

Muta o R337H no gene TP53, frequente no Sul e Sudeste do Brasil, não parece ser suficiente como causa de câncer em crianças e adultos

R337H mutation in gene TP53, common in Southern and Southeastern Brazil, does not appear to be sufficient as a cause of cancer in children and adults

Mutaci n R337H en el gen TP53, frecuente en el Sur y el Sudeste de Brasil, no parece suficiente como causa de câncer en ni os y adultos

Mara Albonei Dudeque Pianovski¹; Bonald Cavalcante de Figueiredo²

Nesta Edi o Temática da “História do Controle do Câncer no Brasil”, registramos o progresso alcançado até o momento no entendimento epidemiológico e vigilância dos tumores adrenocorticais (TCA) no Estado do Paraná.

A observa o pioneira dos patologistas do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (SP), a partir de 12 casos de TCA admitidos durante 15 anos naquela institui o, sugeria haver maior incidência desse tipo de câncer na popula o pediátrica de São Paulo do que em outras partes do Brasil¹. A mesma situa o foi verificada, na análise retrospectiva de TCA em crianças no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, sob a dire o de Romolo Sandrini Neto e equipe. A incidência de TCA no Paraná foi estimada em 12 a 18 vezes maior que nos Estados Unidos e Europa². Esses autores mostraram que mais crianças foram a óbito, no período estudado (1998-2003), em razão do TCA do que do neuroblastoma.

Posteriormente, com os achados de famílias com dois a cinco casos de TCA no Paraná, ficou evidente que se tratava de doença hereditária, confirmada com a descoberta da muta o R337H no gene TP53, por meio do microarranjo para p53 (Affymetrix, Santa Clara, CA). Esses resultados foram apresentados no Congresso de

Endocrinologia Pediátrica realizado em Curitiba, no ano de 2000, e um ano mais tarde, por meio da publica o do mesmo grupo³, confirmada por endocrinologistas da Universidade de São Paulo (USP)⁴. Achados anteriores na Inglaterra, descrevendo a muta o R337H no gene TP53 como muta o somática em um dos TCA do reposit rio⁵ ou como muta o germinativa em família portuguesa na França, descrita por Chompret et al.⁶, tinham em comum probandos, abaixo dos 5 anos de idade, com TCA. A interface com a endocrinologia pediátrica   ampla, em razão das manifesta es clínicas secundárias   produ o de hormônios pelo tumor, tais como viriliza o, na maioria dos pacientes pedi tricos⁷.

Embora o TCA seja um tumor muito mais raro do que os cânceres de mama, estômago e cérebro na popula o sem a muta o R337H no gene TP53, o TCA, identificado em crianças do Sul e Sudeste do Brasil, geralmente   associado (90% a 97%) a essa muta o^{3,8}. Aproximadamente, 27% das famílias do Paraná com outros tumores (principalmente de mama e gastrintestinais) preencheram parcialmente os critérios para síndrome de Li-Fraumeni (LFS); ou seja, elas são LFS-like (LFSL)⁸. Percebe-se uma diferença muito grande no espectro de câncer, entre famílias da popula o

¹ Médica. Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Cancerologista Pediátrica no Hospital Erasto Gaertner. Curitiba (PR), Brasil. *E-mail*: mpianovski@erastogaertner.com.br.

² Médico. Doutor em Terapia Pr -Clínica pela McGill University, Montreal (QC), Canadá. Professor-Adjunto do Departamento de Saúde Comunitária da Universidade Federal do Paraná. Instituto de Pesquisa Pel  Pequeno Príncipe e Centro de Genética Molecular e Pesquisa do Câncer em Crianças (Cegempac). Curitiba (PR), Brasil. *E-mail*: bonaldf@yahoo.com.br.
Endereço para correspondência: Mara Pianovski, Rua Dr. Ovande do Amaral, 201 - Jardim das Américas. Curitiba (PR), Brasil. CEP 81520-060. *E-mail*: mpianovski@erastogaertner.com.br.

geral (variando entre zero e muitos casos) e as de base hospitalar (variando entre um e muitos casos). É também variável se o centro especializado é pediátrico ou de adultos (em preparação).

Atualmente, com mais de 600 famílias identificadas da população geral saudável (duas campanhas de rastreamento neonatal com suporte para todos os familiares) e muitas famílias do registro hospitalar, nota-se que a LFS é encontrada em menos de 5% (em preparação) e o que surpreende muito mais é a ausência de câncer em muitas famílias⁸. Essa divergência mostra que o aconselhamento genético e o processo educativo devem se concentrar no histórico de câncer e no heredograma completo de todos os testados para mutação nas quatro ou mais gerações, sem partir do pressuposto de que a mutação R337H no gene *TP53* por si só define o risco de câncer.

A experiência paranaense mostrou que a vigilância oncológica, voltada principalmente para o diagnóstico precoce do TCA, em crianças com a mutação R337H no gene *TP53* (identificadas na triagem neonatal), por meio de exames hormonais periódicos e da ecografia abdominal⁸, foi muito eficiente, porém a sobrevida não é estatisticamente diferente daquela obtida por vigilância baseada apenas no treinamento educativo dos pais, focado nas manifestações clínicas, e no que os pais aprenderam a divulgar regularmente à equipe. Tal fato propiciou a adoção do projeto pelo melhor custo-benefício para a equipe do Paraná (em preparação). Saliente-se que esses foram os primeiros dois projetos do mundo em triagem neonatal utilizando avaliação de DNA para câncer. As duas pesquisas foram aprovadas pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), após exaustivos questionamentos quanto à reafirmação dos aspectos éticos e à devida cobertura psicológica. Ambos os programas mostraram ser altamente efetivos em detectar tumores de baixo peso e volume, com os pacientes recebendo apenas tratamento cirúrgico, curativo e muito menos agressivo^{8,9}.

A proteína mutada p53-R337H é altamente sensível a variações de pH e temperatura sugerindo que *in vivo* outros mecanismos possam ser necessários para desencadear a oncogênese dos TCA¹⁰. Estudos adicionais identificaram, nas amostras tumorais, amplificação da região 9q34, que alberga o gene *SF-1*¹¹ e aumento na expressão proteica de *SF-1*¹². Por outro lado, o gene *NOV*, que desempenha atividade pró-apoptótica sobre as células dos TCA, apresenta expressão diminuída nesses tumores¹³, sofre inibição pelo *SF-1*, e pode contribuir para a tumorigênese dos TCA. As novas descobertas sobre a biologia do TCA por meio do sequenciamento genômico indicavam existir outras alterações genéticas associadas à maior malignidade¹⁴. Entretanto, sabemos que algo mais complexo ainda não foi esclarecido; ou seja, o que

determina o surgimento do TCA e outros tipos de câncer não parece ser apenas a mutação R337H no gene *TP53* e as alterações moleculares anteriormente citadas. Os próximos passos da pesquisa deverão contemplar a busca de outras alterações genéticas, epigenéticas e fatores ambientais para explicar as diferenças entre as famílias com muitos ou sem casos de câncer.

CONTRIBUIÇÕES

Ambos os autores contribuíram em todas as etapas do manuscrito.

Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar

REFERÊNCIAS

1. Marigo C, Muller H, Davies JNP. Survey of cancer in children admitted to a brazilian charity hospital. *J Natl Cancer Inst.* 1969;43(6):1231-40.
2. Pianovski MA, Maluf EM, Carvalho DS, Ribeiro RC, Rodriguez-Galindo C, Boffetta P, Zancanella P, Figueiredo BC. Mortality rate of adrenocortical tumors in children under 15 years of age in Curitiba, Brazil. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47(1):56-60.
3. Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR, DeLacerda L, Rabin M, Cadwell C, Sampaio G, Cat I, Stratakis CA, Sandrini R. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(16):9330-5.
4. Latronico AC, Pinto EM, Domenice S, Fragoso MC, Martin RM, Zerbini MC, Lucon AM, Mendonça BB. An inherited mutation outside the highly conserved DNA-binding domain of the p53 tumor suppressor protein in children and adults with sporadic adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4970-3.
5. Varley JM, McGown G, Thorncroft M, James LA, Margison GP, Forster G, Evans DG, Harris M, Kelsey AM, Birch JM. Are there low-penetrance TP53 Alleles? evidence from childhood adrenocortical tumors. *Am J Hum Genet.* 1999;65(4):995-1006.
6. Chompret A, Brugières L, Ronsin M, Gardes M, Dessarps-Freichy F, Abel A, Hua D, Ligot L, Dondon M-G, Bressac-de Paillerets B, Frébourg T, Lemerle J, Bonaiti-Pellié C, Feunteun J. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer.* 2000;82(12):1932-7.
7. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda EC, Caran E, Oliveira-Filho AG, Marques R, Pianovski MA, Lacerda L, Cristofani LM, Jenkins J, Rodriguez-Galindo C, Ribeiro RC. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors:

- a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):838-45.
8. Custódio G, Parise GA, Kiesel Filho N, Komechen H, Sabbaga CC, Rosati R, Grisa L, Parise IZ, Pianovski MA, Fiori CM, Ledesma JA, Barbosa JR, Figueiredo FR, Sade ER, Ibañez H, Arram SB, Stingham ST, Mengarelli LR, Figueiredo MM, Carvalho DC, Avilla SG, Woiski TD, Poncio LC, Lima GF, Pontarolo R, Lalli E, Zhou Y, Zambetti GP, Ribeiro RC, Figueiredo BC. Impact of neonatal screening and surveillance for the TP53 R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors. *J Clin Oncol.* 2013;31(20):2619-26.
 9. Zancanella P, Pianovski MA, Oliveira BH, Ferman S, Piovezan GC, Lichtvan LL, Voss SZ, Stingham ST, Calfe LG, Parise GA, Santana MH, Figueiredo BC. Mitotane associated with cisplatin, etoposide, and doxorubicin in advanced childhood adrenocortical carcinoma: mitotane monitoring and tumor regression. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28(8):513-24.
 10. DiGiammarino EL, Lee AS, Cadwell C, Zhang W, Bothner B, Ribeiro RC, Zambetti G, Kriwacki RW. A novel mechanism of tumorigenesis involving pH-dependent destabilization of a mutant p53 tetramer. *Nat Struct Biol.* 2002;9(1):12-6.
 11. Figueiredo BC, Stratakis CA, Sandrini R, DeLacerda L, Pianovski MA, Giatzakis C, Young HM, Haddad BR. Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors of childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(3):1116-21.
 12. Pianovski MA, Cavalli LR, Figueiredo BC, Santos SC, Doghman M, Ribeiro RC, Oliveira AG, Michalkiewicz E, Rodrigues GA, Zambetti G, Haddad BR, Lallid E. SF-1 overexpression in childhood adrenocortical tumours. *Eur J Cancer.* 2006;42(8):1040-3.
 13. Doghman M, Karpova T, Rodrigues GA, Arhatte M, De Moura J, Cavalli LR, Virolle V, Barbry P, Zambetti GP, Figueiredo BC, Heckert LL, Lalli E. Increased steroidogenic factor-1 dosage triggers adrenocortical cell proliferation and cancer. *Mol Endocrinol.* 2007;21(12):2968-87.
 14. Pinto EM, Chen X, Easton J, Finkelstein D, Liu Z, Pounds S, Rodriguez-Galindo C, Lund TC, Mardis ER, Wilson RK, Boggs K, Yergeau D, Cheng J, Mulder HL, Manne J, Jenkins J, Mastellaro MJ, Figueiredo BC, Dyer MA, Pappo A, Zhang J, Downing JR, Ribeiro RC, Zambetti GP. Genomic landscape of paediatric adrenocortical tumours. *Nat Commun.* 2015;6(6):6302.