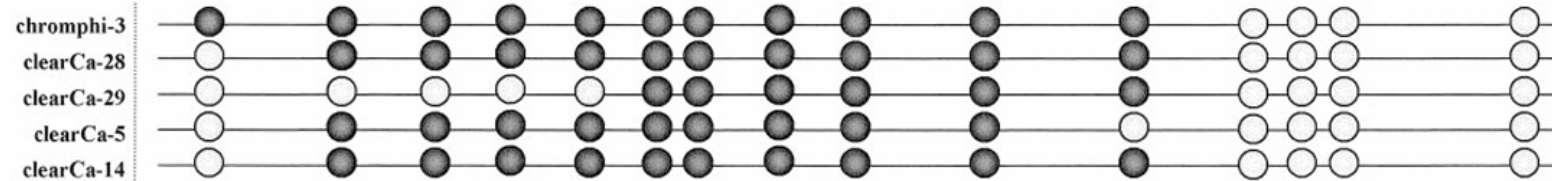
GENES, CHROMOSOMES & CANCER 37:141-148 (2003)



Bladder carcinoma cell lines



Renal carcinoma cell lines



CDKN2A HOMOZYGOUS DELETIONS

Clusters LINE-1



Puntos ruptura cercanos a secuencias LINE-1

Elementos LINE-1: retrotransposones implicados en recombinaciones ilegítimas en línea germinal y en células tumorales.

Roturas no regulares dentro de secuencias LINE-1. Causa asociada a la alta densidad de secuencias

Alta densidad: afecta a estructura de la cromatina → región más propensa a roturas.

Conclusión: deleciones causadas por recombinación homóloga entre elementos repetitivos



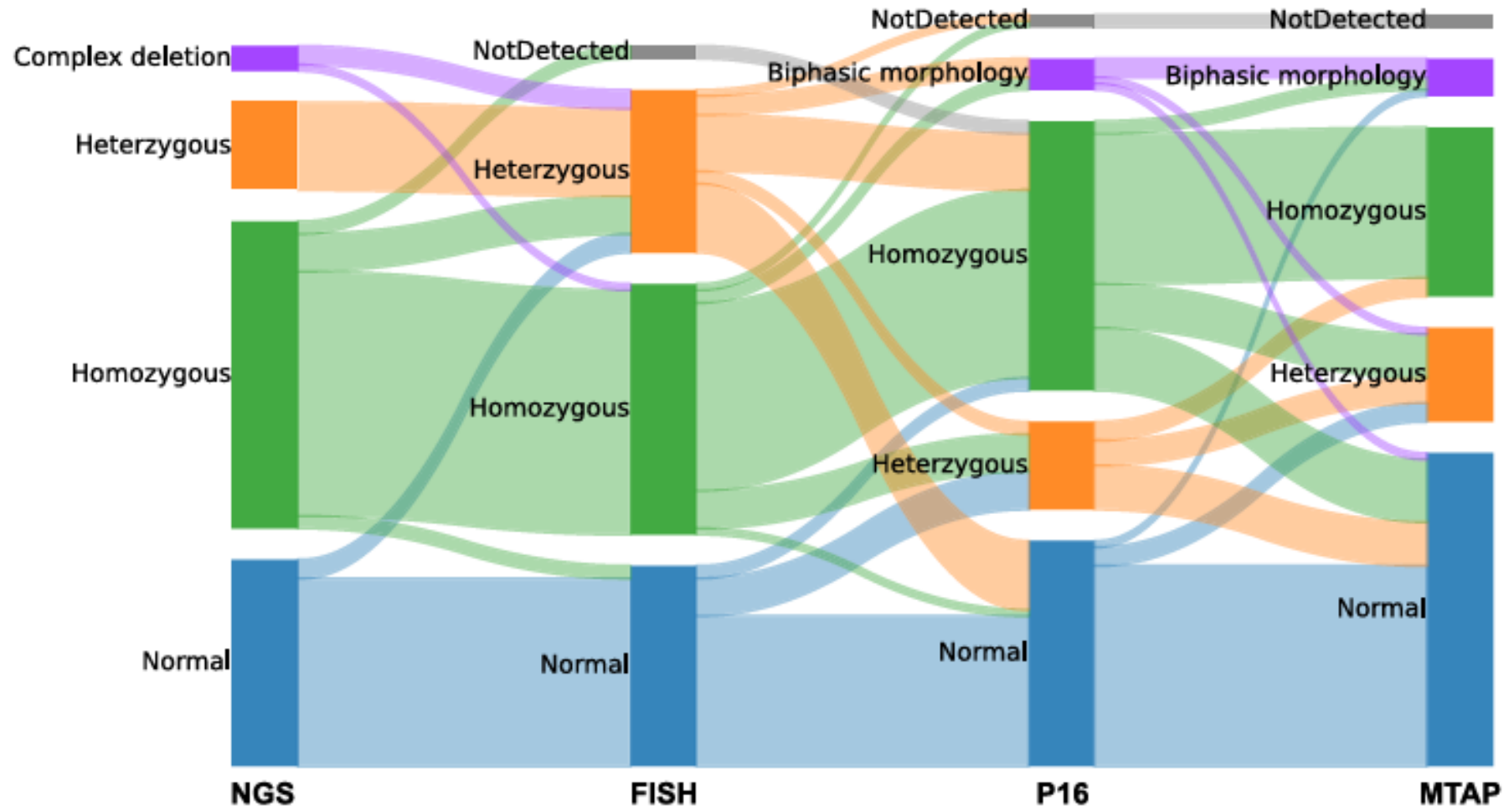
DETECCIÓN DE LAS DELECCIONES DE *CDKN2A/B* Y *MTAP*



ESTRATEGIA	VENTAJAS	DESVENTAJAS	
FISH	* DELEC HOMOCIGOSIS vs HEMICIGOSIS vs CNA COMPLEJAS	* LIMITACIONES TÉCNICAS (DISEÑO SONDA, ARTEFACTOS...)	 <p>Li et al. <i>BMC Cancer</i> (2025) 25:1007</p>
aCGH	* EXCELENTE EN DETECCIÓN DE CNA	* LIMITACIONES EN MUESTRAS CON ESCASO INFILTRADO TUMORAL	 <p>Cancers 2023, 15, 4978</p>
IHC	* SENCILLEZ Y ECONOMÍA	* RESULTADOS INCONSISTENTES (MTAP MEJOR RESULTADO QUE CDKN2A)	 <p>Li et al. <i>BMC Cancer</i> (2025) 25:1007</p>
NGS	* RESULTADOS MÁS OBJETIVOS Y ESTABLES	* % TUMORAL	 <p>Li et al. <i>BMC Cancer</i> (2025) 25:1007</p>



ESTRATEGIA	VENTAJAS	DESVENTAJAS	
FISH	* DELEC HOMOCIGOSIS vs HEMICIGOSIS vs CNA COMPLEJAS	* LIMITACIONES TÉCNICAS (DISEÑO SONDA, ARTEFACTOS...)	 <p>Li et al. <i>BMC Cancer</i> (2025) 25:1007</p>
aCGH	* EXCELENTE EN DETECCIÓN DE CNA	* LIMITACIONES EN MUESTRAS CON ESCASO INFILTRADO TUMORAL	 <p>Cancers 2023, 15, 4978</p>
IHC	* SENCILLEZ Y ECONOMÍA	* RESULTADOS INCONSISTENTES (MTAP MEJOR RESULTADO QUE CDKN2A)	 <p>Li et al. <i>BMC Cancer</i> (2025) 25:1007</p>
NGS	* RESULTADOS MÁS OBJETIVOS Y ESTABLES	* % TUMORAL	 <p>Li et al. <i>BMC Cancer</i> (2025) 25:1007</p>



GRACIAS!

II JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN: A TRAVÉS DE LAS VÍAS
DE SEÑALIZACIÓN
SEVILLA, 6 Y 7
DE FEBRERO DE 2025

