

# IMPACTO DAS VARIANTES RS3824662 (C>A) E RS3781093 (T>C) NO GENE GATA3 EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA DE CÉLULAS T

Paiva VB<sup>12</sup>, Marques LVC<sup>1</sup>, Noronha EP<sup>1</sup>, Pombo-De MDS<sup>1</sup>, Lima SCS<sup>2</sup>, Agudas GCBDEDL<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Programa de Hematologia-Oncologia Pediátrica, Centro de Pesquisa, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil

<sup>2</sup>Programa de Carcinogênese Molecular, Centro de Pesquisa, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil

<sup>3</sup>Grupo Colaborativo Brasileiro do Estudo das Leucemias Agudas

## INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) é uma neoplasia caracterizada pelo acúmulo de células imaturas correspondendo a cerca de 15% dos casos de LLA pediátrica e está associada a um pior prognóstico quando comparada à leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras (LLA-cpB). Alterações germinativas em *GATA3* que conferem predisposição para o desenvolvimento de LLA-cpB já foram descritas, enquanto em LLA-T as informações são escassas.

## OBJETIVO

Este estudo visa identificar a frequência e impacto das variantes genéticas rs3824662 (C>A) e rs3781093 (T>C) no gene *GATA3* sobre o desenvolvimento de LLA-T pediátrica, assim como sua associação com as principais alterações moleculares observadas na doença.

## MATERIAIS E MÉTODOS

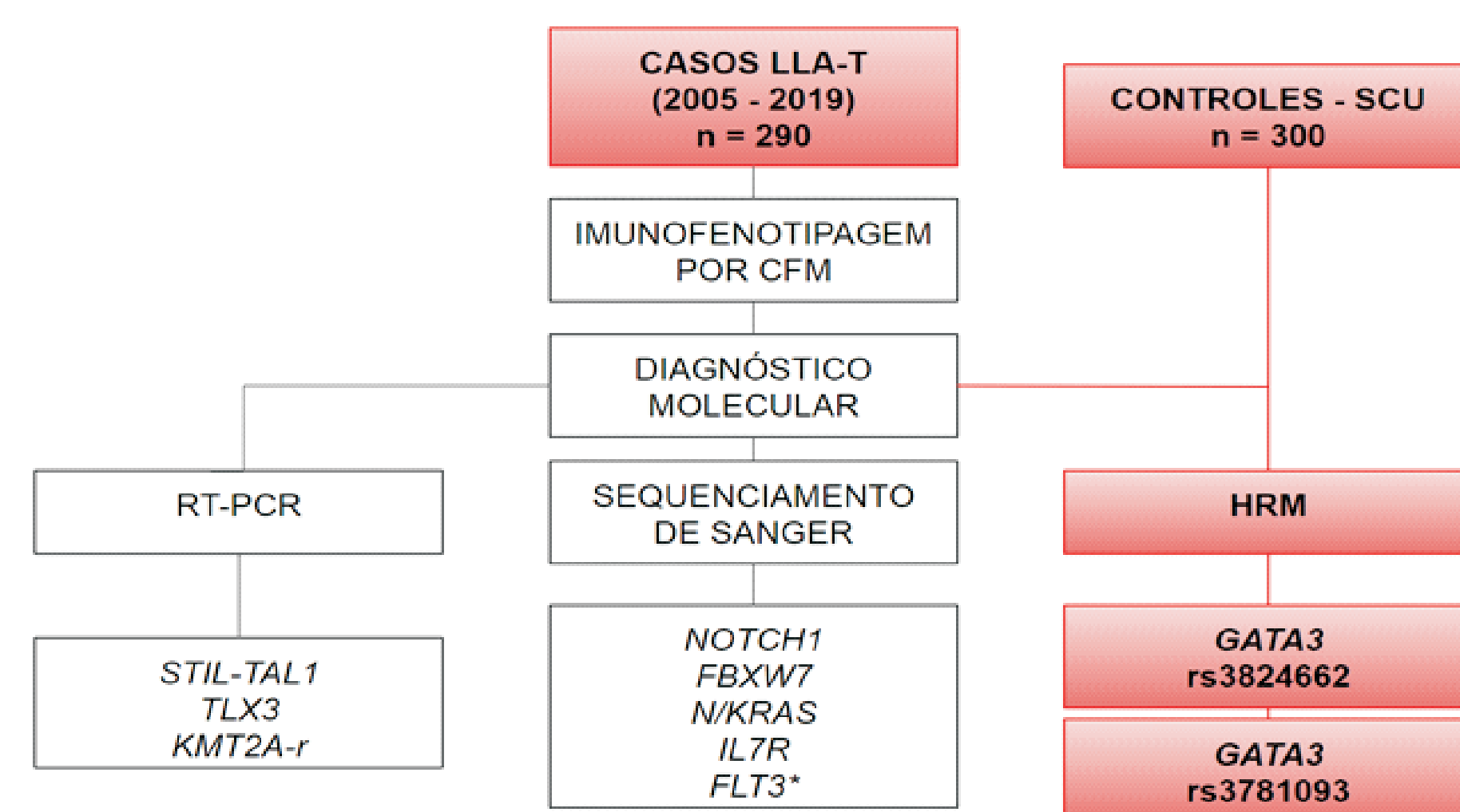


Figura 1: Esquema das análises moleculares realizadas no Programa de Hematologia-Oncologia Pediátrica para as amostras incluídas no presente estudo. \*Análise de alterações em *FLT3* feita por *polymerase chain reaction* (PCR) e *restriction fragment length polymorphism* (RFLP). Em destaque os procedimentos realizados neste projeto. Legenda: SCU, Sangue de cordão Umbilical; CFM, Citometria de fluxo multiparamétrica; RT-PCR, *reverse transcription polymerase chain reaction*; HRM, *High Resolution Melting*.

## RESULTADOS

Tabela 1: Dados demográficos, clínico, subtipos maturativos e alterações moleculares dos indivíduos incluídos no estudo.

Características	Casos, n, 290 (%)	Controles, n, 300 (%)	p valor
<b>Idade (anos)</b>			
<1	2 (1)	0 (0)	NA
1-9	162 (56)	300 (100)	
≥10	126 (43)	0 (0)	
<b>Sexo</b>			
Masculino	215 (74)	161 (54)	<0,0001
Feminino	75 (26)	139 (46)	
<b>Cor da pele</b>			
Branco	117 (40)	96 (32)	0,083
Não branco	169 (58)	188 (63)	
N.I.	4 (2)	16 (5)	
<b>Leucometria (x 10<sup>9</sup>/L)</b>			
< 50	87 (30)		NA
50 - 100	47 (16)		
≥100	151 (52)		
N.I.	5 (2)		
<b>Subtipo</b>			
T/M-MPAL	10 (3)		NA
ETP	25 (9)		
pró-T	2 (1)		
pré-T	52 (18)		
T-cortical	99 (34)		
T-madura	88 (30)		
N.R.	14 (5)		
<b>Alterações moleculares*</b>			
<i>NOTCH1</i> <sup>a</sup>	Mutado 98 (49)		NA
<i>FBXW7</i> <sup>b</sup>	Mutado 34 (17)		NA
<i>NRAS</i> <sup>c</sup>	Mutado 15 (7)		NA
<i>KRAS</i> <sup>d</sup>	Mutado 5 (2)		NA
<i>IL7R</i> <sup>e</sup>	Mutado 16 (8)		NA
<i>FLT3</i> <sup>f</sup>	Mutado 10 (4)		NA
<i>KMT2A-r</i> <sup>g</sup>	Positivo 26 (23)		NA
<i>STIL-TAL1</i> <sup>h</sup>	Positivo 48 (20)		NA
<i>TLX3</i> <sup>i</sup>	Positivo 32 (13)		NA

Legenda: NA, Não aplicável; N.I., Não informado; N.R., Não realizado. T/M-MPAL, T-lymphoid/myeloid mixed phenotype acute leukemia; ETP, Early t cell precursor. \*Para as alterações moleculares, o seguinte número de amostras foi testado: <sup>a</sup>201; <sup>b</sup>200; <sup>c</sup>209; <sup>d</sup>213; <sup>e</sup>203; <sup>f</sup>227; <sup>g</sup>114; <sup>h</sup>240; <sup>i</sup>251.

Tabela 2: Avaliação do impacto dos polimorfismos de *GATA3* rs3824662 e rs3781093 sobre o desenvolvimento de leucemia linfoblástica aguda de células T pediátrica.

<i>GATA3</i> rs3824662	Casos, n, 290 (%)	Controles, n, 300 (%)	Razão de chance (95% I.C.)	p valor
CC	197 (68)	217 (72)	1,00 <sup>a</sup>	
CA	78 (27)	73 (24)	1,17 (0,81 - 1,70)	0,394
AA	15 (5)	10 (4)	1,65 (0,72 - 3,76)	0,303
Modelo dominante <sup>b</sup>			1,23 (0,86 - 1,75)	0,280
Modelo recessivo <sup>c</sup>			1,58 (0,69 - 3,58)	0,310
<i>GATA3</i> rs3781093	Casos, n, 290 (%)	Controles, n, 300 (%)	Razão de chance (95% I.C.)	p valor
TT	180 (62)	201 (67)	1,00 <sup>a</sup>	
TC	91 (31)	87 (29)	1,16 (0,81 - 1,66)	0,414
CC	19 (7)	12 (4)	1,76 (0,83 - 3,74)	0,139
Modelo dominante <sup>d</sup>			1,24 (0,88 - 1,74)	0,228
Modelo recessivo <sup>e</sup>			1,68 (0,80 - 3,53)	0,197

Legenda: <sup>a</sup>Genótipo de referência; <sup>b</sup>CA + AA versus CC; <sup>c</sup>AA versus CA + CC; <sup>d</sup>TC + CC versus TT; <sup>e</sup>CC versus TC + TT.

Tabela 3: Avaliação do impacto dos polimorfismos de *GATA3* rs3824662 e rs3781093 sobre o desenvolvimento de leucemia linfoblástica aguda de células T pediátrica, de acordo com o subtipo maturativo da doença.

<i>GATA3</i> rs3824662	Controles, n, 300 (%)	C.I. n, 89 (%)	Razão de chance C.I (95% I.C)	p valor	C.M. n, 187 (%)	Razão de chance C.M (95% I.C)	p valor
CC	217 (72)	60 (67)	1,00 <sup>a</sup>		129 (69)	1,00 <sup>a</sup>	
CA	73 (24)	25 (28)	1,23 (0,72 - 2,11)	0,483	48 (26)	1,10 (0,72 - 1,69)	0,664
AA	10 (4)	4 (5)	1,44 (0,43 - 4,77)	0,517	10 (5)	1,68 (0,68 - 4,15)	0,343
Modelo Dominante <sup>b</sup>			1,26 (0,75 - 2,10)	0,423		1,17 (0,78 - 1,75)	0,472
Modelo Recessivo <sup>c</sup>			1,36 (0,41 - 4,46)	0,534		1,63 (0,66 - 4,01)	0,348
<i>GATA3</i> rs3781093	Controles, n, 300 (%)	C.I. n, 89 (%)	Razão de chance C.I (95% I.C)	p valor	C.M. n, 187 (%)	Razão de chance C.M (95% I.C)	p valor
TT	201 (67)	57 (64)	1,00 <sup>a</sup>		116 (62)	1,00 <sup>a</sup>	
TC	87 (29)	26 (29)	1,05 (0,62 - 1,78)	0,892	58 (31)	1,15 (0,77 - 1,72)	0,534
CC	12 (4)	6 (7)	1,76 (0,63 - 4,90)	0,258	13 (7)	1,87 (0,82 - 4,25)	0,137
Modelo Dominante <sup>d</sup>			1,14 (0,69 - 1,87)	0,611		1,24 (0,84 - 1,81)	0,282
Modelo Recessivo <sup>e</sup>			1,73 (0,63 - 4,76)	0,263		1,79 (0,80 - 4,01)	0,204

Legenda: C.I., Casos imaturos (T/M-MPAL + ETP + pré-T + pré-T); C.M., Casos maduros (T-cortical + T-madura); <sup>a</sup>Genótipo de referência; <sup>b</sup>CA + AA versus CC; <sup>c</sup>AA versus CA + CC; <sup>d</sup>TC + CC versus TT; <sup>e</sup>CC versus TC + TT.

Tabela 4: Avaliação do impacto dos polimorfismos de *GATA3* rs3824662 e rs3781093 sobre o desenvolvimento de leucemia linfoblástica aguda de células T pediátrica, de acordo com a presença de mutações em *NOTCH1*.

<i>GATA3</i> rs3824662	Controles, n, 300 (%)	Casos com M.N. n, 98 (%)	Razão de chance casos com M.N (95% I.C)	p valor	Casos sem M.N. n, 103 (%)	Razão de chance casos sem M.N (95% I.C)	p valor
CC	217 (72)	66 (67)	1,00 <sup>a</sup>		70 (68)	1,00 <sup>a</sup>	
CA	73 (24)	25 (26)	1,12 (0,66 - 1,91)	0,681	28 (27)	1,18 (0,71 - 1,98)	0,508
AA	10 (4)	7 (7)	2,30 (0,84 - 6,28)	0,140	5 (5)	0,21 (0,08 - 0,54)	<b>0,0002</b>
Modelo Dominante <sup>b</sup>			1,26 (0,77 - 2,07)	0,369		1,23 (0,75 - 2,00)	0,449
Modelo Recessivo <sup>c</sup>			2,23 (0,82 - 6,03)	0,145		1,48 (0,49 - 4,43)	0,546
<i>GATA3</i> rs3781093	Controles, n, 300 (%)	Casos com M.N. n, 98 (%)	Razão de chance casos com M.N (95% I.C)	p valor	Casos sem M.N. n, 103 (%)	Razão de chance casos sem M.N (95% I.C)	p valor
TT	201 (67)	59 (60)	1,00 <sup>a</sup>		66 (64)	1,00 <sup>a</sup>	
TC	87 (29)	30 (31)	1,17 (0,70 - 1,94)	0,600	31 (30)	1,08 (0,66 - 1,78)	0,799
CC	12 (4)	9 (9)	2,55 (1,02 - 6,36)	0,059	6 (6)	1,52 (0,54 - 4,21)	0,409
Modelo Dominante <sup>d</sup>			1,34 (0,83 - 2,14)	0,224		1,13 (0,71 - 1,81)	0,629
Modelo Recessivo <sup>e</sup>			2,42 (0,99 - 5,94)	0,065		1,48 (0,54 - 4,06)	0,417

Legenda: M.N., mutação em *NOTCH1*; <sup>a</sup>Genótipo de referência. <sup>b</sup>CA + AA versus CC. <sup>c</sup>AA versus CA + CC. <sup>d</sup>TC + CC versus TT. <sup>e</sup>CC versus TC + TT. Em negrito o resultado estatisticamente significativo.

## CONCLUSÃO

Em nossa série de casos, os polimorfismos no gene *GATA3* rs3824662 (C>A) e rs3781093 (T>C) não estão associados com o risco de desenvolvimento de LLA-T. Estratificando os casos que apresentavam ou não mutação no gene *NOTCH1*, o genótipo homocigoto variante do polimorfismo rs3824662 (AA) foi associado a uma diminuição do risco de desenvolver a doença sem alteração em *NOTCH1*.

### CO-AUTORES:

Paulo Chagas Neto<sup>1</sup>, Filipe Vicente dos Santos Bueno<sup>1</sup>, Ingrid Cezar Sardou<sup>1</sup>, Bruno Gonçalves Aguiar<sup>1</sup>, Carolina Zampier<sup>1</sup>, Eugênia Terra Granado Pina<sup>1</sup>, Marcelo dos Santos Souza<sup>1</sup>, Patrícia Carneiro de Brito<sup>1</sup>, Carolina Iracema de Oliveira<sup>1</sup>, Cláudia Teresa de Oliveira<sup>1</sup>, Eda Manso<sup>1</sup>, Ana Maria Marinho da Silva<sup>1</sup>, Isis Maria Quezado Magalhães<sup>1</sup>, Ana Carolina<sup>1</sup>, José Carlos Cordoba<sup>1</sup>, Juliana Teixeira Costa<sup>1</sup>, Luciana Nunes Silva<sup>1</sup>, Eloisa Cartaxo Eloy Fialho<sup>1</sup>, Alayde Vieira Wanderley<sup>1</sup>, Renato de Paula Guedes Oliveira<sup>1</sup>, Gustavo Ribeiro Neves<sup>1</sup>, Teresa Cristina Cardoso Fonseca<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Programa de Hematologia-Oncologia Pediátrica, INCA, Rio de Janeiro, Brasil; <sup>2</sup>Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brasil; <sup>3</sup>Hospital Araújo Jorge, Goiânia, Brasil; <sup>4</sup>Hospital Amaral Carvalho, Jauá, Brasil; <sup>5</sup>Hospital Aristides Maltz, Salvador, Brasil; <sup>6</sup>Hospital da Criança, Brasília, Brasil; <sup>7</sup>Hospital Martagão Gesteira, Salvador, Brasil; <sup>8</sup>Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, Brasil; <sup>9</sup>Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo, Belém, Brasil; <sup>10</sup>Hospital Santa Marcelina, São Paulo, Brasil; <sup>11</sup>Hospital Sarina Rolin Caracante, Sorocaba, Brasil; <sup>12</sup>Hospital Manoel Novaes, Itabuna, Brasil.

Projeto Gráfico: Área de Edição e Produção de Materiais Técnico-Científicos / INCA