

ANÁLISE DE COSEGREGAÇÃO ENTRE AS VARIANTES *XAF1*-E134* E *TP53*-R337H: ASSOCIAÇÃO COM O PERFIL CLÍNICO.

Késsila Macedo Veiga¹, Paula F. F. Silva², Rebeca M. Goveia, Wendyson Duarte de Oliveira, Elisângela de Paula Silveira Lacerda³

¹Discente, Instituto de Ciências Biológicas UFG, kessilaveiga@discente.ufg

²Coorientadora, Instituto de Ciências Biológicas UFG, paulabiomedica02@gmail.com

³Orientadora, Instituto de Ciências Biológicas UFG, elacerda@ufg.br

INTRODUÇÃO

O câncer é a segunda principal causa de morte no mundo, sendo que 5% a 10% dos casos têm origem hereditária. Variantes patogênicas em genes supressores tumorais, como o *TP53*, elevam significativamente o risco de desenvolvimento da doença. No Brasil, a Síndrome de Li-Fraumeni (LFS) é uma das principais síndromes hereditárias, especialmente associada à variante R337H. O gene *XAF1*, supressor tumoral, regula a apoptose e modula a atividade transcricional de *TP53* por meio de feedback positivo. A cosegregação das variantes *XAF1*-E134* e *TP53*-R337H forma um haplótipo de longo alcance, associado a maior agressividade tumoral.

OBJETIVO

Este estudo teve como objetivo investigar a cosegregação em pacientes com suspeita de Síndrome de Li-Fraumeni (LFS), considerando sua associação a fenótipos de câncer mais agressivos.

METODOLOGIA

Foram encaminhados ao Centro de Genética Humana-UFG pelo SUS oriundos da atenção primária e terciária 574 pacientes com câncer de mama, ovário, próstata e sarcomas e seus familiares, todos atendendo os critérios do NCCN, 2025. Após pré-aconselhamento genético e assinatura do TCLE, coletou-se sangue venoso para extração de DNA, seguido NGS da região codificante do gene *TP53* nos probandos e da genotipagem da variante R337H nos familiares. Pacientes positivos para *TP53* foram avaliados quanto à presença da variante *XAF1*-E134* por genotipagem. (Figura 1)

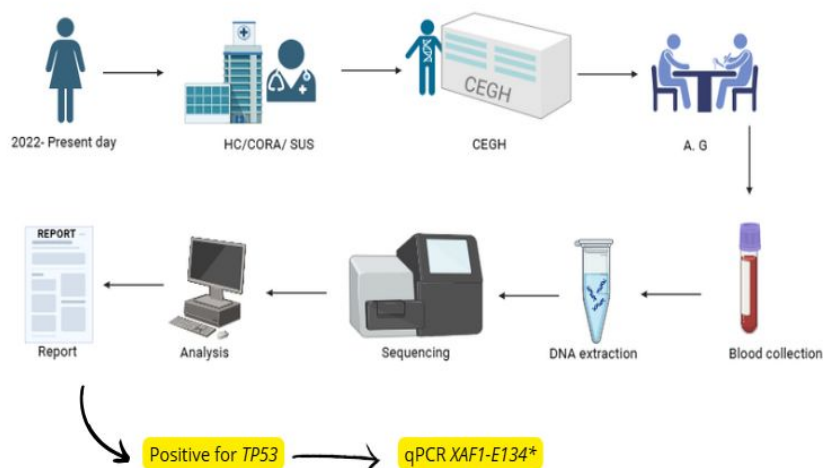


Figura 1 - Fluxograma das etapas metodológicas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 574 participantes, 41,2% (237) eram probandos e 58,8% (337) familiares. Entre os probandos, 6,75% (16) apresentaram variantes patogênicas em *TP53*, sendo 93,75% (15) R337H, e 81,25% (13) também positivos para *XAF1*-E134*. Desses, 76,9% (10) tiveram câncer primário, 23,1% (3) múltiplos tumores e 7,7% (1) metástase. Entre os familiares, 14,3% (47) apresentaram variantes em *TP53*, com 93,6% (44) de positividade para *XAF1*-E134*, indicando herança conjunta (Gráfico 1). Esses achados confirmam a alta frequência de *TP53*-R337H em Goiás, sua significativa cosegregação com *XAF1*-E134* e a associação a fenótipos mais agressivos, reforçando a relevância clínica da análise dessas variantes em populações de risco.

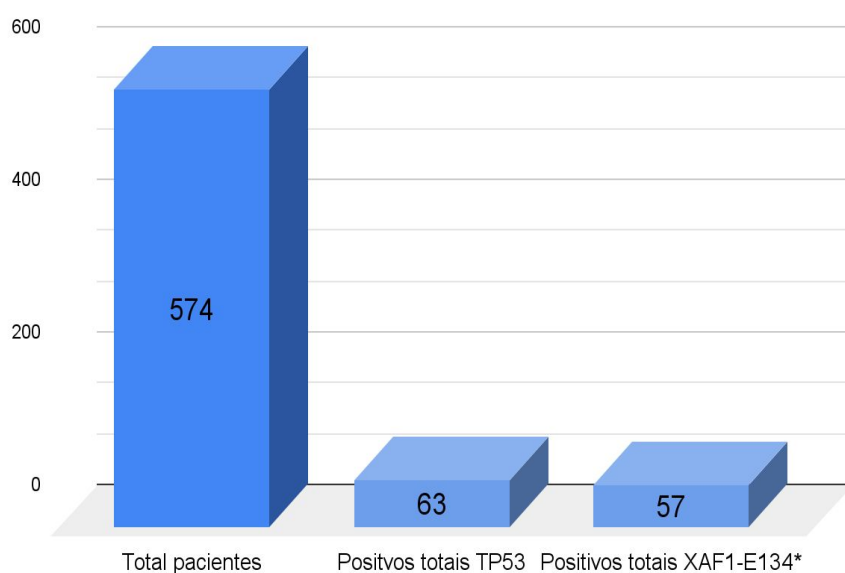


Gráfico 1 - Distribuição total dos casos positivos.

CONCLUSÃO

Este estudo evidenciou a elevada frequência da variante *TP53*-R337H em pacientes com suspeita de Síndrome de Li-Fraumeni em Goiás, além da forte cosegregação com a variante *XAF1*-E134*. A presença conjunta dessas variantes foi relacionada a múltiplos tumores primários e ao diagnóstico em idade precoce, apesar disso é preciso de mais estudos sobre a história clínica dos pacientes para elucidar melhor a associação desse haplótipo com a maior agressividade tumoral. Esses achados destacam a necessidade da incorporação da análise de *XAF1*-E134* nos protocolos diagnósticos da LFS, permitindo melhor estratificação de risco, aconselhamento genético e acompanhamento de pacientes e familiares em populações brasileiras de alto risco.

REFERÊNCIAS

- Falcon-de Legal E., et al (2025). Germline *TP53* p.R337H and *XAF1* p.E134 Variants: Prevalence in Paraguay and Comparison with Rates in Brazilian State of Paraná and Previous Findings at the Paraguayan–Brazilian Border*. *Current Oncology*.;32(6):333.
- Pinto, E. M., et al (2020). *XAF1* as a modifier of p53 function and cancer susceptibility. *Science Advances*, 6(26). <https://doi.org/10.1126/sciadv.aba3231>

AGRADECIMENTOS

