RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

Paper of the Quarter – QIV/2025 – ADDRess

Neoantigenic properties of TP53 variants influence cancer risk in individuals with Li-Fraumeni syndrome

EBioMedicine. 2026 Jan. Epub 2025 Dec 9. >>PubMed-Link<<

Montellier E, Manches O, Gaucher J, Freycon C, Hoyos D, Blanchet S, Verboom M, Dutzmann CM, Coutant S, Bou J, Fin B, Olaso R, Deleuze JF, Frébourg T, Greenbaum BD, Levine AJ, Kratz CP, Bougeard G, Hainaut P

Hintergrund: Das Li-Fraumeni-Syndrom (LFS) ist eine Krebsprädispositionssyndrom, das durch pathogene TP53-Varianten verursacht wird und durch ein lebenslang hohes Risiko für ein breites Spektrum an Krebserkrankungen gekennzeichnet ist. Bestimmte pathogene TP53-Varianten weisen im somatischen Kontext Immunogenität auf. Ob Neoantigenität zur Heterogenität des LFS beiträgt, ist unbekannt. In dieser Studie analysierten wir die Korrelationen zwischen den vorhergesagten neoantigenen Eigenschaften pathogener TP53-Missense-Varianten und den LFS-Phänotypen.

Methoden: MHC-I-Präsentationsscores wurden für Neopeptide, die jede TP53-Missense-Variante umgeben, gegen 145 verschiedene HLA-I-Moleküle mithilfe von NetMHCpan 4.1 und der Allelfrequenz-Netzwerkdatenbank generiert. Für jede Variante wurde ein vorhergesagter Neoantigen-Score (PNS) berechnet. Eine Assoziationsstudie wurde zwischen PNS, LFS-Präsentation und individueller HLA-I-Genotypisierung bei Personen mit pathogenen TP53-Keimbahnvarianten anhand von Daten aus Mutationsdatenbanken und klinischen Registern durchgeführt. Genotyp-Phänotyp-Daten wurden aus der öffentlichen TP53-Datenbank (Keimbahndatensatz, n = 3446; https://tp53.isb-cgc.org/) und zwei unabhängigen LFS-Registern (n = 339) verwendet. Individuelle Korrelationen zwischen HLA-I-Genotypisierung, TP53-Missense-Varianten und Phänotypen wurden in einer Gruppe von 173 Patienten mit LFS untersucht.

Ergebnisse: Bei Personen mit pathogenen TP53-Varianten korrelierte der PNS stark mit dem mittleren Alter bei der ersten Krebserkrankung (Spanne 18–43 Jahre, R = 0,69, p = 0,0132). Im Vergleich zu Personen mit einem PNS < 1 wiesen Personen mit einem PNS > 2 ein späteres mittleres Alter bei der Erstdiagnose (34 Jahre vs. 25 Jahre, p = 0,0009), weniger Sarkome (Osteosarkom [RR 0,29, p = 0,02]; Weichteilsarkom [RR 0,41, p = 0,02]) und mehr Krebsarten auf, die typischerweise nicht mit dem Li-Fraumeni-Syndrom (LFS) assoziiert sind [RR 1,61, p = 0,02].

Interpretation: Die MHC-I-neoantigenen Eigenschaften von TP53-Varianten sind mit Unterschieden im Krebsrisiko und -spektrum bei Personen mit pathogenen TP53-Varianten verbunden, was darauf hindeutet, dass eine individuelle variantenspezifische Immunantwort zur heterogenen Präsentation des LFS beitragen könnte.

Autor: Christian Kratz
Kontakt: kratz.christian@mh-hannover.de

RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

Paper of the Quarter – QIV/2025 – ADDRess

Neoantigenic properties of TP53 variants influence cancer risk in individuals with Li-Fraumeni syndrome

EBioMedicine. 2026 Jan. Epub 2025 Dec 9. *>>PubMed-Link<<*

Montellier E, Manches O, Gaucher J, Freycon C, Hoyos D, Blanchet S, Verboom M, Dutzmann CM, Coutant S, Bou J, Fin B, Olaso R, Deleuze JF, Frébourg T, Greenbaum BD, Levine AJ, Kratz CP, Bougeard G, Hainaut P

Background: Li-Fraumeni Syndrome (LFS) is a heterogenous cancer predisposition condition caused by pathogenic TP53 variants, characterised by a lifelong high risk of a broad spectrum of cancers. Certain pathogenic TP53 variants have been shown be immunogenic in a somatic context. Whether neoantigenicity contributes to LFS heterogeneity is unknown. In this study we analysed the correlations between predicted neoantigenic properties of pathogenic TP53 missense variants and LFS phenotypes.

Methods: MHC-I presentation scores were generated for the set of nonameric neo-peptides surrounding each TP53 missense variant against 145 different HLA-I using NetMHCpan 4.1 and the Allele Frequency Net Database. A predicted neoantigenic score (PNS) was calculated for each variant. Association study was performed between PNS, LFS presentation and individual HLA-I genotyping, in individuals carrying TP53 germline pathogenic variants using data from mutation databases and clinical registries. Genotype-phenotype data were leveraged from the public TP53 database (germline dataset, n = 3446; https://tp53.isb-cgc.org/) and two independent LFS clinical registries (n = 339). Individual correlations between HLA-I genotyping, TP53 missense variants and phenotypes were investigated in a group of 173 subjects with LFS.

Findings: Among individuals with frequent TP53 pathogenic variants, PNS was strongly correlated with median age at first cancer (range 18-43 years, R = 0.69, p = 0.0132). Compared to individuals with low PNS (<1) variants, those with high PNS (>2) variants showed delayed median age at first diagnosis (34 years vs. 25 years, p = 0.0009), fewer sarcomas (osteosarcoma [RR 0.29, p = 0.02]; soft-tissue [RR 0.41, p = 0.02]), and more cancer types typically not associated with LFS spectrum [RR 1.61, p = 0.02].

Interpretation: MHC-I neoantigenic properties of TP53 variants are associated with differences in cancer risk and spectrum in individuals with pathogenic TP53 variants, suggesting that individual variant-specific immune response could contribute to the heterogenous presentation of LFS.

Author: Christian Kratz
Contact: kratz.christian@mh-hannover.de