

# Genes relacionados à Síndrome de Li-Fraumeni: uma revisão

Genes related to Li-Fraumeni Syndrome: a review

Genes relacionados con el síndrome de Li-Fraumeni: una revisión

 Gleice Meleti dos Santos<sup>1</sup>

 Eliane Papa Ambrosio-  
Albuquerque<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Estadual de Maringá.  
Maringá, PR, Brasil.

**Autor correspondente:**

Eliane Papa Ambrosio-Albuquerque  
[epaalbuquerque2@uem.br](mailto:epaalbuquerque2@uem.br)

**Submissão:** 18 mar 2025

**Aceite:** 23 abr 2025

**RESUMO. Introdução:** a Síndrome de Li-Fraumeni engloba uma grande heterogeneidade e diversidade de tumores, dentre os quais há vários genes envolvidos. **Objetivos:** identificar biomarcadores que participam na gênese e desenvolvimento desta síndrome, através da análise de artigos científicos. **Métodos:** foram realizadas buscas de artigos utilizando palavras-chave específicas. A triagem inicial foi realizada pela leitura dos títulos, resumos e, posteriormente, dos textos completos. **Resultados:** foram incluídos 17 artigos na revisão, dos quais 6 versam sobre estudos de câncer da mama, 9 sobre genes potenciais e 2 sobre o apoio social às famílias. **Conclusão:** o gene TP53 é referido como o principal gene relacionado com a síndrome, sendo a mutação R337H a mais prevalente. Vários outros genes apresentam potenciais correlações com a síndrome, dentre eles CHEK2, ATRX, BRCA1, BRCA2, ERCC3 e PTEN, podendo no futuro compor painéis de rastreio para uma melhor identificação das famílias e dos indivíduos em risco.

**Descritores:** Síndromes neoplásicas hereditárias; Biomarcadores tumorais; Expressão gênica; Mutação.

**ABSTRACT. Introduction:** Li-Fraumeni Syndrome is a heterogeneous group of tumors involving several genes. **Objectives:** The objective is to identify biomarkers involved in the genesis and development of this syndrome by analyzing scientific articles. **Methods:** a search of the articles was conducted using specific keywords. Initial screening was carried out by reading the titles, abstracts and then the full texts. **Results:** the review included 17 articles, 6 of which focused on breast cancer studies, 9 on potential genes, and 2 on social support for families. **Conclusion:** the TP53 gene is the primary gene associated with the syndrome, with the R337H mutation being the most prevalent. A number of additional genes have been identified as displaying potential correlations with the syndrome, including CHEK2, ATRX, BRCA1, BRCA2, ERCC3, and PTEN. In the future, these genes may be included in screening panels with the aim of improving the identification of families and individuals at risk.

**Descriptors:** Neoplastic Syndromes; Hereditary; Biomarkers; Gene expression; Mutation.

**RESUMEN. Introducción:** el síndrome de Li-Fraumeni es un grupo heterogéneo de tumores en los que intervienen varios genes. **Objetivos:** la identificación de biomarcadores implicados en la génesis y el desarrollo de este síndrome, mediante el análisis de artículos científicos. **Métodos:** los artículos se buscaron utilizando palabras clave específicas. El cribado inicial se implementó mediante la revisión de los títulos, los resúmenes y, posteriormente, los textos completos. **Resultados:** se incluyeron un total de 17 artículos, de los cuales 6 se centraron en estudios relacionados con el cáncer de mama, 9 abordaron la temática de los genes potenciales y 2 se dedicaron al análisis del apoyo social a las familias. **Conclusión:** el gen TP53 se erige como el gen predominante asociado al síndrome, siendo la mutación R337H la más prevalente. Diversos otros genes muestran correlaciones potenciales con el síndrome, incluyendo CHEK2, ATRX, BRCA1, BRCA2, ERCC3 y PTEN. En el futuro, estos genes podrían ser incluidos en paneles de cribado para mejorar la identificación de familias y individuos con riesgo.

**Descritores:** Síndromes Neoplásicas; Hereditarios; Biomarcadores tumorales; Expresión génica; Mutación.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Li-Fraumeni (SLF - OMIM #151623) é caracterizada pelo aparecimento de diferentes tipos de câncer com predisposição familiar e herança autossômica dominante, incluindo sarcomas de tecidos moles, osteossarcomas, câncer de mama, câncer de cólon, carcinoma gástrico, carcinoma adrenocortical e tumores cerebrais. Mutações germinativas no gene *TP53* e nos genes supressores tumorais *BRCA1* e *BRCA2*, além de genes como *chek2*, *PTEN*, *ATRX*, *DLL4*, *ERCC3* são relevantes para o desenvolvimento da síndrome <sup>(1)</sup>.

Em 1969 os pesquisadores Li e Fraumeni sugeriram a existência da síndrome ao revisar prontuários e atestados de óbito de 648 crianças que tiveram o diagnóstico de rhabdomyosarcoma. Avaliando a história das famílias destes pacientes, foram identificadas quatro famílias que apresentavam vários indivíduos afetados por tumores, especialmente sarcomas e câncer de mama em idade jovem <sup>(2)</sup>.

Em 1988 foi possível uma melhor compreensão da síndrome a partir de uma pesquisa realizada no Registro de Câncer Familiar do Instituto Nacional de Câncer (Branches), onde foram analisadas 24 famílias nas quais vários membros eram acometidos por uma ampla variedade de tumores em idade precoce <sup>(3)</sup>.

A diversidade de tumores, em conjunto com a idade precoce em que os pacientes eram acometidos, chamou a atenção, levando à necessidade de investigar o papel de determinados genes no desenvolvimento do câncer. Observou-se que o gene *TP53* se apresentava mutado em grande parte dos tumores <sup>(2)</sup>. Já foram identificados mais 3.034 pacientes com variantes *TP53* hereditárias, representando um amplo espectro de apresentações clínicas registradas no banco de dados da *International Agency for Research on Cancer* <sup>(4)</sup>.

A SLF é rara em todo o mundo, afetando 1 em 5000–20.000 indivíduos <sup>(5)</sup>, mas no Brasil, especialmente na região sul do país, pode ser observada uma prevalência de 1 em 300 nascidos vivos portadores da variante *TP53* c.1010G>A (p. Arg337His ou p.R337H) <sup>(6)</sup>. Esta variante em particular foi provavelmente introduzida no país há mais de um século, devido a um efeito fundador a partir da rota de tropeiros ao sul do país <sup>(7)</sup>.

Devido à grande heterogeneidade e diversidade de tumores que fazem parte da síndrome, nem sempre é simples chegar ao diagnóstico. Conhecer os genes relacionados, assim como as mutações germinativas, pode contribuir na identificação tanto do paciente como dos parentes em risco nas famílias com câncer.

Identificar a suscetibilidade ao câncer causador da mutação pode ser um guia tanto no tratamento quanto na prevenção do câncer secundário. Em adição, a estimativa do risco de câncer em

parentes em risco permite triagem, vigilância e intervenções adequadas no gerenciamento da prevenção do câncer <sup>(8-9)</sup>.

Alguns painéis multigênicos para câncer hereditário têm sido utilizados na avaliação de risco de câncer genético <sup>(10)</sup>, eles se mostram uma alternativa potencial de baixo custo e tempo para testes genéticos sequenciais. Contudo, eles têm como alvo as mutações conhecidas e mais prevalentes, alguns casos podem apresentar achados inesperados, variantes gênicas que ainda não foram correlacionadas com o câncer do paciente e/ou da família LFS <sup>(11-12)</sup>.

Dada a importância e frequência da síndrome no Brasil, este trabalho teve como objetivo realizar um levantamento de artigos na base de dados PubMed, com o intuito de identificar os principais genes envolvidos na origem e desenvolvimento da síndrome de Li-Fraumeni e as principais mutações relacionadas.

## **MÉTODOS**

O presente trabalho foi realizado na forma de revisão, a busca pelos artigos foi feita no banco de dados PubMed. Foram selecionadas as publicações relevantes ao tema dentro do período de 2015 a 2022 e dos critérios de inclusão e exclusão. As palavras-chave selecionadas foram: “Li Fraumeni”; “mutation” juntamente com o operador booleano “AND” para combinar essas palavras. Inicialmente foi realizada a leitura dos títulos dos artigos, em seguida os resumos e, posteriormente, a leitura completa dos artigos selecionados.

### **Critérios de inclusão e exclusão**

Os critérios de inclusão desta revisão foram: 1) estudos primários, como ensaios experimentais; 2) linguagem: inglês ou português; 3) responder a seguinte pergunta norteadora: “Quais genes interferem na síndrome de Li Fraumeni?”; 4) Estudos em seres humanos. Já os critérios de exclusão: 1) revisões, teses de PhD, resumos de eventos e cartas para o editor; 2) artigos escritos em linguagem diferente do português ou inglês; 3) estudos em outros organismos, exceto os humanos; 4) não estar relacionado com a influência da síndrome de Li Fraumeni 5) estar fora da delimitação do ano de publicação de 2015 a 2022.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

As triagens a partir do banco de dados PubMed e de acordo com os critérios estabelecidos levaram ao resultado de 17 artigos selecionados para a leitura na íntegra e que compuseram esta revisão, como ilustrado na Figura 1 e detalhados no Quadro 1.



**Figura 1.** Fluxograma representativo do resultado e cada etapa da triagem a partir dos critérios pré-estabelecidos.

**Quadro 1.** Descrição dos artigos incluídos após as triagens.

<b>Autores</b>	<b>Título</b>	<b>Ano de publicação</b>
Escudeiro et al. <sup>(13)</sup>	O papel das variantes patogênicas do <i>TP53</i> no câncer de mama <i>HER2</i> -positivo de início precoce	2021
Park, et al. <sup>(14)</sup>	Homólogo de camundongo da mutação humana <i>TP53 R337H</i> revela seu papel na tumorigênese	2018
Fitarelli-Kiehl et al. <sup>(15)</sup>	O imunofenótipo do câncer de mama de portadores de <i>TP53</i> -p. <i>R337H</i> é diferente daquele observado entre outros portadores patogênicos da mutação <i>TP53</i>	2015
Penkert et al. <sup>(16)</sup>	Pacientes com câncer de mama sugestivo de síndrome de Li-Fraumeni: espectro mutacional, genes candidatos e hereditariedade inexplicável	2018
Andrade et al. <sup>(17)</sup>	Análise das mutações <i>TP53</i> e <i>CDKN1A</i> em famílias com síndromes Li-Fraumeni e Li-Fraumeni like	2017
Acouchkian et al. <sup>(18)</sup>	A mutação do gene <i>PTEN</i> desempenha algum papel na síndrome de Li-Fraumeni	2016
Nordfors et al. <sup>(19)</sup>	Sequenciamento de todo o exoma identifica mutação germinativa em <i>TP53</i> e <i>ATRX</i> em uma criança com AT/RT genomicamente aberrante e sua mãe com astrocitoma anaplásico	2018
Beek et al. <sup>(20)</sup>	Variantes patogênicas de linhagem germinativa combinadas em <i>FLCN</i> e <i>TP53</i> estão associadas a carcinoma de células renais de início precoce e tumores cerebrais	2022
Yao et al. <sup>(21)</sup>	O efeito do silenciamento epigenético e da mutação <i>TP53</i> na expressão de <i>DLL4</i> no distúrbio da haste do câncer humano	2016
Phang et al. <sup>(22)</sup>	Mutações amino-terminais do <i>p53</i> levam à expressão do <i>p47</i> proficiente em apoptose e prognosticam melhor sobrevida, mas predispõe à tumorigênese	2015
Macedo et al. <sup>(23)</sup>	Polimorfismos da via de sinalização <i>p53</i> , risco de câncer e fenótipo tumoral em portadores da mutação <i>TP53 R337H</i>	2018
Krzesiak et al. <sup>(24)</sup>	Uma nova mutação germinativa <i>TP53</i> p.Pro190Arg detectada em um paciente com câncer de pulmão e de mama bilateral	2017
Franceschi et al. <sup>(25)</sup>	Análise de todo o exoma de um trio da família Li-	2017

	Fraumeni com uma nova mutação <i>TP53</i> PRD e perfil de antecipação	
Lin et al. <sup>(26)</sup>	Esperando e "sobrecarregados": o desafio da perda antecipada para indivíduos e famílias com Síndrome de Li-Fraumeni	2020
Peters et al. <sup>(27)</sup>	Aliviando o fardo: descrevendo o papel do apoio social, emocional e espiritual em famílias de pesquisa com síndrome de Li-Fraumeni	2016
Ercoscum et al. <sup>(28)</sup>	Caracterização genética de síndromes de câncer hereditário com base em sequenciamento de próxima geração direcionado	2022
Valentin, et al. <sup>(29)</sup>	Linhagem germinativa potencialmente patogênica <i>CHEK2</i> c.319+2T>A entre várias famílias de câncer de início precoce	2018

A SLF se mostra como um agregado familiar de diferentes tipos de câncer, dentre eles câncer de mama, carcinoma adrenocortical, câncer de ovário, tumores cerebrais, leucemia, câncer de próstata, trato digestivo, pâncreas, sarcomas ósseos e de tecidos moles. O diagnóstico clássico da SLF é realizado a partir de um paciente índice, ou probando, que apresentou sarcoma em idade jovem (antes dos 45 anos); com um parente de primeiro grau com qualquer câncer em idade abaixo de 45 anos além de outro consanguíneo de primeiro ou segundo grau com diagnóstico de câncer em idade jovem (antes dos 45 anos) ou sarcoma em qualquer idade <sup>(3)</sup>.

Além destes, Birch e colaboradores observaram famílias que apresentavam características semelhantes à síndrome, mas que, no entanto, não preenchiam todos os pré-requisitos para receberem o diagnóstico clínico de SLF. Foi proposto um critério diagnóstico adicional ao da SLF clássica, sendo denominado Li-Fraumeni variante ou Li-Fraumeni Like (LFL) <sup>(30)</sup>. Posteriormente, Eeles <sup>(31)</sup> propôs a inclusão de critérios mais abrangentes para a variante da SLF. A seguir, Chompret e colaboradores sugeriram critérios diagnósticos que elegeram pacientes considerando a detecção de mutações no gene *TP53* <sup>(32)</sup>.

As famílias em geral têm em comum mutações diversas no gene *TP53*, os fenótipos podem ser altamente variáveis, em parte devido ao estilo de vida, e também à composição genotípica dos genes envolvidos na via p53 <sup>(33)</sup>. A identificação das mutações no gene *TP53* serve como auxílio diagnóstico, como há uma variedade delas, é indicado o sequenciamento do genoma, para partir da identificação de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP), pequenas inserções/exclusões (INDELs) e variantes de número de cópias (CNVs) <sup>(34)</sup>. Destaca-se que além das diferenças nas mutações germinativas no gene *TP53*, características genéticas ou epigenéticas podem atuar como modificadores na determinação da idade de início da doença, aumentando a gravidade da já anormal via genética <sup>(35)</sup>.

## Gene *TP53*

O gene supressor de tumor, *TP53* é o principal envolvido na SLF. Mapeado no cromossomo 17 (17p13), este gene tem o tamanho aproximado de 20 kb, é composto por onze éxons, sendo o primeiro deles não codificante, e produz um mRNA de 2.508 pb. O *TP53* codifica a fosfoproteína nuclear p53, formada por 393 aminoácidos e de peso molecular de 53 KDa, que se liga a sequências específicas de DNA e age como fator de transcrição dos genes reguladores do crescimento celular <sup>(36)</sup>.

A p53 exerce o seu efeito através do controle transcricional, ativando ou reprimindo genes específicos envolvidos em sua via, promovendo a parada do ciclo celular, principalmente na fase G1, ou induzindo a célula à apoptose, por este motivo o gene é conhecido como o “guardião do genoma” <sup>(37)</sup>.

O gene *TP53* é considerado um dos mais frequentemente mutados em todos os tipos de câncer humanos, sendo que já foram identificadas mais de 18.000 mutações pontuais diferentes, porém apenas 3% delas germinativas. São justamente essas mutações que levam ao desenvolvimento do câncer hereditário, estão presentes em 71% das famílias com SLF clássica e em 8% a 22% a das famílias com LFL, de acordo com os critérios de Eeles e Birch, respectivamente. A presença de um dos alelos mutados ao nascimento prevê um aumento da suscetibilidade, porém não afirma que um portador do alelo mutado terá câncer na vida, em que órgão ou em que idade. O fenômeno da perda da cópia normal do gene é imprevisível e, pode não ocorrer em alguns indivíduos. Na linhagem germinativa, foram descritas mais de 250 mutações ao longo do gene *TP53*, das quais um grande número de mutações é do tipo *missense*, que causam alterações de códons, levando a uma interpretação funcional exigente de novas variantes <sup>(38)</sup>.

A mutação germinativa mais estudada na população brasileira está situada no domínio de oligomerização da p53, no éxon 10, do tipo substituição de uma arginina por uma histidina (R337H – CGC para CAC no códon 337), relatada com alta frequência nas regiões Sul e Sudeste do Brasil. Nesta variante, a histidina na posição 337 não atua como doador de ligações de hidrogênio intermoleculares quando o ambiente celular é alcalino e em altas temperaturas <sup>(7)</sup>.

Tal mudança de protonação, devido à substituição da arginina pela histidina, afeta a ponte salina com o aminoácido 352, produzindo instabilidade nos tetrâmeros de p53 e, eventualmente, levado à perda de função. A R337H é altamente sensível ao pH na faixa fisiológica, portanto, ao contrário da maioria das mutações *TP53*, essa especificamente resulta em um defeito mais sutil na proteína p53, tornando-a funcionalmente deficiente apenas em condições particulares e em tecidos específicos <sup>(15)</sup>.

Posteriormente, Krzészniak e colaboradores <sup>(24)</sup> descreveram uma substituição de nucleotídeos c.569C>G, p.Pro190Arg, que não havia sido descrita no banco de dados de mutações germinativas *TP53* (<http://p53.iarc.fr/TP53GermlineMutations.aspx>). Esta mutação destrói a capacidade da p53 de transativar o promotor BAX e reduz significativamente o potencial de transativação da p53 em direção ao promotor do gene *MDM2*. A identificação de novas mutações auxilia na compreensão do papel do gene *TP53* na SLF.

Estudos em modelos animais têm sido desenvolvidos no intuito de compreender a tumorigênese *de novo* ou suas propriedades biológicas *in vivo*. Park e colaboradores <sup>(14)</sup> criaram um modelo de camundongo com *knockin* da mutação p53 R334H, que corresponde à mutação *TP53* R337H humana. O trabalho delineado superexpressando a p53 R337H não revelou diferenças significativas na atividade da p53 em comparação com a proteína do tipo selvagem, apesar da evidência clínica de aumento do risco de câncer associado a essa mutação. O modelo relatado poderá facilitar futuras investigações e abordagens fisiológicas, mimetizando condições *in vivo* semelhantes às observadas em humanos.

Além da R337H, outras mutações em *TP53* têm sido estudadas em busca de marcadores de prognóstico de melhor sobrevida em pacientes com câncer. Phang e colaboradores <sup>(22)</sup> investigaram a presença de mutações no terminal amino, especialmente na região entre as duas primeiras metioninas (aminoácidos 1-40), chamadas mutações ATp53. Esta região contém vários elementos regulatórios que modulam a estabilidade do gene *TP53* por meio de ubiquitinação e acetilação. O início da tradução alternada no caso da mutação ATp53 leva à produção da forma truncada amino-terminal, denominada p47, que pode ser capaz de induzir a expressão de alguns genes-alvo do p53, levando à apoptose. Dados clínicos indicam que a presença de mutações ATp53 na linha germinativa realmente predispõe à SLF. No entanto, pacientes com tumores esporádicos capazes de expressar alta expressão de p47 e mutações ATp53 têm um melhor prognóstico geral, consistente com a capacidade do p47 de induzir apoptose.

### **Câncer de mama e genes relacionados**

O câncer de mama é um dos tipos de câncer mais prevalentes na SLF, ele representa cerca de 27% de todos os cânceres relacionados à síndrome <sup>(39)</sup>. Genes como *BRCA1*, *BRCA2* e *TP53* compartilham várias características além da elevação do risco de câncer de mama, as variantes patogênicas herdadas dão origem a essa e outras diversas síndromes hereditárias relacionadas, como a Síndrome mama-ovário (40). As proteínas codificadas por esses genes têm um papel importante no reparo do DNA e na regulação da transcrição. A maioria das variantes patogênicas/provavelmente

patogênicas em *BRCA1/BRCA2* leva a códons de parada imaturos, proteínas truncadas e reduz a expressão das mesmas <sup>(41)</sup>.

Escudeiro e colaboradores <sup>(13)</sup> observaram que mulheres com câncer de mama e que possuem a mutação em *BRCA1* têm maior probabilidade de apresentarem ER-/PR-negativo (receptor de estrogênio e progesterona) e *HER2*-negativo, isto é, “triplo negativo”, e também serem positivas para o gene *BRCA2*, sendo em sua maioria de idade jovem <sup>(42-43)</sup>.

De modo controverso, Masciari e colaboradores <sup>(44)</sup> relatam que mulheres com SLF que têm câncer de mama são frequentemente triplo positivas. Contudo, quando considerada a associação com as variantes *TP53*, foi relatado uma frequência muito alta de tumores de mama *HER2*-positivos (67% a 83% dos tumores de mama avaliados) entre pacientes com mutações germinativas *TP53*.

Níveis mais altos de amplificação de *HER2* têm sido encontrados em carcinomas de mama de portadores de variantes patogênicas *TP53* do que em não portadores, sugerindo que a identificação de portadores patogênicos da linha germinativa pode oferecer medidas de triagem ou profiláticas adequadas para o alto risco de câncer de mama <sup>(45; 13)</sup>.

De acordo com a variante específica do gene *TP53*, essa correlação pode mudar. Considerando a mutação R337H, Fitarelli-Kieh e colaboradores <sup>(15)</sup> observaram que o fenótipo de pacientes com tumores de mama, em portadores desta variante, difere daquele em mulheres afetadas por câncer com outras mutações germinativas em *TP53*. Curiosamente, apenas 22,7% dos tumores dos portadores da R337H apresentaram superexpressão significativa de *HER2* (3+), refletindo o fenótipo mais sutil da proteína p53 mutada, que se torna funcionalmente deficiente apenas em condições particulares.

Além do gene *TP53*, outros genes já foram relatados com mutações relacionadas ao câncer de mama, como mutações no gene *CHEK2*. Uma estratégia utilizada para rastreamento é o sequenciamento baseado em painel. Penkert e colaboradores <sup>(16)</sup> avaliaram 94 genes de predisposição ao câncer em 83 pacientes com câncer de mama sugestivos de SLF que já haviam tido resultados de teste negativos para variantes germinativas causadoras de *BRCA1*, *BRCA2* e *TP53*. Os genes mais representativos observados foram *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *RECQ*, *CDKN2A / p14ARF* e *RUNX1*. Ercoscum e colaboradores <sup>(28)</sup> também avaliaram um painel com 33 genes relacionados ao câncer de mama, onde foram identificadas variantes nos genes *BRCA1*, *BRCA2*, *GALNT12*, *ATM*, *MLH1*, *MSH2*, *APC* e *KIT*.

### **Genes potenciais relacionados à Síndrome de Li-Fraumeni**

Além das variantes no gene *TP53* e dos inúmeros estudos com câncer de mama, outros genes são candidatos potenciais à etiologia da SLF, conforme achados levantados nesta revisão. A frequência de famílias LFS/LFL sem mutações *TP53* detectadas sugere o envolvimento de outros

genes na síndrome. Andrade e colaboradores <sup>(17)</sup> conduziram o primeiro estudo avaliando mutações germinativas em *CDKN1A* em pacientes com critérios LFS/LFL.

O gene *CDKN1A* / p21, inibidor de quinase dependente de ciclina 1<sup>a</sup>, é um alvo transcricional direto da p53 e o principal regulador da atividade da p53 na parada do ciclo celular. Não foram encontradas mutações no *CDKN1A*, embora camundongos *knockout* para este gene tenham se mostrado suscetíveis ao desenvolvimento precoce do câncer, incluindo cânceres centrais de LFS. Apesar deste resultado, foram descritas variantes adicionais em *TP53*, enfatizando a importância da realização da análise de variação do número de cópias.

Já no estudo de Akouchekian e colaboradores <sup>(18)</sup> destaca-se o gene *PTEN* como tendo um papel importante na síndrome. Este gene é da classe dos supressores de tumor e regula o crescimento celular e a apoptose, bem como várias outras funções associadas à carcinogênese, como sinalização celular, migração celular e adesão celular à matriz <sup>(46)</sup>. No estudo supracitado <sup>(18)</sup> foi descrito um caso familiar representativo de um homem de 43 anos com osteossarcoma de mandíbula e com histórico familiar indicativo de SLF: sua mãe morreu aos 29 anos de câncer no cérebro; suas irmãs morreram aos 18 e 16 anos de câncer de mama e leucemia, respectivamente; e seu irmão morreu aos 36 anos de câncer de fígado. A análise completa da sequência dos genes *TP53* e *PTEN* foi realizada nesta família, além de uma mutação em *TP53*, previamente relatada como mutação somática em SLF, foram encontradas duas novas variações no gene *PTEN*.

Outro gene sugestivo de envolvimento com a SLF é o *ATRX* ( $\alpha$ -talassemia/síndrome de retardo mental ligada ao cromossomo X), cuja proteína codificada interage diretamente com o DNA por meio de diferentes remodelamentos de cromatina. Quando em níveis reduzidos podem induzir defeitos na segregação cromossômica. No estudo conduzido por Nordfors e colaboradores <sup>(19)</sup> eles descreveram dados clínicos e genéticos em duas pacientes, mãe e filha, com tumores cerebrais familiares. Tanto a mãe quanto a criança carregavam uma mutação germinativa nos genes *TP53* e *ATRX* com perda de heterozigidade, sugerindo um efeito sinérgico. Além deste, Beek e colaboradores <sup>(20)</sup> também sugeriram efeito combinado entre os genes *FLCN* e *TP53* através de análises de perda de heterozigidade, uma vez que ambos os genes estão localizados no braço curto do cromossomo 17 e são genes supressores tumorais.

Uma ferramenta poderosa para explorar até que ponto mutações raras podem explicar a herdabilidade de doenças complexas tem sido o sequenciamento completo do exoma. Franceschi e colaboradores <sup>(25)</sup> aplicaram essa tecnologia a um trio probando-pai-mãe com um menino de 4 anos com tumor SLF. Não havia história familiar da doença e o probando apresentou uma nova mutação *frameshift* na sequência de domínio *TP53* rica em prolina herdada da mãe (Ser90fs\*32). Poucos anos depois, a mãe desenvolveu câncer de mama aos 37 anos e o probando morreu aos 8 anos. A análise

de dados do exoma revelou 25 variantes herdadas deletérias previstas no probando do pai. Dentre esses genes, *PBX2*, *CCNH*, *CLCA4*, *CUL2*, *INPP4A*, *MYO18B* e *ITIH1* foram previamente associados ao câncer. Foram detectadas mutações adicionais em *CDH4*, *GLB1*, *MELK*, *ERCC3*. Os dados em conjunto explicam o início do tumor acelerado do probando em comparação com a mãe e fornecendo uma possível explicação do evento de antecipação genética nesta família Li-Fraumeni.

Como alternativa, um modelo experimental frequentemente utilizado na busca por genes alterados são linhagens celulares de cânceres envolvidos na SLF, Yao & Sherif<sup>(21)</sup> analisaram níveis de expressão gênica de *THBS1*, *DNAJC17*, *Rad51*, *DLL4*, *CHAC1* e *INO80* e verificaram que a maioria desses genes, especialmente *DLL4*, é desregulada em linhagens de células SLF, bem como em linhagens celulares de câncer de mama (MCF7) e linhagem de células de neuroblastoma (IMR32). Os autores sugerem que pode haver metilação da região promotora de *DLL4*, levando a variação da expressão. A sinalização *DLL4/Notch* é um sistema coordenado de verificações e controles que equilibra a necessidade de crescimento por meio da expansão das células endoteliais vasculares contra o perigo de supercrescimento por células endoteliais germinadas<sup>(47)</sup>.

## Apoio social

O apoio social e emocional às famílias que apresentam a patogenicidade é de suma relevância, visto que a SLF é um agrupamento familiar de diferentes cânceres, causando um desequilíbrio emocional, financeiro e social. Dois estudos realizados colocam em pauta o dia a dia de pacientes e famílias com a síndrome.

O estudo conduzido por Lin e colaboradores<sup>(26)</sup> engloba quarenta e cinco famílias, inscritas no Estudo da Síndrome de Li-Fraumeni do *National Cancer Institute* dos Estados Unidos, onde foram realizadas entrevistas sobre suas experiências com a SLF. Uma equipe disciplinar usou a teoria fundamentada para examinar o sofrimento familiar em relação às expectativas de perda e mudança devido aos prováveis diagnósticos de câncer e as consequências dessa probabilidade nos domínios físico, social e emocional.

Observaram que as perdas foram agravadas por uma profunda incerteza, característica crônica da SLF, que comprometeu o luto. O estudo oferece aconselhamento genético, teste genético de *TP53* e acompanhamento para familiares em risco. Em estudo similar, Peters e colaboradores<sup>(27)</sup> analisaram a relevância das amizades para enfrentar as doenças decorrentes da síndrome. Nas visitas clínicas, avaliou-se vários tipos de suporte social entre um subconjunto de participantes do estudo (N = 66) usando a ferramenta de pesquisa interativa *Colored Eco-Genetic Relationship Map* (CEGRM). Foram realizadas análises quantitativas e qualitativas das relações sociais com membros da família e com parentes não próximos.

Verificou-se que as amizades relatadas variam amplamente, que as amizades eram muitas vezes profundas e duradouras e que eram fontes importantes de apoio informativo, tangível, emocional e espiritual. As relações pessoais e as redes sociais parecem importantes para lidar emocionalmente com a condição; família, amigos, cônjuges e confidentes são especialmente importantes para a maioria dos participantes. Neste caso também os indivíduos com SLF e suas famílias são inscritos para fins de análise molecular, pesquisa clínica, psicológica e social.

## CONCLUSÃO

A partir dos artigos levantados neste estudo, corrobora-se a complexidade da SLF, que acomete famílias com diferentes tipos de câncer a partir de mutações específicas.

O gene *TP53*, diretamente relatado como principal gene relacionado à síndrome pode apresentar variações, sendo a R337H a mais prevalente, e de acordo com cada mutação a gravidade/heterogeneidade da doença pode ser expressa. É sugerido uma triagem de variantes gênicas para avaliação de risco em famílias, uma vez que novas mutações têm sido descritas.

O câncer de mama é o mais prevalente dentro da SLF. Há grande influência dos genes *TP53*, *BRCA1/2* e diversos outros que podem atuar tanto na suscetibilidade como no desenvolvimento e agressividade tumoral. Vários outros genes apresentam potenciais correlações com a síndrome, dentre eles *CHEK2*, *ATRX*, *BRCA1*, *BRCA2*, *ERCC3*, *DLL4*, *PTEN*. Quanto mais claras e descritas forem as correlações, novos exames de predisposição à SLF podem ser oferecidos e, desta forma, contribuir com o diagnóstico precoce desta síndrome, possibilitando o tratamento e medidas preventivas. O câncer é a segunda maior causa de morte no mundo, quando diagnosticado e tratado no início, pode ter altas taxas de cura e qualidade de vida. O apoio social de família e amigos é imprescindível para atravessar o impacto do diagnóstico e o período de incertezas durante o tratamento. A divulgação de informações concretas sobre o câncer e pesquisas na área são altamente relevantes na contribuição para novos achados e estudos clínicos na busca pela maior sobrevida e tratamento dos pacientes e suas famílias.

## REFERÊNCIAS

1. Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med.* 1969, 71(4):747-52.
2. Malkin D, Li PF, Strong. CL, Jr. Fraumeni. FJ, Kim HD, Kassel J, Gryca AM, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990, 250(4985):1233-8.

3. Li P F, Jr Fraumeni F J Mulvihill JJ, Blattner AW, Dreyfus G M, Tucker A M, Miller W R. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1998, 48(18): 5358-62.
4. Kratz, CP, Freycon, C, Maxwell KN, Nichols KE, Schiffman JD, Evans DG, et al. Analysis of the Li-Fraumeni Spectrum Based on an International Germline TP53 Variant Data Set . An International Agency for Research on Cancer TP53 Database Analysis. *JAMA Oncology*, 2021. 7(12):1800-5.
5. de Andrade KC, Mirabello L, Stewart DR et al. Higher-than-expected population prevalence of potentially pathogenic germline TP53 variants in individuals unselected for cancer history. *Hum Mutat*, 2017 38:1723–30.
6. Palmero EI, Schüler-Faccini L, Caleffi M, Achatz MI, Olivier M, Martel-Planche G, et al. Detection of R337H, a TP53 germinative mutation predisposing to multiple cancers, in asymptomatic women participating in a breast cancer tracking program in Brazil. *Cancer Lett* 2008, 261:21-25.
7. Achatz MIW, Oliveira M, Le Calvez F, Martel-Planche G, Oliveira A, Rossi B M, Ashton- Prolla P, et al. The TP53 mutation, R337H, is associated with Li-Fraumeni and Li-fraumeni-like syndromes in Brazilian families. *Cancer Lett* 2007, 245(1-2): 96-102.
8. Samadder J N, Johnson RD, Boardiman L, Rhodes D, Wich M, Okuno S. Comparison of universal genetic testing vs guideline- directed targeted testing for patients with hereditary cancer syndrome. *JAMA Oncol* 2021, 7: 230- 237.
9. Tsaousis N G, Papadopoulou E, Apeessos A, Agiannitopoulos K, Pepe G, K S et al. Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes, novel and multiple pathogenic mutations. *BMC Cancer* 2019, 19(1):535.
10. Weitzel N J, Chao C E, Nehoray B et al. Somatic TP53 variants frequently confound germ-line testing results. *Genet Med*. 2018, 20(8): 809-16.
11. Blazer R Kathllen, Nehoray Bitá, Solomon Ilana, Swiller Niell Mariana, Culvier O Julie, Uman C Gwen, et al. Next-Generation Testing for Cancer Risk: Perceptions, Experiences, and Needs Among Early Adopters in Community Healthcare Settings. *Genetic testins and molecular biomakers*, 2015,19(12):657-65.
12. Slavin P T, Coffee B, Bernhisel R, Logan J, Cox C H, Marcucci G, Weitzel J, Neuhausen L S, et al. Prevalence and characteristics of likely-somatic variants in cancer susceptibility genes among individuals who had hereditary pan-cancer panel testing. *Cancer Genet* 2019, (31-38): 235-6.
13. Escudeiro C, Pinto C, Vieira J, Peixoto A, Pinto A, Pinheiro M, Santos C, Guerra J et al. The role of TP53 pathogenic variants in early-onset HER2-positive breast cancer. *Familial cancer* 2021, 20(3):173-180.
14. Park Ji-Hoon , Lie Jin, Starost F Matthew , Liu Chengyu, Zhuang Jie, Chen Jichun, Achatz I Maeia, Kang Gyeong Ju et al. Mouse Homolog of the Human TP53 R337H Mutation Reveals Its Role in Tumorigenesis. *Cancer Res* 2018, 78(18):5375-83.
15. Fitarelli-Kiehl M, Giacomazzi J, Santos-Silva P, Graudenz MS, Palmero EI, Michelli RA, et al. The breast cancer immunophenotype of TP53-p.R337H carriers is different from that observed among other pathogenic TP53 mutation carriers. *Familial câncer* 2015, 14(2):333-6.

16. Penkert J, Schmidt G, Hofmann W, Schubert S, Schieck M, Auber B, Ripperger T. et al. Breast cancer patients suggestive of Li-Fraumeni syndrome: mutational spectrum, candidate genes, and unexplained heredity. *Breast Cancer Res* 2018, 20(1):20- 87.
17. Andrade RC, Dos Santos AC, de Aguirre Neto JC, Nevado J, Lapunzina P, Vargas FR. TP53 and CDKN1A mutation analysis in families with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni like syndromes. *Familial Cancer* 2017, 16(2):243-8.
18. Akouchekian M, Hemati S, Jafari D, Jalilian N, Dehghan Manshadi M. Does PTEN gene mutation play any role in Li-Fraumeni syndrome. *Medical Journal* 2016, 30: 378.
19. Nordfors K, Haapasalo J, Afyounian E, Tuominen J, Annala M, Häyrynen S, et al. Whole-exome sequencing identifies germline mutation in TP53 and ATRX in a child with genomically aberrant AT/RT and her mother with anaplastic astrocytoma. *Cold Spring Harbor molecular case studies* 2018, 4(2): 1- 13.
20. van de Beek I, Glykofridis IE, Wagner A, den Toom DT, Bongers EMHF, van Leenders GJLH, et al. Combined germline pathogenic variants in FLCN and TP53 are associated with early onset renal cell carcinoma and brain tumors. *Mol Gene Gen.* 2022,11(2):1- 10.
21. Yao Zhixing, Sherif A Zaki. The effect of epigenetic silencing and TP53 mutation on the expression of DLL4 in human cancer stem disorder. *Oncotarget* 2016 7(39): 62976-88.
22. Phang BH, Othman R, Bougeard G, Chia RH, Frebourg T, Tang CL, et al. Amino-terminal p53 mutations lead to expression of apoptosis proficient p47 and prognosticate better survival, but predispose to tumorigenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States OF America* 2015, 112(46): 6349-58.
23. Macedo GS, Vieira IA, Vianna FSL, Alemar B, Giacomazzi J, Brandalize APC, et al. p53 signaling pathway polymorphisms, cancer risk and tumor phenotype in tp53 R33H mutation carriers. *Fam Cancer.* 2018, 17(12):269-74.
24. Krzesniak M, Butkiewichz D, Rachtan J, Matuszczyk I, Grzbowska E M R, et al. A novel germline TP53 mutation p.Pro190Arg detected in a patient with lung and bilateral breast cancers. *Advances In Medical Sciences* 2017, 62(2):207-210.
25. Franceski S, Spugnesi L, Aretini P, Lessa F, Scarpita R, Gali A, et al. Whole-exome analysis of a Li-Fraumeni family trio with a novel TP53 PRD mutation and anticipation profile. *Carcinogenesis* 2017, 38(9):938-943.
26. Lin W, Young L J, Wilsnack C, Merrill L S, et al. Waiting and "overloaded": the challenge of early loss for individuals and families with Li-Fraumeni Syndrome. *Fam Cancer* 2020,19 (3):259-268.
27. Peters JA, Kenen R, Bremer R, Givens S, Savage SA, Mai PL. Easing the Burden: Describing the Role of Social, Emotional and Spiritual Support in Research Families with Li-Fraumeni Syndrome. *Journal of Genetic* 2016, 25(3): 529-42.
28. Ercoskun P, Kahraman Y, Cigdem, OG, Tatar A. Genetic Characterization of Hereditary Cancer Syndromes Based on Targeted Next-Generation Sequencing. *Molecular syndromology* 2021, 13(2):123–131.

29. Valentin DM, Nakken S, Tubeuf H, Vodak D, Olaf P, Nissen M A, et al. ally pathogenic germline CHEK2 among several early-onset cancer families. *Familial cancer* 2018, 17(1):141-53.
30. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li- Fraumeni families. *Cancer Res* 1994, 54(5): 1298- 304.
31. Eeles RA. Germline mutations in the Tp53 gene. *Cancer Surv* 1995, 25:101-24.
32. Chompret A, Abel A, Stoppa- Lyonnet D, et al. Sensitivity and predictive value of criteria for pr3 germline mutation screening. *J Med Genet* 2001, 38(1):43-7.
33. Malkin D. Li-fraumeni syndrome. *Genes Cancer*. 2011, 2(4):475-84.
34. Bamshad M J, Ng B Sarah, Bigham, W Abigali, Tabor, K Holly, Emond, J Mary, Nickerson, A Deborah, Shendure, jay. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nature reviews genetics* 2011, 12(11): 745-55.
35. Tabori U, Nanda S, Druker, H, Lees, Jodi, Malkin, D. Younger age of cancer initiation is associated with shorter telomere length in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Research* 2007, 67(4):1415-8.
36. Ragezi AJ, Jarbo J R Regev E, Pisanty S, Gazit D Silverman. p53 protein expression in sequential biopsies of oral dysplasias and in situ carcinomas. *J of Oral Pathol and Med*, 1995, 18-22.
37. Chang F, Syrjänen S, Kurvinen K, Syrjänen K. The p53 tumor suppressor gene as a common cellular target in human carcinogenesis. *Am J Gastroenterol*. 1993, 88(2):174-86.
38. Hainaut P, Hollstein, M. p53 and human cancer: the first ten thousand mutations. *Science* 2000, 77:87-137.
39. McBride A Kate, Ballinger L Mandy, Killick Emma, Kirk judy, Tattersall, Eeles A Rosalind, Thomas M David, Mitchell Gillian. Li fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. *Rev Clin Oncol*, 2014; 11(5):260-71.
40. Cipriano NM Jr, de Brito AM, de Oliveira ES, de Faria FC, Lemos S, Rodrigues NA, et al. Mutation screening of TP53, CHEK2 and BRCA genes in patients at high risk for hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) in Brazil. *Breast Cancer*, 2019, 26:397–405.
41. Samadder NJ, Riegert-Johnson D, Boardman L, Rhodes D, Wick M, Okuno S. Comparison of universal genetic testing vs guideline-directed targeted testing for patients with hereditary cancer syndrome. *JAMA Oncol* 2021, 7: 230-7.
42. Hedenfalk I, Duggan D, Chen y, Radmacher M, Bittner M, Simon R, Meltzer T, et al. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *Journal of Medicine* 2001, 22;344(8):539-4.
43. Sorlie T, Perou M C, Tibshirani, Aas T, Johnsen H, Hastie T, Eisen B M et al. Genes expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U. S. A* 2001, 98(19):10869-74.

44. Masciari S, Larsson N, Senz J, Boyd N, Kaurah P, Kandel JM, Harris N L, Pinheiro C H. Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer. *Journal of Medical Genetics* 2007, 44(11): 726-31.
45. Bertrandt MA, Bojadzieva J, Ready J K, Obeid E, Liu D D, Litton k J, et al. Early onset HER2-positive breast cancer is associated with germline TP53 mutations. *ACS Journals* 2012, 118(4): 908-13.
46. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet (London)*, 395(10224 2020): 565-574.
47. Merkschlager M, Odom DT. CTCF and cohesin: Linking gene regulatory elements with their targets. *Cell* 2013, 152: 1285–97.