



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes

Orlando Soares Louzada Neto

**Polimorfismos em genes de reparo do DNA e risco para leucemias
agudas infantis e do lactente**

Rio de Janeiro

2018

Orlando Soares Louzada Neto

**Polimorfismos em genes de reparo do DNA e risco para leucemias agudas
infantis e do lactente**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra Ana Maria Rossini Teixeira

Rio de Janeiro

2018

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

L895 Louzada Neto, Orlando Soares.
Polimorfismos em genes de reparo do DNA e risco para leucemias agudas infantis e do lactente / Orlando Soares Louzada Neto. – 2018.
134 f.

Orientadora: Ana Maria Rossini Teixeira

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. Pós-graduação em Biociências.

1. Leucemia em criança – Teses. 2. Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras. 3. Leucemia Mieloide Aguda. 4. Leucemia linfoblástica. 5. Polimorfismo (Genética) – Teses. I. Teixeira, Ana Maria Rossini. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. III. Título.

CDU 616.155.1

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Orlando Soares Louzada Neto

**Polimorfismos em genes de reparo do DNA e risco para leucemias agudas
infantis e do lactente**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 12 de julho de 2018.

Orientadora: Prof.^a Dra Ana Maria Rossini Teixeira
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

Coorientador: Prof. Dr. Rodolpho Mattos Albano
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

Banca Examinadora: _____
Prof.^a Dra Cíntia Barros Santos-Rebouças
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

Dra Maria do Socorro Pombo-de-Oliveira
Instituto Nacional de Câncer

Prof.^a Dra Tatiana de Almeida Simão
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

Rio de Janeiro

2018

DEDICATÓRIA

À Lívia.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a Dr^a Ana Rossini pela orientação deste trabalho, pela confiança em mim depositada e por todos os conselhos (e puxões de orelha) ao longo destes quatro anos de convivência;

À Dra Maria do Socorro Pombo-de-Oliveira pela colaboração científica nestes anos, fornecendo as amostras e dados que compõe este trabalho, e por aceitar integrar a banca examinadora do mesmo;

Ao Prof. Dr. Rodolpho Albano por ter assumido minha orientação no início do mestrado, integrando também a banca suplente deste trabalho;

À Prof^a Dr^a Cíntia Barros Santos Rebouças pela atenção e auxílio na realização das análises *in silico* aqui presentes, pela revisão desta dissertação e composição da banca examinadora;

À Prof.^a Dr^a Tatiana de Almeida Simão por todo auxílio ao longo do desenvolvimento deste trabalho e por integrar a banca examinadora deste;

À Prof.^a Dr^a Nathalia de Oliveira Meireles da Costa pela disponibilidade em compor a banca suplente;

À Dra Gisele Moledo e ao Dr. Bruno Aguiar pelo auxílio (e paciência) no preparo das amostras de DNA aqui incluídas

Ao aluno de iniciação científica Pedro Henrique Cardoso pelo auxílio na realização experimental deste trabalho

Aos demais integrantes (fixos, agregados e eventuais) do Laboratório de Toxicologia e Biologia Molecular do Departamento de Bioquímica. Em especial, Dr^a Lilian Brewer, Patrícia Moura, Jennifer Vieira e Francis Monique pelo convívio, pelas discussões diárias sobre ciência (ou não) e por comporem a família da minha segunda casa: o laboratório;

Aos integrantes do Programa de Hematologia e Oncologia Pediátricas do Instituto Nacional de Câncer pela realização das técnicas de diagnóstico, imunofenotipagem e verificação do estado do *KMT2A*;

À coordenação e aos funcionários do Programa de Pós-Graduação em Biociências;

À CAPES e ao CNPq pelo fomento desta pesquisa. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 00

Às crianças incluídas neste trabalho e seus familiares. Muito obrigado;

Aos meus familiares. Em especial, meus pais Waldomiro e Maria Aparecida. Palavra nenhuma seria capaz de se aproximar da gratidão que tenho por vocês; à minha afilhada Lívia, que me motiva a ser um ser humano melhor desde agosto de 2016, meu primeiro mês de mestrado, quando era ainda do tamanho de um limão na barriga da Hakácia;

Aos meus amigos, em especial: Bianca Abdala, que é a melhor companhia para um congresso ou para apresentar um seminário, por me fazer melhorar a cada dia ao tentar ultrapassá-la em toda e qualquer premiação; Thayane Vieira (mesmo roubando meu café eventualmente e almoçando com terceiros) e Isadora Andrade, pela amizade e convívio desde antes do início desta Pós-Graduação; Júlia Nascimento, que embora não faça parte do convívio físico diário, se faz presente em todos os momentos do dia contribuindo para minha integridade psicológica e emocional; Tiago Lima, pelo convívio e por me motivar a seguir em frente ao me lembrar diariamente de que esta etapa está acabando. Agradeço também aos demais amigos por entenderem (ou não) minhas ausências em comemorações, encontros e festas de aniversário ao longo destes dois anos: Ana Carolina Madeira, Michelle Mesquita, Rafaela Caruso, Vinicius Souza e Vic Terk;

[...] Jim Brooks cursava uma faculdade de direito e queimava a cuca para conseguir boas notas, porque quem conseguia boas notas, conseguia o diploma, e o diploma abria as portas para que pessoas tivessem mais oportunidades de ser alguém na vida. Não que fosse garantia de sucesso, mas quem tinha diploma pelo menos podia tentar.

Stephen King

RESUMO

LOUZADA NETO, Orlando Soares. **Polimorfismos em genes de reparo do DNA e risco para leucemias agudas infantis e do lactente**. 2018. 134f. Dissertação (Mestrado em Biociências) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

Leucemias agudas infantis (LA-i; até 24 meses de idade) e do lactente (LA-l; até 12 meses de idade) são caracterizadas por alta frequência de rearranjos envolvendo o gene *Lysine specific Methyltransferase 2A* (*KMT2A*, anteriormente denominado *MLL*), importante regulador epigenético tanto no desenvolvimento fetal quanto na hematopoiese definitiva. Os rearranjos no *KMT2A* (*KMT2A-r*) ocorrem em leucemia linfoblástica aguda (LLA) e leucemia mieloide aguda (LMA). Os danos ao DNA fetal causados pela exposição materna a xenobióticos durante a gravidez são reconhecidos pelos sistemas de reparo por excisão de bases (BER), por excisão de nucleotídeos (NER) e por junção de extremidades não homólogas (NHEJ). Este último, passível de erro, está envolvido na geração de rearranjos cromossômicos, incluindo *KMT2A-r*. Para testar a hipótese de que variantes gênicas dos sistemas de reparo de DNA modificam o risco para LA-i e LA-l, foi avaliada a associação de rs25487 (*XRCC1*), rs11615 (*ERCC1*), rs3212986 (*ERCC1*), rs5751129 (*XRCC6*), rs6869366 (*XRCC4*) e rs28360071 (*XRCC4*) com *KMT2A-r* e o risco de leucemia nestas duas condições. Utilizando amostras de crianças até 24 meses de idade e dados do BCSGIAL (2000-2013), os genótipos de 277 casos (LLA = 164; LMA = 113) e 300 controles foram determinados por PCR ou PCR-RFLP. A expressão gênica do *XRCC4* na medula óssea foi avaliada por qPCR. O Equilíbrio de Hardy-Weinberg foi verificado pelo *software* GenPop Web 4.5.1, os cálculos de *Odds ratio* (OR) foram realizados no SPSS Statistics 22.0 e as análises dos resultados de expressão gênica no GraphPad Prism 5. O rs3212986 demonstrou proteção para LA-i (modelo recessivo: $p = 0,013$; ORa = 0,15; IC: 0,03-0,67; modelo CCxAA: $p < 0,010$; ORa = 0,13; IC: 0,03-0,58), enquanto rs25487 demonstrou risco global para LMA (modelo recessivo, $p < 0,001$; ORa 6,30; IC: 3,25- 12,2). O polimorfismo rs28360071 demonstrou risco para LLA-i e LLA-l em crianças que possuem *KMT2A-r* (modelo IIxID, $p = 0,014$; ORa 2,23; IC: 1,17-4,25; $p = 0,031$, ORa = 2,27; IC: 1,07-4,82, respectivamente). Nenhuma associação estatisticamente significativa foi encontrada para as demais variantes. Observou-se maior expressão de *XRCC4* na medula óssea de pacientes com LLA, embora esta variação não ocorra em função dos diferentes genótipos de rs28360071. O *software* Human Splicing Finder 3.1 previu a ativação de um sítio doador de *splicing* no intron 3 associado ao alelo de deleção, possivelmente modificando a proteína codificada e sua função. Estes dados sugerem uma possível relação entre os polimorfismos rs25487 e rs3212986 e leucemias agudas, enquanto o polimorfismo rs28360071 está associado à LLA com *KMT2A-r*.

Palavras-chave: Leucemia aguda infantil. Leucemia aguda do lactente. *KMT2A*. Reparo de DNA. Polimorfismo.

ABSTRACT

LOUZADA NETO, Orlando Soares. **DNA repair genetic polymorphisms and risk for infant and childhood acute leukemia.** 2018. 134f. Dissertação (Mestrado em Biociências) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

Early age acute leukemia (e-AL; up to 24 months old) and infant acute leukemia (i-AL; up to 12 months old) have a high frequency of chromosomal rearrangements involving *Lysine specific methyltransferase 2A* gene (*KMT2A*, previously termed as *MLL*), which has an important role on epigenetics both in fetal development and definitive hematopoiesis. *KMT2A* rearrangements (*KMT2A-r*) occur both in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloid leukemia (AML). Single strand breaks and double strand breaks caused by parental exposition to xenobiotics compounds during pregnancy are repaired by base excision repair (BER), nucleotide excision repair (NER) and non-homologous end-joining (NHEJ) systems. NHEJ is an error-prone repair system enrolled in chromosomal translocations, including *KMT2A-r*. To test the hypothesis that genetic variants on DNA repair systems modify the risk for e-AL and i-AL, we investigated rs25487 (*XRCC1*), rs11615 (*ERCC1*), rs3212986 (*ERCC1*), rs5751129 (*XRCC6*), rs6869366 (*XRCC4*) and rs28360071 (*XRCC4*) in association with *KMT2A-r* and leukemia risk to these two conditions. Using data from BCSGIAL (2000-2013), 277 cases (ALL = 164; AML = 113) and 300 controls up to 24 months old were genotyped by PCR or PCR-RFLP. Bone marrow *XRCC4* expression was evaluated by qPCR. Hardy-Weinberg equilibrium was calculated using GenPop Web 4.5.1, Odds ratio (OR) were calculated using SPSS Statistics 22.0, and gene expression was analyzed on GraphPad Prism 5. We have found that rs3212986 (recessive model: $p = 0.013$; aOR = 0.15; CI: 0.03-0.67; CCxAA model: $p < 0.010$; ORa = 0.13; CI: 0.03-0.58) has a protective effect for e-AL; and rs25487 demonstrated a global increased risk for AML (recessive model: $p < 0,001$; aOR 6.30; CI: 3.25-12.2). The rs28360071 variant increases the risk to e-ALL and i-ALL in children harboring *KMT2A-r* (II x ID model: $p = 0.014$; aOR 2.23; CI: 1.17-4.25; $p = 0.031$ aOR = 2.27; CI: 1.07-4.82, respectively). The remaining variants did not showed any statistical significance with the risk. ALL patients showed a higher bone marrow expression level of *XRCC4* mRNA, but there was no differences regarding rs28360071 genotypes. Human Splicing Finder 3.1 software predicted that the deletion allele is potentially associated with the activation of a donor cryptic splice site in intron 3, which could contribute to protein structure and function modifications. These data point to a relationship between rs25487 and rs3212986 polymorphisms and acute leukemia, and an association of rs28360071 and ALL with *KMT2A-r*.

Keywords: Early age acute leukemia. Infant acute leukemia. *KMT2A*. DNA repair and polymorphisms.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Sequências de oligonucleotídeos utilizados nas ampliações por PCR, tamanho dos produtos gerados e referências para estas reações.....	48
Tabela 2 -	Endonucleases utilizadas para a diferenciação dos genótipos de cada polimorfismo e seu respectivo padrão de fragmentos de restrição.....	49
Tabela 3 -	Frequência de casos de LA infantil, LA do lactente e controles, segundo o subtipo leucêmico, sexo, cor de pele e estado do <i>KMT2A</i>	53
Tabela 4 -	Frequências alélicas/genotípicas e equilíbrio de Hardy-Weinberg.....	55
Tabela 5 -	Frequências genotípicas de rs25487 (<i>XRCC1</i>) em leucemia aguda infantil e subdividida por tipo de leucemia e estado do <i>KMT2A</i>	58
Tabela 6 -	Frequências alélicas de rs25487 (<i>XRCC1</i>) em controles e casos de leucemia aguda infantil, de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em cada subtipo leucêmico.....	59
Tabela 7 -	Frequências genotípicas de rs11615 (<i>ERCC1</i>) em leucemia aguda infantil e subdividida por tipo de leucemia e estado do <i>KMT2A</i>	60
Tabela 8 -	Frequências alélicas de rs11615 (<i>ERCC1</i>) em controles e casos de leucemia aguda infantil, de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em cada subtipo leucêmico.....	61
Tabela 9 -	Frequências genotípicas de rs3212986 (<i>ERCC1</i>) em leucemia aguda infantil e subdividida por tipo de leucemia e estado do <i>KMT2A</i>	62
Tabela 10 -	Frequências alélicas de rs3212986 (<i>ERCC1</i>) em controles e casos de leucemia aguda infantil, de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em cada subtipo leucêmico.....	63
Tabela 11 -	Frequências genotípicas de rs5751129 (<i>XRCC6</i>) em leucemia aguda infantil e subdividida por tipo de leucemia e estado do <i>KMT2A</i>	64
Tabela 12 -	Frequências alélicas de rs5751129 (<i>XRCC6</i>) em controles e casos de leucemia aguda infantil, de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em	

	cada subtipo leucêmico.....	65
Tabela 13 -	Frequências genóticas de rs6869366 (<i>XRCC4</i>) em leucemia aguda infantil e subdividida por tipo de leucemia e estado do <i>KMT2A</i>	66
Tabela 14 -	Frequências alélicas de rs6869366 (<i>XRCC4</i>) em controles e casos de leucemia aguda infantil, de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em cada subtipo leucêmico.....	67
Tabela 15 -	Frequências genóticas de rs28360071 (<i>XRCC4</i>) em leucemia aguda infantil e subdividida por tipo de leucemia e estado do <i>KMT2A</i>	68
Tabela 16 -	Frequências alélicas de rs28360071 (<i>XRCC4</i>) em controles e casos de leucemia aguda infantil, de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em cada subtipo leucêmico.....	69
Tabela 17 -	Tabela de frequências genóticas de rs25487 (<i>XRCC1</i>) em leucemia aguda do lactente e subdividida por tipo de leucemia e estado do <i>KMT2A</i>	71
Tabela 18 -	Frequências alélicas de rs25487 (<i>XRCC1</i>) em controles e casos de leucemia aguda do lactente, de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em cada subtipo leucêmico.....	72
Tabela 19 -	Frequências genóticas de rs11615 (<i>ERCC1</i>) em leucemia aguda do lactente e subdividida por tipo de leucemia e estado do <i>KMT2A</i>	73
Tabela 20 -	Frequências alélicas de rs11615 (<i>ERCC1</i>) em controles e casos de leucemia aguda do lactente, de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em cada subtipo leucêmico.....	74
Tabela 21 -	Frequências genóticas de rs3212986 (<i>ERCC1</i>) em leucemia aguda do lactente e subdividida por tipo de leucemia e estado do <i>KMT2A</i>	75
Tabela 22 -	Frequências alélicas de rs3212986 (<i>ERCC1</i>) em controles e casos de leucemia aguda do lactente, de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em cada subtipo leucêmico.....	76
Tabela 23 -	Frequências genóticas de rs5751129 (<i>XRCC6</i>) em leucemia aguda do lactente e subdividida por tipo de leucemia e estado do <i>KMT2A</i>	77
Tabela 24 -	Frequências Alélicas de rs5751129 (<i>XRCC6</i>) em controles e casos	

	de leucemia aguda do lactente, de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em cada subtipo leucêmico.....	78
Tabela 25 -	Frequências genótípicas de rs6869366 (<i>XRCC4</i>) em leucemia aguda do lactente e subdividida por tipo de leucemia e estado do <i>KMT2A</i>	79
Tabela 26 -	Frequências Alélicas de rs6869366 (<i>XRCC4</i>) em controles e casos de leucemia aguda do lactente, de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em cada subtipo leucêmico.....	80
Tabela 27 -	Frequências genótípicas de rs28360071 (<i>XRCC4</i>) em leucemia aguda do lactente e subdividida por tipo de leucemia e estado do <i>KMT2A</i>	81
Tabela 28 -	Frequências Alélicas de rs28360071 (<i>XRCC4</i>) em controles e casos de leucemia aguda do lactente, de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em cada subtipo leucêmico.....	82
Tabela 29 -	Frequências genótípicas de rs25487 (<i>XRCC1</i>) dentre casos de leucemia aguda infantil de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em cada subtipo de leucemia.....	84
Tabela 30 -	Frequências alélicas de rs25487 (<i>XRCC1</i>) dentre casos de leucemia aguda infantil, de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em cada subtipo leucêmico.....	84
Tabela 31 -	Frequências genótípicas de rs11615 e rs3212986 dentre casos de leucemia aguda infantil de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em cada subtipo de leucemia.....	85
Tabela 32 -	Frequências alélicas dos polimorfismos do NER, rs11615 (<i>ERCC1</i>) e rs3212986 (<i>ERCC1</i>), dentre casos de leucemia aguda infantil, de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em cada subtipo leucêmico.....	86
Tabela 33 -	Frequências genótípicas de rs5751129, rs6869366 e rs28360071 dentre casos de leucemia aguda infantil de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em cada subtipo de leucemia.....	87
Tabela 34 -	Frequências alélicas dos polimorfismos do NHEJ, rs5751129 (<i>XRCC6</i>), rs6869366 (<i>XRCC4</i>) e rs28360071 (<i>XRCC4</i>) dentre casos de leucemia aguda infantil, de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em cada subtipo leucêmico.....	88

Tabela 35 -	Frequências genótípicas de rs25487 (<i>XRCC1</i>) dentre casos de leucemia aguda do lactente de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em cada subtipo de leucemia.....	89
Tabela 36 -	Frequências alélicas de rs25487 (<i>XRCC1</i>) dentre casos de leucemia aguda infantil, de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em cada subtipo Leucêmico.....	89
Tabela 37 -	Frequências genótípicas de rs11615 (<i>ERCC1</i>) e rs3212986 (<i>ERCC1</i>) dentre casos de leucemia aguda do lactente de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em cada subtipo de leucemia.....	90
Tabela 38 -	Frequências alélicas dos polimorfismos do NER, rs11615 (<i>ERCC1</i>) e rs3212986 (<i>ERCC1</i>), dentre casos de leucemia aguda infantil, de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em cada subtipo leucêmico.....	91
Tabela 39 -	Frequências genótípicas de rs5751129 (<i>XRCC6</i>), rs6869366 (<i>XRCC4</i>) e rs28360071 (<i>XRCC4</i>), dentre casos de leucemia aguda do lactente de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em cada subtipo de leucemia.....	92
Tabela 40 -	Frequências alélicas dos polimorfismos do NHEJ, rs5751129 (<i>XRCC6</i>), rs6869366 (<i>XRCC4</i>) e rs28360071 (<i>XRCC4</i>) dentre casos de leucemia aguda infantil, de acordo com o estado do <i>KMT2A</i> em cada subtipo leucêmico.....	93

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Principais características de uma neoplasia maligna que influenciam a progressão da doença.....	21
Figura 2 -	Taxas medianas específicas por idade da incidência de leucemia por milhão de indivíduos segundo o Registro de Câncer de Base Populacional no Brasil.....	22
Figura 3 -	Número de casos de leucemia aguda pediátrica, de acordo ao estado do <i>KMT2A (MLL)</i>	26
Figura 4 -	Porcentagens dos parceiros de fusão do <i>KMT2A (MLL)</i> em leucemia aguda do lactente (≤ 12 meses de idade) e leucemia aguda pediátrica (dos 13 meses aos 19 anos de idade).....	27
Figura 5 -	Reparo por excisão de bases, via longa (<i>long patch</i> ; LP) e via curta (<i>short patch</i> ; SP).....	32
Figura 6 -	Mapa de interação da proteína XRCC1 gerado pelo <i>software</i> String 10.5.....	34
Figura 7 -	Reparo por Excisão de Nucleotídeos, de genoma global (GG-NER) e relacionado à transcrição (TR-NER).....	36
Figura 8 -	Junção de extremidades não homólogas, canônica (C-NHEJ) e alternativa (A-NHEJ).....	39
Figura 9 -	Expressão relativa do mRNA de <i>XRCC4</i> na medula óssea de pacientes infantis diagnosticados com LLA e LMA.....	94
Figura 10 -	Expressão relativa do mRNA de <i>XRCC4</i> na medula óssea de pacientes de LA infantil segundo os genótipos de rs28360071.....	95
Figura 11 -	Expressão relativa do mRNA de <i>XRCC4</i> na medula óssea de pacientes de LA infantil segundo o estado do <i>KMT2A</i>	95
Figura 12 -	Expressão relativa do mRNA de <i>XRCC4</i> na medula óssea de pacientes de LLA infantil segundo os genótipos de rs28360071 e o estado do <i>KMT2A</i>	96
Figura 13 -	Expressão relativa do mRNA de <i>XRCC4</i> na medula óssea de pacientes de LMA infantil segundo os genótipos de rs28360071 e o estado do <i>KMT2A</i>	97

Figura 14 - Tabela de resultados da análise *in silico* pelo software Human Splicing Finder 3.1 para o alelo de deleção no terceiro intron do XRCC4 da variante rs28360071..... 99

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A-NHEJ	Junção de extremidades não homólogas alternativa (do inglês, <i>alternative non-homologous end-joining</i>)
ATP	Adenosina trifosfato
BCR	Região no <i>KMT2A</i> frequentemente alvo de duplas quebras (do inglês, <i>breakpoint cluster region</i>)
BCSGIAL	Grupo Colaborativo Brasileiro para Estudo da Leucemia Aguda do Lactente (do inglês, <i>brazilian collaborative study group of infant acute leukemia</i>)
BER	Reparo por excisão de bases (do inglês, <i>base excision repair</i>)
cDNA	Ácido desoxirribonucleico complementar (do inglês, <i>complementary deoxyribonucleic acid</i>)
C-NHEJ	Junção de extremidades não homólogas canônica (do inglês, <i>canonical non-homologous end-joining</i>)
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês, <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DSB	Quebra dupla (do inglês, <i>double strand break</i>)
<i>ERCC1</i>	Gene <i>Excision repair cross complementing 1</i>
ERCC1	Proteína <i>Excision repair cross complementing 1</i>
ESE	Sítio <i>enhancer</i> de <i>splicing</i> exônico (do inglês, <i>exonic splicing enhancer</i>)
ESS	Sítio silenciador exônico de <i>splicing</i> (do inglês, <i>exonic splicing silencer</i>)
GAPDH	Gene <i>Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase</i>
GG-NER	Reparo por excisão de nucleotídeos de genoma global (do inglês, <i>global genome nucleotide excision repair</i>)
HR	Recombinação homóloga (do inglês, <i>homologous recombination</i>)
HSF	<i>Software</i> Human Splicing Finder
IC	Intervalo de confiança
i-TOPO II	Inibidor de topoisomerase II
KMT2A	Enzima <i>lysine specific methyltransferase 2^a</i>
<i>KMT2A</i>	Gene <i>lysine specific methyltransferase 2A</i> , anteriormente denominado <i>MLL (Mixed-lineage leukemia)</i>

<i>KMT2A</i> -r	Rearranjos cromossômicos envolvendo o gene <i>KMT2A</i>
LA	Leucemia aguda
LA-i	Leucemia aguda infantil (0-24 meses de idade)
LA-l	Leucemia aguda do lactente (0-12 meses de idade)
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LMA	Leucemia mieloide aguda
MAF	Frequência alélica menor (do inglês <i>minor allele frequency</i>)
<i>Mll1</i>	<i>Mixed-lineage leukemia 1</i> , análogo murino do gene <i>KMT2A</i>
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro (do inglês, <i>messenger ribonucleic acid</i>)
NER	Reparo por excisão de nucleotídeos (do inglês, <i>nucleotide excision repair</i>)
NHEJ	Junção de extremidades não homólogas (do inglês, <i>non-homologous end-joining</i>)
OR	Razão de chance (do inglês, <i>Odds ratio</i>)
ORa	Razão de chance ajustada por gênero e cor de pele
pb	Pares de base
PCR	Reação em cadeia da polimerase (do inglês, <i>polymerase chain reaction</i>)
PHOP	Programa de Hematologia e Oncologia Pediátricas
RFLP	Polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição (do inglês, <i>restriction fragment length polymorphism</i>)
ROS	Espécies reativas de oxigênio (do inglês, <i>reactive oxygen species</i>)
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único (do inglês, <i>single nucleotide polymorphism</i>)
SSB	Quebra de fita simples (do inglês, <i>single strand break</i>)
SSBR	Reparo de quebra simples (do inglês, <i>single strand break repair</i>)
TC-NER	Reparo por excisão de nucleotídeo relacionado à transcrição (do inglês, <i>transcription-coupled nucleotide excision repair</i>)
UV	Radiação ultravioleta
<i>XRCC1</i>	Gene <i>X-ray cross complementing 1</i>
XRCC1	Proteína <i>X-ray cross complementing 1</i>
<i>XRCC4</i>	Gene <i>X-Ray Cross Complementing Group 4</i>

XRCC4	Proteína X-Ray Cross Complementing Group 4
XRCC6	Gene <i>X-ray cross complementing 6</i>

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	20
1 OBJETIVOS	44
1.1 Objetivo geral	44
1.2 Objetivos específicos.....	44
2 METODOLOGIA	45
2.1 Questões éticas e população analisada.....	45
2.2 Diagnóstico, identificação do subtipo leucêmico e verificação do estado do <i>KMT2A</i>	46
2.3 Extração de ácidos nucleicos e síntese de cDNA	47
2.4 Análise dos polimorfismos.....	47
2.5 Expressão gênica.....	49
2.6 Análise <i>in silico</i>	50
2.7 Análises estatísticas	50
3 RESULTADOS.....	52
3.1 Características da população.....	52
3.2 Equilíbrio de Hardy-Weinberg e frequências encontradas.....	53
3.3 Risco para LA infantil.....	56
3.4 Risco para LA do lactente	70
3.5 Risco dentre casos de acordo com o estado do <i>KMT2A</i>	83
3.6 Expressão de <i>XRCC4</i>	94
3.7 Análise <i>in silico</i>	97
4 DISCUSSÃO	100
CONCLUSÕES	107
REFERÊNCIAS.....	109
ANEXO A - Carta de Aprovação do Comitê de Ética.....	123

ANEXO B - Grupo Colaborativo Brasileiro para Estudo das Leucemias Agudas do Lactente.....	124
ANEXO C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 1	125
ANEXO D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 2	130

INTRODUÇÃO

Câncer pediátrico

Câncer, ou neoplasia maligna, é uma denominação usada para mais de 100 doenças. Essas doenças são caracterizadas pela taxa de divisão celular desregulada e elevada, além da possibilidade de invasão de outras estruturas orgânicas. A massa pouco delimitada resultante desta proliferação constitui-se de células anaplásicas, pouco diferenciadas, de rápido crescimento e divisão, capazes de infiltrar tecidos adjacentes e, frequentemente, de gerar metástase (INCA, 2012).

Durante seu desenvolvimento, a doença pode adquirir particularidades que favorecem sua progressão, como proposto por Hanahan e Weinberg em 2000 e revisado em 2011. Estes autores descrevem dez características dos tumores, ajudando a compreender a biologia do câncer. São elas: ativação contínua de vias de sinalização proliferativa, evasão de mecanismos supressores de crescimento celular, escape da eliminação pelo sistema imune, capacidade replicativa ilimitada, inflamação, invasão tecidual e metástase, indução de angiogênese, instabilidade genômica e mutações, resistência à morte celular e metabolismo energético desregulado (Figura 1).

A transformação de uma célula normal em uma célula maligna pode correr mediante a interação de fatores genéticos inerentes ao indivíduo e a exposição a agentes carcinógenos químicos, físicos e biológicos. São fatores de risco para o câncer o sedentarismo e a obesidade, uma dieta inadequada e o envelhecimento (WHO, 2018).

O câncer pode ocorrer independentemente do sexo, da etnia e da idade do indivíduo. Entretanto, essa doença pode apresentar particularidades biológicas e epidemiológicas em cada um destes grupos, como é o caso do câncer da criança e do adolescente, comparado ao câncer do adulto. Neoplasias malignas pediátricas (até 19 anos de idade) possuem características morfológicas, clínicas e localizações primárias particulares aos tumores dos adultos. Nestes últimos, o câncer afeta, principalmente, células epiteliais de revestimento de diversos órgãos, como ocorre

no câncer de mama, pulmão, esôfago etc., enquanto o câncer infantil afeta, majoritariamente, células sanguíneas, tecidos de sustentação e o sistema nervoso central. Devido a estas particularidades, o câncer infantil deve ser estudado à parte (INCA, 2008).

Figura 1 - Principais características de uma neoplasia maligna que influenciam a progressão da doença

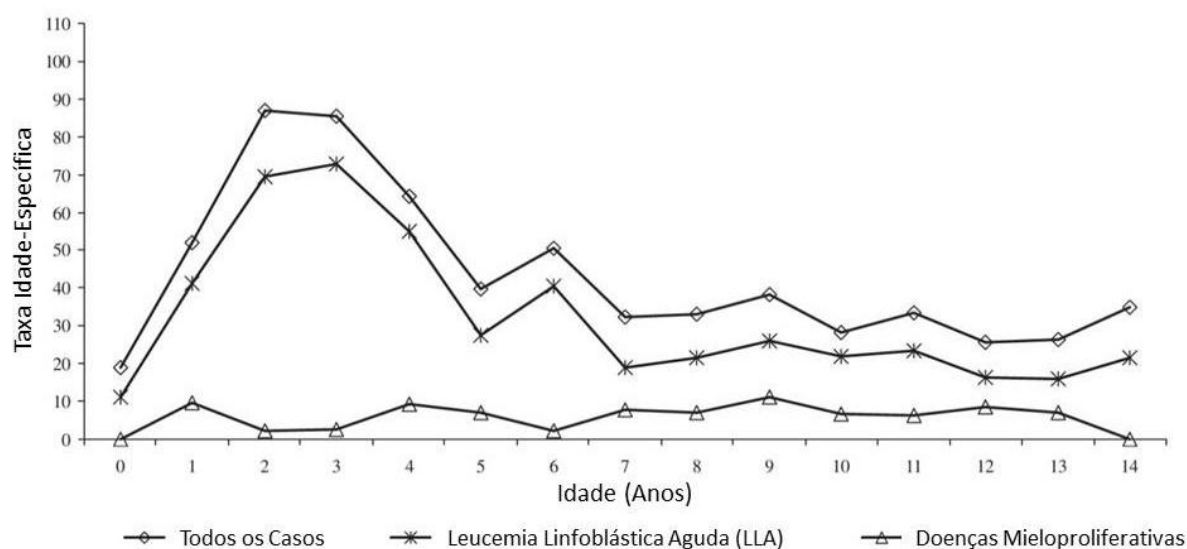


Fonte: Adaptado de Hanahan & Weinberg (2011).

Segundo a estimativa realizada pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) em 2012, o câncer foi a segunda principal causa de morte em todo o mundo, somando 14,1 milhões de casos e 8,2 milhões de óbitos. Estima-se que 70% destas mortes ocorram em países em desenvolvimento (FERLAY *et al.*, 2015). Nestes países, o câncer é a principal causa de morte por doença entre crianças e adolescentes. No Brasil, a mortalidade por câncer pediátrico é a segunda principal causa de morte nessa faixa etária, correspondendo a 7% de todos os óbitos, sendo ultrapassada apenas pela morte por fatores externos (violência, acidentes, etc.) (INCA, 2008).

Dentre crianças e adolescentes, o tipo mais frequente de câncer no mundo é a leucemia, representando de 25 a 35% de todos os tumores infantis. Registros de base populacional, como demonstrado na Figura 2, mostram que o início da infância compreende as maiores taxas medianas específicas por idade da incidência de leucemia (INCA, 2010; REIS *et al.*, 2011). No primeiro ano de vida, as leucemias representam a segunda neoplasia mais frequente e a principal causa de morte por doença neoplásica (ROSS *et al.*, 1994).

Figura 2 - Taxas medianas específicas por idade da incidência de leucemia por milhão de indivíduos segundo o Registro de Câncer de Base Populacional no Brasil



Fonte: Adaptado de Reis *et al.* (2011).

Leucemias

Leucemia é um termo que se refere a um agrupamento de doenças causadas pelo acúmulo de células cancerígenas na medula óssea e na corrente sanguínea. Trata-se de um grupo heterogêneo e diversificado de doenças malignas caracterizadas por alterações na proliferação, diferenciação e maturação de células hematopoiéticas, influenciando diretamente na correta produção de elementos do sangue na medula (KĘSY; JANUSZKIEWICZ-LEWANDOWSKA, 2015).

Devido à diminuição de células sanguíneas saudáveis, o paciente pode apresentar anemias, decorrentes da imaturação dos glóbulos vermelhos, deficiências coagulativas, devido à trombocitopenia em função do decréscimo de megacariócitos, e imunodeficiências, visto que a correta arquitetura do sistema imune se encontra desfeita (HOFFBRAND, 2013).

Em virtude da diversidade biológica das leucemias, é necessário que haja sistemas de classificação tanto para padronizar o diagnóstico quanto para a intervenção clínica. Deste modo, as leucemias podem ser classificadas de acordo com o tipo celular afetado e a velocidade de progressão. Quanto ao tipo celular, podem ser classificadas como leucemia mieloide ou como leucemia linfoblástica, de acordo com a linhagem sanguínea afetada. Quanto ao avanço da doença, é dita crônica aquela de progressão mais lenta, sendo considerada uma forma mais branda da doença. Opostamente, leucemia aguda (LA) é aquela em que há rápida progressão, com um maior número de células indiferenciadas, incapazes de exercerem seu papel no organismo. Por este motivo, leucemias agudas tendem a causar danos em maior escala ao indivíduo, podendo rapidamente levar à morte na ausência de tratamento adequado. Independentemente do tipo celular ou da velocidade de progressão, a leucemia é decorrente de alterações no processo hematopoiético normal (ARBER *et al.*, 2016).

A hematopoese é um processo biológico rigorosamente regulado no qual células tronco hematopoiéticas se diferenciam para originar as células progenitoras da linhagem linfóide e da linhagem mieloide. Por sua vez, estas últimas irão dar origem aos diversos tipos celulares presentes no sangue (eritrócitos, granulócitos, megacariócitos/plaquetas, monócitos e linfócitos) e nos tecidos periféricos (mastócitos, linfócitos, macrófagos e células dendríticas) (ORKIN, 1996; AKASHI *et al.*, 2000).

No início da formação fetal, a hematopoese primitiva toma espaço no saco vitelínico e na região aorta-gônada-mesonéfron, onde os precursores hematopoiéticos são produzidos e expandidos antes de colonizarem o fígado, local onde ocorrerá a hematopoese propriamente dita durante todo o período gestacional. Somente em estágios do desenvolvimento próximos ao nascimento este processo fica a cargo da medula óssea, onde permanece ocorrendo por toda a vida do indivíduo, sendo denominada hematopoese definitiva (DZIERZAK; MEDVINSKY; BRUIJN, 1998; HOFFBRAND, 2013).

A hematopoese é regulada por programas intrínsecos de expressão gênica que desencadeiam a diferenciação das células precursoras linfoides e mieloides nas respectivas linhagens. A leucemogênese é o processo pelo qual as células hematopoiéticas adquirem alterações estruturais e funcionais em genes-chave desta regulação, levando à expansão clonal de células defeituosas (ENVER; GREAVES, 1998). Um dos genes envolvidos na regulação da hematopoese, intrauterina e definitiva, é o gene *Lysine-specific Methyltransferase 2A* (*KMT2A*, anteriormente denominado *Mixed-lineage leukemia, MLL*; OMIM: +159555) (ERNST *et al.*, 2004).

O gene *KMT2A* em leucemias agudas infantis e do lactente

Mecanismos epigenéticos são responsáveis por conferirem as singularidades dos diferentes tipos celulares de um organismo, mesmo que todas as células apresentem o mesmo material genético. Isso ocorre em consequência da modificação de histonas e da criação de padrões de metilação no DNA, gerando domínios ativos ou inativos no genoma, o que permite a expressão ou não de diversos genes. Este processo, minuciosamente orquestrado, acarreta na identidade dos tipos celulares presentes no organismo (ALLIS; JENUWEIN, 2016).

Um dos integrantes do complexo mecanismo epigenético em células hematopoiéticas é a proteína *KMT2A*; um dos seis membros da família *mixed-lineage leukemia* de metiltransferases de histona (NAKAMURA *et al.*, 2002; DOU *et al.*, 2005).

A *KMT2A* é composta por 3968 aminoácidos e é codificada pelo gene homônimo, composto por 36 exons distribuídos em cerca de 100 kb no cromossomo 11 (11q23). Esta proteína é integrante do grupo Trithorax, uma família proteica evolutivamente conservada em eucariotos que atua no remodelamento da cromatina (SCHUETTENGRUBER *et al.*, 2011).

O gene *KMT2A* é altamente expresso em tecidos embrionários, principalmente em células hematopoiéticas, onde é necessário para a hematopoese definitiva (ERNST *et al.*, 2004). Isso se deve à mono, di ou trimetilação da lisina 4 da histona 3 (H3K4) nos chamados domínios SET, após a formação de um complexo nuclear formado pela *KMT2A* e por outras proteínas de atividades variadas

(NAKAMURA *et al.*, 2002; GUENTHER *et al.*, 2005). O afrouxamento da cromatina permite o acesso a sítios iniciadores da transcrição (TSS) e regiões promotoras dos genes alvos, possibilitando sua transcrição (LAUBERTH *et al.*, 2014).

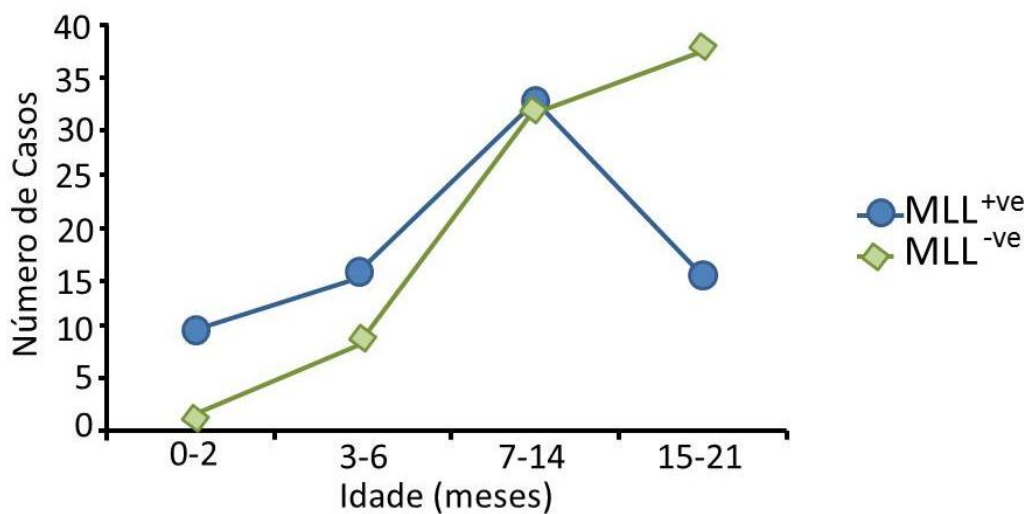
Em seus experimentos, Yu e colaboradores (1998) demonstraram em modelo animal que a deficiência no homólogo murino *Mll1* (-/-) era responsável por levar o embrião à morte ainda em estágios precoces da gestação, sendo, então, incompatível com a vida. Já animais *Mll1*^{+/-} sobreviveram até a vida adulta, porém, demonstraram retardo no crescimento, más formações no esqueleto, além de anomalias hematopoiéticas, devido à perda de expressão de genes da família *HOX*.

Genes *HOX* são fatores de transcrição envolvidos no desenvolvimento de muitos tecidos, especialmente no hematopoiético (ABRAMOVICH; HUMPHRIES, 2005). Wang e colaboradores (2009) demonstraram que embriões *Mll1*^{-/-} apresentavam redução nos níveis de metilação H3K4 e também diminuição na expressão de genes *HOX*. Assim, a *KMT2A* é uma importante reguladora transcricional destes genes, que estão diretamente relacionados ao desenvolvimento embrionário e diferenciação das linhagens mieloide e linfóide.

Rearranjos cromossômicos envolvendo o *KMT2A* (*KMT2A-r*) e mais de 90 genes parceiros são descritos em leucemias agudas, incluindo leucemias pediátricas e do lactente (MEYER *et al.*, 2017). Estas alterações ocorrem entre os exons 5 e 11 do *KMT2A*, na porção telomérica de uma região de 8,3 kb, denominada *breakpoint cluster region* (BCR), frequentemente alvo de quebras duplas no DNA (STRISSEL *et al.*, 2000; KRIVTSOV; ARMSTRONG, 2007).

Em cerca de 80% dos casos de LA em lactentes, o *KMT2A* encontra-se rearranjado, conferindo um prognóstico desfavorável a estes pacientes (HILDEN *et al.*, 2006). Entretanto, a taxa de rearranjo decai de acordo com a idade, onde crianças mais jovens possuem uma maior frequência de *KMT2A-r* do que crianças mais velhas (Figura 3) (EMERENCIANO; KOIFMAN; POMBO-DE-OLIVEIRA, 2007).

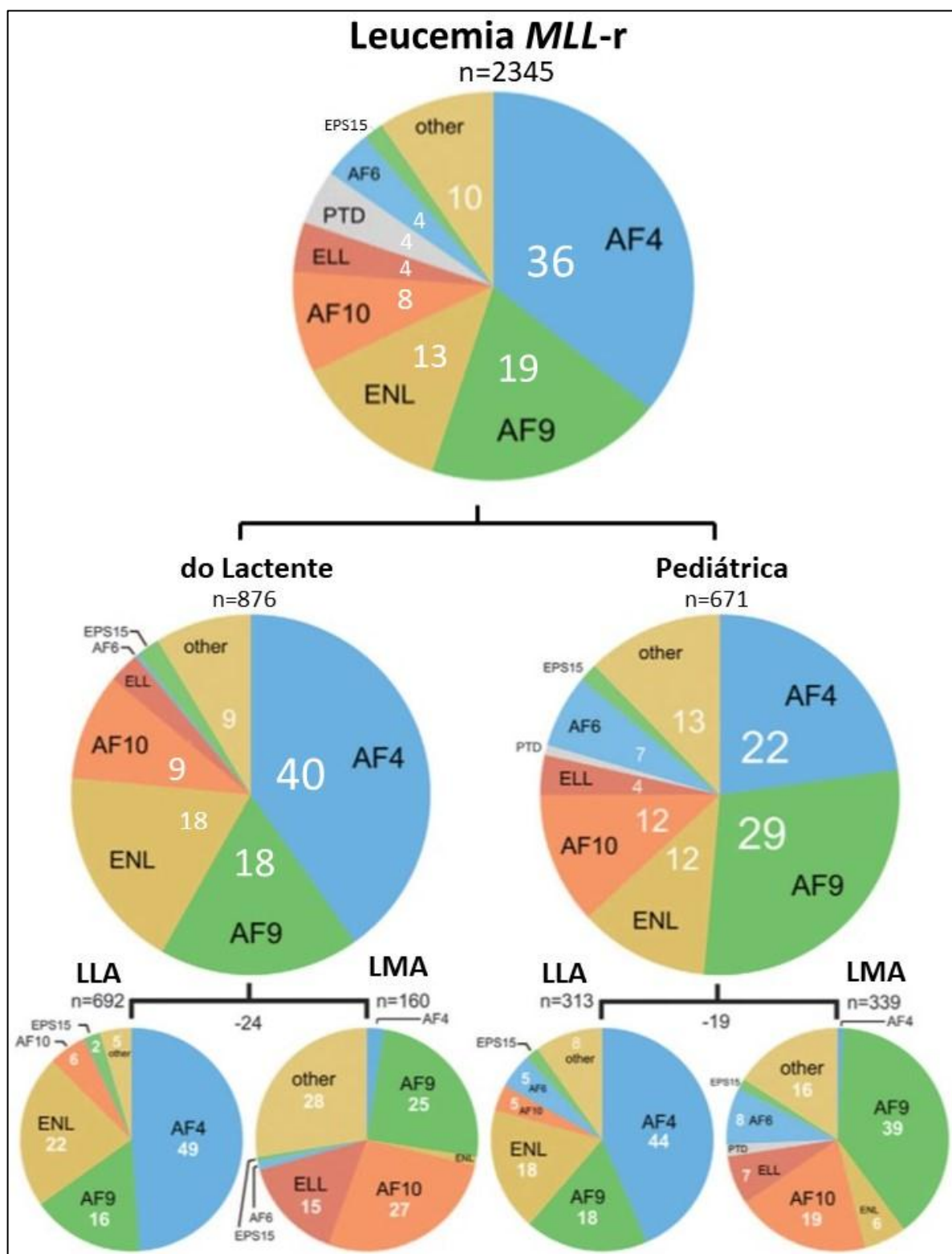
Figura 3 - Número de casos de leucemia aguda pediátrica, de acordo ao estado do *KMT2A* (*MLL*)



Fonte: Adaptado de Emerenciano, Koifman e Pombo-de-Oliveira (2007).

Curiosamente, apenas nove genes representam 94% de todos os parceiros de fusão: *AF4*, *AF9*, *ENL*, *AF10*, *AF6*, *ELL*, *EPS15*, *MLLT6* e *SEPT6* (MEYER *et al.*, 2009). Em lactentes, *AF4* é o parceiro de fusão em 40% do total de casos, *AF9* e *ENL* representam, cada um, 18% neste total, seguidos pelo *AF10*, que representa 9% dos parceiros (Figura 4) (MEYER *et al.*, 2017).

Figura 4 - Porcentagens dos parceiros de fusão do *KMT2A* (*MLL*) em leucemia aguda do lactente (≤ 12 meses de idade) e leucemia aguda pediátrica (dos 13 meses aos 19 anos de idade). Porcentagens são indicadas em números em branco



Fonte: Adaptado de Meyer *et al.* (2017).

Com a translocação, a região C-terminal do *KMT2A* é perdida, originando uma proteína quimérica incapaz de manter o padrão de metilação H3K4 (AYTON; CLEARY, 2001; DASER; RABBITTS, 2005; KRIVTSOV; ARMSTRONG, 2007). AF4, AF9, ENL e AF10 são capazes de recrutar a proteína DOT1L ao complexo nuclear, alterando o padrão de metilação para H3K79. Este acontecimento epigenético aberrante é responsável por desregular a expressão dos genes alvos do complexo *KMT2A*, incluindo a expressão elevada de *HOXA9*, *HOXA7* e *MEIS1* relacionada à leucemogênese (OKADA *et al.*, 2005; ZHANG *et al.*, 2006; BITOUN; OLIVER; DAVIES, 2007; MUELLER *et al.*, 2007; KRIVTSOV *et al.*, 2008).

Translocações envolvendo o *KMT2A* foram inicialmente descritas em casos de leucemia mieloide secundária em adultos, onde o tratamento da primeira neoplasia foi realizado com fármacos inibidores de topoisomerase II (i-TOPO II). Estas leucemias apresentavam características biológicas e moleculares particulares, similares às leucemias agudas em crianças muito jovens com *KMT2A-r*. Este fato foi a base das hipóteses que levavam em conta a exposição transplacentária a compostos xenobióticos com potencial atividade i-TOPO II em associação ao *KMT2A-r* (ALEXANDER *et al.*, 2001; POMBO-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2006).

Fatores ambientais e leucemias agudas

Fatores ambientais têm sido associados a leucemias agudas pediátricas (ALEXANDER *et al.*, 2001). Comumente, define-se fator ambiental de forma abrangente, considerando fatores independentes da genética, como radiação (ionizante e não-ionizante) e xenobióticos, tanto vindos da alimentação ou ocupação materna, quanto poluentes ambientais. Xenobiótico é um composto químico exógeno e estranho ao organismo, frequentemente capaz de induzir uma resposta prejudicial em um sistema biológico, como danos ao DNA (KLAASSEN; WATKINS, 2012).

Dadas as evidências baseadas no diagnóstico de recém-nascidos e na observação de *KMT2A-r* em gêmeos monozigóticos, acredita-se que a transformação maligna na leucemogênese ocorra ainda na vida intrauterina. Considerando o curto período de vida de lactentes diagnosticados com LA, intui-se

que a exposição a fatores de risco ocorra antes do nascimento, durante o desenvolvimento fetal (FORD *et al.*, 1993; GALE *et al.*, 1997).

A radiação ionizante, por exemplo, é reconhecida como um fator de risco para leucemias agudas do lactente (PETRIDOU *et al.*, 1996). Ao ser exposto a uma fonte de radiação, o DNA pode sofrer danos diretos, por ionização de bases nitrogenadas ou nucleotídeos, ou indiretos, através do ataque de radicais livres gerados na célula por esta exposição, podendo causar desde alteração em fita simples até quebras duplas na molécula de DNA.

A exposição materna a alguns compostos quimicamente semelhantes aos i-TOPO II durante o período gestacional é epidemiologicamente correlacionada à LA em lactentes com *KMT2A-r*, como analgésicos, especialmente dipirona sódica, pesticidas domésticos e o estrógeno utilizado em terapia hormonal contraceptiva (ALEXANDER *et al.*, 2001; POMBO-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2006; LOPES *et al.*, 2015).

Os danos ao DNA causados pela exposição a tais agentes podem ser responsáveis por alterações genéticas que medeiam a carcinogênese. Estas alterações genéticas são subdivididas em quatro grupos principais: (1) alterações sutis, onde há substituições de bases ou deleções/inserções de nucleotídeos, (2) alteração no número de cromossomos, isto é, perda ou ganho de cromossomos inteiros, (3) amplificação de genes e (4) translocações cromossômicas, resultando em fusões gênicas cujo transcrito quimérico pode possuir propriedades neoplásicas, como é o caso de *KMT2A-r* (LENGAUER; KINZLER; VOGELSTEIN, 1998). Somadas a estas alterações, também figuram mudanças nos padrões epigenéticos, como a hipermetilação de regiões promotoras de genes supressores de tumor (SUGIMURA; USHIJIMA, 2000).

Discute-se que, comparada a tumores sólidos, leucemias são neoplasias que ocorrem mediante poucas alterações genéticas (WIEMELS, 2012). Segundo Greaves (2006), os eventos pré-natais que levam ao surgimento de mutações, como o *KMT2A-r*, englobam o denominado primeiro *hit*. A leucemogênese ocorreria após a interação do primeiro *hit* com um segundo, o qual Greaves discute como sendo o amadurecimento do sistema imune. Nessa hipótese, crianças carregando alterações genéticas pré-natais cujo sistema imune foi pouco estimulado após o nascimento apresentam alto risco para o desenvolvimento de leucemia aguda (GREAVES, 1988).

Considerando que a exposição materna a xenobióticos e outros agentes causadores de dano ao DNA fetal podem favorecer o surgimento de alterações genéticas pré-natais do primeiro *hit*, faz-se necessária a abordagem da capacidade celular de reparar tais danos. Deste modo, sistemas de reparo do DNA fetal contribuiriam para a eliminação das alterações causadas na população celular e, conseqüentemente, evitariam a transformação dessas células.

Reparo de DNA

Os ácidos nucleicos são constantemente expostos a agentes capazes de modificarem sua estrutura. Estima-se que, por dia, o DNA de uma célula humana sofra cerca de 50.000 danos (AMBEKAR; HATTUR; BULE, 2017). Desta forma, a correta transmissão da informação genética de uma célula para suas sucessoras, e a conseqüente sobrevivência do organismo, depende da eliminação destes danos por sistemas de reparo específicos (SANCAR *et al.*, 2004).

Agentes endógenos, isto é, moléculas resultantes do metabolismo celular, podem causar danos em uma única fita da estrutura do DNA por oxidação, alquilação e hidrólise de bases. Agentes exógenos, como hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e a radiação ultravioleta (UV), por exemplo, são capazes de formar adutos, danificando nucleotídeos. Outros xenobióticos, como drogas antineoplásicas, podem romper as fitas de DNA, gerando a forma mais prejudicial de dano: quebras duplas (HOEIJMAKERS, 2001).

Danos ou quebras de fita simples (SSB, do inglês *single strand breaks*), como modificações de bases e nucleotídeos, são reconhecidas e reparadas por sistemas de reparo de quebras simples (SSBR, do inglês *single strand break repair*) como o reparo por excisão de bases (BER, do inglês *base excision repair*) e o reparo por excisão de nucleotídeos (NER, do inglês *nucleotide excision repair*), respectivamente. Ambos são bastante conservados evolutivamente, desde bactérias até seres humanos (LINDAHL, 1993; BECKMAN; AMES, 1997; DE LAAT; JASPERS; HOEIJMAKERS, 1999; BATTY; WOOD, 2000). Se não reparadas, as SSBs podem levar à instabilidade genômica e comprometer a sobrevivência celular,

podendo também contribuir para a geração de mutações e alterações cromossômicas (CARRANO *et al.*, 1986; TRUCCO *et al.*, 1998).

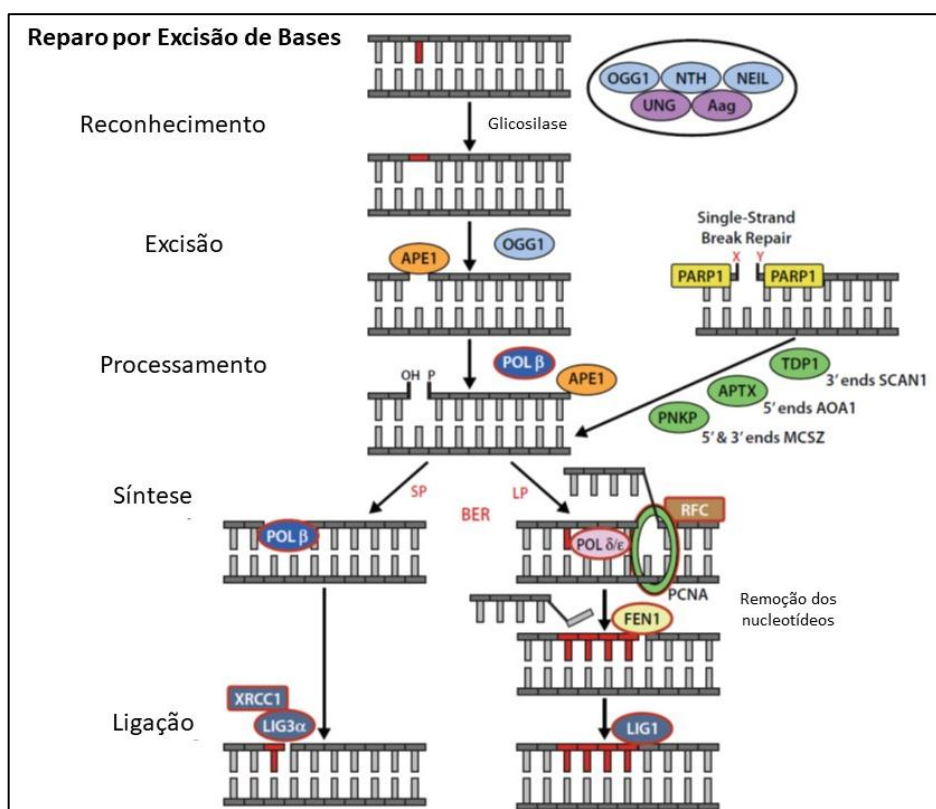
Quebras duplas (DSB, do inglês *double strand breaks*), por sua vez, são reparadas por recombinação homóloga (HR, do inglês *homologous recombination*) ou junção de extremidades não homólogas (NHEJ, do inglês *non-homologous end-joining*). O primeiro ocorre durante a fase S e é mediado pela homologia da cromátide irmã, sendo mais fidedigno e menos propenso a erros. O NHEJ ocorre pela junção de extremidades do DNA geradas com a DSB, durante qualquer estágio do ciclo celular. Devido à ausência de homologia, comparado ao HR, o NHEJ seria mais passível de erros, como será discutido mais adiante (JACKSON, 2002; THOMPSON; SCHILD, 2002).

Reparo por excisão de bases

Em cada célula humana, por dia, ocorrem cerca de 30.000 SSBs. Bases danificadas são reparadas através da excisão das mesmas e deposição de uma nova base íntegra, através de quatro principais passos enzimáticos: excisão da base, excisão da desoxirribose-fosfato, deposição do nucleotídeo e religação da fita (LINDAHL, 1993; MITRA *et al.*, 1997) (Figura 5).

São descritas duas possibilidades dentro do mesmo mecanismo de reparo: A via curta (*short patch* BER), também conhecida como BER de base única, e a via longa (*long patch* BER) que, em geral, atua na remoção e deposição de poucas bases sequenciais (isto é, de 2-10 bases). Majoritariamente, o que ocorre é a via curta, em detrimento da via longa que parece acontecer, principalmente, apenas em estágios pós-replicativos (ROBERTSON *et al.*, 2009).

Figura 5 - Reparo por excisão de bases, via longa (long patch; LP) e via curta (shortpatch; SP). Este reparo se inicia com o reconhecimento do dano por uma DNA Glicosilase (representada pela OGG1 na figura), com posterior excisão e processamento do sítioapurínico/apirimidínico. Após essa etapa, é iniciada a via longa ou a via curta. Na figura, é mostrada a interação do SSBR com o BER



Fonte: Adaptado de Akbari *et al.* (2015).

Ambas diferem apenas na inserção de nucleotídeos, sendo iniciadas da mesma forma com o reconhecimento e excisão da base alterada por uma DNA glicosilase, que pode ser mono ou multifuncional. Glicosilases mono funcionais clivam a ligação N-glicosil entre a base nitrogenada e a desoxirribose, resultando em um sítio abásico (DOETSCH; CUNNINGHAM, 1990). Existem DNA glicosilases específicas para cada tipo de dano, como a Oxoguanina glicosilase 1 (OGG1) que remove guaninas oxidadas por moléculas originárias do metabolismo celular ou exposição a agentes geradores de espécies reativas de oxigênio (ROS, do inglês *reactive oxygen species*) (BAILLY; DERYDT; VERLY, 1989).

O sítio abásico é então reconhecido e posteriormente clivado pela endonucleaseapurínica/apirimidínica APE1, deixando livre a hidroxila 3' e a

desoxirribose fosfato 5'. Essa última é removida pela atividade liase da DNA polimerase β (Pol β) (PRASAD *et al.*, 1998). Glicosilases multifuncionais, como a OGG1, possuem a atividade liase que prepara o sítio para a Pol β sem necessidade de uma endonuclease apurínica/apirimidínica (CHEN; HERMAN; DEMPLÉ, 1991).

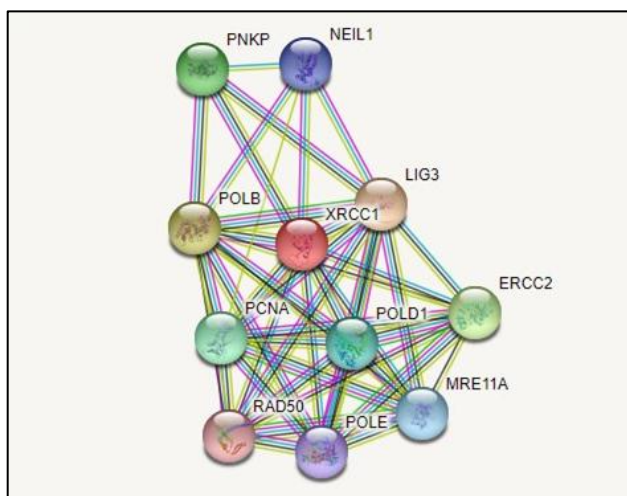
Na via curta, a deposição da única base excisada é realizada pela DNA ligase III, a qual está complexada a uma proteína sem atividade enzimática no reparo, a XRCC1 (KUBOTA *et al.*, 1996). Na via longa, por sua vez, a polimerase (que pode ser β , δ , ϵ) reconhece o sítio abásico gerado e continua a sintetizar DNA a partir deste sítio, após deslocar os nucleotídeos subsequentes. A escolha entre a via longa e a curta ainda não é bem elucidada; entretanto, evidências demonstram que em altas concentrações de ATP, inicia-se a via curta, enquanto que em baixas concentrações, inicia-se a via longa (PETERMANN; ZIEGLER; OEI, 2003; ROBERTSON *et al.*, 2009).

XRCC1

A XRCC1 (*X-ray cross complementing 1*) é uma proteína desprovida de atividade enzimática envolvida no esqueleto central dos reparos de SSBs. Na via curta do BER, atua recrutando as enzimas reparadoras e direcionando-as ao sítio da base danificada, além de servir como “plataforma” de ancoragem para estas enzimas (KUBOTA *et al.*, 1996; BREM; HALL, 2005). Evidências demonstram a interação física entre a XRCC1 e diversas enzimas envolvidas no BER, incluindo a OGG1, Pol β , APE1 e DNA ligase III (CALDECOTT *et al.*, 1996; SCHREIBER *et al.*, 2002; MARSIN *et al.*, 2003). Verificando o mapa de interação da proteína com o *software* String 10.5 (SZKLARCZYK *et al.*, 2017), nota-se forte interação da XRCC1 com a DNA ligase III e a Polimerase β , bem como interação com outras enzimas do reparo de DNA, incluindo o NHEJ (Figura 6).

A XRCC1, de 633 aminoácidos, é codificada pelo gene homônimo localizado no cromossomo 19 (19q13.31), o qual possui nove transcritos (LAMERDIN *et al.*, 1995; ENSEMBL, 2018a). Experimentos envolvendo camundongos deficientes em XRCC1 levam à letalidade do embrião, enquanto camundongos que possuem a XRCC1 sem nenhuma atividade apresentam hipersensibilidade a danos ao DNA causados por agentes alquilantes, ROS e radiação ionizante (TEBBS *et al.*, 1999).

Figura 6 - Mapa de interação da proteína XRCC1 gerado pelo *software* String



Fonte: *Software* String 10.5 (2018)

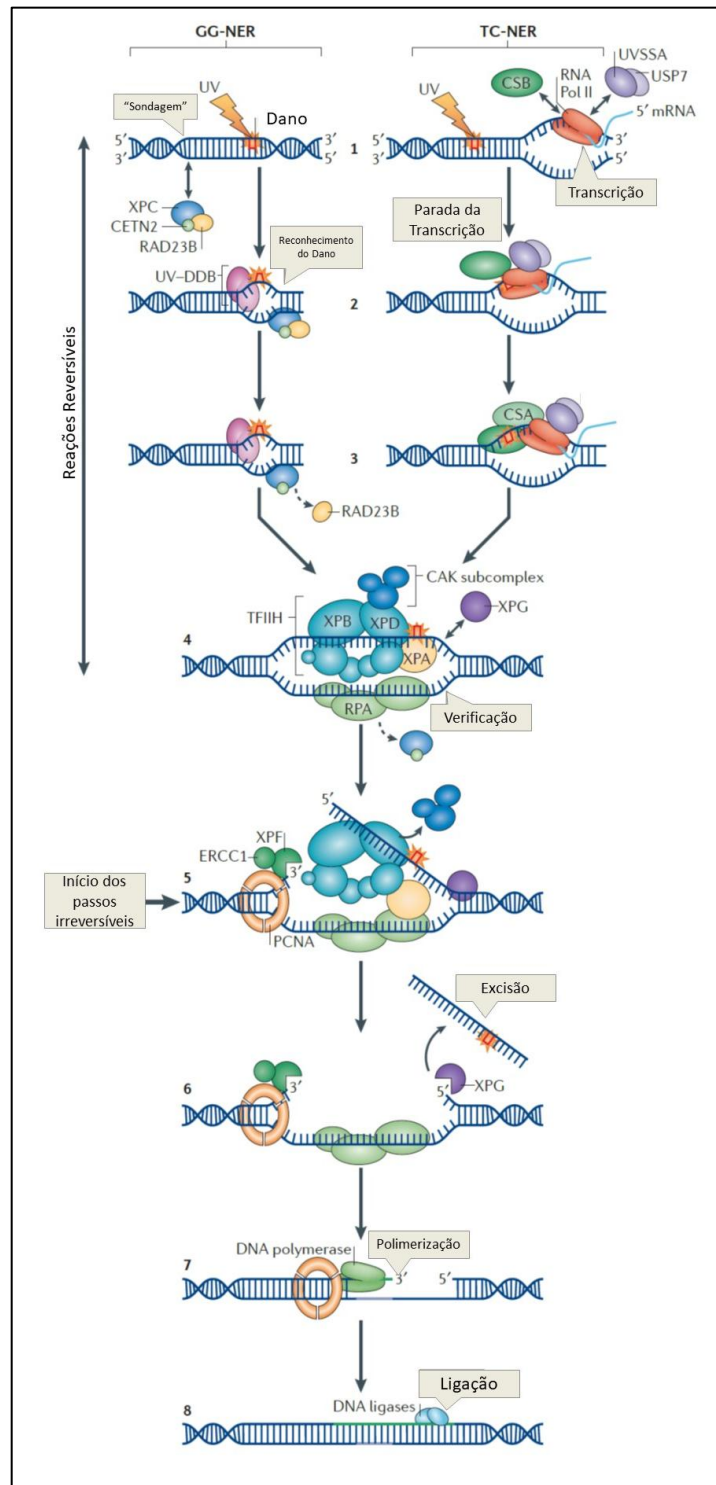
Reparo por excisão de nucleotídeos

Dentre os sistemas de reparo, o NER se mostra excepcional por ser capaz de corrigir uma série de danos estruturalmente distintos, como os dímeros de pirimidina causados pela exposição à UV, diversos tipos de adutos formados tanto por exposição a xenobióticos, quanto por moléculas endógenas, ligações cruzadas na fita de DNA e ciclopurinas causadas por ROS (MARTEIJN *et al.*, 2014). Seu mecanismo de detecção de erros na fita de DNA pode ocorrer de duas formas, caracterizando duas subvias distintas: o NER de genoma global (GG-NER) e o NER relacionado à transcrição (TR-NER) (Figura 7). No primeiro, o genoma inteiro é examinado em busca de danos, enquanto que o TR-NER é iniciado apenas quando a RNA polimerase II é impedida de continuar a polimerização por uma lesão na fita molde durante o processo transcricional (RÜTHEMANN; BALBO POGLIANO; NAEGELI, 2016).

O reparo pelo GG-NER é iniciado pelo reconhecimento de alterações na estrutura da dupla hélice pela enzima XPC complexada às proteínas RAD23B e CETN2 (SUGASAWA *et al.*, 1998). Estas proteínas interagem com um segundo complexo que auxilia a interação direta com o dano, denominado UV-DDB, facilitando a ligação da XPC à região danificada (CHU; CHANG, 1988). A ligação da

XPC à lesão forma o substrato para ligação de um complexo maior, o fator iniciador da transcrição IIH (TFIIH), o qual é responsável por verificar a existência do dano, confirmando ou não a presença do erro na região (VOLKER *et al.*, 2001; RIEDL; HANAOKA; EGLY, 2003).

Figura 7 - Reparo por Excisão de Nucleotídeos, de genoma global (GG-NER) e relacionado à transcrição (TR-NER). A figura mostra as etapas reversíveis do GG-NER e do TR-NER (1, 2, 3 e 4), até o início dos passos irreversíveis (a partir do 5), onde ocorre a excisão da região contendo o dano, polimerização da fita e posterior religação



Fonte: Adaptado de Marteijn *et al.* (2014).

Esta primeira etapa de reconhecimento e verificação do dano contém diversos passos reversíveis, onde o processo de reparo pode ser abortado e reiniciado. O passo seguinte, no qual é excisada toda a sequência contendo o dano, é irreversível e quaisquer erros durante sua execução podem favorecer o surgimento de modificações no DNA (LUIJSTERBURG *et al.*, 2010; VERMEULEN, 2011).

A excisão é realizada pelas endonucleases XPG e XPF que retiram nucleotídeos de uma única fita nas direções 3' e 5', respectivamente, gerando uma região não pareada de 20 a 30 nucleotídeos (FAGBEMI; ORELLI; SCHÄRER, 2011). Subsequentemente, as polimerases δ , ϵ ou κ sintetizam a fita, restaurando a estrutura do DNA sem o dano (OGI *et al.*, 2010).

No TC-NER, a RNA polimerase II para no sítio de dano, o que sinaliza o recrutamento da CSA e CSB que, por sua vez, recrutam outros elementos envolvidos no GG-NER, com exceção dos complexos UV-DDB e XPC (FOUSTERI *et al.*, 2006; SCHWERTMAN *et al.*, 2012). Ainda não é bem estabelecido como a RNA polimerase II é retirada do sítio de dano para que seja prosseguido o reparo. Entretanto, os passos seguintes, de excisão e polimerização dos nucleotídeos, são compartilhados com o GG-NER (MARTEIJN *et al.*, 2014).

ERCC1

O *ERCC1* (*Excision repair cross complementing 1*) foi o primeiro gene de reparo humano a ser identificado por clonagem (WOOD; BURKI, 1982). Este gene codifica uma proteína homônima que se associa à XPF (codificada pelo gene *ERCC4*) para originar a forma ativa de uma endonuclease envolvida em ambos os tipos de NER (SCHÄRER, 2013).

O *ERCC1* está localizado no cromossomo 19 (19q13.32), sendo composto por 10 exons distribuídos em 15 kb (VAN DUIN *et al.*, 1987). Foram descritos 17 transcritos até o momento (ENSEMBL, 2018b). O transcrito principal codifica uma proteína de 297 aminoácidos altamente expressa em tecidos de mamífero, representando grande importância na manutenção da integridade genômica (MANANDHAR; BOULWARE; WOOD, 2016).

Junção de extremidades não homólogas

As DSBs constituem a forma mais prejudicial de dano. Estas podem ser ocasionadas por uma variedade de moléculas do metabolismo celular ou xenobióticos, também por adutos ou estruturas anormais do DNA durante a replicação, ou mesmo por mecanismos físicos, tais como a radiação ionizante (CECCALDI; RONDINELLI; D'ANDREA, 2016).

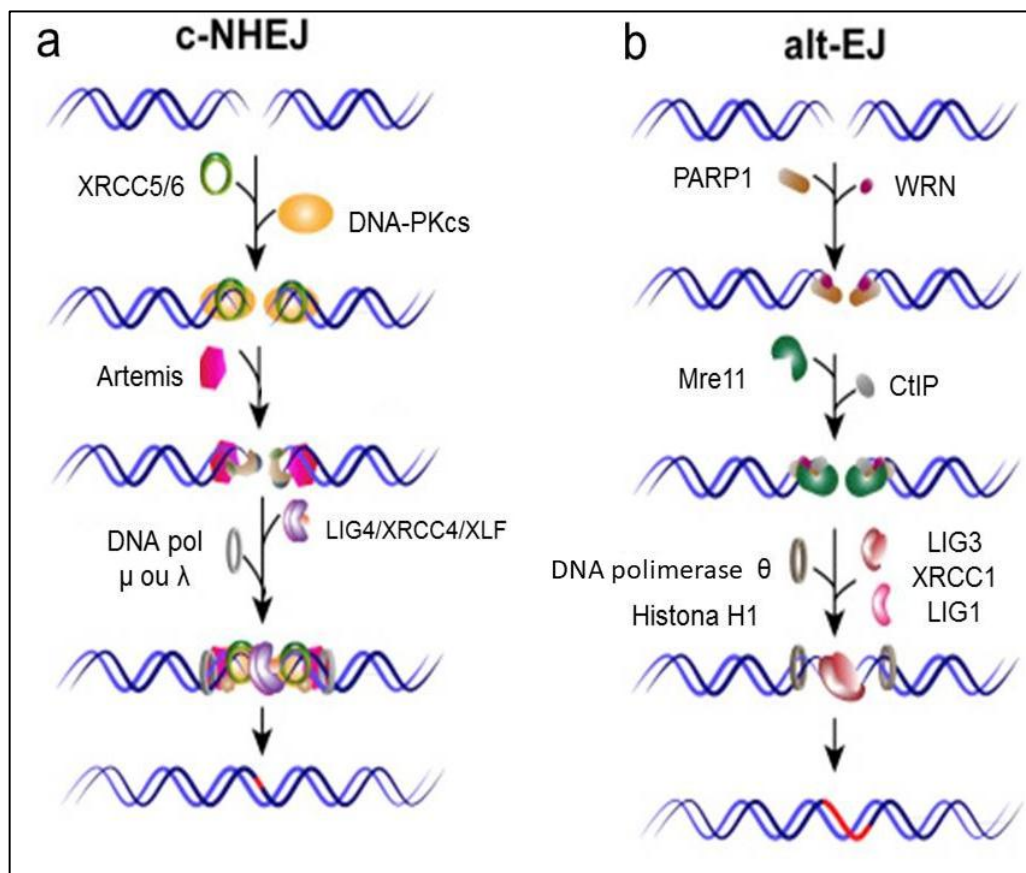
Fisiologicamente, as DSBs também são geradas e reparadas no organismo durante a maturação de células B e T, na denominada recombinação V(D)J. O NHEJ é o mecanismo gerador da diversidade de imunoglobulinas (Ig) e receptores de células T (TCR) através do rearranjo de segmentos gênicos variáveis (V), segmentos de junção (J) e segmentos de diversidade (D) (TONEGAWA, 1983).

Frequentemente, o NHEJ é apontado como um mecanismo passível de erro. Entretanto, descrevem-se duas vias relativas a esse tipo de reparo: o NHEJ canônico (C-NHEJ), onde erros ocorrem em menor frequência, e o NHEJ alternativo (A-NHEJ), o qual é menos acurado, sendo capaz de gerar erros, como translocações cromossômicas (DERIANO; ROTH, 2013) (Figura 8).

No C-NHEJ, após a geração de uma DSB, as extremidades são reconhecidas por um heterodímero formado pelas proteínas Ku70 e Ku80, codificadas, respectivamente, pelos genes *XRCC6* e *XRCC5*. Ao interagir com o DNA, este heterodímero muda levemente de conformação, permitindo o recrutamento da DNA-PKcs. Esta enzima se torna ativa ao interagir com a Ku70/80 e, através de fosforilação e autofosforilação, recruta os elementos seguintes do reparo, regulando seu acesso ao sítio da quebra (GRAWUNDER *et al.*, 1997; YANEVA; KOWALEWSKI; LIEBER, 1997; LIEBER, 2008).

Para que as extremidades sejam diretamente religadas, é necessário que haja uma terminação 3' que possua um grupamento hidroxil e outra terminação 5' possuindo um grupamento fosfato. Contudo, alguns agentes são capazes de gerar DSBs com nucleotídeos despareados nas terminações, o que impede que estas sejam diretamente religadas. Quebras causadas por radiação ou ROS, por exemplo, necessitam de processamento por endonucleases, como a enzima Artemis, ou por polimerases. Estimulada pela DNA-PKcs, a Artemis retira da fenda de quebra os

Figura 8 - Junção de extremidades não homólogas, (a) canônica (C-NHEJ) e (b) alternativa (A-NHEJ). A via alternativa é iniciada na ausência do heterodímero Ku70/80, podendo culminar em alterações na sequência reparada



Fonte: Adaptado de Iliakis; Murmann; Soni (2015).

nucleotídeos que se encontram em fita simples, despareados, ou danificados pela ação do agente causador de dano (MOSHOUS *et al.*, 2001).

A junção das extremidades é realizada pela DNA Ligase IV (LIG4), a qual possui a XRCC4 (*X-Ray Cross Complementing Group 4*) como cofator. A DNA LIG4, então, encontra-se complexada à XRCC4 e à XLF (GRAWUNDER *et al.*, 1997; AKOPIANTS *et al.*, 2009).

O C-NHEJ parece ser o principal mecanismo de reparo encontrado em células de mamíferos. Entretanto, em situações específicas discutidas abaixo, é possível haver a ocorrência do A-NHEJ. Acredita-se que este sistema seja mediado por pequenas sequências complementares, isto é, micro-homologias, flanqueando as extremidades das DSBs. Além de micro-homologias, frequentemente, nota-se a

presença de deleções na região de junção, resultando em menor fidelidade de reparo. Embora não seja um sistema emergencial para o reparo de DSBs, o A-NHEJ ocorre quando há ausências de elementos iniciadores do C-NHEJ, como as proteínas Ku70/80 e a XRCC4 (SIMSEK; JASIN, 2010; SEOL; SHIM; LEE, 2017).

O mecanismo pelo qual o A-NHEJ repara a DSB ainda não é bem estabelecido. Acredita-se que o reparo seja iniciado pela proteína PARP1 e o processamento das extremidades parece ser realizado pela CtIP e pela Mre11. A DNA polimerase Θ possivelmente é a responsável por promover a micro-homologia observada frequentemente em fusões gênicas. Outras proteínas como XRCC1, ERCC, histona H1 e DNA Ligase 1 também parecem estar envolvidas com esta via (AUDEBERT; SALLES; CALSOU, 2004; WANG *et al.*, 2005; ROSIDI *et al.*, 2008; XIE; KWOK; SCULLY, 2009; MANSOUR; RHEIN; DAHM-DAPHI, 2010; ZHANG; JASIN, 2011).

Ku70

Células eucarióticas possuem alta expressão de Ku70, devido ao seu papel no reconhecimento de DSBs. Esta proteína possui aproximadamente 70 kDa e é codificada pelo gene *XRCC6*, de 13 exons, localizado no cromossomo 22 (22q13.2), o qual possui oito transcritos (WALKER; CORPINA; GOLDBERG, 2001; ENSEMBL, 2018c).

A atuação desta proteína se dá através da formação de um heterodímero com a proteína Ku80. O dímero Ku70/80 forma uma estrutura anelar assimétrica de base larga, possivelmente constituindo os sítios de ligação de outras proteínas, e uma “ponte” estreita que circunda o DNA. Discute-se que o reparo dependente do complexo Ku70/80 é um importante fator limitante para translocações, pois este complexo impossibilita a mobilidade da DSB, impedindo que a posterior junção resulte em uma fusão gênica. Adicionalmente, a ligação do heterodímero impede o reconhecimento das extremidades de quebra pelos elementos iniciadores do A-NHEJ, o que também possibilitaria o surgimento de translocações subsequentes (DOWNS; JACKSON, 2004).

XRCC4

A XRCC4 é codificada por um gene homônimo de 12 exons, localizado no cromossomo 5 (5q14.2). Este gene sofre *splicing* alternativo, sendo possíveis seis transcritos (ENSEMBL, 2018d). O transcrito principal gera um protômero formado por um domínio N-terminal globular (aminoácidos de 1-115) e uma longa haste helicoidal C-terminal. Esta última pode variar em comprimento, diferindo o polipeptídeo em L (*large*), quando esta haste possuir os aminoácidos de 119-203, ou S (*small*), quando possuir os aminoácidos de 119-178 (WINTJENS; ROOMAN, 1996).

Esta proteína tem um importante papel no C-NHEJ por permitir a interação da Lig4 com o complexo Ku70/80, estimular a atividade desta enzima, direcionar corretamente a Lig4 ao sítio de quebra para facilitar a ligação das extremidades e servir de plataforma para os outros elementos enzimáticos do reparo (GRAWUNDER *et al.*, 1997; MODESTI; HESSE; GELLERT, 1999; RIBALLO *et al.*, 2009).

Polimorfismos em genes de reparo do DNA

Estima-se que, em todo o genoma humano, existam cerca de 15 milhões de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) e aproximadamente 1 milhão de pequenas inserções/deleções (*indel*) (1000 GENOMES, 2010). Variantes gênicas podem implicar em alterações codificantes e não codificantes, influenciando, assim, na estrutura do transcrito, em sua expressão, no mecanismo de *splicing*, ou mesmo na biossíntese das proteínas (DIEDERICHS *et al.*, 2016).

Diversos polimorfismos em genes de reparo do DNA são apontados como fatores de risco para o desenvolvimento de algumas neoplasias, incluindo leucemias infantis (BAU *et al.*, 2008; CHOKKALINGAM *et al.*, 2011; PEI *et al.*, 2013a).

O polimorfismo rs25487, comumente denominado na literatura como *XRCC1* Arg399Gln (NM_006297.2:c.1196A>G; NP_006288.2:p.Gln399Arg) altera a leitura do códon 399 de arginina para glicina nas proximidades do domínio de ligação à enzimas do BER. Estudos envolvendo esta variante demonstram aumento de risco

para diversos tipos de câncer, incluindo o de pulmão (ZHOU *et al.*, 2003), de cabeça e pescoço (STURGIS *et al.*, 1999), de bexiga (STERN *et al.*, 2002), de mama (HU *et al.*, 2002) e de esôfago (XING *et al.*, 2002). Em leucemia linfoblástica aguda pediátrica, esta variante também representa aumento de risco (JOSEPH *et al.*, 2005; PAKAKASAMA *et al.*, 2007; TUMER *et al.*, 2010).

No NER, dois polimorfismos são comumente estudados em relação ao câncer: rs11615, (NM_202001.2:c.354T>C; NP_001159521.1:p.Asn118=) e rs3212986 (NM_001297590.1:c.1516C>A). O rs11615, frequentemente chamado de *ERCC1* Asn118Asn em publicações, embora sinônimo, aumenta o risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma de esôfago (TSE *et al.*, 2011). O polimorfismo rs3212986 encontra-se na UTR 3' do *ERCC1* e é apontado como repressor da tradução do mRNA ao criar um códon de parada (SHEN; JONES; MOHRENWEISER, 1998; CHEN *et al.*, 2000; MCGURK *et al.*, 2006). O alelo 1516A demonstra risco para carcinoma hepatocelular (LI *et al.*, 2016), carcinoma nasofaríngeo (YANG *et al.*, 2009) e adenocarcinoma de esôfago (TSE *et al.*, 2011).

Polimorfismos na região promotora podem diminuir ou intensificar a expressão gênica. No NHEJ, o polimorfismo na região promotora rs5751129 (NM_001288976.1:c.-1665C>T; comumente chamado de *XRCC6* -991C>T) foi associado a diversas neoplasias, incluindo leucemia aguda infantil (BAU *et al.*, 2008; HSIA *et al.*, 2012; PEI *et al.*, 2013a; RAJAEI *et al.*, 2014). O alelo variante parece diminuir a expressão do mRNA e da proteína de *XRCC6* (CHANG *et al.*, 2012; PEI *et al.*, 2013; HUANG *et al.*, 2015). Em *XRCC4*, a variante rs6869366 (NM_001318012.1:c.-1746T>G; denominada na literatura como *XRCC6* -1394 T>G) também é associada a neoplasias malignas e leucemia aguda pediátrica (SANCAR *et al.*, 2004; CHIU *et al.*, 2008; HE *et al.*, 2013; PEI *et al.*, 2013; EMAMI; MING-ZHONG *et al.*, 2015).

Outro polimorfismo no *XRCC4* que merece atenção é o rs28360071 (NM_001318012.1:c.315+31090_315+31119del30; frequentemente referido como *XRCC4* intron 3 DIP). Trata-se de uma *indel* de 30 pb no terceiro intron deste gene. Suas implicações fenotípicas ainda não foram descritas; entretanto, sua associação com tumores sólidos e leucemias pediátricas é reportada na literatura (WU *et al.*, 2010a; MANDAL *et al.*, 2011; EMAMI; SAADAT; OMIDVARI, 2015; SAADAT; PASHAEI; AMERIZADE, 2015).

Baseando-se na exposição materna a xenobióticos e agentes capazes de danificarem o DNA do embrião em formação, nas evidências do início das leucemias agudas e o acontecimento de rearranjos envolvendo o *KMT2A* ainda durante o desenvolvimento fetal, avaliar polimorfismos em genes de reparo do DNA se torna um fator importante na predição de risco para LA. Este estudo foi conduzido com a hipótese de que polimorfismos podem modificar a capacidade de reparo, favorecendo a leucemogênese e *KMT2A-r*, tendo em vista a característica recorrente de A-NHEJ de realizar junções de extremidades de cromossomos distintos e do risco associado a este tipo de LA em decorrência da exposição a agentes causadores de danos reparados pelo BER e pelo NER (REICHEL *et al.*, 1998a; ROTHKAMM *et al.*, 2001). Por esta razão, foram avaliados polimorfismos em genes do BER, do NER e do NHEJ em crianças com LA de até 24 meses de idade, visto que este intervalo etário compreende as maiores frequências de rearranjos no *KMT2A*.

1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo geral

O objetivo geral do presente estudo caso-controle foi avaliar se polimorfismos em genes que codificam proteínas e enzimas essenciais ao BER, ao NER e ao NHEJ modificam o risco para leucemia aguda em uma população pediátrica brasileira.

1.2 Objetivos específicos

Determinar as frequências genóticas e alélicas dos polimorfismos rs25487, rs11615, rs3212986, rs5751129, rs6869366, rs28360071 entre casos e controles, de modo a:

- a) Verificar se estas variantes modificam o risco para LA em população infantil (LA-i; 0 a 24 meses de idade);
- b) Verificar se estas variantes modificam o risco para LA em população lactente (LA-l; 0 a 12 meses);
- c) Avaliar a associação dos polimorfismos para LA-i e LA-l, segundo o subtipo leucêmico;
- d) Verificar se há associação das variantes e a presença de *KMT2A-r*, também em LA-i e LA-l;
- e) Verificar entre casos de LA se as variantes modificam o risco para *KMT2A-r*, em LA-i e LA-l;
- f) Avaliar se os níveis do mRNA de *XRCC4* em medula óssea de casos são modificados, segundo os genótipos de rs28360071;
- g) Predizer por Bioinformática o impacto do polimorfismo rs28360071 no mecanismo de *splicing* deste gene.

2 METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado em colaboração com Programa de Hematologia e Oncologia Pediátricas (PHOP) do Instituto Nacional de Câncer, em um estudo multi-institucional das leucemias agudas infantis. As amostras biológicas e os dados referentes a todos os indivíduos incluídos no trabalho foram coletados pelos membros do Grupo Colaborativo Brasileiro para Estudo da Leucemia Aguda do Lactente (BCSGIAL; Anexo I) distribuído por todo o Brasil (POMBO-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2006, 2016). O diagnóstico de leucemia aguda, bem como a identificação do subtipo leucêmico e a presença ou ausência de rearranjos envolvendo o *KMT2A* foram realizados pelo PHOP. Por esta razão, após a descrição da população analisada, a metodologia apresentará a rotina realizada com estes pacientes pelo PHOP e, posteriormente, as etapas subsequentes que compõe este projeto.

2.1 Questões éticas e população analisada

Este trabalho integra o “Estudo multi-institucional das leucemias infantis: contribuição dos marcadores imunomoleculares na distinção de diferentes fatores etiopatogênicos” aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP#005/2006), disponível no Anexo II.

As amostras de sangue e/ou medula óssea foram coletadas de indivíduos com idade igual ou inferior a 24 meses, entre os anos de 2000 e 2013. Foram excluídos do estudo indivíduos com outras síndromes genéticas ou aqueles cujos responsáveis se recusaram a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexos III e IV). Ao todo, 277 casos (LLA=164; LMA=113) foram incluídos.

Foram utilizados como controles amostras provenientes do banco de ácidos nucleicos do PHOP, referentes a sangue de cordão umbilical, totalizando 300 controles.

2.2 Diagnóstico, identificação do subtipo leucêmico e verificação do estado do *KMT2A*

As amostras enviadas pelo BCSGIAL ao PHOP foram submetidas a análises morfológicas, onde o diagnóstico é confirmado caso a medula óssea do indivíduo apresentasse mais de 20% de blastos dentre a constituição celular não eritroide, de acordo com a classificação Franco-Americana-Britânica (FAB) (BENNETT *et al.*, 1976).

A identificação do subtipo leucêmico, isto é, LLA e LMA, foi realizada através de imunofenotipagem com a medula óssea. Este material, ao ser exposto a anticorpos específicos que reconhecem antígenos da membrana plasmática das células, permite, além da identificação da linhagem afetada pela leucemia, a visualização de inversões e translocações para estudos mais detalhados. A marcação ocorreu por citometria de fluxo através do FACScalibur® (*Becton Dickinson and Company*) e as análises foram realizadas com os programas CellQuest® e Paint-A-Gate®.

Uma vez realizadas estas etapas, uma alíquota de 10^6 células foi conservada em Trizol® (Invitrogen) para que as análises moleculares fossem realizadas. O restante das amostras foi congelado em DMSO (Dimetilsulfóxido) a -80°C para posterior extração de DNA e análise dos polimorfismos.

Em virtude da grande frequência de *KMT2A-r* em crianças de 0-24 meses de idade diagnosticadas com LA, todas as amostras são submetidas a verificações moleculares do estado do *KMT2A*, na rotina do PHOP. Estas análises podem ser realizadas por meio de duas técnicas.

A etapa de caracterização para verificar a presença de rearranjo foi realizada por split-signal Fluorescence In Situ Hybridization (split-signal FISH), onde duas sondas marcadas com fluorocromos (verde e vermelho) foram hibridizadas no ponto de fusão do *KMT2A* (VAN DER BURG *et al.*, 2004).

Também realizou-se a detecção de transcritos relativos à fusão gênica do *KMT2A-AF4*. Para tal, o cDNA foi sintetizado a partir do RNA extraído das amostras de medula óssea e submetido à técnica de PCR (Polymerase Chain Reaction; Reação em Cadeia da Polimerase), onde o gene constitutivo GAPDH (gliceraldeído-3fosfato-desidrogenase) foi amplificado em conjunto com o transcrito das fusões

KMT2A-AF4 e *KMT2A-MLLT3*, ambas através de oligonucleotídeos (*primers*) específicos. A visualização dos produtos amplificados destas foi realizada em gel de agarose através da presença de bandas específicas correspondentes às fusões (VAN DONGEN *et al.*, 1999).

2.3 Extração de ácidos nucleicos e síntese de cDNA

A extração de DNA foi realizada no tecido com a menor contagem de blastos, dentre a medula óssea e o sangue periférico, a fim de se obter material genético de caráter constitutivo. Tal extração foi feita através do QIAmp DNA Mini kit (Qiagen), segundo especificações do protocolo fornecido pelo fabricante (http://www.tufts.edu/~mcourt01/Documents/QIAGEN_protocol.pdf).

A extração de RNA da medula óssea de pacientes foi realizada usando TRIzol, segundo especificações disponibilizadas pelo fabricante (Invitrogen). A síntese de cDNA foi realizada com o kit SuperScript III Reverse Transcriptase (Invitrogen), utilizando-se 3 µg de RNA.

2.4 Análise dos polimorfismos

Os genótipos de casos e controles foram determinados através da técnica de PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism), para os cinco SNPs, e de PCR para a indel em XRCC4, cuja deleção ou inserção dos 30 pb é verificada pelo tamanho do produto amplificado em gel de agarose a 2,5%.

As sequências de oligonucleotídeos iniciadores utilizadas foram verificadas junto ao banco de dados do National Center of Biotechnology Information (NCBI), como previamente descrito por trabalhos anteriores (Tabela 1).

Tabela 1 - Sequências de oligonucleotídeos utilizados nas ampliações por PCR, tamanho dos produtos gerados e referências para estas reações

Polimorfismo	Alelo		Oligonucleotídeos Iniciadores	Produto da PCR	Referência
	Ancestral	Variante			
rs25487	G	A	S: 5'-TTGTGCTTTCTCTGTGTCCA-3' AS: 5'-TCCTCCAGCCTTTTCTGATA-3'	615 pb	(KOWALSKI <i>et al.</i> , 2009)
rs11615	T	C	S: 5'-CATGCCCAGAGGCTTCTCATA-3' AS: 5'-AGGACCACAGGACACGCAGAC-3'	542 pb	(CHEN <i>et al.</i> , 2014)
rs3212986	C	A	S: 5'-TGCCAGAGACAGTGCCCCAAG-3' AS: 5'-AGCTGCCAAGGAAACCCCCAG-3'	285 pb	(CHEN <i>et al.</i> , 2014)
rs5751129	ins	del	S: 5'-TCCTGTTACCATTTTCAGTGTTAT-3' AS: 5'-CACCTGTGTTCAATTCCAGCTT-3'	ins: 139 pb del: 109 pb	(WU <i>et al.</i> , 2010b)
rs6869366	T	G	S: 5'-GATGCGAACTCAAAGATACTGA-3' AS: 5'-TGTAAGCCAGTACTCAAACCTT-3'	500 pb	(WU <i>et al.</i> , 2010b)
rs28360071	T	C	S: 5'-AACTCATGGACCCACGGTTGTGA-3' AS: 5'-CAACTTAAATACAGGAATGTCTTG-3'	301 pb	(TSAI <i>et al.</i> , 2007)

Legenda: S - Senso; AS - Antisenso; pb - Pares de base.

Fonte: Do autor, 2018.

As PCRs ocorreram no equipamento Veriti ® 96-well Thermal Cycler, em reação padronizada para um volume final total de 25 µL, utilizando-se 10-50 ng de DNA; 6,0 pmol de cada *primer*; 0,2 µM de dNTPs; 2,5 µL de Tampão *Rxn* 10x; 2 µM de MgCl₂ e 3 U de *Platinum® Taq DNA Polymerase*. Os produtos de cada polimorfismo (Tabela 1) foram visualizados através de eletroforese em gel de agarose a 2 % em TAE 1x.

As reações de RFLP foram realizadas no mesmo termociclador, a 37°C por 3 h, utilizando as enzimas de restrição discriminadas na Tabela 2, segundo as referências de cada polimorfismo (Tabela 1). A diferenciação dos genótipos após a RFLP foi realizada através de eletroforese em gel de agarose a 2,5% em TAE 1x. Os padrões de fragmentos de restrição gerados também se encontram na Tabela 2.

Tabela 2 - Endonucleases utilizadas para a diferenciação dos genótipos de cada polimorfismo e seu respectivo padrão de fragmentos de restrição

Polimorfismo	Alelo		Endonuclease	Fragmentos de restrição	
	Ancestral	Variante		Variante	Ancestral
rs25487	G	A	<i>MspI</i> *	615 pb	239 pb 359 pb
rs11615	C	C	<i>BsrDI</i> **	367 pb 175 pb	542 pb
rs3212986	C	C	<i>MbolI</i> *	181 pb 104 pb	285 pb
rs5751129	T	C	<i>DpnII</i> **	200 pb 101 pb	301 pb
rs6869366	T	G	<i>HinCI</i> *	500 pb	300 pb 200 pb
rs28360071	Inserção	Deleção	NA	NA	NA

Legenda: NA - Não se aplica; pb - pares de base.

Notas: * Thermo Scientific ** New England BioLabs® Inc.

Fonte: Do autor, 2018

2.5 Expressão gênica

Os níveis de mRNA de *XRCC4* em medula óssea de 83 pacientes com LA foram determinados através de PCR em Tempo Real quantitativo (qPCR). Foram utilizados os iniciadores 5'- TGGACTGGGACAGTTTCTGA-3' (senso) e 5'-

CTGCTCCTGACAACAATGCT- 3' (antissenso) para *XRCC4*, e 5'-CAACAGCCTCAAGATCATCAGCAA-3' (senso) e 5'-AGTGATGGCATGGACTGTGGTCAT-3' (antissenso) para o gene normalizador *Gliceraldeido-3-fosfato desidrogenase (GAPDH)*. Estes experimentos foram realizados em triplicata, utilizando o Platinum SYBR Green qPCR Super Mix (Invitrogen) em reação padronizada para um volume final de 15 μ L, contendo 0,3 μ M de cada oligonucleotídeo iniciador, no equipamento Rotor-Gene Q Real Time cyler (Qiagen). A expressão relativa foi determinada através das medianas pelo método $2^{-\Delta\Delta C_t}$ (LIVAK; SCHMITTGEN, 2001).

2.6 Análise *in silico*

Foi utilizada a ferramenta de Bioinformática Human Splicing Finder 3.1 (HSF) com o objetivo de prever o impacto da variante intrônica de *XRCC4* no mecanismo de *splicing* deste gene. Para tal, a região do polimorfismo foi analisada pelo *software* através da sequência "NM_022550.3:c.315+31090del30".

2.7 Análises estatísticas

Com a finalidade de avaliar a relação entre os genótipos obtidos e os dados de cada indivíduo, cálculos de frequência alélica e genotípica, bem como o equilíbrio de Hard-Weinberg, foram efetuados através do *software* GenePop 4.5.1.

Cálculos de razão de chance (Odds ratio, OR) bruta, OR ajustada por cor de pele e sexo (ORa), testes de chi-quadrado e exato de Fisher foram realizados no *software* SPSS Statistics 25.0, com um intervalo de confiança (IC) de 95%. ORa foram calculadas através de regressão logística nominal.

O risco foi calculado seguindo os principais modelos genéticos para genótipos: dominante (homozigoto ancestral vs. heterozigoto + homozigoto para a variante); recessivo (homozigoto ancestral + heterozigoto vs. homozigoto para a

variante); codominante (homozigoto ancestral vs. heterozigoto ou homozigoto ancestral vs. homozigoto para a variante); e sobredominante (homozigoto ancestral + homozigoto variante x heterozigoto). Cálculos de risco comparando o alelo ancestral com o alelo variante também foram realizados.

Análises estatísticas de expressão gênica foram realizadas no *software* GraphPad Prism 5. Para todas as análises, foram considerados resultados estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

3 RESULTADOS

3.1 Características da população

Para a realização deste trabalho, foram incluídas amostras de 300 controles e 277 casos, onde há um maior número de pacientes diagnosticados com LLA (164; 59,2%) do que com LMA (113; 40%). Dentre os casos, existe maior frequência de indivíduos do sexo masculino (53,5%) do que de indivíduos do sexo feminino (46,5%), o oposto do que foi observado entre os controles (48,0% masculino e 52,0% feminino). Dentre os casos, 48,1% apresentam o KMT2A rearranjado (Tabela 3).

Houve diferença entre as frequências de indivíduos de cor de pele branca e de cor de pele não branca entre casos e controles, tanto na população infantil ($p = 0,010$) quanto na população lactente ($p = 0,020$). Por esta razão, em adição ao fato das frequências de genótipos variarem entre indivíduos do sexo masculino e indivíduos do sexo feminino nas populações de cada polimorfismo, as análises de risco foram ajustadas por cor de pele e sexo, a fim de eliminar um viés de averiguação.

Tabela 3 - Frequência de casos de LA infantil, LA do lactente e controles, segundo o subtipo leucêmico, sexo, cor de pele e estado do *KMT2A*

	Controles n (%)	LA-i n (%)	<i>p</i> Valor	LA-l n (%)	<i>p</i> Valor
Total	300	277	-	129	
Diagnóstico					
LLA	-	164 (59,2)	-	76 (58,9)	-
LMA	-	113 (40,8)	-	53 (41,1)	-
Sexo					
Masculino	144 (48,0)	147 (53,5)		72 (58,8)	
Feminino	156 (52,0)	128 (46,5)	0,211	57 (44,2)	0,140
NI	-	2 (-)		-	
Cor da pele					
Branca	136 (49,0)	164 (60,3)		78 (61,5)	
Não branca	142 (51,0)	108 (39,7)	0,010	49 (38,5)	0,020
NI	22 (-)	5 (-)		2 (-)	
Estado do <i>KMT2A</i>					
Rearranjado	-	103 (48,1)		58 (52,7)	
Selvagem	-	111 (51,9)	-	52 (47,3)	-
NI	-	63 (-)		19 (-)	

Legenda: LA-i - Leucemia aguda infantil (0-24 meses); LA-l - Leucemia aguda do lactente (0-12 meses); LLA - Leucemia linfoblástica aguda; LMA - Leucemia mieloide aguda; NI - Dado não informado/obtido.

Fonte: O autor, 2018.

3.2 Equilíbrio de Hardy-Weinberg e frequências encontradas

Foram realizados os cálculos de equilíbrio de Hardy-Weinberg (eHW) para os polimorfismos analisados, com a finalidade de atestar a viabilidade das comparações de frequência realizadas posteriormente.

Não foi encontrada nenhuma variação estatística significativa nas populações controle dos polimorfismos estudados. Nas populações caso, apenas as variantes rs25487 e rs3212986 não estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg, $p = 0,0004$ e $p = 0,043$, respectivamente (Tabela 4).

As frequências observadas para os alelos variantes dos polimorfismos rs25487 (26,7%), rs11615 (35,0%), rs3212986 (28,1%), rs5751129 (36,8%), rs6869366 (8,0%) e rs28360071 (46,1%) encontram-se similares ao valor da frequência alélica menor (MAF, do inglês *minor allele frequency*) descritas no banco

de dados 1000 Genomes (DBSNP, 2018): 26,0%, 33,1%, 29,5%, 33,9%, 13,3% e 45,6%, respectivamente.

Tabela 4 - Frequências alélicas/genotípicas e equilíbrio de Hardy-Weinberg

Polimorfismo	Controles n (%)	Casos n (%)
rs25487		
A	417 (73,3)	212 (65,0)
G	151 (26,7)	118 (35,0)
AA	155 (54,6)	79 (47,9)
AG	107 (37,7)	54 (32,7)
GG	22 (7,7)	32 (19,4)
p Valor	0,550	0,0004
rs11615		
C	378 (65,0)	195 (61,0)
T	200 (35,0)	123 (39,0)
CC	119 (41,2)	58 (36,5)
CT	140 (48,4)	79 (49,7)
TT	30 (10,4)	22 (13,8)
p Valor	0,300	0,265
rs3212986		
C	401 (71,1)	233 (79,2)
A	157 (28,1)	61 (20,8)
CC	146 (52,3)	88 (59,9)
CA	109 (39,1)	57 (38,8)
AA	24 (8,6)	2 (1,4)
p Valor	0,560	0,043
rs5751129		
T	259 (63,2)	369 (63,2)
C	151 (36,8)	215 (36,8)
TT	80 (39,0)	118 (40,5)
TC	99 (48,2)	133 (45,5)
CC	26 (12,8)	41 (14,0)
p Valor	0,710	0,660
rs6869366		
T	541 (92,0)	361 (94,5)
G	47 (8,0)	21 (5,5)
TT	249 (84,7)	172 (90,0)
TG	43 (14,6)	17 (8,9)
GG	2 (0,7)	2 (1,1)
p Valor	0,700	0,100
rs28360071		
ins	597 (53,9)	289 (54,1)
del	511 (46,1)	245 (45,9)
ins/ins	164 (29,6)	77 (28,8)
ins/del	269 (48,5)	135 (50,6)
del/del	121 (21,8)	55 (20,6)
p Valor	0,340	0,805

Legenda: p Valor - Equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Fonte: O autor, 2018.

3.3 Risco para LA infantil

Com o objetivo de verificar a modificação de risco para leucemia aguda na população infantil, foram realizados cálculos de OR e ORa por gênero e cor de pele. Estas análises foram conduzidas através da comparação das frequências dos genótipos obtidos para LA-i (isto é, LLA-i + LMA-i), e, separadamente, LLA-i e LMA-i, com as frequências obtidas dentre os controles. Em adição, esta análise também foi conduzida considerando o estado do *KMT2A*.

No BER, foi encontrado aumento de risco para LA-i em relação à variante rs25487 1196G (Tabela 5) nos modelos recessivo (ORa = 3,02; IC: 1,64-5,56; $p < 0,010$) e codominante AAXGG (ORa = 3,02; IC: 1,59-5,73; $p < 0,010$). Contudo, quando separada a população por subtipo leucêmico, esta significância só foi mantida para LMA-i, nos mesmos modelos genéticos (recessivo: ORa = 6,30; IC: 3,25-12,2; $p < 0,010$; codominante AAXGG: ORa = 5,78; IC: 2,89-11,6; $p < 0,010$). Também foi encontrado aumento de risco para LMA-i segundo o modelo dominante. Essa associação, entretanto, não permaneceu significativa após o ajuste. Foi encontrada associação para LMA-i no modelo sobredominante (ORa = 1,99; IC: 1,11-3,53; $p = 0,026$). O alelo variante *G demonstrou aumento de risco para LMA-i na comparação AxG (OR = 2,43; IC: 1,70-3,50; $p < 0,001$) (Tabela 6).

Ao dividir a população pelo estado do *KMT2A* (Tabela 6), viu-se aumento de risco somente para LMA-i tanto em crianças que possuem o *KMT2A* selvagem (modelo recessivo: ORa = 4,85; IC: 1,78-13,2; $p < 0,010$; modelo codominante AAXGG: ORa = 3,74; IC: 1,33-10,4; $p = 0,010$), quanto em crianças que possuem *KMT2A-r* (modelo recessivo: ORa = 3,81; IC: 1,12-12,8; $p = 0,030$).

No NER, nenhuma alteração no risco foi encontrada segundo o polimorfismo rs11615 (Tabelas 7 e 8). Já para o polimorfismo rs3212986 (Tabela 9), foi encontrada associação de proteção nos modelos recessivo (ORa = 0,15; IC: 0,03-0,67; $p = 0,013$), e codominante (ORa = 0,13; IC: 0,03-0,58; $p < 0,010$). Ao subdividir a população pelo tipo de leucemia, nenhuma associação foi mantida. Em crianças com LA-i e *KMT2A-r*, foi observada proteção, no modelo dominante (ORa = 0,49; IC: 0,27-0,88; $p = 0,017$). Em LLA-i, em crianças com *KMT2A-r*, foi encontrada associação nos modelos dominante (ORa = 0,46; IC: 0,22-0,96; $p = 0,039$) e

sobredominante ($ORa = 2,80$; IC: 1,04-7,53; $p = 0,040$). No modelo alélico, também foi encontrado aumento de risco ($OR = 2,15$; IC: 1,15-4,30; $p = 0,020$) (Tabela 10).

No NHEJ, rs5751129 não demonstrou nenhuma alteração no risco para a doença em nenhum parâmetro analisado (Tabelas 11 e 12). O polimorfismo rs6869366, apresentou associação de proteção para LLA-i nos modelos dominante e sobredominante, porém, esta associação não foi observada após o ajuste (Tabela 13). Também foi encontrada associação para esta variante no modelo alélico ($OR = 0,303$; IC: 0,09-0,93; $p = 0,031$) (Tabela 14). A variante intrônica rs28360071 apresentou aumento de risco para LLA-i (modelo sobredominante: $ORa = 1,53$; IC: 1,02-2,30; $p = 0,038$) e em população LLA-i e *KMT2A*-r no modelo codominante ins/ins x ins/del ($ORa = 2,23$; IC: 1,17-4,25; $p = 0,014$) (Tabela 15). Nenhuma variação no risco foi observada no modelo alélico (Tabela 16).

Tabela 5 - Frequências genotípicas de rs25487 (*XRCC1*) em leucemia aguda infantil e subdividida por tipo de leucemia e estado do *KMT2A*

rs25487	Controle n (%)	LA-i n (%)	LLA-i n (%)	LMA-i n (%)		
AA	155 (54,6)	79 (47,9)	47 (54,0)	32 (41,0)		
AG	107 (37,7)	54 (32,7)	35 (40,2)	19 (24,4)		
GG	22 (7,7)	32 (19,4)	5 (5,7)	27 (34,6)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)
Dominante	0,200	0,210	1,000	0,945	0,040	0,050
AA x AG+GG	1,30 (0,90-1,92)	1,28 (0,86-1,90)	1,02 (0,63-1,65)	1,01 (0,62-1,66)	1,72 (1,03-2,87)	1,66 (0,99-2,78)
Recessivo	<0,010	< 0,010	0,640	0,660	< 0,010	< 0,010
AA+AG x GG	2,90 (1,60-5,12)	3,02 (1,64-5,56)	0,72 (0,26-1,97)	0,79 (0,28-2,22)	6,30 (3,33-11,9)	6,30 (3,25-12,2)
Codominante	1,000	0,855	0,800	0,850	0,755	0,530
AA x AG	1,00 (0,64-1,51)	0,95 (0,62-1,48)	1,07 (0,65-1,78)	1,05 (0,62-1,76)	0,86 (0,46-1,59)	0,81 (0,43-1,53)
Codominante	<0,010	< 0,010	0,810	0,740	< 0,010	< 0,010
AA x GG	2,85 (1,55-5,23)	3,02 (1,59-5,73)	0,74 (0,26-2,08)	0,83 (0,28-2,40)	5,94 (3,01-11,7)	5,78 (2,86-11,6)
Sobredominante	0,309	0,241	0,706	0,766	0,032	0,026
AA+GG x AG	0,80 (0,53-1,20)	0,78 (0,51-1,18)	1,11 (0,68-1,81)	1,07 (0,65-1,78)	0,53 (0,30-0,94)	1,99 (1,11-3,53)
KMT2A selvagem						
AA	155 (54,6)	30 (49,2)	16 (48,5)	14 (50,0)		
AG	107 (37,7)	22 (36,1)	15 (45,5)	7 (25,0)		
GG	22 (7,7)	9 (14,8)	2 (6,1)	7 (25,0)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)
Dominante	0,480	0,530	0,580	0,480	0,700	0,900
AA x AG+GG	1,24 (0,71-2,15)	1,19 (0,68-2,11)	1,27 (0,62-2,62)	1,30 (0,62-2,69)	1,20 (0,55-2,61)	1,07 (0,48-2,38)
Recessivo	0,090	0,050	1,000	0,795	< 0,010;	< 0,010;
AA+AG x GG	2,06 (0,89-4,73)	2,34 (0,99-5,51)	0,76 (0,17-3,42)	0,81 (0,18-3,69)	3,96 (1,52-10,3)	4,85 (1,78-13,2)
Codominante	0,900	0,920	0,445	0,430	0,645	0,230
AA x AG	1,06 (0,58-1,94)	0,96 (0,52-1,80)	1,35 (0,64-2,86)	1,35 (0,63-2,88)	0,72 (0,28-1,85)	0,53 (0,19-1,47)
Codominante	0,130	0,060	1,000	1,000	0,020	0,010
AA x GG	2,11 (0,88-5,03)	2,35 (0,95-5,76)	0,88 (0,18-4,09)	0,99 (0,20-4,77)	3,52 (1,28-9,68)	3,74 (1,33-10,4)
Sobredominante	0,885	0,611	0,450	0,387	0,220	0,080
AA+GG x AG	0,93 (0,52-1,65)	0,85 (0,47-1,55)	1,37 (0,66-2,84)	1,38 (0,66-2,87)	0,55 (0,22-1,34)	0,42 (0,16-1,10)
KMT2A-r						
AA	155 (54,6)	39 (60,0)	28 (58,3)	11 (64,7)		
AG	107 (37,7)	19 (29,2)	17 (35,4)	2 (11,8)		
GG	22 (7,7)	7 (10,8)	3 (6,3)	4 (23,5)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)
Dominante	0,500	0,350	0,640	0,520	0,460	0,420
AA x AG+GG	0,80 (0,46-1,38)	0,76 (0,43-1,33)	0,85 (0,46-1,59)	0,81 (0,43-1,53)	0,65 (0,23-1,82)	0,65 (0,23-1,83)
Recessivo	0,450	0,360	1,000	0,830	0,045	0,030
AA+AG x GG	1,43 (0,58-3,52)	1,54 (0,61-3,88)	0,79 (0,22-2,76)	0,86 (0,24-3,10)	3,66 (1,10-12,1)	3,81 (1,12-12,8)
Codominante	0,300	0,190	0,740	0,550	0,080	0,090
AA x AG	0,70 (0,38-1,28)	0,66 (0,35-1,22)	0,87 (0,45-1,68)	0,81 (0,41-1,59)	0,26 (0,05-1,21)	0,26 (0,05-1,23)
Codominante	0,625	0,580	1,000	0,720	0,130	0,140
AA x GG	1,26 (0,50-3,17)	1,29 (0,50-3,32)	0,75 (0,21-2,69)	0,79 (0,21-2,90)	2,56 (0,75-8,75)	2,55 (0,73-8,84)
Sobredominante	0,252	0,444	0,872	0,361	0,036	0,055
AA+GG x AG	0,68 (0,38-1,22)	0,74 (0,34-1,58)	0,90 (0,47-1,71)	0,65 (0,25-1,63)	4,53 (1,12-20,3)	4,50 (1,15-19,5)

Legenda: LA-i - Leucemia aguda infantil (0-24 meses de idade); LLA-i - Leucemia linfoblástica aguda infantil; LMA-i - Leucemia mieloide aguda infantil; OR - Odds ratio; ORa - Odds ratio ajustada por gênero e cor de pele; KMT2A-r - KMT2A rearranjado.

Nota: Negrito indica significância estatística ($p < 0,05$).

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 6 - Frequências alélicas de rs25487 (*XRCC1*) em controles e casos de leucemia aguda infantil, de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo leucêmico

rs25487	Controle n (%)	LA-i n (%)	LLA-i n (%)	LMA-i n (%)
A	417 (73,4)	212 (64,2)	129 (74,1)	83 (53,2)
G	151 (26,6)	118 (34,8)	45 (25,9)	73 (46,8)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
A x G		0,004	0,921	<0,001
		1,54 (1,15-2,05)	1,00 (0,65-1,42)	2,43 (1,70-3,50)
<i>KMT2A</i> selvagem				
A	417 (73,4)	82 (67,2)	47 (71,2)	21 (60,0)
G	151 (26,6)	40 (32,8)	19 (28,8)	14 (40,0)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
A x G		0,180	0,770	0,115
		1,34 (0,90-2,05)	1,116 (0,64-2,00)	1,84 (0,90-3,65)
<i>KMT2A-r</i>				
A	417 (73,4)	97 (74,6)	73 (76,1)	24 (70,6)
G	151 (26,6)	33 (25,4)	23 (23,9)	10 (29,4)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
A x G		0,826	0,620	0,700
		0,94 (0,61-1,46)	0,90 (0,51-1,41)	1,15 (0,60-2,43)

Legenda: LA-i - Leucemia aguda infantil (0-24 meses de idade); LLA-i - Leucemia linfoblástica aguda infantil; LMA-i - Leucemia mieloide aguda infantil; OR - *Odds ratio*; ORa - *Odds ratio* ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

Nota: Negrito indica significância estatística ($p < 0,05$).

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 7 - Frequências genotípicas de rs11615 (*ERCC1*) em leucemia aguda infantil e subdividida por tipo de leucemia e estado do *KMT2A*

rs11615	Controle n (%)	LA-i n (%)	LLA-i n (%)	LMA-i n (%)		
CC	119 (41,2)	58 (36,5)	36 (40,9)	22 (31,0)		
CT	140 (48,4)	79 (49,7)	41 (46,6)	38 (53,5)		
TT	30 (10,4)	22 (13,8)	11 (12,5)	11 (15,5)		
	p; OR (IC)	p; ORa (IC)	p; OR (IC)	p; ORa (IC)	p; OR (IC)	p; ORa (IC)
Dominante	0,400	0,294	1,000	0,836	0,140	0,058
CC x CT+TT	1,20 (0,81-1,81)	1,24 (0,82-1,88)	1,00 (0,62-1,64)	0,94 (0,57-1,56)	1,55 (0,89-2,71)	1,75 (0,98-3,12)
Recessivo	0,300	0,374	0,600	0,790	0,230	0,200
CC+CT x TT	1,40 (0,77-2,49)	1,31 (0,71-2,41)	1,20 (0,59-2,57)	1,10 (0,51-2,36)	1,60 (0,75-3,33)	1,64 (0,76-3,53)
Codominante	0,530	0,398	1,000	0,775	0,200	0,100
CC x CT	1,15 (0,76-1,75)	1,20 (0,78-1,85)	1,00 (0,58-1,61)	0,92 (0,54-1,56)	1,50 (0,82-2,62)	1,65 (0,90-3,03)
Codominante	0,250	0,335	0,700	0,884	0,111	0,116
CC x TT	1,50 (0,79-2,83)	1,38 (0,71-2,69)	1,20 (0,55-2,65)	1,06 (0,46-2,41)	2,00 (0,86-4,53)	2,00 (0,84-4,78)
Sobredominante	0,844	0,657	0,808	0,711	0,508	0,304
CC+TT x CT	1,05 (0,71-1,54)	1,09 (0,73-1,62)	0,92 (0,57-1,49)	0,91 (0,55-1,48)	1,22 (0,72-2,06)	1,32 (0,77-2,25)
KMT2A selvagem						
CC	119 (41,2)	25 (37,3)	18 (45,0)	7 (25,9)		
CT	140 (48,4)	33 (49,2)	18 (46,0)	15 (55,6)		
TT	30 (10,4)	9 (13,4)	4 (10,0)	5 (18,5)		
	p; OR (IC)	p; ORa (IC)	p; OR (IC)	p; ORa (IC)	p; OR (IC)	p; ORa (IC)
Dominante	0,600	0,678	0,730	0,591	0,150	0,162
CC x CT+TT	1,17 (0,68-2,03)	1,12 (0,64-1,97)	0,85 (0,43-1,66)	0,83 (0,42-1,63)	2,00 (0,81-4,88)	1,91 (0,77-4,73)
Recessivo	0,500	0,583	1,000	0,849	0,200	0,269
CC+CT x TT	1,33 (0,60-2,97)	1,25 (0,55-2,83)	0,95 (0,31-2,88)	1,11 (0,36-3,39)	1,96 (0,69-5,56)	1,82 (0,62-5,29)
Codominante	0,800	0,823	0,720	0,618	0,300	0,276
CC x CT	1,12 (0,63-1,99)	1,06 (0,59-1,92)	0,85 (0,42-1,70)	1,19 (0,58-2,43)	1,82 (0,71-4,61)	1,69 (0,65-4,36)
Codominante	0,500	0,523	1,000	0,758	0,140	0,143
CC x TT	1,42 (0,60-3,37)	1,33 (0,55-3,21)	0,88 (0,27-2,79)	1,20 (0,36-3,94)	2,83 (0,84-9,55)	2,54 (0,72-8,89)
Sobredominante	1,000	0,493	0,737	0,684	0,548	0,519
CC+TT x CT	1,03 (0,60-1,75)	0,92 (0,73-1,16)	0,87 (0,44-1,69)	0,86 (0,44-1,70)	1,33 (0,60-2,94)	1,30 (0,58-2,92)
KMT2A-r						
CC	119 (41,2)	21 (36,2)	16 (40,0)	5 (27,8)		
CT	140 (48,4)	27 (46,6)	18 (45,0)	9 (50,0)		
TT	30 (10,4)	10 (17,2)	6 (15,0)	4 (22,2)		
	p; OR (IC)	p; ORa (IC)	p; OR (IC)	p; ORa (IC)	p; OR (IC)	p; ORa (IC)
Dominante	0,600	0,596	1,000	0,852	0,330	0,246
CC x CT+TT	1,23 (0,68-2,21)	1,17 (0,64-2,14)	1,05 (0,53-2,06)	0,93 (0,46-1,88)	1,82 (0,63-5,24)	1,88 (0,64-5,48)
Recessivo	0,200	0,288	0,420	0,640	0,120	0,151
CC+CT x TT	1,79 (0,82-3,92)	1,54 (0,69-3,44)	1,52 (0,59-3,92)	1,26 (0,47-3,33)	2,46 (0,76-7,97)	2,41 (0,72-8,04)
Codominante	0,900	0,776	1,000	0,764	0,600	0,366
CC x CT	1,09 (0,58-2,03)	1,09 (0,58-2,05)	0,95 (0,46-1,95)	0,89 (0,42-1,86)	1,53 (0,49-4,69)	1,68 (0,54-5,21)
Codominante	0,200	0,448	0,410	0,801	0,100	0,248
CC x TT	1,88 (0,80-4,43)	1,41 (0,57-3,51)	1,48 (0,53-4,12)	1,14 (0,39-3,35)	3,17 (0,80-12,5)	2,33 (0,55-9,84)
Sobredominante	0,886	0,778	0,737	0,877	1,000	0,443
CC+TT x CT	0,92 (0,52-1,63)	0,90 (0,44-1,82)	0,87 (0,44-1,69)	0,93 (0,37-2,29)	1,06 (0,41-2,75)	0,59 (0,15-2,24)

Legenda: LA-i - Leucemia aguda infantil (0-24 meses de idade); LLA-i - Leucemia linfoblástica aguda infantil; LMA-i - Leucemia mieloide aguda infantil; OR - Odds ratio; ORa - Odds ratio ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 8 - Frequências alélicas de rs11615 (*ERCC1*) em controles e casos de leucemia aguda infantil, de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo leucêmico

rs11615	Controle n (%)	LA-i n (%)	LLA-i n (%)	LMA-i n (%)
C	378 (65,4)	195 (61,3)	113 (64,2)	82 (58,6)
T	200 (34,6)	123 (38,7)	63 (35,8)	60 (41,4)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
C x T		0,245 1,20 (0,90-1,60)	0,800 1,05 (0,74-1,50)	0,100 1,40 (0,95-2,02)
<i>KMT2A</i> selvagem				
C	378 (65,4)	83 (61,9)	54 (67,5)	29 (53,7)
T	200 (34,6)	51 (38,1)	26 (32,5)	25 (46,3)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
C x T		0,500 1,16 (0,80-1,70)	0,800 0,91 (0,55-1,50)	0,102 1,63 (0,93-2,90)
<i>KMT2A-r</i>				
C	378 (65,4)	69 (59,5)	50 (62,5)	19 (52,7)
T	200 (34,6)	47 (40,5)	30 (37,5)	17 (47,3)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
C x T		0,480 1,16 (0,80-1,70)	0,620 1,13 (0,70-1,81)	0,150 1,70 (0,85-3,30)

Legenda: LA-i - Leucemia aguda infantil (0-24 meses de idade); LLA-i - Leucemia linfoblástica aguda infantil; LMA-i - Leucemia mieloide aguda infantil; OR - *Odds ratio*; ORa - *Odds ratio* ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 9 - Frequências genotípicas de rs3212986 (*ERCC1*) em leucemia aguda infantil e subdividida por tipo de leucemia e estado do *KMT2A*

rs3212986	Controle n (%)	LA-i n (%)	LLA-i n (%)	LMA-i n (%)		
CC	146 (52,3)	88 (59,9)	47 (58,8)	41 (61,2)		
CA	109 (39,1)	57 (38,8)	32 (40,0)	25 (37,3)		
AA	24 (8,6)	2 (1,4)	1 (1,3)	1 (1,5)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)
Dominante	0,152	0,102	0,373	0,311	0,219	0,134
CC x CA+AA	0,73 (0,49-1,10)	0,70 (0,46-1,07)	0,77 (0,46-1,27)	0,76 (0,45-1,28)	0,69 (0,40-1,20)	0,65 (0,37-1,14)
Recessivo	< 0,010	0,013	0,022	0,067	0,061	0,076
CC+CA x AA	0,14 (0,03-0,62)	0,15 (0,03-0,67)	0,13 (0,01-1,01)	0,15 (0,01-1,14)	0,16 (0,02-1,21)	0,16 (0,02-1,21)
Codominante	0,527	0,366	0,794	0,656	0,488	0,347
CC x CA	0,86 (0,57-1,31)	0,82 (0,53-1,25)	0,91 (0,54-1,52)	0,88 (0,52-1,50)	0,81 (0,46-1,42)	0,76 (0,42-1,34)
Codominante	< 0,010	< 0,010	0,019	0,051	0,033	0,056
CC x AA	0,13 (0,03-0,59)	0,13 (0,03-0,58)	0,12 (0,01-0,98)	0,13 (0,01-1,01)	0,14 (0,01-1,12)	0,13 (0,01-1,05)
Sobredominante	1,000	0,757	0,897	0,995	0,889	0,646
CC+AA x CA	0,98 (0,65-1,48)	0,93 (0,61-1,42)	1,03 (0,62-1,72)	1,00 (0,59-1,68)	0,92 (0,53-1,60)	0,87 (0,49-1,54)
<i>KMT2A</i> selvagem						
CC	146 (52,3)	24 (51,1)	14 (42,4)	10 (71,4)		
CA	109 (39,1)	21 (44,7)	18 (54,5)	3 (21,4)		
AA	24 (8,6)	2 (4,3)	1 (3,0)	1 (7,1)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)
Dominante	0,876	0,896	0,357	0,229	0,182	0,116
CC x CA+AA	1,05 (0,56-1,95)	1,04 (0,55-1,96)	1,48 (0,71-3,08)	1,58 (0,74-3,35)	0,43 (0,13-1,43)	0,38 (0,11-1,26)
Recessivo	0,396	0,378	0,493	0,369	1,000	0,746
CC+CA x AA	0,47 (0,10-2,06)	0,50 (0,11-2,28)	0,33 (0,04-2,53)	0,38 (0,04-3,05)	0,81 (0,10-6,51)	0,70 (0,08-5,76)
Codominante	0,628	0,674	0,186	0,132	0,248	0,131
CC x CA	1,17 (0,62-2,21)	1,14 (0,60-2,20)	1,72 (0,82-3,61)	1,79 (0,83-3,84)	0,40 (0,10-1,49)	0,36 (0,09-1,35)
Codominante	0,538	0,354	0,697	0,508	1,000	0,496
CC x AA	0,50 (0,11-2,28)	0,48 (0,10-2,25)	0,43 (0,05-3,45)	0,48 (0,05-4,08)	0,60 (0,07-4,97)	0,47 (0,05-4,02)
Sobredominante	0,402	0,234	0,380	0,262	1,000	0,571
CC+AA x CA	0,77 (0,44-1,37)	0,70 (0,39-1,25)	0,69 (0,33-1,42)	0,66 (0,31-1,36)	0,91 (0,40-2,07)	0,78 (0,33-1,82)
<i>KMT2A-r</i>						
CC	146 (52,3)	44 (66,7)	27 (69,2)	17 (63,0)		
CA	109 (39,1)	22 (33,3)	12 (30,8)	10 (37,0)		
AA	24 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)
Dominante	0,039	0,017	0,058	0,039	0,318	0,167
CC x CA+AA	0,54 (0,31-0,96)	0,49 (0,27-0,88)	0,48 (0,23-1,00)	0,46 (0,22-0,96)	0,64 (0,28-1,45)	0,54 (0,23-1,28)
Recessivo	< 0,010	-	0,055	-	0,147	-
CC+CA x AA	0,79 (0,75-0,83)	-	0,86 (0,82-0,90)	-	0,90 (0,87-0,93)	-
Codominante	0,205	0,084	0,167	0,122	0,683	0,346
CC x CA	0,66 (0,37-1,18)	0,59 (0,33-1,07)	0,59 (0,28-1,22)	0,56 (0,27-1,16)	0,78 (0,34-1,78)	0,66 (0,28-1,55)
Codominante	< 0,010	-	0,050	-	0,134	-
CC x AA	0,76 (0,71-0,83)	-	0,84 (0,79-0,89)	-	0,89 (0,84-0,94)	-
Sobredominante	0,521	0,199	0,095	0,040	0,262	0,359
CC+AA x CA	1,25 (0,67-2,34)	1,66 (0,76-3,62)	1,87 (0,90-3,86)	2,80 (1,04-7,53)	0,42 (0,11-1,55)	0,46 (0,09-2,36)

Legenda: LA-i - Leucemia aguda infantil (0-24 meses de idade); LLA-i - Leucemia linfoblástica aguda infantil; LMA-i - Leucemia mieloide aguda infantil; OR - Odds ratio; ORa - Odds ratio ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

Nota: Negrito indica significância estatística ($p < 0,05$).

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 10 - Frequências alélicas de rs3212986 (*ERCC1*) em controles e casos de leucemia aguda infantil, de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo leucêmico

rs3212986	Controle n (%)	LA-i n (%)	LLA-i n (%)	LMA-i n (%)
C	401 (71,8)	233 (79,2)	126 (78,7)	107 (78,8)
A	157 (28,2)	61 (20,8)	34 (21,3)	27 (20,2)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
C x A		0,265 1,24 (0,86-1,80)	0,085 0,70 (0,45-1,04)	0,065 0,65 (0,40-1,02)
<i>KMT2A</i> selvagem				
C	401 (71,8)	69 (73,4)	46 (69,7)	23 (82,1)
A	157 (28,2)	25 (26,6)	20 (30,3)	5 (17,9)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
C x A		0,805 0,92 (0,56-1,52)	0,773 1,11 (0,65-1,95)	0,280 0,55 (0,22-1,47)
<i>KMT2A-r</i>				
C	401 (71,8)	110 (83,3)	66 (84,6)	44 (81,5)
A	157 (28,2)	22 (16,7)	12 (15,4)	10 (18,5)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
C x A		0,007 2,00 (1,20-3,30)	0,020 2,15 (1,15-4,30)	0,151 0,58 (0,30-1,18)

Legenda: LA-i - Leucemia aguda infantil (0-24 meses de idade); LLA-i - Leucemia linfoblástica aguda infantil; LMA-i - Leucemia mieloide aguda infantil; OR - *Odds ratio*; ORa - *Odds ratio* ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

Nota: Negrito indica significância estatística ($p < 0,05$).

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 11 - Frequências genotípicas de rs5751129 (*XRCC6*) em leucemia aguda infantil e subdividida por tipo de leucemia e estado do *KMT2A*

rs5751129	Controle n (%)	LA-i n (%)	LLA-i n (%)	LMA-i n (%)			
TT	118 (40,4)	80 (39,0)	42 (35,0)	38 (44,7)			
TC	133 (45,5)	99 (48,3)	58 (48,3)	41 (48,2)			
CC	41 (14,0)	26 (12,7)	20 (16,7)	6 (7,1)			
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	
Dominante		0,781	0,403	0,320	0,115	0,532	0,700
TT x TC+CC	1,10 (0,75-1,53)	1,20 (0,80-1,72)	1,26 (0,81-2,00)	1,10 (0,75-1,53)	0,84 (0,52-1,40)	0,89 (0,54-1,49)	
Recessivo		0,700	1,000	0,542	0,257	0,095	0,142
TT+TC x CC	0,90 (0,53-1,51)	1,00 (0,60-1,70)	1,22 (0,70-2,20)	0,90 (0,53-1,51)	0,50 (0,20-1,14)	0,50 (0,20-1,25)	
Codominante		0,700	0,412	0,410	0,211	0,900	0,984
TT x TC	1,10 (0,75-1,62)	1,20 (0,80-1,60)	1,22 (0,80-2,00)	1,10 (0,75-1,62)	1,00 (0,60-1,60)	1,00 (0,59-1,70)	
Codominante		0,900	0,700	0,402	0,100	0,110	0,200
TT x CC	0,94 (0,53-1,65)	1,14 (0,62-2,10)	1,40 (0,72-2,60)	0,94 (0,53-1,65)	0,45 (0,20-1,15)	0,52 (0,20-1,37)	
Sobredominante		0,584	0,441	0,664	0,495	0,711	0,545
TT+CC x TC	1,11 (0,78-1,59)	1,15 (0,79-1,67)	1,11 (0,73-1,71)	1,16 (0,75-1,80)	1,11 (0,68-1,80)	1,16 (0,70-1,92)	
<i>KMT2A</i> selvagem							
TT	118 (40,4)	36 (43,9)	19 (40,4)	17 (48,6)			
TC	133 (45,5)	36 (43,9)	21 (44,7)	15 (42,9)			
CC	41 (14,0)	10 (12,2)	7 (14,9)	3 (8,6)			
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	
Dominante		0,612	0,995	1,000	0,762	0,400	0,670
TT x TC+CC	0,90 (0,53-1,42)	1,00 (0,59-1,67)	1,00 (0,53-2,00)	0,90 (0,47-1,71)	0,72 (0,40-1,45)	1,17 (0,56-2,43)	
Recessivo		0,855	0,998	0,824	0,638	0,600	0,532
TT+TC x CC	0,85 (0,41-1,80)	1,00 (0,46-2,14)	1,10 (0,45-2,55)	0,80 (0,33-1,96)	0,60 (0,20-2,00)	1,49 (0,42-5,20)	
Codominante		0,700	0,995	1,000	0,852	0,575	0,810
TT x TC	0,90 (0,53-1,50)	0,99 (0,58-1,71)	1,00 (0,50-1,91)	0,93 (0,47-1,85)	0,80 (0,40-1,64)	1,09 (0,51-2,35)	
Codominante		0,700	0,856	1,000	0,504	0,411	0,592
TT x CC	0,80 (0,40-1,80)	0,92 (0,40-2,12)	1,10 (0,42-2,71)	0,71 (0,26-1,91)	0,51 (0,14-1,82)	1,43 (0,38-5,35)	
Sobredominante		0,803	0,995	0,876	0,857	1,000	0,856
TT+CC x TC	0,93 (0,57-1,53)	0,99 (0,60-1,65)	0,92 (0,50-1,71)	0,94 (0,50-1,76)	0,94 (0,46-1,92)	1,07 (0,51-2,23)	
<i>KMT2A-r</i>							
TT	118 (40,4)	27 (35,1)	19 (32,2)	8 (44,4)			
TC	133 (45,5)	41 (53,2)	31 (52,5)	10 (55,6)			
CC	41 (14,0)	9 (11,7)	9 (15,3)	0 (0,0)			
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	
Dominante		0,433	0,240	0,310	0,100	0,810	0,536
TT x TC+CC	1,30 (0,74-2,12)	1,38 (0,80-2,37)	1,43 (0,80-2,60)	1,67 (0,90-3,09)	0,85 (0,33-2,21)	0,73 (0,27-1,97)	
Recessivo		0,700	0,844	0,840	0,521	0,151	-
TT+TC x CC	0,81 (0,40-1,75)	0,92 (0,41-2,03)	1,10 (0,50-2,41)	1,30 (0,57-2,95)	0,93 (0,90-0,96)	-	
Codominante		0,340	0,224	0,300	0,140	1,000	0,914
TT x TC	1,35 (0,80-2,32)	1,41 (0,80-2,48)	1,45 (0,80-2,70)	1,62 (0,85-3,08)	1,11 (0,42-2,90)	0,94 (0,34-2,56)	
Codominante		1,000	0,630	0,493	0,183	0,202	-
TT x CC	1,00 (0,42-2,21)	1,24 (0,51-2,98)	1,36 (0,57-3,25)	1,87 (0,74-4,75)	0,94 (0,90-0,98)	-	
Sobredominante		0,307	0,261	0,477	0,376	0,347	0,494
TT+CC x TC	1,32 (0,80-2,18)	1,34 (0,80-2,25)	1,23 (0,70-2,16)	1,42 (0,65-3,11)	1,64 (0,64-4,20)	1,53 (0,44-5,27)	

Legenda: LA-i - Leucemia aguda infantil (0-24 meses de idade); LLA-i - Leucemia linfoblástica aguda infantil; LMA-i - Leucemia mieloide aguda infantil; OR - Odds ratio; ORa - Odds ratio ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 12 - Frequências alélicas de rs5751129 (*XRCC6*) em controles e casos de leucemia aguda infantil, de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo leucêmico

rs5751129	Controle n (%)	LA-i n (%)	LLA-i n (%)	LMA-i n (%)
T	369 (63,1)	259 (63,2)	142 (59,2)	117 (68,8)
C	215 (36,9)	151 (36,8)	98 (40,8)	53 (31,2)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
T x C		1,000	0,305	0,202
		1,00 (0,80-1,30)	1,18 (0,87-1,61)	0,80 (0,54-1,12)
<i>KMT2A</i> selvagem				
T	369 (63,1)	108 (64,7)	59 (62,7)	49 (70,0)
C	215 (36,9)	56 (35,3)	35 (37,2)	21 (30,0)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
T x C		0,580	1,000	0,293
		0,90 (0,62-1,30)	1,02 (0,65-1,61)	0,73 (0,42-1,24)
<i>KMT2A-r</i>				
T	369 (63,1)	95 (61,7)	69 (58,5)	26 (72,2)
C	215 (36,9)	59 (38,3)	49 (41,5)	10 (27,7)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
T x C		0,800	0,350	0,400
		1,10 (0,75-1,52)	1,22 (0,82-1,81)	0,66 (0,32-1,35)

Legenda: LA-i - Leucemia aguda infantil (0-24 meses de idade); LLA-i - Leucemia linfoblástica aguda infantil; LMA-i - Leucemia mieloide aguda infantil; OR - *Odds ratio*; ORa - *Odds ratio* ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 13 - Frequências genotípicas de rs6869366 (*XRCC4*) em leucemia aguda infantil e subdividida por tipo de leucemia e estado do *KMT2A*

rs6869366	Controle n (%)	LA-i n (%)	LLA-i n (%)	LMA-i n (%)		
TT	249 (84,7)	172 (90,1)	97 (90,7)	75 (89,3)		
TG	43 (14,6)	17 (8,9)	10 (9,3)	7 (8,3)		
GG	2 (0,7)	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (2,4)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)
Dominante	0,100	0,121	0,141	0,166	0,400	0,336
TT x TG+GG	0,61 (0,35-1,10)	0,67 (0,35-1,12)	0,60 (0,30-1,20)	0,61 (0,35-1,10)	0,70 (0,31-1,42)	0,68 (0,31-1,47)
Recessivo	0,650	0,686	0,650	-	0,215	0,195
TT+TG x GG	1,55 (0,22-11,1)	1,50 (0,20-11,0)	1,54 (0,22-11,1)	-	3,60 (0,50-25,7)	3,76 (0,50-27,9)
Codominante	0,070	0,090	0,185	0,207	0,200	0,180
TT x TG	0,60 (0,32-1,04)	0,60 (0,32-1,08)	0,59 (0,28-1,25)	0,60 (0,32-1,04)	0,54 (0,23-1,25)	0,55 (0,24-1,30)
Codominante	1,000	0,729	1,000	-	0,240	0,234
TT x GG	1,50 (0,20-10,4)	1,40 (0,20-10,5)	1,50 (0,20-10,4)	-	3,32 (0,50-24,0)	3,38 (0,45-25,3)
Sobredominante	0,067	0,091	0,186	0,221	0,148	0,161
TT+GG x TG	0,57 (0,31-1,03)	0,59 (0,32-1,08)	0,60 (0,29-1,24)	0,62 (0,29-1,32)	0,53 (0,22-1,22)	0,54 (0,23-1,27)
KMT2A selvagem						
TT	249 (84,7)	60 (87,0)	34 (85,0)	26 (89,7)		
TG	43 (14,6)	8 (11,6)	6 (15,0)	2 (6,9)		
GG	2 (0,7)	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (3,4)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)
Dominante	0,711	0,662	1,000	0,947	0,600	0,496
TT x TG+GG	0,83 (0,40-1,80)	1,19 (0,54-2,60)	1,00 (0,40-2,50)	1,03 (0,40-2,62)	0,70 (0,20-2,20)	1,54 (0,44-5,41)
Recessivo	0,470	0,610	0,500	-	0,250	0,181
TT+TG x GG	2,20 (0,20-24,0)	0,52 (0,04-6,11)	1,90 (0,17-21,8)	-	5,21 (0,50-59,3)	0,17 (0,01-2,28)
Codominante	0,700	0,565	1,000	0,971	0,400	0,297
TT x TG	0,80 (0,35-1,73)	1,27 (0,56-2,87)	1,02 (0,41-2,60)	0,98 (0,38-2,50)	0,45 (0,10-1,95)	2,20 (0,49-9,75)
Codominante	0,481	0,620	0,523	-	0,265	0,218
TT x GG	2,10 (0,20-23,3)	0,53 (0,04-6,34)	1,84 (0,16-21,2)	-	4,80 (0,42-54,6)	0,19 (0,01-2,61)
Sobredominante	0,437	0,387	1,000	0,954	0,148	0,140
TT+GG x TG	0,66 (0,28-1,56)	0,68 (0,28-1,61)	1,03 (0,40-2,60)	1,02 (0,40-2,61)	0,21 (0,02-1,63)	0,21 (0,02-1,65)
KMT2A-r						
TT	249 (84,7)	71 (91,0)	56 (94,9)	15 (78,9)		
TG	43 (14,6)	6 (7,7)	3 (5,1)	3 (15,8)		
GG	2 (0,7)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (5,3)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)
Dominante	0,200	0,210	0,040	0,054	0,514	0,495
TT x TG+GG	0,55 (0,24-1,30)	0,57 (0,24-1,35)	0,30 (0,09-1,00)	0,30 (0,08-1,01)	1,50 (0,50-4,65)	1,49 (0,46-4,76)
Recessivo	0,510	0,440	0,470	-	0,172	0,082
TT+TG x GG	1,90 (0,20-21,2)	2,66 (0,22-31,7)	2,20 (0,20-24,4)	-	8,11 (0,70-93,7)	10,6 (0,74-153,)
Codominante	0,132	0,150	0,055	0,060	0,740	0,810
TT x TG	0,50 (0,20-1,20)	0,51 (0,20-1,26)	0,31 (0,10-1,04)	0,31 (0,09-1,05)	1,20 (0,32-4,20)	0,85 (0,23-3,09)
Codominante	0,532	0,470	0,500	-	0,170	0,103
TT x GG	1,75 (0,20-19,6)	2,50 (0,20-30,0)	2,10 (0,18-23,3)	-	8,30 (0,71-96,8)	9,16 (0,63-131,)
Sobredominante	0,133	0,161	0,055	0,067	0,736	0,824
TT+GG x TG	0,50 (0,20-1,22)	0,52 (0,21-1,29)	0,31 (0,09-1,06)	0,31 (0,09-1,08)	1,16 (0,32-4,20)	1,15 (0,31-4,19)

Legenda: LA-i - Leucemia aguda infantil (0-24 meses de idade); LLA-i - Leucemia linfoblástica aguda infantil; LMA-i - Leucemia mieloide aguda infantil; OR - Odds ratio; ORa - Odds ratio ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

Nota: Negrito indica significância estatística ($p < 0,05$).

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 14 - Frequências alélicas de rs6869366 (*XRCC4*) em controles e casos de leucemia aguda infantil, de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo leucêmico

rs6869366	Controle n (%)	LA-i n (%)	LLA-i n (%)	LMA-i n (%)
T	541 (92,1)	361 (94,5)	204 (95,3)	157 (93,5)
G	47 (7,9)	21 (5,5)	10 (4,7)	11 (6,5)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
T x G		0,160 0,70 (0,40-1,12)	0,121 0,60 (0,27-1,12)	0,624 0,80 (0,41-1,60)
<i>KMT2A</i> selvagem				
T	541 (92,1)	128 (95,5)	74 (92,5)	54 (93,1)
G	47 (7,9)	6 (4,5)	6 (7,5)	4 (6,9)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
T x G		0,200 0,54 (0,24-1,23)	1,000 0,93 (0,41-2,20)	1,000 0,85 (0,31-2,35)
<i>KMT2A-r</i>				
T	541 (92,1)	148 (94,9)	115 (97,5)	33 (86,8)
G	47 (7,9)	8 (5,2)	3 (2,5)	5 (13,2)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
T x G		0,300 0,622 (0,30-1,30)	0,031 0,303 (0,09-0,93)	0,233 1,74 (0,70-4,60)

Legenda: LA-i - Leucemia aguda infantil (0-24 meses de idade); LLA-i - Leucemia linfoblástica aguda infantil; LMA-i - Leucemia mieloide aguda infantil; OR - *Odds ratio*; ORa - *Odds ratio* ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

Nota: Negrito indica significância estatística ($p < 0,05$).

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 15 - Frequências genótípicas de rs28360071 (*XRCC4*) em leucemia aguda infantil e subdividida por tipo de leucemia e estado do *KMT2A*

rs28360071	Controle n (%)	LA-i n (%)	LLA-i n (%)	LMA-i n (%)		
II	87 (30,3)	77 (28,8)	42 (26,9)	35 (31,5)		
ID	134 (46,7)	135 (50,6)	85 (54,5)	50 (45,0)		
DD	66 (23,0)	55 (20,6)	29 (18,6)	26 (23,4)		
	<i>p</i> : OR (IC)	<i>p</i> : ORa (IC)	<i>p</i> : OR (IC)	<i>p</i> : ORa (IC)	<i>p</i> : OR (IC)	<i>p</i> : ORa (IC)
Dominante	0,711	0,466	0,510	0,250	0,810	0,911
II x ID+DD	1,07 (0,75-1,55)	1,15 (0,78-1,67)	1,18 (0,80-1,82)	1,07 (0,75-1,55)	0,95 (0,60-1,52)	0,97 (0,59-1,58)
Recessivo	0,540	0,395	0,330	0,247	1,000	0,830
II+ID x DD	0,90 (0,60-1,30)	1,19 (0,80-1,81)	0,80 (0,50-1,25)	0,90 (0,60-1,30)	1,02 (0,61-1,72)	0,94 (0,55-1,61)
Codominante	0,553	0,267	0,251	0,103	0,800	0,992
II x ID	1,14 (0,80-1,70)	1,25 (0,83-1,90)	1,31 (0,83-2,10)	1,14 (0,80-1,70)	0,93 (0,60-1,54)	0,99 (0,58-1,68)
Codominante	0,811	0,881	0,773	0,931	1,000	0,837
II x DD	0,94 (0,60-1,51)	0,96 (0,60-1,6)	0,91 (0,51-1,61)	0,94 (0,60-1,51)	1,00 (0,54-1,80)	0,93 (0,50-1,74)
Sobredominante	0,395	0,146	0,138	0,038	0,911	0,873
II+DD x ID	1,16 (0,83-1,63)	1,29 (0,91-1,82)	1,34 (0,91-1,99)	1,53 (1,02-2,30)	0,95 (0,61-1,47)	1,03 (0,65-1,63)
<i>KMT2A</i> selvagem						
II	87 (30,3)	30 (28,3)	19 (30,6)	11 (25,0)		
ID	134 (46,7)	49 (46,2)	28 (45,2)	21 (47,7)		
DD	66 (23,0)	27 (25,5)	15 (24,2)	12 (27,3)		
	<i>p</i> : OR (IC)	<i>p</i> : ORa (IC)	<i>p</i> : OR (IC)	<i>p</i> : ORa (IC)	<i>p</i> : OR (IC)	<i>p</i> : ORa (IC)
Dominante	0,804	0,486	1,000	0,874	0,600	0,308
II x ID+DD	1,10 (0,70-1,80)	0,83 (0,50-1,38)	1,00 (0,54-1,80)	0,95 (0,51-1,74)	1,30 (0,63-2,70)	0,67 (0,31-1,44)
Recessivo	0,600	0,752	0,900	0,937	0,600	5,053
II+ID x DD	1,14 (0,70-1,92)	0,91 (0,54-1,55)	1,10 (0,60-2,03)	0,97 (0,50-1,86)	1,30 (0,61-2,60)	0,83 (0,40-1,74)
Codominante	0,900	0,546	1,000	0,913	0,700	0,357
II x ID	1,06 (0,62-1,80)	0,84 (0,48-1,45)	1,00 (0,50-1,90)	0,96 (0,50-1,85)	1,25 (0,60-2,70)	0,68 (0,30-1,54)
Codominante	0,640	0,530	1,000	0,850	0,501	0,373
II x DD	1,20 (0,64-2,20)	0,81 (0,43-1,53)	1,04 (0,50-2,20)	0,92 (0,43-2,00)	1,45 (0,60-3,50)	0,66 (0,26-1,64)
Sobredominante	0,821	0,805	0,676	0,832	0,870	0,517
II+DD x ID	0,94 (0,60-1,47)	1,05 (0,66-1,67)	0,85 (0,49-1,48)	0,94 (0,53-1,64)	1,08 (0,57-2,06)	1,24 (0,64-2,41)
<i>KMT2A-r</i>						
II	87 (30,3)	26 (26,0)	16 (20,8)	10 (43,5)		
ID	134 (46,7)	58 (58,0)	49 (63,6)	9 (39,1)		
DD	66 (23,0)	16 (16,0)	12 (15,6)	4 (17,4)		
	<i>p</i> : OR (IC)	<i>p</i> : ORa (IC)	<i>p</i> : OR (IC)	<i>p</i> : ORa (IC)	<i>p</i> : OR (IC)	<i>p</i> : ORa (IC)
Dominante	0,450	0,232	0,120	0,057	0,242	0,333
II x ID+DD	1,24 (0,74-2,10)	1,38 (0,81-2,34)	1,70 (0,91-3,04)	1,81 (0,98-3,37)	0,60 (0,24-1,34)	0,64 (0,26-1,57)
Recessivo	0,200	0,150	0,210	0,150	0,800	0,602
II+ID x DD	0,64 (0,35-1,20)	1,64 (0,94-2,86)	0,62 (0,32-1,21)	0,60 (0,30-1,19)	0,70 (0,23-2,15)	0,74 (0,24-2,28)
Codominante	0,200	0,080	0,039	0,014	0,331	0,434
II x ID	1,45 (0,85-2,50)	0,60 (0,34-1,05)	2,00 (1,10-3,80)	2,23 (1,17-4,25)	0,60 (0,23-1,50)	0,67 (0,25-1,79)
Codominante	0,600	0,741	1,000	0,900	0,400	0,393
II x DD	0,81 (0,40-1,64)	0,88 (0,43-1,81)	1,00 (0,44-2,23)	1,06 (0,46-2,45)	0,53 (0,16-1,80)	0,58 (0,16-2,01)
Sobredominante	0,065	0,078	0,005	0,003	0,191	0,196
II+DD x ID	1,54 (0,97-2,43)	1,65 (0,94-2,89)	2,15 (1,28-3,63)	2,92 (1,41-6,02)	0,49 (0,19-1,25)	0,54 (0,21-1,37)

Legenda: LA-i - Leucemia aguda infantil (0-24 meses de idade); LLA-i - Leucemia linfoblástica aguda infantil; LMA-i - Leucemia mieloide aguda infantil; OR - Odds ratio; ORa - Odds ratio ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

Nota: Negrito indica significância estatística ($p < 0,05$).

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 16 -Frequências alélicas de rs28360071 (*XRCC4*) em controles e casos de leucemia aguda infantil, de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo leucêmico

rs28360071	Controle n (%)	LA-i n (%)	LLA-i n (%)	LMA-i n (%)
I	304 (53,3)	289 (54,1)	169 (54,2)	120 (54,0)
D	266 (46,7)	245 (45,9)	143 (45,8)	102 (46,0)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
I x D		0,750 0,93 (0,70-1,30)	0,830 1,00 (0,73-1,30)	0,900 1,00 (0,71-1,33)
<i>KMT2A</i> selvagem				
I	304 (53,3)	109 (51,5)	66 (53,2)	43 (56,6)
D	266 (46,7)	103 (48,5)	58 (46,8)	33 (43,4)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
I x D		0,700 1,10 (0,80-1,50)	1,000 1,00 (0,70-1,50)	0,630 0,90 (0,55-1,42)
<i>KMT2A-r</i>				
I	304 (53,3)	110 (55,0)	81 (54,6)	29 (63,0)
D	266 (46,7)	90 (45,0)	73 (47,4)	17 (37,0)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
I x D		0,740 0,93 (0,70-1,30)	0,930 1,03 (0,72-1,50)	0,220 0,67 (0,34-1,25)

Legenda: LA-i - Leucemia aguda infantil (0-24 meses de idade); LLA-i - Leucemia linfoblástica aguda infantil; LMA-i - Leucemia mieloide aguda infantil; OR - *Odds ratio*; ORa - *Odds ratio* ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

Fonte: O autor, 2018.

4.4 Risco para LA do lactente

Os cálculos de OR e ORa também foram realizados para a população de lactentes (idade igual ou inferior a 12 meses de idade).

Similarmente às crianças de até 24 meses de idade, o polimorfismo rs25487 demonstrou risco nos modelos recessivo (ORa = 5,59; IC: 2,31-13,5; $p < 0,010$), codominante AAxGG (ORa = 5,33; IC: 2,05-13,8; $p < 0,010$) e sobredominante (ORa = 0,51; IC: 0,28-0,92; $p = 0,026$), mesmo nas crianças que possuem o *KMT2A* selvagem (modelo recessivo: ORa = 4,86; IC: 1,37-17,1; $p = 0,014$; Codominante AAxGG: ORa = 4,63; IC: 1,18-18,0; $p = 0,027$; Sobredominante: ORa = 4,86; IC: 1,37-17,1; $p = 0,014$). Em crianças com o *KMT2A*-r, foi encontrada associação no modelo sobredominante (ORa = 0,21; IC: 0,04-0,97; $p = 0,046$) (Tabela 17). Também foi encontrado risco para de LMA-I no modelo alélico (OR = 2,30; IC: 1,35-4,00; $p = 0,031$) e para LMA-i em crianças com o *KMT2A* selvagem (OR = 2,12; IC: 1,02-4,40; $p = 0,042$) (Tabela 18).

O rs11615 não demonstrou modificação no risco para nenhum parâmetro analisado em população lactente (Tabelas 19 e 20), da mesma forma que rs3212986 (Tabela 21). Nenhuma associação foi vista no modelo alélico (Tabela 22).

Dentre os polimorfismos em NHEJ, rs5751129 (Tabelas 23 e 24) e rs6869366 (Tabelas 25 e 26) não conferiram qualquer alteração no risco para LA-I. Assim como na população infantil, rs28360071 (Tabela 27), no modelo codominante IIxID, demonstrou risco para LLA-I em crianças *KMT2A*-r (ORa = 2,27; IC: 1,07-4,82; $p = 0,031$), assim como no modelo sobredominante (ORa = 2,41; IC: 1,41-4,13; $p = 0,001$). Adicionalmente, foi observado risco também para LMA-I em crianças com *KMT2A*-r no modelo recessivo (ORa = 4,16; IC: 1,21-14,20; $p = 0,024$). No modelo alélico, nenhuma modificação no risco foi observada (Tabela 28).

Tabela 17 - Tabela de frequências genotípicas de rs25487 (*XRCC1*) em leucemia aguda do lactente e subdividida por tipo de leucemia e estado do *KMT2A*

rs25487	Controle n (%)	LA-I n (%)	LLA-I n (%)	LMA-I n (%)		
AA	155 (47,1)	42 (54,5)	29 (64,4)	13 (40,6)		
AG	107 (43,8)	24 (16,2)	15 (33,3)	9 (28,1)		
GG	22 (9,1)	11 (14,3)	1 (2,2)	10 (31,2)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)		
Dominante	1,00	0,926	0,259	0,221		
AA x AG+GG	1,00 (0,60-1,66)	0,97 (0,58-1,63)	0,66 (0,34-1,27)	0,66 (0,34-1,28)		
Recessivo	0,115	0,054	0,339	0,251		
AA+AG x GG	1,98 (0,91-4,29)	2,17 (0,98-4,81)	0,27 (0,03-2,05)	0,30 (0,03-2,33)		
Codominante	0,575	0,378	0,506	0,361		
AA x AG	0,82 (0,47-1,44)	0,77 (0,43-1,37)	0,74 (0,38-1,46)	0,72 (0,36-1,44)		
Codominante	0,178	0,101	0,211	0,218		
AA x GG	1,84 (0,82-4,10)	1,98 (0,87-4,52)	0,24 (0,03-1,87)	0,27 (0,03-2,15)		
Sobredominante	0,309	0,241	0,706	0,766		
AA+GG x AG	0,80 (0,53-1,20)	0,78 (0,51-1,18)	1,11 (0,68-1,81)	1,07 (0,65-1,78)		
<i>KMT2A selvagem</i>						
AA	155 (47,1)	13 (48,1)	7 (63,6)	6 (37,5)		
AG	107 (43,8)	9 (33,3)	3 (27,3)	6 (37,5)		
GG	22 (9,1)	5 (18,5)	1 (9,1)	4 (25,0)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)		
Dominante	0,550	0,721	0,759	0,541		
AA x AG+GG	1,29 (0,58-2,85)	1,15 (0,51-2,60)	0,68 (0,19-2,39)	0,67 (0,19-2,37)		
Recessivo	0,071	0,039	0,597	0,834		
AA+AG x GG	2,70 (0,93-7,84)	3,16 (1,05-9,49)	1,19 (0,14-9,73)	1,25 (0,15-10,3)		
Codominante	1,000	0,648	0,745	0,452		
AA x AG	1,00 (0,41-2,42)	0,80 (0,31-2,04)	0,62 (0,15-2,45)	0,58 (0,14-2,34)		
Codominante	0,082	0,074	1,000	0,934		
AA x GG	2,70 (0,88-8,33)	2,84 (0,90-8,94)	1,00 (0,11-8,57)	1,09 (0,12-9,49)		
Sobredominante	0,885	0,754	0,450	0,387		
AA+GG x AG	0,93 (0,52-1,65)	1,18 (0,40-3,44)	1,37 (0,66-2,84)	1,38 (0,66-2,87)		
<i>KMT2A-r</i>						
AA	155 (47,1)	25 (64,1)	21 (63,6)	4 (66,6)		
AG	107 (43,8)	12 (30,8)	12 (36,4)	0 (0,0)		
GG	22 (9,1)	2 (5,1)	0 (0,0)	2 (33,3)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)		
Dominante	0,304	0,248	0,359	0,306		
AA x AG+GG	0,67 (0,33-1,34)	0,66 (0,32-1,33)	0,68 (0,32-1,44)	0,67 (0,31-1,43)		
Recessivo	0,751	0,637	0,146	-		
AA+AG x GG	0,64 (0,14-2,85)	0,69 (0,15-3,13)	0,88 (0,85-0,92)	5,95 (1,03-34,3)		
Codominante	0,373	0,290	0,708	0,560		
AA x AG	0,69 (0,33-1,44)	0,67 (0,31-1,40)	0,82 (0,39-1,75)	0,79 (0,37-1,70)		
Codominante	0,748	0,509	0,138	-		
AA x GG	0,56 (0,12-2,54)	0,59 (0,13-2,75)	0,88 (0,83-0,92)	3,52 (0,60-20,3)		
Sobredominante	0,252	0,347	0,872	0,590		
AA+GG x AG	0,68 (0,38-1,22)	0,70 (0,33-1,46)	0,90 (0,47-1,71)	0,83 (0,43-1,60)		

Legenda: LA-I - Leucemia aguda do lactente (0-12 meses de idade); LLA-I - Leucemia linfoblástica aguda do lactente; LMA-I - Leucemia mieloide aguda do lactente; OR - *Odds ratio*; ORa - *Odds ratio* ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

Nota: Negrito indica significância estatística ($p < 0,05$).

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 18 - Frequências alélicas de rs25487 (*XRCC1*) em controles e casos de leucemia aguda do lactente, de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo leucêmico

rs25487	Controle n (%)	LA-I n (%)	LLA-I n (%)	LMA-I n (%)
A	417 (73,4)	108 (70,1)	73 (81,1)	35 (54,7)
G	151 (26,6)	46 (29,9)	17 (18,9)	29 (45,3)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
A x G		0,420 1,20 (0,80-1,73)	0,150 0,64 (0,40-1,10)	0,031 2,30 (1,35-4,00)
<i>KMT2A</i> selvagem				
A	417 (73,4)	35 (64,8)	17 (77,3)	18 (56,2)
G	151 (26,6)	19 (35,2)	5 (22,7)	14 (43,8)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
A x G		0,200 1,50 (0,82-2,7)	0,810 0,81 (0,32-2,20)	0,042 2,12 (1,02-4,40)
<i>KMT2A-r</i>				
A	417 (73,4)	62 (77,5)	56 (82,4)	8 (66,6)
G	151 (26,6)	18 (22,5)	12 (17,6)	4 (33,3)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
A x G		0,500 0,80 (0,46-1,40)	0,423 0,72 (0,37-1,40)	0,740 1,40 (0,50-4,80)

Legenda: LA-I - Leucemia aguda do lactente (0-12 meses de idade); LLA-I - Leucemia linfoblástica aguda do lactente; LMA-I - Leucemia mieloide aguda do lactente; OR - *Odds ratio*; ORa - *Odds ratio* ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

Nota: Negrito indica significância estatística ($p < 0,05$).

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 19 - Frequências genotípicas de rs11615 (*ERCC1*) em leucemia aguda do lactente e subdividida por tipo de leucemia e estado do *KMT2A*

rs11615	Controle n (%)	LA-I n (%)	LLA-I n (%)	LMA-I n (%)
TT	119 (41,1%)	34 (45,3%)	19 (47,5%)	15 (42,8%)
TC	140 (48,4%)	35 (46,7%)	18 (45,0%)	17 (48,6%)
CC	30 (10,3%)	6 (8,0%)	3 (7,5%)	3 (8,6%)
	<i>p</i> : OR (IC)	<i>p</i> : ORa (IC)	<i>p</i> : OR (IC)	<i>p</i> : ORa (IC)
Dominante	0,515	0,644	0,496	0,268
TT x TC+CC	0,84 (0,50-1,40)	0,88 (0,52-1,49)	0,77 (0,39-1,50)	0,67 (0,34-1,34)
Recessivo	0,667	0,481	0,780	0,396
TT+TC x CC	0,75 (0,30-1,87)	0,71 (0,28-1,81)	0,7 (0,20-2,40)	0,80 (0,23-2,80)
Codominante	0,684	0,777	0,599	0,384
TT x TC	0,87 (0,51-1,48)	0,92 (0,53-1,59)	0,80 (0,40-1,60)	0,72 (0,35-1,48)
Codominante	0,650	0,387	0,575	0,286
TT x CC	0,7 (0,26-1,82)	0,64 (0,24-1,73)	0,62 (0,17-2,25)	0,48 (0,13-1,82)
Sobredominante	0,844	0,657	0,808	0,711
TT+CC x TC	1,05 (0,71-1,54)	1,09 (0,73-1,62)	0,92 (0,57-1,49)	0,91 (0,55-1,48)
<i>KMT2A</i> selvagem				
TT	119 (41,1%)	11 (39,3%)	7 (53,8%)	4 (26,7%)
TC	140 (48,4%)	15 (53,6%)	6 (46,1%)	9 (60,0%)
CC	30 (10,3%)	2 (7,1%)	0 (0,0%)	2 (13,3%)
	<i>p</i> : OR (IC)	<i>p</i> : ORa (IC)	<i>p</i> : OR (IC)	<i>p</i> : ORa (IC)
Dominante	1,000	0,910	0,399	0,367
TT x TC+CC	1,08 (0,48-2,39)	1,04 (0,46-2,35)	0,6 (0,19-1,83)	0,59 (0,19-1,84)
Recessivo	1,000	0,558	0,626	-
TT+TC x CC	0,66 (0,15-2,93)	0,63 (0,14-2,87)	0,95 (0,92-0,97)	1,32 (0,28-6,17)
Codominante	0,837	0,833	0,585	0,575
TT x TC	1,15 (0,51-2,61)	1,09 (0,47-2,51)	0,72 (0,23-2,22)	0,72 (0,23-2,24)
Codominante	1,000	0,677	0,347	-
TT x CC	0,72 (0,15-3,42)	0,71 (0,14-3,47)	0,94 (0,90-0,98)	1,98 (0,34-11,3)
Sobredominante	1,000	0,210	0,737	0,684
TT+CC x TC	1,03 (0,60-1,75)	0,46 (0,13-1,54)	0,87 (0,44-1,69)	0,86 (0,44-1,70)
<i>KMT2A-r</i>				
TT	119 (41,1%)	15 (44,1%)	11 (44,0%)	4 (44,4%)
TC	140 (48,4%)	15 (44,1%)	11 (44,0%)	4 (44,4%)
CC	30 (10,3%)	4 (11,8%)	3 (12,0%)	1 (11,1%)
	<i>p</i> : OR (IC)	<i>p</i> : ORa (IC)	<i>p</i> : OR (IC)	<i>p</i> : ORa (IC)
Dominante	0,854	0,536	0,834	0,454
TT x TC+CC	0,88 (0,43-1,81)	0,79 (0,37-1,65)	0,89 (0,39-2,03)	0,72 (0,30-1,69)
Recessivo	0,769	0,916	0,736	0,891
TT+TC x CC	1,15 (0,37-3,49)	0,94 (0,30-2,91)	1,17 (0,33-4,16)	0,91 (0,25-3,32)
Codominante	0,703	0,555	0,825	0,469
TT x TC	0,85 (0,39-1,81)	0,79 (0,36-1,71)	0,85 (0,35-2,03)	0,71 (0,29-1,76)
Codominante	1,000	0,656	1,000	0,736
TT x CC	1,05 (0,32-3,41)	0,75 (0,22-2,56)	1,08 (0,28-4,12)	0,78 (0,19-3,14)
Sobredominante	0,886	0,591	0,737	0,624
TT+CC x TC	0,92 (0,52-1,63)	0,81 (0,39-1,69)	0,87 (0,44-1,69)	0,84 (0,42-1,66)

Legenda: LA-I - Leucemia aguda do lactente (0-12 meses de idade); LLA-I - Leucemia linfoblástica aguda do lactente; LMA-I - Leucemia mieloide aguda do lactente; OR - Odds ratio; ORa - Odds ratio ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

Nota: Traços indicam a impossibilidade de cálculo do ajuste.

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 20 - Frequências alélicas de rs11615 (*ERCC1*) em controles e casos de leucemia aguda do lactente, de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo leucêmico

rs11615	Controle n (%)	LA-I n (%)	LLA-I n (%)	LMA-I n (%)
C	378 (65,4)	103 (68,7)	56 (70,0)	47 (67,1)
T	200 (34,6)	47 (31,3)	24 (30,0)	23 (32,9)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
C x T		0,500	0,450	0,900
		0,90 (0,60-1,30)	0,81 (0,50-1,35)	0,92 (0,55-1,54)
<i>KMT2A</i> selvagem				
C	378 (65,4)	37 (66,1)	20 (76,9)	17 (56,7)
T	200 (34,6)	19 (33,9)	6 (23,1)	13 (43,3)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
C x T		1,000	0,300	0,330
		1,00 (0,54-1,80)	0,60 (0,24-1,43)	1,45 (0,71-3,00)
<i>KMT2A-r</i>				
C	378 (65,4)	45 (70,3)	33 (66,0)	12 (66,7)
T	200 (34,6)	19 (29,7)	17 (34,0)	6 (33,3)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
C x T		0,500	1,000	1,000
		0,80 (0,46-1,40)	1,00 (0,54-1,80)	0,95 (0,36-2,44)

Legenda: LA-I - Leucemia aguda do lactente (0-12 meses de idade); LLA-I - Leucemia linfoblástica aguda do lactente; LMA-I - Leucemia mieloide aguda do lactente; OR - *Odds ratio*; ORa - *Odds ratio* ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 21 - Frequências genotípicas de rs3212986 (*ERCC1*) em leucemia aguda do lactente e subdividida por tipo de leucemia e estado do *KMT2A*

rs3212986	Controle n (%)	LA-I n (%)	LLA-I n (%)	LMA-I n (%)		
CC	146 (52,3)	39 (60,0)	21 (58,3)	18 (62,0)		
CA	109 (39)	25 (38,9)	15 (41,7)	10 (34,5)		
AA	24 (8,6)	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (3,5)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)
Dominante	0,273	0,200	0,595	0,453	0,336	0,231
CC x CA+AA	0,73 (0,42-1,26)	0,69 (0,39-1,21)	0,78 (0,38-1,58)	0,75 (0,37-1,55)	0,67 (0,30-1,47)	0,60 (0,26-1,38)
Recessivo	0,060	0,090	0,090	-	0,489	0,393
CC+CA x AA	0,16 (0,02-1,25)	0,17 (0,02-1,31)	0,87 (0,83-0,91)	-	0,37 (0,04-2,91)	0,40 (0,05-3,19)
Codominante	0,671	0,450	1,000	0,813	0,548	0,341
CC x CA	0,85 (0,49-1,50)	0,80 (0,44-1,42)	0,95 (0,47-1,94)	0,91 (0,44-1,88)	0,74 (0,33-1,67)	0,66 (0,28-1,55)
Codominante	0,054	0,080	0,081	-	0,477	0,320
CC x AA	0,15 (0,02-1,18)	0,16 (0,02-1,24)	0,87 (0,82-0,92)	-	0,33 (0,04-2,65)	0,34 (0,04-2,81)
Sobredominante	1,000	0,757	0,897	0,995	0,889	0,646
CC+AA x CA	0,98 (0,65-1,48)	0,93 (0,61-1,42)	1,03 (0,62-1,72)	1,00 (0,59-1,68)	0,92 (0,53-1,60)	0,87 (0,49-1,54)
<i>KMT2A</i> selvagem						
CC	146 (52,3)	19 (66,6)	10 (76,9)	9 (60,0)		
CA	109 (39)	9 (33,3)	3 (23,1)	6 (40,0)		
AA	24 (8,6)	0 (0,0)	0 (8,2)	0 (0,0)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)
Dominante	0,163	0,064	0,095	0,076	0,606	0,376
CC x CA+AA	0,51 (0,22-1,18)	0,44 (0,18-1,05)	0,32 (0,08-1,22)	0,30 (0,08-1,13)	0,73 (0,25-2,11)	0,60 (0,19-1,86)
Recessivo	0,146	-	0,610	-	0,621	-
CC+CA x AA	0,90 (0,86-0,93)	-	0,95 (0,92-0,97)	-	0,94 (0,91-0,97)	-
Codominante	0,318	0,155	0,249	0,138	1,000	0,565
CC x CA	0,63 (0,27-1,45)	0,53 (0,22-1,27)	0,40 (0,10-1,49)	0,36 (0,09-1,38)	0,89 (0,30-2,58)	0,71 (0,23-2,22)
Codominante	0,138	-	0,363	-	0,611	-
CC x AA	0,88 (0,83-0,93)	-	0,93 (0,89-0,97)	-	0,94 (0,90-0,97)	-
Sobredominante	0,402	0,604	0,380	0,262	1,000	0,571
CC+AA x CA	0,77 (0,44-1,37)	1,39 (0,39-4,97)	0,69 (0,33-1,42)	0,66 (0,31-1,36)	0,91 (0,40-2,07)	0,78 (0,33-1,82)
<i>KMT2A</i>-r						
CC	146 (52,3)	15 (53,6)	10 (47,6)	5 (71,4)		
CA	109 (39)	12 (42,8)	11 (52,4)	1 (14,3)		
AA	24 (8,6)	1 (3,6)	0 (8,0)	1 (14,3)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)
Dominante	1,000	0,789	0,822	0,703	0,453	0,256
Dominante	0,95 (0,43-2,07)	0,89 (0,40-1,98)	1,20 (0,49-2,93)	1,19 (0,48-2,96)	0,43 (0,08-2,30)	0,37 (0,07-2,02)
Dominante	0,713	0,365	0,392	-	0,477	0,667
CC x CA+AA	0,39 (0,05-3,02)	0,38 (0,04-3,03)	0,92 (0,89-0,95)	-	1,77 (0,20-15,3)	1,62 (0,17-14,7)
Recessivo	1,000	0,985	0,493	0,429	0,406	0,197
CC+CA x AA	1,07 (0,48-2,38)	1,00 (0,44-2,26)	1,47 (0,60-3,59)	1,44 (0,58-3,59)	0,26 (0,03-2,32)	0,24 (0,02-2,10)
Codominante	0,701	0,361	0,363	-	1,000	0,920
CC x CA	0,40 (0,05-3,21)	0,37 (0,04-3,07)	0,93 (0,89-0,97)	-	1,21 (0,13-10,8)	1,12 (0,11-11,1)
Sobredominante	0,521	0,807	0,095	0,094	0,262	0,160
CC+AA x CA	1,25 (0,67-2,34)	1,10 (0,49-2,44)	1,87 (0,90-3,86)	1,88 (0,89-3,94)	0,42 (0,11-1,55)	0,39 (0,10-1,44)

Legenda: LA-I - Leucemia aguda do lactente (0-12 meses de idade); LLA-I - Leucemia linfoblástica aguda do lactente; LMA-I - Leucemia mieloide aguda do lactente; OR - *Odds ratio*; ORa - *Odds ratio* ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A*-r - *KMT2A* rearranjado.

Nota: Traços indicam a impossibilidade de cálculo do ajuste.

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 22 - Frequências alélicas de rs3212986 (*ERCC1*) em controles e casos de leucemia aguda do lactente, de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo leucêmico

rs3212986	Controle n (%)	LA-I n (%)	LLA-I n (%)	LMA-I n (%)
C	401 (71,8)	103 (79,2)	57 (79,2)	46 (79,3)
A	157 (28,2)	27 (20,8)	15 (20,8)	12 (20,7)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
C x A		0,900	0,210	0,300
		0,95 (0,60-1,50)	0,70 (0,6-1,20)	0,66 (0,35-1,26)
<i>KMT2A</i> selvagem				
C	401 (71,8)	47 (79,7)	23 (88,5)	24 (80,0)
A	157 (28,2)	9 (20,3)	3 (11,5)	6 (20,0)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
C x A		0,060	0,725	0,410
		0,50 (0,24-1,00)	0,33 (0,10-1,10)	0,64 (0,27-1,54)
<i>KMT2A-r</i>				
C	401 (71,8)	42 (75,0)	31 (70,5)	11 (78,6)
A	157 (28,2)	14 (25,0)	11 (29,5)	3 (21,4)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
C x A		0,760	0,900	0,800
		0,85 (0,50-1,60)	0,91 (0,44-1,83)	0,70 (0,20-2,30)

Legenda: LA-I - Leucemia aguda do lactente (0-12 meses de idade); LLA-I - Leucemia linfoblástica aguda do lactente; LMA-I - Leucemia mieloide aguda do lactente; OR - *Odds ratio*; ORa - *Odds ratio* ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 23 - Frequências genotípicas de rs5751129 (*XRCC6*) em leucemia aguda do lactente e subdividida por tipo de leucemia e estado do *KMT2A*

rs5751129	Controle n (%)	LA-I n (%)	LLA-I n (%)	LMA-I n (%)		
TT	118 (40,4)	38 (34,2)	19 (28,8)	19 (42,2)		
TC	133 (45,6)	58 (52,2)	36 (54,4)	22 (48,9)		
CC	41 (14,0)	15 (13,6)	11 (16,7)	4 (8,9)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	
Dominante	0,303	0,124	0,093	0,031	0,871	0,993
TT x TC+CC	1,30 (0,82-2,05)	1,45 (0,90-2,33)	1,67 (0,93-3,00)	1,93 (1,05-3,52)	0,92 (0,49-1,75)	1,00 (0,51-1,95)
Recessivo	1,000	0,795	0,566	0,362	0,481	0,461
TT+TC x CC	0,95 (0,50-1,80)	1,09 (0,56-2,10)	1,22 (0,59-2,53)	1,42 (0,66-3,04)	0,59 (0,20-1,75)	0,66 (0,22-1,98)
Codominante	0,229	0,133	0,101	0,052	1,000	0,798
TT x TC	1,35 (0,83-2,18)	1,46 (0,89-2,39)	1,68 (0,91-3,08)	1,85 (0,99-3,46)	1,02 (0,52-1,99)	1,09 (0,54-2,18)
Codominante	0,722	0,395	0,265	0,087	0,450	0,505
TT x CC	1,13 (0,56-2,27)	1,37 (0,66-2,83)	1,66 (0,73-3,79)	2,14 (0,89-5,15)	0,60 (0,19-1,88)	0,67 (0,20-2,17)
Sobredominante	0,584	0,441	0,664	0,495	0,711	0,545
TT+CC x TC	1,11 (0,78-1,59)	1,15 (0,79-1,67)	1,11 (0,73-1,71)	1,16 (0,75-1,80)	1,11 (0,68-1,80)	1,16 (0,70-1,92)
<i>KMT2A</i> selvagem						
TT	118 (40,4)	15 (36,6)	5 (25,0)	10 (47,6)		
TC	133 (45,6)	21 (51,2)	12 (60,0)	9 (42,9)		
CC	41 (14,0)	5 (12,2)	3 (15,0)	2 (9,5)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)
Dominante	0,734	0,320	0,238	0,120	0,647	0,888
TT x TC+CC	1,17 (0,59-2,31)	1,43 (0,70-2,90)	2,03 (0,71-5,74)	2,30 (0,80-6,58)	0,74 (0,30-1,81)	0,93 (0,36-2,37)
Recessivo	1,000	0,915	1,000	0,784	0,750	0,705
TT+TC x CC	0,85 (0,31-2,29)	0,94 (0,34-2,63)	1,08 (0,30-3,85)	1,19 (0,32-4,40)	0,64 (0,14-2,87)	0,74 (0,16-3,42)
Codominante	0,595	0,298	0,210	0,131	0,644	0,982
TT x TC	1,24 (0,61-2,51)	1,47 (0,70-3,08)	2,12 (0,72-6,22)	2,30 (0,77-6,80)	0,79 (0,31-2,03)	0,98 (0,37-2,62)
Codominante	1,000	0,811	0,435	0,440	0,732	0,755
TT x CC	0,95 (0,32-2,80)	1,14 (0,36-3,57)	1,72 (0,39-7,54)	1,83 (0,39-8,49)	0,57 (0,12-2,73)	0,77 (0,15-3,92)
Sobredominante	0,803	0,941	0,876	0,857	1,000	0,856
TT+CC x TC	0,93 (0,57-1,53)	0,96 (0,37-2,46)	0,92 (0,50-1,71)	0,94 (0,50-1,76)	0,94 (0,46-1,92)	1,07 (0,51-2,23)
<i>KMT2A-r</i>						
TT	118 (40,4)	17 (32,1)	14 (33,3)	3 (27,2)		
TC	133 (45,6)	29 (54,7)	21 (50,0)	8 (72,8)		
CC	41 (14,0)	7 (13,2)	7 (16,3)	0 (0,0)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)
Dominante	0,286	0,168	0,405	0,196	0,535	0,545
TT x TC+CC	1,43 (0,77-2,67)	1,56 (0,82-2,96)	1,35 (0,68-2,68)	1,58 (0,78-3,20)	1,80 (0,47-6,95)	1,53 (0,38-6,12)
Recessivo	1,000	0,805	0,640	0,366	0,371	-
TT+TC x CC	0,93 (0,39-2,20)	1,11 (0,46-2,70)	1,22 (0,50-2,94)	1,52 (0,61-3,79)	0,95 (0,93-0,98)	-
Codominante	0,260	0,186	0,474	0,294	0,232	0,336
TT x TC	1,51 (0,79-2,89)	1,56 (0,80-3,03)	1,33 (0,64-2,73)	1,48 (0,70-3,10)	2,36 (0,61-9,12)	1,97 (0,49-7,85)
Codominante	0,804	0,367	0,443	0,177	0,572	-
TT x CC	1,18 (0,45-3,06)	1,58 (0,58-4,28)	1,43 (0,54-3,81)	2,03 (0,72-5,74)	0,97 (0,94-1,00)	-
Sobredominante	0,307	0,232	0,477	0,349	0,347	0,447
TT+CC x TC	1,32 (0,80-2,18)	1,44 (0,78-2,64)	1,23 (0,70-2,16)	1,31 (0,73-2,35)	1,64 (0,64-4,20)	1,45 (0,55-3,80)

Legenda: LA-I - Leucemia aguda do lactente (0-12 meses de idade); LLA-I - Leucemia linfoblástica aguda do lactente; LMA-I - Leucemia mieloide aguda do lactente; OR - *Odds ratio*; ORa - *Odds ratio* ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

Nota: Traços indicam a impossibilidade de cálculo do ajuste.

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 24 - Frequências Alélicas de rs5751129 (*XRCC6*) em controles e casos de leucemia aguda do lactente, de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo leucêmico

rs5751129	Controle n (%)	LA-I n (%)	LLA-I n (%)	LMA-I n (%)
T	369 (63,1)	134 (60,4)	74 (56,1)	60 (66,7)
C	215 (36,9)	88 (39,6)	58 (43,9)	30 (33,3)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
T x C		0,500 1,13 (0,82-1,53)	0,140 1,34 (0,91-2,00)	0,550 0,90 (0,54-1,40)
<i>KMT2A</i> selvagem				
T	369 (63,1)	51 (62,2)	22 (55,0)	29 (69,1)
C	215 (36,9)	31 (37,8)	18 (45,0)	13 (30,9)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
T x C		0,900 1,00 (0,65-1,70)	0,310 1,04 (0,75-2,70)	0,51 0,80 (0,40-1,50)
<i>KMT2A-r</i>				
T	369 (63,1)	63 (59,4)	49 (58,3)	14 (63,6)
C	215 (36,9)	43 (40,6)	35 (41,7)	8 (36,4)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
T x C		0,512 1,17 (0,80-1,80)	0,400 1,22 (0,80-1,92)	1,000 1,00 (0,43-2,40)

Legenda: LA-I - Leucemia aguda do lactente (0-12 meses de idade); LLA-I - Leucemia linfoblástica aguda do lactente; LMA-I - Leucemia mieloide aguda do lactente; OR - *Odds ratio*; ORa - *Odds ratio* ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 25 - Frequências genotípicas de rs6869366 (*XRCC4*) em leucemia aguda do lactente e subdividida por tipo de leucemia e estado do *KMT2A*

rs6869366	Controle n (%)	LA-I n (%)	LLA-I n (%)	LMA-I n (%)		
TT	249 (84,7)	79 (90,8)	47 (92,1)	32 (88,9)		
TG	43 (14,6)	7 (8,0)	4 (7,8)	3 (8,3)		
GG	2 (0,7)	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (2,8)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)
Dominante	0,162	0,189	0,195	0,205	0,625	0,579
TT x TG+GG	0,56 (0,25-1,23)	0,58 (0,26-1,30)	0,47 (0,16-1,37)	0,49 (0,16-1,46)	0,69 (0,23-2,05)	0,73 (0,24-2,19)
Recessivo	0,542	0,630	1,000	-	0,294	0,219
TT+TG x GG	1,69 (0,15-18,9)	1,83 (0,15-21,6)	0,85 (0,81-0,88)	-	4,17 (0,36-47,1)	4,71 (0,39-55,9)
Codominante TT	0,147	0,147	0,269	0,226	0,443	0,382
x TG	0,51 (0,22-1,18)	0,53 (0,22-1,24)	0,49 (0,16-1,43)	0,51 (0,17-1,51)	0,54 (0,15-1,85)	0,57 (0,16-1,98)
Codominante	0,565	0,640	1,000	-	0,311	0,226
TT x GG	1,57 (0,14-17,6)	1,81 (0,14-22,3)	0,84 (0,80-0,88)	-	3,89 (0,34-44,1)	4,65 (0,38-56,0)
Sobredominante	0,067	0,091	0,186	0,221	0,148	0,161
TT+GG x TG	0,57 (0,31-1,03)	0,59 (0,32-1,08)	0,60 (0,29-1,24)	0,62 (0,29-1,32)	0,53 (0,22-1,22)	0,54 (0,23-1,27)
<i>KMT2A</i> selvagem						
TT	249 (84,6)	26 (89,6)	11 (91,6)	15 (88,2)		
TG	43 (14,6)	2 (6,9)	1 (8,3)	1 (5,9)		
GG	2 (0,6)	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (5,9)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)
Dominante	0,594	0,471	1,000	0,509	1,000	0,694
TT x TG+GG	0,63 (0,18-2,19)	0,63 (0,17-2,21)	0,50 (0,06-3,99)	0,49 (0,06-3,97)	0,73 (0,16-3,33)	0,73 (0,15-3,40)
Recessivo	0,247	0,242	1,000	-	0,156	0,108
TT+TG x GG	5,21 (0,45-59,3)	4,46 (0,36-54,8)	0,96 (0,93-0,98)	-	9,12 (0,78-106,)	8,48 (0,62-115,)
Codominante TT	0,396	0,287	1,000	0,536	0,485	0,373
x TG	0,44 (0,10-1,94)	0,44 (0,10-1,97)	0,52 (0,06-4,18)	0,51 (0,06-4,15)	0,38 (0,04-2,99)	0,39 (0,04-3,09)
Codominante	0,265	0,253	1,000	-	0,170	0,128
TT x GG	4,78 (0,41-54,6)	4,38 (0,34-55,5)	0,95 (0,93-0,98)	-	8,3 (0,71-96,7)	7,55 (0,55-102,)
Sobredominante	0,437	0,602	1,000	0,954	0,148	0,140
TT+GG x TG	0,66 (0,28-1,56)	1,41 (0,38-5,18)	1,03 (0,40-2,60)	1,02 (0,40-2,61)	0,21 (0,02-1,63)	0,21 (0,02-1,65)
<i>KMT2A</i>-r						
TT	249 (84,6)	40 (90,9)	34 (91,8)	6 (85,7)		
TG	43 (14,6)	4 (9,1)	3 (8,2)	1 (14,3)		
GG	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)
Dominante	0,361	0,316	0,325	0,286	1,000	0,925
TT x TG+GG	0,55 (0,18-1,62)	0,57 (0,19-1,70)	0,48 (0,14-1,65)	0,50 (0,14-1,76)	0,92 (0,10-7,84)	0,90 (0,10-7,83)
Recessivo	1,000	-	1,000	-	1,000	-
TT+TG x GG	0,86 (0,83-0,90)	-	0,88 (0,85-0,92)	-	0,97 (0,95-0,99)	-
Codominante TT	0,483	0,346	0,448	0,306	1,000	0,969
x TG	0,57 (0,19-1,70)	0,59 (0,19-1,76)	0,51 (0,15-1,73)	0,52 (0,15-1,81)	0,96 (0,11-8,21)	0,95 (0,11-8,32)
Codominante	1,000	-	1,000	-	1,000	-
TT x GG	0,86 (0,82-0,90)	-	0,87 (0,84-0,91)	-	0,97 (0,95-0,99)	-
Sobredominante	0,133	0,352	0,055	0,067	0,736	0,824
TT+GG x TG	0,50 (0,20-1,22)	0,59 (0,20-1,77)	0,31 (0,09-1,06)	0,31 (0,09-1,08)	1,16 (0,32-4,20)	1,15 (0,31-4,19)

Legenda: LA-I - Leucemia aguda do lactente (0-12 meses de idade); LLA-I - Leucemia linfoblástica aguda do lactente; LMA-I - Leucemia mieloide aguda do lactente; OR - *Odds ratio*; ORa - *Odds ratio* ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A*-r - *KMT2A* rearranjado.

Nota: Traços indicam a impossibilidade de cálculo do ajuste.

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 26 - Frequências Alélicas de rs6869366 (*XRCC4*) em controles e casos de leucemia aguda do lactente, de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo leucêmico

rs6869366	Controle n (%)	LA-I n (%)	LLA-I n (%)	LMA-I n (%)
T	541 (92,1)	165 (94,8)	98 (96,1)	67 (93,1)
G	47 (7,9)	9 (5,9)	4 (3,9)	5 (6,9)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
T x G		0,250	0,220	1,000
		0,63 (0,31-1,30)	0,500 (0,20-1,25)	0,90 (0,35-2,10)
<i>KMT2A</i> selvagem				
T	541 (92,1)	54 (93,1)	23 (95,8)	31 (91,2)
G	47 (7,9)	4 (6,9)	1 (4,2)	3 (8,8)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
T x G		1,00	1,00	0,750
		0,85 (0,32-2,24)	0,50 (0,05-2,80)	1,11 (0,35-3,60)
<i>KMT2A-r</i>				
T	541 (92,1)	84 (95,5)	71 (95,9)	13 (92,9)
G	47 (7,9)	4 (4,5)	3 (4,1)	1 (7,1)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
T x G		0,400	0,350	1,000
		0,55 (0,21-1,50)	0,50 (0,15-1,45)	0,90 (0,10-5,80)

Legenda: LA-I - Leucemia aguda do lactente (0-12 meses de idade); LLA-I - Leucemia linfoblástica aguda do lactente; LMA-I - Leucemia mieloide aguda do lactente; OR - *Odds ratio*; ORa - *Odds ratio* ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 27 - Frequências genótípicas de rs28360071 (*XRCC4*) em leucemia aguda do lactente e subdividida por tipo de leucemia e estado do *KMT2A*

rs28360071	Controle n (%)	LA-I n (%)	LLA-I n (%)	LMA-I n (%)		
II	87 (30,3)	36 (27)	20 (24,4)	16 (31,4)		
ID	134 (46,6)	67 (50,5)	48 (58,5)	19 (37,2)		
DD	66 (22,9)	30 (22,8)	14 (17,1)	16 (31,4)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)		
Dominante	0,565	0,292	0,336	0,160		
II x ID+DD	1,17 (0,74-1,85)	1,29 (0,80-2,07)	1,34 (0,76-2,36)	1,51 (0,84-2,70)		
Recessivo	1,000	0,791	0,289	0,217		
II+ID x DD	0,97 (0,59-1,59)	0,93 (0,56-1,54)	0,68 (0,36-1,30)	0,66 (0,34-1,27)		
Codominante	0,463	0,231	0,153	0,058		
II x ID	1,20 (0,74-1,96)	1,36 (0,82-2,26)	1,55 (0,86-2,80)	1,79 (0,97-3,29)		
Codominante	0,768	0,629	1,000	0,988		
II x DD	1,09 (0,61-1,96)	1,16 (0,63-2,12)	0,92 (0,43-1,96)	0,99 (0,45-2,18)		
Sobredominante	0,395	0,146	0,138	0,038		
II+DD x ID	1,16 (0,83-1,63)	1,29 (0,91-1,82)	1,34 (0,91-1,99)	1,53 (1,02-2,30)		
<i>KMT2A</i> selvagem						
II	87 (30,3)	16 (33,4)	7 (30,4)	9 (36,0)		
ID	134 (46,6)	22 (45,8)	12 (52,2)	10 (40,0)		
DD	66 (22,9)	10 (20,8)	4 (17,4)	6 (24,0)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)		
Dominante	0,736	0,868	1,000	0,898		
II x ID+DD	0,87 (0,45-1,66)	0,94 (0,47-1,86)	0,99 (0,39-2,50)	1,06 (0,41-2,70)		
Recessivo	0,853	0,598	0,795	0,473		
II+ID x DD	0,88 (0,41-1,86)	0,81 (0,37-1,75)	0,70 (0,23-2,14)	0,66 (0,21-2,03)		
Codominante	0,858	0,985	1,000	0,698		
II x ID	0,89 (0,44-1,79)	1,00 (0,48-2,07)	1,11 (0,42-2,93)	1,21 (0,45-3,24)		
Codominante	0,830	0,695	0,760	0,733		
II x DD	0,82 (0,35-1,93)	0,83 (0,34-2,02)	0,75 (0,21-2,68)	0,79 (0,21-2,92)		
Sobredominante	0,821	0,500	0,676	0,832		
II+DD x ID	0,94 (0,60-1,47)	2,31 (0,99-5,38)	0,85 (0,49-1,48)	0,94 (0,53-1,64)		
<i>KMT2A</i>-r						
II	87 (30,3)	15 (22,7)	11 (20,4)	4 (33,3)		
ID	134 (46,6)	36 (54,5)	34 (62,9)	2 (16,7)		
DD	66 (22,9)	15 (22,7)	9 (16,6)	6 (50,0)		
	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; ORa (IC)		
Dominante	0,233	0,107	0,189	0,084		
II x ID+DD	1,47 (0,78-2,77)	1,70 (0,88-3,28)	1,70 (0,83-3,45)	1,88 (0,91-3,88)		
Recessivo	1,000	0,977	0,372	0,289		
II+ID x DD	0,98 (0,52-1,86)	0,99 (0,51-1,89)	0,66 (0,31-1,44)	0,65 (0,30-1,43)		
Codominante	0,203	0,085	0,064	0,031		
II x ID	1,55 (0,80-3,01)	1,82 (0,91-3,62)	2,00 (0,96-4,17)	2,27 (1,07-4,82)		
Codominante	0,549	0,330	1,000	0,752		
II x DD	1,31 (0,60-2,88)	1,49 (0,66-3,36)	1,07 (0,42-2,75)	1,16 (0,44-3,05)		
Sobredominante	0,065	0,133	0,005	0,001		
II+DD x ID	1,54 (0,97-2,43)	1,52 (0,87-2,64)	2,15 (1,28-3,63)	2,41 (1,41-4,13)		

Legenda: LA-I - Leucemia aguda do lactente (0-12 meses de idade); LLA-I - Leucemia linfoblástica aguda do lactente; LMA-I - Leucemia mieloide aguda do lactente; OR - Odds ratio; ORa - Odds ratio ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A*-r - *KMT2A* rearranjado.

Nota: Negrito indica significância estatística ($p < 0,05$).

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 28 - Frequências Alélicas de rs28360071 (*XRCC4*) em controles e casos de leucemia aguda do lactente, de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo leucêmico

rs28360071	Controle n (%)	LA-I n (%)	LLA-I n (%)	LMA-I n (%)
I	304 (53,3)	139 (52,3)	88 (53,7)	51 (50,0)
D	266 (46,7)	127 (47,7)	76 (46,3)	51 (50,0)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
I x D		0,823 1,05 (0,80-1,40)	1,000 1,00 (0,70-1,40)	0,600 1,14 (0,75-1,74)
<i>KMT2A</i> selvagem				
I	304 (53,3)	54 (55,1)	26 (56,6)	28 (56,0)
D	266 (46,7)	44 (44,9)	20 (43,4)	22 (44,0)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
I x D		0,830 0,93 (0,61-1,44)	0,760 0,90 (0,50-1,63)	0,770 0,90 (0,52-1,60)
<i>KMT2A-r</i>				
I	304 (53,3)	66 (50,0)	56 (51,8)	10 (41,7)
D	266 (46,7)	66 (50,0)	52 (48,2)	14 (58,3)
		<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)	<i>p</i> ; OR (IC)
I x D		0,500 1,14 (0,80-1,70)	0,830 1,10 (0,71-1,62)	0,300 1,60 (0,72-3,60)

Legenda: LA-I - Leucemia aguda do lactente (0-12 meses de idade); LLA-I - Leucemia linfoblástica aguda do lactente; LMA-I - Leucemia mieloide aguda do lactente; OR - *Odds ratio*; ORa - *Odds ratio* ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

Fonte: O autor, 2018.

4.5 Risco dentre casos de acordo com o estado do *KMT2A*

Tendo em vista as variações de risco encontradas anteriormente, principalmente aquelas associadas ao estado do *KMT2A*, verificou-se a modificação no risco para LA-i e LA-l, apenas dentre casos, considerando a população *KMT2A* selvagem como referência e a população *KMT2A-r* como teste.

Embora tenha sido visto forte associação com LMA entre casos e controles, nenhuma associação foi vista entre o polimorfismo rs25487 e o risco para LA-i, de acordo com o *KMT2A* (Tabelas 29 e 30), assim como para a variante rs11615 (Tabela 31). O rs3212986 (Tabela 31), curiosamente, demonstrou aumento de risco para LLA-i, de acordo com o *KMT2A-r* (modelo dominante: ORa = 3,33; IC: 1,22-9,08; $p = 0,018$. Codominante CCxCA: ORa = 3,13; IC: 1,13-8,59; $p = 0,026$. Sobredominante: ORa = 2,80; IC: 1,04-7,53; $p = 0,040$). No modelo alélico (Tabela 32) foi encontrado risco para LMA-i (OR = 2,40; IC: 1,05-5,60; $p = 0,043$).

Novamente, nenhuma associação estatística significativa foi verificada entre as variantes rs5751129 e rs6869366 (Tabela 33), com exceção do modelo alélico para este último em LMA-l (OR = 0,14; IC: 0,04-0,50; $p = 0,002$) (Tabela 34). O rs28360071 (Tabela 33) apresentou aumento de risco para LLA-i nos modelos dominante (ORa = 2,33; IC: 1,05-5,16; $p = 0,036$) e codominante llxID (ORa = 3,11; IC: 1,31-7,37; $p < 0,010$).

Em população lactente, nenhuma modificação no risco foi observada de acordo com polimorfismos do BER (Tabelas 35 e 36) e do NER (Tabelas 37 e 38). No NHEJ (Tabelas 39 e 40), foi encontrado aumento de risco para LMA novamente para o polimorfismo rs28360071 (modelo recessivo: ORa = 7,08; IC: 1,01-49,2; $p = 0,047$), entretanto o resultado foi muito próximo do limite estatisticamente significativo.

Tabela 29 - Frequências genotípicas de rs25487 (*XRCC1*) dentre casos de leucemia aguda infantil de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo de leucemia

rs25487						
	LA-i		LLA-i		LMA-i	
	<i>KMT2A</i> selvagem	<i>KMT2A-r</i>	<i>KMT2A</i> selvagem	<i>KMT2A-r</i>	<i>KMT2A</i> selvagem	<i>KMT2A-r</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
AA	30 (49,1)	39 (60,0)	16 (48,4)	28 (58,3)	14 (50,0)	11 (64,7)
AG	22 (36)	19 (29,2)	15 (45,4)	17 (35,4)	7 (25,0)	2 (20,0)
GG	9 (14,7)	7 (10,8)	2 (6,0)	3 (6,1)	7 (25,0)	4 (24,4)
	<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)	
Dominante	0,260		0,411		0,445	
AA x AG+GG	0,66 (0,32-1,35)		0,68 (0,27-1,69)		0,60 (0,16-2,18)	
Recessivo	0,545		0,876		0,704	
AA+AG x GG	0,71 (0,24-2,09)		1,16 (0,17-7,63)		0,75 (0,17-3,24)	
Codominante	0,360		0,375		0,600	
AA x AG	0,69 (0,31-1,51)		0,65 (0,25-1,67)		0,56 (0,06-4,72)	
Codominante	0,397		0,944		0,652	
AA x GG	0,61 (0,20-1,88)		0,93 (0,13-6,49)		0,71 (0,16-3,11)	
Sobredominante	0,444		0,361		0,612	
AA+GG x AG	0,74 (0,34-1,58)		0,65 (0,25-1,63)		0,60 (0,08-4,14)	

Legenda: LA-i - Leucemia aguda infantil (0-24 meses de idade); LLA-i - Leucemia linfoblástica aguda infantil; LMA-i - Leucemia mieloide aguda infantil; ORa - *Odds ratio* ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 30 - Frequências alélicas de rs25487 (*XRCC1*) dentre casos de leucemia aguda infantil, de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo leucêmico

rs25487						
	LA-i		LLA-i		LMA-i	
	<i>KMT2A</i> selvagem	<i>KMT2A-r</i>	<i>KMT2A</i> selvagem	<i>KMT2A-r</i>	<i>KMT2A</i> selvagem	<i>KMT2A-r</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
A	82 (67,2)	97 (74,6)	47 (71,2)	73 (76,1)	35 (62,5)	25 (71,4)
G	40 (32,8)	33 (25,4)	19 (28,8)	23 (23,9)	21 (37,5)	10 (28,6)
	<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)	
A x G	0,210		0,600		0,500	
	0,70 (0,40-1,20)		0,80 (0,40-1,54)		0,70 (0,25-1,70)	

Legenda: LA-i - Leucemia aguda infantil (0-24 meses de idade); LLA-i - Leucemia linfoblástica aguda infantil; LMA-i - Leucemia mieloide aguda infantil; OR - *Odds ratio*; ORa - *Odds ratio* ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 31 - Frequências genótípicas de rs11615 e rs3212986 dentre casos de leucemia aguda infantil de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo de leucemia

rs11615						
	LA-i		LLA-i		LMA-i	
	<i>KMT2A</i> selvagem n (%)	<i>KMT2A</i> -r n (%)	<i>KMT2A</i> selvagem n (%)	<i>KMT2A</i> -r n (%)	<i>KMT2A</i> selvagem n (%)	<i>KMT2A</i> -r n (%)
TT	25 (37,3)	21 (36,2)	18 (45,0)	16 (40,0)	7 (25,9)	5 (27,7)
TC	33 (49,2)	27 (46,5)	18 (45,0)	18 (45,0)	15 (55,5)	9 (50,0)
CC	9 (13,4)	10 (17,3)	4 (10,0)	6 (15,0)	5 (18,5)	4 (22,2)
	<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)	
Dominante	0,914		0,925		0,633	
CC x CT+TT	1,04 (0,50-2,16)		1,04 (0,41-2,63)		0,70 (0,16-3,02)	
Recessivo	0,587		0,695		0,676	
CC+CT x TT	1,31 (0,48-3,53)		1,31 (0,33-5,25)		1,39 (0,28-6,73)	
Codominante	0,962		0,980		0,364	
CC x CT	0,98 (0,45-2,12)		1,01 (0,38-2,65)		0,45 (0,08-2,47)	
Codominante	0,869		0,911		0,918	
CC x TT	1,09 (0,36-3,34)		1,09 (0,22-5,29)		1,09 (0,18-6,67)	
Sobredominante	0,778		0,877		0,443	
CC+TT x CT	0,90 (0,44-1,82)		0,93 (0,37-2,29)		0,59 (0,15-2,24)	
rs3212986						
CC	44 (66,6)	24 (51,0)	27 (69,2)	14 (42,4)	17 (62,9)	10 (71,4)
CA	22 (33,3)	21 (44,7)	12 (30,7)	18 (54,5)	10 (37,1)	3 (21,4)
AA	0 (0,0)	2 (4,3)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (7,1)
	<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)	
Dominante	0,078		0,018		0,648	
CC x CA+AA	2,00 (0,92-4,34)		3,33 (1,22-9,08)		0,70 (0,15-3,13)	
Recessivo	0,093		-		-	
CC+CA x AA	0,42 (0,40-0,49)		-		-	
Codominante	0,143		0,026		0,392	
CC x CA	1,80 (0,81-3,95)		3,13 (1,13-8,59)		0,49 (0,09-2,50)	
Codominante	0,089		-		-	
CC x AA	0,40 (0,31-0,55)		-		-	
Sobredominante	0,199		0,040		0,359	
CC+TT x CT	1,66 (0,76-3,62)		2,80 (1,04-7,53)		0,46 (0,09-2,36)	

Legenda: LA-i - Leucemia aguda infantil (0-24 meses de idade); LLA-i - Leucemia linfoblástica aguda infantil; LMA-i - Leucemia mieloide aguda infantil; ORa - *Odds ratio* ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A*-r - *KMT2A* rearranjado.

Nota: Traços indicam a impossibilidade de cálculo do ajuste. Negrito indica significância estatística ($p < 0,05$).

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 32 - Frequências alélicas dos polimorfismos do NER, rs11615 (*ERCC1*) e rs3212986 (*ERCC1*), dentre casos de leucemia aguda infantil, de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo leucêmico

rs11615						
	LA-i		LLA-i		LMA-i	
	<i>KMT2A</i> selvagem	<i>KMT2A-r</i>	<i>KMT2A</i> selvagem	<i>KMT2A-r</i>	<i>KMT2A</i> selvagem	<i>KMT2A-r</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
T	83 (61,9)	69 (59,5)	54 (71,1)	50 (62,5)	29 (53,7)	19 (52,8)
C	51 (38,1)	47 (40,5)	22 (28,9)	30 (37,5)	25 (46,3)	17 (47,2)
	<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)	
T x C	0,700		0,310		1,000	
	1,10 (0,70-1,84)		1,50 (0,74-2,90)		1,03 (0,44-2,40)	
rs3212986						
C	110 (83,3)	69 (73,4)	66 (84,6)	46 (69,7)	44 (81,5)	23 (79,3)
A	22 (16,7)	25 (26,6)	12 (15,4)	20 (30,3)	10 (18,5)	6 (20,7)
	<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)	
C x A	0,095		0,043		1,000	
	1,80 (0,93-3,35)		2,40 (1,05-5,60)		1,15 (0,35-3,50)	

Legenda: LA-i - Leucemia aguda infantil (0-24 meses de idade); LLA-i - Leucemia linfoblástica aguda infantil; LMA-i - Leucemia mieloide aguda infantil; OR - *Odds ratio*; ORa; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 33 - Frequências genótípicas de rs5751129, rs6869366 e rs28360071 dentre casos de leucemia aguda infantil de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo de leucemia

rs5751129						
	LA-i		LLA-i		LMA-i	
	<i>KMT2A</i> selvagem	<i>KMT2A</i> -r	<i>KMT2A</i> selvagem	<i>KMT2A</i> -r	<i>KMT2A</i> selvagem	<i>KMT2A</i> -r
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TT	36 (43,9)	28 (35,9)	20 (41,7)	20 (33,9)	16 (47,0)	8 (42,1)
TC	36 (43,9)	41 (52,6)	21 (43,7)	30 (50,8)	15 (44,1)	11 (47,9)
CC	10 (12,2)	9 (11,5)	7 (14,6)	9 (15,3)	3 (8,8)	0 (0,0)
	<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)	
Dominante	0,352		0,313		0,932	
TT x TC+CC	1,35 (0,71-2,58)		1,51 (0,67-3,39)		1,05 (0,30-3,61)	
Recessivo	0,882		0,902		0,445	
TT+TC x CC	0,93 (0,35-2,43)		1,07 (0,36-3,17)		0,65 (0,49-0,70)	
Codominante	0,334		0,324		0,703	
TT x TC	1,39 (0,71-2,73)		1,53 (0,65-3,59)		1,27 (0,36-4,47)	
Codominante	0,834		0,628		0,438	
TT x CC	1,11 (0,39-3,15)		1,34 (0,40-4,43)		0,68 (0,50-0,91)	
Sobredominante	0,312		0,376		0,494	
TT+CC x TC	1,38 (0,73-2,60)		1,42 (0,65-3,11)		1,53 (0,44-5,27)	
rs6869366						
TT	60 (88,2)	69 (90,7)	34 (85,0)	55 (94,8)	26 (92,8)	14 (77,7)
TG	7 (10,2)	6 (9,0)	6 (15,0)	3 (9,1)	1 (3,5)	3 (8,6)
GG	1 (1,4)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,5)	1 (4,3)
	<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)	
Dominante	0,601		0,178		0,311	
TT x TGxGG	0,74 (0,24-2,23)		0,36 (0,08-1,59)		2,73 (0,38-19,2)	
Recessivo	0,996		-		0,975	
TT+TG x GG	0,99 (0,05-16,5)		-		2,01 (0,09-28,7)	
Codominante	0,592		0,178		0,360	
TT x TG	0,72 (0,22-2,35)		0,36 (0,08-1,59)		3,18 (0,26-38,2)	
Codominante	0,942		-		0,625	
TT x GG	0,90 (0,05-15,0)		-		2,16 (0,09-47,8)	
Sobredominante	0,178		0,178		0,388	
TT+GG x TG	0,36 (0,08-1,59)		0,36 (0,08-1,59)		2,97 (0,24-35,3)	
rs28360071						
II	32 (30,1)	25 (24,7)	21 (33,3)	15 (19,2)	11 (25,5)	10 (43,4)
ID	48 (45,2)	58 (51,2)	27 (42,8)	51 (55,3)	21 (48,8)	7 (42,4)
DD	26 (24,5)	18 (21,2)	15 (23,8)	12 (19,1)	11 (25,5)	6 (25,7)
	<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)	
Dominante	0,378		0,036		0,155	
II x ID+DD	1,32 (0,70-2,48)		2,33 (1,05-5,16)		0,42 (0,13-1,37)	
Recessivo	0,237		0,183		0,927	
II+ID x DD	0,66 (0,33-1,30)		0,56 (0,23-1,31)		1,05 (0,31-3,56)	
Codominante	0,188		< 0,010		0,109	
II x ID	1,56 (0,80-3,03)		3,11 (1,31-7,37)		0,33 (0,08-1,27)	
Codominante	0,774		0,795		0,463	
II x DD	0,88 (0,39-1,99)		1,14 (0,41-3,15)		0,59 (0,15-2,36)	
Sobredominante	0,078		0,003		0,162	
II+DD x AD	1,65 (0,94-2,89)		2,92 (1,41-6,02)		0,44 (0,14-1,38)	

Legenda: LA-i - Leucemia aguda infantil (0-24 meses de idade); LLA-i - Leucemia linfoblástica aguda infantil; LMA-i - Leucemia mieloide aguda infantil; ORa - Odds ratio ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A*-r - *KMT2A* rearranjado.

Nota: Traços indicam impossibilidade de cálculo. Negrito indica significância estatística ($p < 0,05$).

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 34 - Frequências alélicas dos polimorfismos do NHEJ, rs5751129 (*XRCC6*), rs6869366 (*XRCC4*) e rs28360071 (*XRCC4*) dentre casos de leucemia aguda infantil, de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo leucêmico

rs5751129						
	LA-i		LLA-i		LMA-i	
	<i>KMT2A</i> selvagem	<i>KMT2A</i> -r	<i>KMT2A</i> selvagem	<i>KMT2A</i> -r	<i>KMT2A</i> selvagem	<i>KMT2A</i> -r
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
T	108 (65,9)	97 (62,2)	61 (63,5)	70 (59,3)	47 (69,1)	27 (71,1)
C	56 (34,1)	59 (37,8)	35 (36,5)	48 (40,7)	21 (30,9)	11 (28,9)
	<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)	
T x C	0,560		0,600		1,000	
	1,20 (0,73-2,00)		1,20 (0,70-2,10)		0,92 (0,40-2,10)	
rs6869366						
T	127 (93,4)	144 (94,7)	74 (90,2)	113 (97,4)	53 (94,6)	27 (86,1)
G	9 (6,6)	8 (5,3)	6 (9,8)	3 (2,6)	3 (5,4)	11 (13,9)
	<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)	
T x G	0,800		0,160		0,002	
	0,80 (0,30-2,00)		0,33 (0,08-1,25)		0,14 (0,04-0,50)	
rs28360071						
I	112 (52,8)	108 (53,5)	69 (54,8)	81 (51,9)	43 (50,0)	27 (58,7)
D	100 (47,2)	94 (46,5)	57 (45,2)	75 (48,1)	43 (50,0)	19 (41,3)
	<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)	
I x D	0,920		0,720		0,400	
	1,00 (0,66-1,44)		1,12 (0,71-1,80)		0,70 (0,35-1,50)	

Legenda: LA-i - Leucemia aguda infantil (0-24 meses de idade); LLA-i - Leucemia linfoblástica aguda infantil; LMA-i - Leucemia mieloide aguda infantil; OR - Odds ratio; ORa – Odds ratio ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A*-r - *KMT2A* rearranjado.

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 35 - Frequências genótípicas de rs25487 (*XRCC1*) dentre casos de leucemia aguda do lactente de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo de leucemia

rs25487						
	LA-I		LLA-I		LMA-I	
	<i>KMT2A</i> selvagem n (%)	<i>KMT2A</i> -r n (%)	<i>KMT2A</i> selvagem n (%)	<i>KMT2A</i> -r n (%)	<i>KMT2A</i> selvagem n (%)	<i>KMT2A</i> -r n (%)
AA	13 (48,1)	25 (64,1)	7 (63,6)	21 (63,6)	6 (37,5)	4 (66,6)
AG	9 (33,3)	12 (30,7)	3 (27,2)	12 (36,3)	6 (37,5)	0 (0,0)
GG	5 (18,5)	2 (5,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	4 (25,0)	2 (33,3)
	<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)	
Dominante	0,265		0,891		0,409	
AA x AG+GG	0,56 (0,20-1,55)		1,10 (0,25-4,73)		0,41 (0,05-3,35)	
Recessivo	0,087		-		0,936	
AA+AG x GG	0,20 (0,03-1,26)		-		0,91 (0,10-8,01)	
Codominante	0,706		0,662		-	
AA x AG	0,80 (0,25-2,49)		1,41 (0,29-6,66)		-	
Codominante	0,099		-		0,728	
AA x GG	0,20 (0,03-1,34)		-		0,68 (0,07-5,89)	
Sobredominante	0,996		0,522		-	
AA+GG x AG	0,99 (0,33-2,97)		1,64 (0,35-7,62)		-	

Legenda: LA-I - Leucemia aguda do lactente (0-12 meses de idade); LLA-I - Leucemia linfoblástica aguda do lactente; LMA-I - Leucemia mieloide aguda do lactente; ORa - *Odds ratio* ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A*-r: *KMT2A* rearranjado.

Nota: Traços indicam a impossibilidade de cálculo do ajuste.

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 36 - Frequências alélicas de rs25487 (*XRCC1*) dentre casos de leucemia aguda infantil, de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo leucêmico

rs25487						
	LA-I		LLA-I		LMA-I	
	<i>KMT2A</i> selvagem n (%)	<i>KMT2A</i> -r n (%)	<i>KMT2A</i> selvagem n (%)	<i>KMT2A</i> -r n (%)	<i>KMT2A</i> selvagem n (%)	<i>KMT2A</i> -r n (%)
A	35 (64,8)	62 (79,5)	17 (77,3)	56 (82,4)	18 (56,3)	8 (66,6)
G	19 (35,2)	16 (20,5)	5 (22,7)	12 (17,6)	14 (43,7)	4 (33,4)
	<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)	
A x G	0,075		0,755		0,730	
	0,50 (0,25-1,10)		0,73 (0,23-2,12)		0,64 (0,20-2,64)	

Legenda: LA-I - Leucemia aguda do lactente (0-12 meses de idade); LLA-I - Leucemia linfoblástica aguda do lactente; LMA-I - Leucemia mieloide aguda do lactente; OR - *Odds ratio*; ORa - *Odds ratio* ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A*-r - *KMT2A* rearranjado.

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 37 - Frequências genotípicas de rs11615 (*ERCC1*) e rs3212986 (*ERCC1*) dentre casos de leucemia aguda do lactente de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo de leucemia

rs11615						
	LA-I		LLA-I		LMA-I	
	<i>KMT2A</i> selvagem	<i>KMT2A</i> -r	<i>KMT2A</i> selvagem	<i>KMT2A</i> -r	<i>KMT2A</i> selvagem	<i>KMT2A</i> -r
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TT	11 (39,2)	15 (44,1)	7 (53,8)	11 (44,0)	4 (26,6)	4 (44,4)
TC	15 (53,5)	15 (44,1)	6 (46,1)	11 (44,0)	9 (60,0)	4 (44,4)
CC	2 (7,1)	4 (11,7)	0 (0,0)	3 (12,0)	2 (13,3)	1 (11,2)
	<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)	
Dominante	0,806		0,998		0,388	
TT x TC+CC	0,87 (0,30-2,51)		1,00 (0,22-4,43)		0,37 (0,04-3,43)	
Recessivo	0,470		-		0,810	
TT+TC x CC	1,96 (0,31-12,3)		-		0,69 (0,03-13,2)	
Codominante	0,646		0,817		0,274	
TT x TC	0,77 (0,26-2,28)		0,83 (0,18-3,75)		0,24 (0,01-3,06)	
Codominante	0,779		-		0,871	
TT x CC	1,34 (0,17-10,5)		-		0,76 (0,03-18,3)	
Sobredominante	0,500		0,593		0,531	
TT+CC x TC	0,69 (0,24-1,97)		0,66 (0,15-2,92)		0,53 (0,07-3,83)	
rs3212986						
CC	19 (67,8)	15 (53,5)	10 (38,5)	10 (23,8)	9 (60,0)	5 (71,4)
CA	9 (32,1)	12 (42,8)	3 (11,5)	11 (26,2)	6 (40,0)	1 (14,2)
AA	0 (0,0)	1 (3,5)	13 (50,0)	21 (50,0)	0 (0,0)	1 (14,2)
	<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)	
Dominante	0,243		0,076		0,718	
CC x CA+AA	1,98 (0,62-6,28)		4,61 (0,85-25,0)		0,66 (0,07-6,15)	
Recessivo	-		0,985		-	
CC+CA x CC	-		0,95 (0,33-3,42)		-	
Codominante	0,316		0,076		0,430	
CC x CA	1,81 (0,56-5,81)		4,61 (0,85-25,0)		0,34 (0,02-4,81)	
Codominante	-		0,487		-	
CC x AA	-		2,60 (0,86-6,11)		-	
Sobredominante	0,387		0,076		0,346	
CC+AA x CA	1,66 (0,52-5,24)		4,61 (0,85-25,0)		0,28 (0,02-3,87)	

Legenda: LA-I - Leucemia aguda do lactente (0-12 meses de idade); LLA-I - Leucemia linfoblástica aguda do lactente; LMA-I - Leucemia mieloide aguda do lactente; ORa - *Odds ratio* ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A*-r - *KMT2A* rearranjado.

Nota: Traços indicam a impossibilidade de cálculo do ajuste.

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 38 - Frequências alélicas dos polimorfismos do *NER*, rs11615 (*ERCC1*) e rs3212986 (*ERCC1*), dentre casos de leucemia aguda do lactente, de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo leucêmico

rs11615						
	LA-I		LLA-I		LMA-I	
	<i>KMT2A</i> selvagem n (%)	<i>KMT2A</i> -r n (%)	<i>KMT2A</i> selvagem n (%)	<i>KMT2A</i> -r n (%)	<i>KMT2A</i> selvagem n (%)	<i>KMT2A</i> -r n (%)
T	37 (66,1)	45 (66,1)	20 (76,9)	33 (66,0)	17 (56,7)	12 (60,0)
C	19 (33,9)	23 (33,9)	6 (23,1)	17 (34,0)	13 (43,3)	8 (40,0)
	<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)	
T x C	1,000 0,995 (0,48-2,10)		0,430 1,70 (0,60-5,30)		1,000 0,90 (0,30-2,90)	
rs3212986						
C	47 (83,9)	42 (75,0)	23 (44,2)	31 (36,9)	24 (80,0)	11 (78,6)
A	9 (16,1)	14 (25,0)	29 (55,8)	53 (63,1)	6 (20,0)	3 (21,4)
	<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)	
C x A	0,350 1,75 (0,72-4,20)		0,500 1,40 (0,70-2,80)		1,000 1,10 (0,30-4,70)	

Legenda: LA-I - Leucemia aguda do lactente (0-12 meses de idade); LLA-I - Leucemia linfoblástica aguda do lactente; LMA-I - Leucemia mieloide aguda do lactente; OR - *Odds ratio*; ORa – *Odds ratio* ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A*-r - *KMT2A* rearranjado.

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 39 - Frequências genótípicas de rs5751129 (*XRCC6*), rs6869366 (*XRCC4*) e rs28360071 (*XRCC4*), dentre casos de leucemia aguda do lactente de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo de leucemia

rs5751129						
	LA-I		LLA-I		LMA-I	
	<i>KMT2A</i> selvagem	<i>KMT2A</i> -r	<i>KMT2A</i> selvagem	<i>KMT2A</i> -r	<i>KMT2A</i> selvagem	<i>KMT2A</i> -r
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TT	15 (36,5)	17 (32)	5 (25,0)	14 (33,3)	10 (47,6)	3 (27,2)
TC	21 (51,2)	29 (54,7)	12 (60,0)	21 (50,0)	9 (42,8)	8 (72,7)
CC	5 (12,1)	7 (13,2)	3 (15,0)	7 (16,6)	2 (9,5)	0 (0,0)
	p; ORa (IC)		p; ORa (IC)		p; ORa (IC)	
Dominante	0,765		0,497		0,344	
TT x TC+CC	1,14 (0,47-2,76)		0,65 (0,19-2,20)		2,42 (0,38-15,2)	
Recessivo	0,826		0,904		-	
TT+TC x CC	1,15 (0,32-4,01)		1,09 (0,24-4,85)		-	
Codominante	0,826		0,475		0,286	
TT x TC	1,10 (0,44-2,75)		0,63 (0,18-2,21)		2,69 (0,43-16,7)	
Codominante	0,625		0,786		-	
TT x CC	1,44 (0,33-6,29)		0,77 (0,11-5,06)		-	
Sobredominante	0,894		0,470		0,197	
TT+CC x TC	1,05 (0,45-2,45)		0,66 (0,22-1,99)		3,22 (0,54-19,0)	
rs6869366						
TT	26 (89,6)	40 (90,9)	11 (45,8)	34 (45,8)	15 (88,2)	6 (85,7)
TG	2 (6,8)	4 (9,0)	1 (4,2)	3 (4,2)	1 (5,9)	1 (14,3)
GG	1 (3,4)	0 (0,0)	12 (50,0)	37 (50,0)	1 (5,9)	0 (0,0)
	p; ORa (IC)		p; ORa (IC)		p; ORa (IC)	
Dominante	0,844		0,922		0,539	
TT x TGxGG	0,85 (0,17-4,24)		1,12 (0,09-12,8)		3,18 (0,07-129,)	
Recessivo	-		0,950		-	
TT+TG x GG	-		1,10 (0,30-3,47)		-	
Codominante	0,810		0,922		0,528	
TT x TG	1,24 (0,20-7,59)		1,12 (0,09-12,8)		3,56 (0,06-185,)	
Codominante	-		0,950		-	
TT x GG	-		1,10 (0,30-3,47)		-	
Sobredominante	0,788		0,922		0,527	
TT+GG x TG	1,28 (0,21-7,79)		1,12 (0,09-12,8)		3,62 (0,06-195,)	
rs28360071						
II	16 (33,3)	15 (22,7)	7 (30,4)	11 (20,3)	9 (36,0)	4 (33,3)
ID	22 (45,8)	36 (54,5)	12 (52,1)	34 (62,9)	10 (40,0)	2 (16,6)
DD	10 (20,8)	15 (22,7)	4 (17,3)	9 (16,6)	6 (24,0)	6 (50,0)
	p; ORa (IC)		p; ORa (IC)		p; ORa (IC)	
Dominante	0,176		0,288		0,282	
II x ID+DD	1,82 (0,76-4,36)		1,84 (0,59-5,75)		2,78 (0,43-18,0)	
Recessivo	0,815		0,891		0,047	
II+ID x DD	1,11 (0,44-2,80)		0,91 (0,24-3,35)		7,08 (1,01-49,2)	
Codominante	0,188		0,243		0,853	
II x ID	1,84 (0,74-4,61)		2,04 (0,61-6,77)		1,26 (0,10-14,8)	
Codominante	0,348		0,667		0,118	
II x DD	1,70 (0,56-5,15)		1,39 (0,30-6,40)		6,70 (0,61-72,9)	
Sobredominante	0,319		0,307		0,302	
II+DD x ID	1,47 (0,68-3,19)		1,69 (0,61-4,70)		0,37 (0,05-2,42)	

Legenda: LA-I - Leucemia aguda do lactente (0-12 meses de idade); LLA-I - Leucemia linfoblástica aguda do lactente; LMA-I - Leucemia mieloide aguda do lactente; OR - Odds ratio; ORa - Odds ratio ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A*-r - *KMT2A* rearranjado.

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 40 - Frequências alélicas dos polimorfismos do NHEJ, rs5751129 (*XRCC6*), rs6869366 (*XRCC4*) e rs28360071 (*XRCC4*) dentre casos de leucemia aguda infantil, de acordo com o estado do *KMT2A* em cada subtipo leucêmico

rs5751129						
	LA-I		LLA-I		LMA-I	
	<i>KMT2A</i> selvagem n (%)	<i>KMT2A-r</i> n (%)	<i>KMT2A</i> selvagem n (%)	<i>KMT2A-r</i> n (%)	<i>KMT2A</i> selvagem n (%)	<i>KMT2A-r</i> n (%)
T	51 (55,4)	63 (59,4)	32 (64,0)	49 (58,3)	29 (69,0)	14 (63,6)
C	41 (44,6)	43 (40,6)	18 (36,0)	35 (41,7)	13 (31,0)	8 (36,4)
	<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)	
T x C	0,665 0,85 (0,50-1,50)		0,600 1,30 (0,61-2,60)		0,800 1,30 (0,44-3,70)	
rs6869366						
T	54 (93,1)	84 (95,5)	23 (47,9)	71 (48,0)	31 (91,2)	14 (92,8)
G	4 (6,9)	4 (4,5)	25 (52,1)	77 (52,0)	3 (8,8)	1 (7,2)
	<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)	
T x G	0,710 0,64 (0,18-2,30)		1,000 1,00 (0,53-1,95)		1,000 0,74 (0,05-5,40)	
rs28360071						
I	54 (62,8)	66 (50,0)	26 (56,5)	56 (56,6)	28 (56,0)	10 (41,7)
D	32 (37,2)	66 (50,0)	20 (43,5)	43 (43,4)	22 (44,0)	14 (58,3)
	<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)		<i>p</i> ; ORa (IC)	
I x D	0,002 2,30 (1,34-4,00)		1,000 1,00 (0,50-2,10)		0,322 1,80 (0,66-4,50)	

Legenda: LA-I - Leucemia aguda do lactente (0-12 meses de idade); LLA-I - Leucemia linfoblástica aguda do lactente; LMA-I - Leucemia mieloide aguda do lactente; OR - Odds ratio; ORa – Odds ratio ajustada por gênero e cor de pele; *KMT2A-r* - *KMT2A* rearranjado.

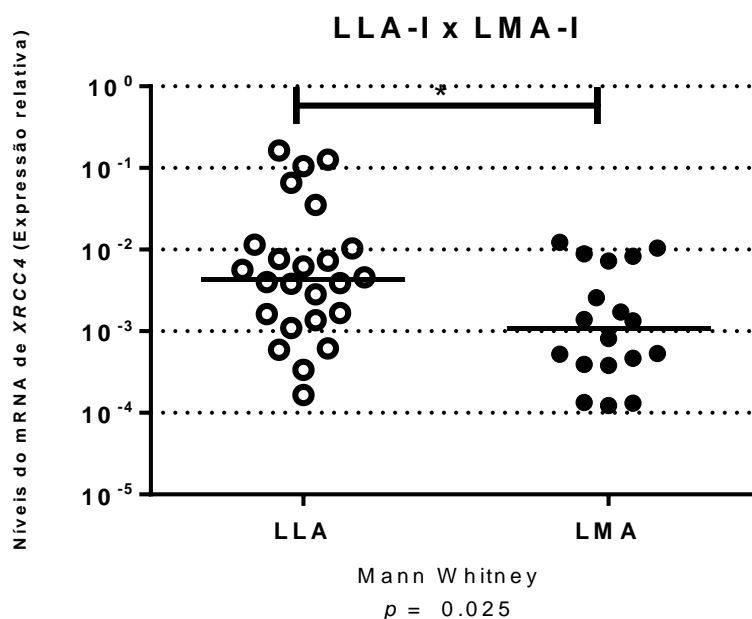
Fonte: O autor, 2018.

4.6 Expressão de *XRCC4*

A expressão do mRNA de *XRCC4* na medula óssea foi avaliada devido à modificação do risco para a doença observada, de acordo com a variante rs28360071. Adicionalmente, até a presente data, não há descrição na literatura das implicações fenotípicas desta *indel*. Para tal, foram utilizadas amostras de 83 pacientes com LA-I, dentre os quais 53 (65,1%) foram diagnosticados com LLA e 29 (34,9%) foram diagnosticados com LMA.

Comparando os dois subtipos leucêmicos, foi observada expressão elevada do mRNA de *XRCC4* na medula de pacientes com LLA, comparado a pacientes com LMA ($p = 0,023$) (Figura 9). A expressão também foi avaliada segundo os genótipos possíveis de rs28360071; entretanto, nenhuma variação estatisticamente significativa foi observada ($p = 0,280$) (Figura 10). Da mesma forma, a expressão segundo os diferentes genótipos foi avaliada entre pacientes *KMT2A* selvagem e *KMT2A-r*. Novamente, nenhuma variação foi observada (0,080) (Figura 11).

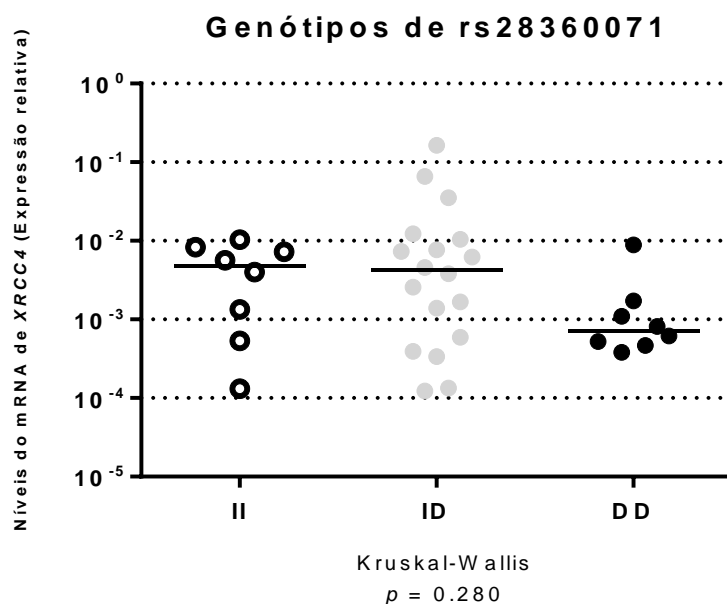
Figura 9 - Expressão relativa do mRNA de *XRCC4* na medula óssea de pacientes infantis diagnosticados com LLA e LMA



Nota: Barras horizontais representam as medianas.

Fonte: O autor, 2018.

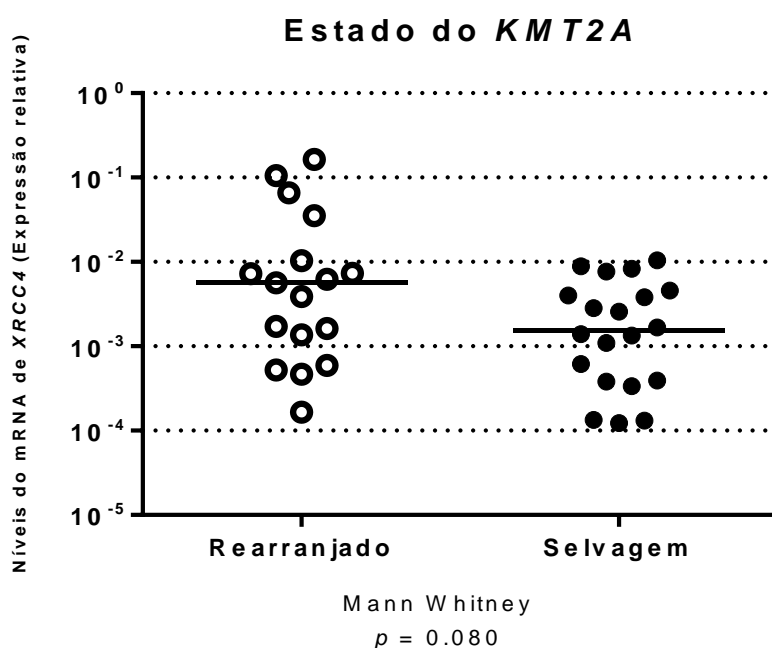
Figura 10 - Expressão relativa do mRNA de *XRCC4* na medula óssea de pacientes de LA infantil segundo os genótipos de rs28360071



Nota: Barras horizontais representam as medianas.

Fonte: O autor, 2018.

Figura 11 - Expressão relativa do mRNA de *XRCC4* na medula óssea de pacientes de LA infantil segundo o estado do *KMT2A*. Barras horizontais representam medianas

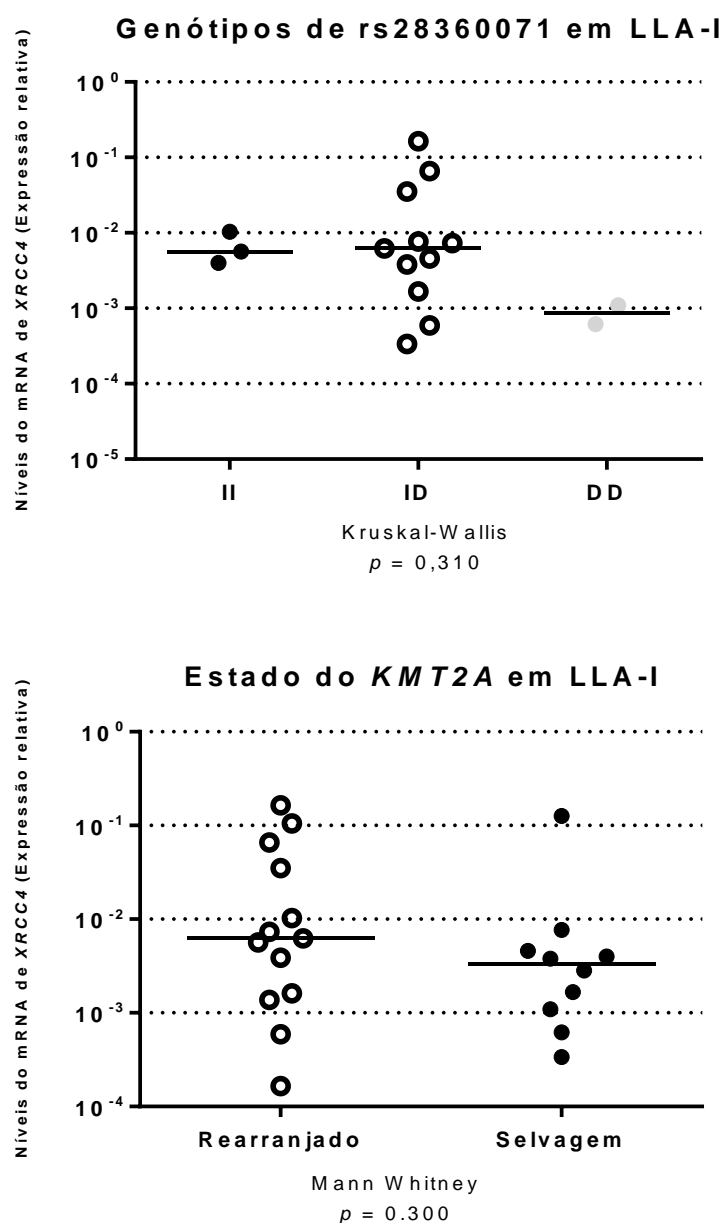


Nota: Barras horizontais representam as medianas.

Fonte: O autor, 2018.

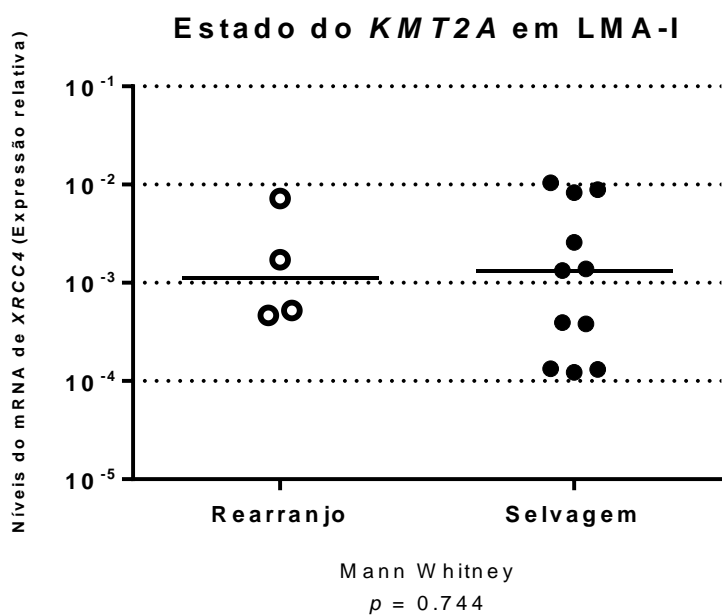
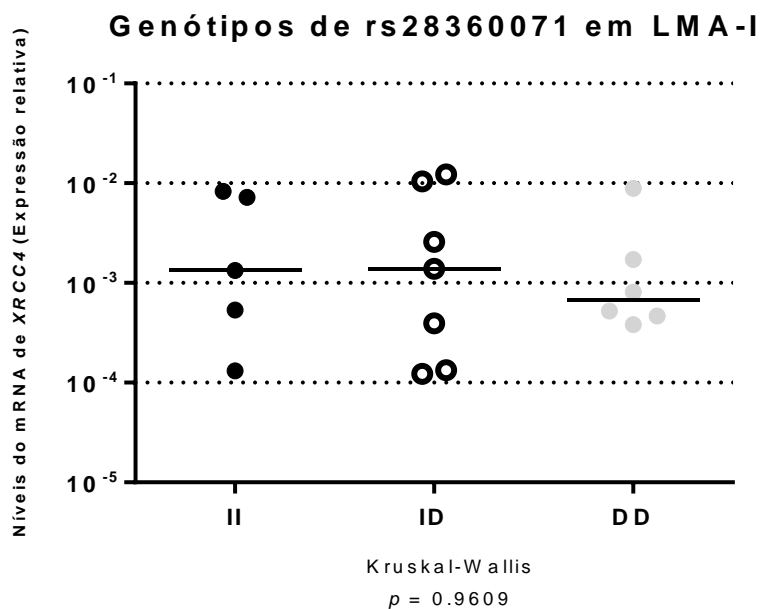
A expressão também foi avaliada segundo os genótipos de *XRCC4* intron 3 DIP e segundo o estado do *KMT2A*, em LLA (Figura 12) e LMA (Figura 13), separadamente. Nenhuma variação estatisticamente significativa na expressão foi observada em nenhum destes parâmetros.

Figura 12 - Expressão relativa do mRNA de *XRCC4* na medula óssea de pacientes de LLA infantil



Nota: Gráfico superior – Expressão relativa segundo os genótipos de rs28360071; Gráfico inferior – Expressão relativa segundo o estado do *KMT2A*. Barras horizontais representam as medianas.
Fonte: O autor, 2018.

Figura 13: Expressão relativa do mRNA de *XRCC4* na medula óssea de pacientes de LMA infantil



Nota: Gráfico superior – Expressão relativa segundo os genótipos de rs28360071; Gráfico inferior – Expressão relativa segundo o estado do *KMT2A*. Barras horizontais representam as medianas.
Fonte: O autor, 2018.

4.7 Análise *in silico*

Utilizando o *software* Human Splicing Finder 3.1, foram preditas três alterações no intron 3, na presença da deleção (alelo variante): a modificação de um sítio silenciador de *splicing*, a criação de um sítio *enhancer* de *splicing*, e a criação de um sítio doador de *splicing*. Este último foi apontado pelo *software* com um alto potencial na modificação do mecanismo de *splicing* do *XRCC4* (Figura 14).

Figura 14 - Tabela de resultados da análise *in silico* pelo software Human Splicing Finder para o alelo de deleção no terceiro intron do *XRCC4* da variante rs28360071

Predição do sinal	Algoritmo de predição	Posição no cDNA	Interpretação
Novo sítio doador	1 - HSF Matrices		Ativação de um sítio críptico doador intrônico. Potencial alteração no <i>splicing</i> .
Quebra de sítio ESS	1 - Sironi et al. - Motif 2		Ativação de um sítio ESS intrônico. Provavelmente nenhum impacto sobre o <i>splicing</i> .
	2 - ESR Sequences from Goren et al.		
	3 - PESS Octamers from Zhang & Chasin		
	4 - Sironi et al. - Motif 1		
Novo sítio ESE	1 - ESE-Finder - SRp40		Criação de um sítio ESE intrônico. Provavelmente nenhum impacto sobre o <i>splicing</i> .
	2 - ESR Sequences from Goren et al.		
	3 - PESE Octamers from Zhang & Chasin		
	4 - ESE-Finder - SF2/ASF		
	5 - ESE-Finder - SRp55		
	6 - EIEs from Zhang et al.		

Fonte: O autor, gerado pelo software Human Splicing Finder 3.1 (2018).

5 DISCUSSÃO

O reparo de DNA desempenha um papel crucial na homeostase celular através da manutenção da estabilidade genômica. Alterações nos sistemas de reparo são capazes de encaminhar uma célula normal à carcinogênese, através de sua atuação incorreta ou mesmo na incapacidade de eliminação ou minimização dos efeitos deletérios causados pela exposição a agentes danificadores do DNA. A manutenção destas alterações pode levar à modificação na função de supressores de tumor ou à ativação de oncogenes (TORGOVNICK; SCHUMACHER, 2015).

Diversas doenças são relacionadas diretamente com sistemas de reparo do DNA, como é o caso da xeroderma pigmentoso, da síndrome de Cockayne e da tricotiodistrofia; doenças autossômicas recessivas causadas por alterações em genes do reparo por excisão de nucleotídeos (DE BOER; HOEIJMAKERS, 2000). Outro exemplo é o câncer de mama associado a mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, envolvidos no reparo de DSBs (ROY; CHUN; POWELL, 2011).

No presente trabalho, foi investigado o papel de variantes gênicas do reparo de DNA em associação a leucemias agudas pediátricas na população brasileira. Estes polimorfismos foram escolhidos por modificarem o risco para neoplasias malignas, além de codificarem proteínas centrais nos respectivos sistemas de reparo.

Embora a associação destas variantes e leucemias pediátricas já tenha sido investigada anteriormente, o presente estudo se torna único ao avaliar sua influência em uma população cuja idade varia de 0 a 24 meses de idade. Adicionalmente, não há conhecimento de nenhum estudo que correlacione estas variantes aos subtipos leucêmicos e aos rearranjos envolvendo o gene *KMT2A*. É importante ressaltar, também, que todos os trabalhos envolvendo as variantes são de populações estrangeiras. Desta forma, este estudo se torna um importante fator na predição de risco para LA em crianças brasileira e tão jovens.

O polimorfismo rs25487 1196G tem sido associado a diversos tipos de câncer, tanto conferindo risco quanto conferindo proteção (GINSBERG *et al.*, 2011). Em sua meta-análise, Du e colaboradores (2013) avaliaram estudos caso-controle que envolviam esta variante e leucemia linfoblástica aguda pediátrica (0-15 anos de

idade), onde foi constatado aumento de risco para essa doença. No presente estudo, nenhuma associação com este subtipo leucêmico foi encontrada.

Contrariamente, encontrou-se aumento de risco para leucemia mieloide aguda, tanto em crianças de até 24 meses, quanto em crianças de até 12 meses de idade, independentemente do estado do *KMT2A*. Estes resultados apontam fortemente para uma associação entre o alelo variante e o risco global para LMA. Isto é, o alelo *G confere risco para LMA independentemente de outros parâmetros, possivelmente não estando relacionado à leucemogênese pelos rearranjos de *KMT2A*.

Os motivos pelos quais esta variante se relaciona exclusivamente à LMA conferindo risco é ainda um ponto a ser avaliado. Possivelmente, a troca de aminoácidos na estrutura da proteína acarreta alguma alteração na via curta de BER, especialmente importante na leucemogênese de células mieloides.

Devido à grande variedade de danos reparados pelo NER, existe uma grande diversidade de efeitos causados por alterações em genes deste sistema, influenciando desde o desenvolvimento normal do organismo, até a susceptibilidade ao câncer ou ao envelhecimento precoce. Lesões não reparadas por este sistema podem permanecer no genoma, favorecendo a mutagênese.

O NER, majoritariamente, é executado a partir de proteínas e enzimas codificadas por genes da família *ERCC*. A proteína *ERCC1* tem importante papel no reparo em associação à *XPF*, formando o complexo que catalisa a excisão do nucleotídeo danificado. Experimentos envolvendo camundongos *Ercc1^{Δ/-}* mostram que estes animais apresentam diversas complicações patológicas em decorrência da atividade diminuída da *ERCC1* no NER. Dentre estas complicações, encontram-se o envelhecimento acelerado e neurodegeneração progressiva (DOLLÉ *et al.*, 2011).

Neste trabalho, foram avaliados dois polimorfismos em *ERCC1*: rs11615 e rs3212986. Embora sinônima, como já discutido anteriormente, a variante rs11615 modifica o risco para alguns tipos de tumores sólidos. Polimorfismos sinônimos podem influenciar na biossíntese de proteínas, acarretando alterações em sua estrutura e abundância (DIEDERICHS *et al.*, 2016). O SNP rs3212986, por sua vez, se localiza na UTR 5' do *ERCC1*, reprimindo a tradução deste gene.

Neste trabalho, nenhuma associação foi encontrada entre a variante sinônima em *ERCC1* e LA infantil ou do lactente, mesmo quando os dados foram

estratificados por tipo de leucemia ou estado do *KMT2A*. Já a variante rs3212689 demonstrou proteção para LA infantil e do lactente. Curiosamente, quando comparadas as frequências entre casos *KMT2A* selvagem e *KMT2A-r*, esta variante demonstrou aumento de risco para LLA-i, apontando para um possível envolvimento desta na leucemogênese mediada pelos rearranjos do *KMT2A*. Entretanto, é importante chamar atenção para as frequências obtidas deste polimorfismo. No total, foram obtidos genótipos de apenas 147 casos (53%) para este SNP. Devido ao pouco número de amostras que funcionaram na PCR para este polimorfismo e dos poucos genótipos obtidos entre casos, os resultados referentes à modificação de risco para LA em relação a esta variante devem ser considerados com parcimônia.

Também foi avaliada neste trabalho a influência de polimorfismos do C-NHEJ e leucemias agudas infantis e do lactente. Devido à característica de início intrauterino destas neoplasias através da exposição transplacentária a compostos capazes de causarem DSBs no DNA fetal, o intuito principal de tal avaliação foi verificar a correlação epidemiológica entre estes polimorfismos e a leucemogênese, especialmente, investigar sua relação aos rearranjos em *KMT2A*.

O reparo pelo NHEJ, em detrimento da recombinação homóloga, não requer uma sequência molde para realizar a junção das extremidades da DSB. Por este motivo, embora este mecanismo seja o principal sistema de reparo de duplas quebras em mamíferos, o NHEJ é passível de resultar em alterações da sequência de DNA através da inserção ou deleção de nucleotídeos, respectivamente.

Experimentos com camundongos nocautes para genes do NHEJ demonstram a importância desta via que, se alterada, resulta em anormalidades sistêmicas através do retardo do crescimento, hipersensibilidade à radiação ultravioleta e grave deficiência imunológica. Esta última decorre do papel realizado por este sistema na recombinação V(D)J para a produção de imunoglobulinas e receptores de célula B e T (MODESTI; HESSE; GELLERT, 1999).

Diversas evidências apontam para a geração de translocações através de DSBs e seu reparo pelo NHEJ em neoplasias malignas, incluindo translocações em leucemia infantil. Além disso, análises das sequências de junção de algumas translocações, incluindo o *KMT2A*, demonstraram a presença de micro-homologias (isto é, cerca de 7 pb) nas regiões flangeadoras das DSBs. Este achado sugere uma possível relação do NHEJ na realização destas junções (REICHEL *et al.*, 1998; ELLIOTT; JASIN, 2002).

Foi testada a hipótese de que o polimorfismo rs5751129 modifica o risco para LAs. Todavia, nenhuma alteração no risco foi observada, mesmo quando as populações foram estratificadas pelo subtipo leucêmico e pelo estado do *KMT2A*. Estes resultados demonstram que a variante -1665T não está associada a nenhum parâmetro destas populações. Interessantemente, Pei e colaboradores (2013) avaliaram a influência do polimorfismo rs5751129 em LA em população pediátrica e adolescente (0-18 anos de idade), onde foi encontrado aumento de risco para a doença. Neste trabalho, pacientes que possuem o genótipo TC e o genótipo CC, apresentam risco de 2,30 (IC: 1,38-3,84) e 1,69 (IC: 0,28-10,22) vezes para o desenvolvimento de leucemia, respectivamente.

Outro SNP em região promotora do C-NHEJ é o rs6869366 (*XRCC4*), o qual também está associado ao desenvolvimento de algumas neoplasias. Somente o estudo de Wu e colaboradores (2010) correlacionou os genótipos desta variante e leucemias agudas. Novamente, foi considerada uma população de 0 a 18 anos de idade, onde o alelo *G foi identificado como fator de risco para LA.

Até a presente data, nenhum estudo envolvendo o impacto fenotípico do alelo *G foi publicado. Acredita-se que, da mesma forma que o polimorfismo em *XRCC6*, este SNP seja responsável por diminuir a expressão da proteína *XRCC4*. No presente trabalho, a avaliação da expressão do mRNA de *XRCC4*, segundo os genótipos de rs6869366, foi impossibilitada devido ao baixo número de amostras de cDNA com os genótipos disponíveis.

Ao avaliar o risco para a doença mediante este polimorfismo, foi verificada uma associação de proteção para LLA-I nos modelos dominante e sobredominante. Estes resultados sugerem uma possível correlação entre o alelo *T na proteção para leucemia linfoblástica em crianças com *KMT2A-r*. Contudo, ao ajustar os resultados, a significância estatística foi perdida.

Também no estudo supracitado, Wu e colaboradores avaliaram as frequências do polimorfismo rs28360071 entre casos e controles. Estes pesquisadores encontraram grande diferença estatística entre as amostras ($p = 0,0075$), evidenciando uma possível correlação entre o alelo de deleção e leucemia aguda.

Na população aqui analisada, foi observado que crianças de até 24 meses de idade com *KMT2A-r* carregando o genótipo heterozigoto (ins/del), apresentam 2,23 vezes mais chance de desenvolver LLA. Similarmente, lactentes nas mesmas

condições apresentam 2,27 vezes mais chance de desenvolverem a mesma doença. Em população lactente, também foi encontrado aumento de risco de 4,16 vezes para LMA em crianças com *KMT2A-r*, segundo o genótipo DD. Estes dados apontam para uma possível associação da deleção de 30 pb no terceiro intron do *XRCC4* e o desenvolvimento de LAs infantis e do lactente, com rearranjos cromossômicos envolvendo o *KMT2A*, especialmente LLA.

Ao realizar os cálculos de risco dentre casos, comparando a população de LA com *KMT2A* selvagem e a população com *KMT2A-r*, esta variante demonstrou forte associação com *KMT2A-r* em LLA-i, novamente em crianças heterozigotas. Curiosamente, em lactentes com LLA, cuja taxa de rearranjos em *KMT2A* é considerada elevada, nenhuma associação foi observada. Estes resultados sugerem que a variante pode, de alguma forma, influenciar o acontecimento de rearranjos cromossômicos envolvendo o *KMT2A*. Entretanto, é necessário que sejam realizados experimentos funcionais para a identificação dos mecanismos biológicos pelos quais essa associação ocorre.

Devido a correlação entre *XRCC4* intron 3 DIP e LLA com *KMT2A-r*, foi realizada a avaliação dos níveis de mRNA de *XRCC4* em medula óssea de casos de LA-I, com o objetivo de constatar se, de fato, os genótipos desta variante afetam a expressão do gene. Foi visto, porém, que não há qualquer relação entre o polimorfismo e a expressão quantitativa de *XRCC4* em crianças com LA, LLA ou LMA, independente do estado do *KMT2A*. A única variação estatisticamente significativa observada foi a maior expressão de *XRCC4* na medula de pacientes com LLA, comparados a pacientes com LMA.

Chiou e colaboradores (2007) avaliaram a expressão de diversos genes envolvidos no NHEJ em pacientes pediátricos de leucemia linfoblástica aguda. Estes experimentos foram realizados avaliando membros de todas as famílias proteicas envolvidas no NHEJ através da expressão de seu mRNA, incluindo o *XRCC4* e o *XRCC6*. Os resultados mostram que ambos encontram-se com expressão mais elevada em LLA pediátrica, similarmente ao que foi encontrado aqui em relação ao *XRCC4*.

Com estes resultados, acredita-se que a influência da deleção no terceiro intron do *XRCC4* no desenvolvimento de *KMT2A-r* e LLA se dê por outro mecanismo biológico, independente da modificação da expressão gênica. Os trabalhos que avaliam o papel deste polimorfismo em neoplasias malignas costumam discutir que a

região da deleção no terceiro intron do *XRCC4* possivelmente é uma região envolvida na regulação do *splicing* do gene. Entretanto, verificando a região em que esta variante se encontra no intron nas sequências disponíveis em bancos de dados, percebe-se que a *indel* encontra-se no meio do intron, que possui ~84 kb de comprimento, sendo improvável que se trate de uma região envolvida no *splicing*.

A hipótese de modificação do *splicing*, contudo, não foi descartada, uma vez que, normalmente, o *XRCC4* é um gene que realiza *splicing* alternativo. A proteína XRCC4 é um protômero constituído por duas subunidades distintas codificadas pelo mesmo gene. Por esta razão, a predição dos efeitos desta variante no mecanismo de *splicing* foi conduzida pelo *software* Human Splicing Finder 3.1.

Esta análise revelou que a deleção das 30 pb na região do polimorfismo é, possivelmente, responsável por ativar um sítio de *splicing* críptico 5'. Sítios crípticos são sítios de *splicing* que, evolutivamente, deixaram de ser usados ou passaram a ser menos utilizados. São encontrados tanto em exons quanto em introns e podem ser ativados por mutações. Esta ativação resulta em sítios que podem ser eficientemente utilizados pela maquinaria de *splicing*, influenciando o surgimento de condições genéticas (BURATTI *et al.*, 2007; WANG; COOPER, 2007).

Desta forma, a criação de um sítio críptico doador de *splicing* pode ser responsável pela retenção de parte do intron do mRNA de *XRCC4*. Esta retenção pode modificar a estrutura da proteína, influenciando em sua atividade no reparo de DNA. Uma forma de avaliar experimentalmente este fato, seria sequenciar os nucleotídeos do cDNA do mRNA de indivíduos com os três possíveis genótipos de rs28360071. Esta análise será conduzida, porém não se encontra aqui presente devido ao tempo hábil para obtenção de amostras, encomenda de oligonucleotídeos iniciadores e realização experimental do sequenciamento, o que prejudicaria o prazo de defesa da dissertação.

Em conjunto, estes resultados sugerem uma correlação existente entre o polimorfismo em *XRCC1* e o risco global para o desenvolvimento de LMA, e do polimorfismo rs3212986 e LMA, enquanto o polimorfismo intrônico de *XRCC4* demonstra aumento de risco para LLA, em associação aos rearranjos cromossômicos de *KMT2A*.

Esta associação se dá, como já discutido anteriormente, através do desvio para a via alternativa de NHEJ, principal causadora de fusões cromossômicas, na falta de alguns elementos do C-NHEJ como a *XRCC4*.

Experimentos realizados com células deficientes em XRCC4 e XRCC5 mostraram que estas proteínas eram capazes de realizar o reparo de quebras em sequências extracromossômicas de forma eficiente, mas que o reparo destas sequências possuía uma forte preferência por terminações contendo micro-homologias. Discute-se que este reparo na ausência de XRCC4 e do heterodímero Ku70/80 seja realizado pelo A-NHEJ, o qual não utiliza nenhuma destas proteínas (KABOTYANSKI *et al.*, 1998).

Esta observação é sustentada pelo fato do A-NHEJ não ser iniciado através do reconhecimento das extremidades da DSB pelo heterodímero Ku70/80, o qual seria um fator limitante para a transgressão do reparo para a fusão gênica, visto que este complexo mantém extremidades da quebra espacialmente próximas exatamente para evitar que junções incorretas sejam efetuadas. Talvez por este motivo, o C-NHEJ seja mais acurado do que o A-NHEJ, evitando translocações (ROTH; GELLERT, 2000).

Estas afirmações também são sustentadas por trabalhos envolvendo camundongos deficientes para proteínas envolvidas no C-NHEJ (como a Ku80, XRCC4, DNA LIG4, DNA-PKcs e mesmo a Artemis) que desenvolveram linfomas de células pró-T e translocações oncogênicas resultantes das reparações micro-homólogas do A-NHEJ (ZHANG *et al.*, 2010).

O presente trabalho representa o primeiro estudo realizado em leucemias agudas infantis e do lactente abordando as possíveis relações entre polimorfismos do BER, do NER e do C-NHEJ em associação à leucemogênese e às translocações de *KMT2A*. Espera-se que estes resultados auxiliem na melhor compreensão da doença, resultando, futuramente, em estudos funcionais envolvendo os mecanismos de reparo de DNA em benefício dos pacientes.

CONCLUSÕES

Os resultados sugerem que os polimorfismos em sistemas de reparo do DNA avaliados nesse estudo apontam para um papel crucial de rs25487 do sistema BER no risco global para LMA-i e LMA-l, enquanto o polimorfismo rs28360071 do sistema NHEJ parece aumentar o risco para LLA-i e LLA-l em crianças com *KMT2A-r*. Mais especificamente, conclui-se que:

- a) As variantes rs11615 (*ERCC1* 354C), rs5751129 (*XRCC6* -1665T), rs6869366 (*XRCC4* -1746G) e rs28360071 (*XRCC4* 315+31119del30) não modificam o risco para LA em população infantil. Nesta população, foi verificado aumento de risco para a doença, segundo a variante rs25487 (*XRCC1* 1196G), e proteção para LA, segundo a variante rs3212986 (*ERCC1* 1516A);
- b) Na população lactente, nenhuma variante apresentou modificação do risco para LA;
- c) Na população infantil, a variante rs25487 (*XRCC1* 1196G) apresentou aumento de risco para LMA, enquanto a variante rs3212986 (*ERCC1* 1516A) apresentou proteção tanto para LLA quanto LMA. Em população lactente, a variante rs25487 (*XRCC1* 1196G) também parece conferir risco para LMA, enquanto a variante rs3212986 (*ERCC1* 1516A) confere proteção apenas para LMA;
- d) Em LA infantil, a rs25487 (*XRCC1* 1196G) aumentou o risco para LMA em população que possui o *KMT2A* selvagem e em população que possui o *KMT2A-r*. A variante rs3212986 (*ERCC1* 1516A) demonstrou proteção para LLA em população *KMT2A* selvagem. Já o polimorfismo rs28360071 (*XRCC4* 315+31119del30) demonstrou aumento de risco para LLA em crianças que possuem o *KMT2A-r*. Em LA do lactente, rs25487 (*XRCC1* 1196G) permaneceu aumentando o risco para LMA, somente em população *KMT2A* selvagem, assim como rs28360071 (*XRCC4* 315+31119del30), que permaneceu conferindo risco para LLA na população *KMT2A-r*;
- e) Dentre casos de LA infantil, foi verificado que as variantes rs3212986 (*ERCC1* 1516A) e rs28360071 (*XRCC4* 315+31119del30) conferem risco

para KMT2A-r, ambas em população diagnosticada com LLA. Na população lactente, nenhuma associação estatística foi observada;

- f) Existe maior expressão do mRNA de XRCC4 em medula óssea de paciente com LLA em comparação com amostras de pacientes com LMA, mas esta variação não é em função dos genótipos de rs28360071;
- g) Foi predito que há a ativação de um sítio críptico doador de splicing no terceiro intron do XRCC4 devido ao alelo de deleção. Possivelmente, este sítio resulta na retenção de parte do intron no mRNA, modificando a estrutura e atividade da XRCC4.

REFERÊNCIAS

1000 GENOMES. A map of human genome variation from population-scale sequencing. **Nature**, v. 467, p. 1061-73, 2010.

ABRAMOVICH, C.; HUMPHRIES, R. K. Hox regulation of normal and leukemic hematopoietic stem cells. **Curr Opin Hematol.**, v. 12, n. 3, p. 210-6, 2005.

AKASHI, K.; TRAVER, D.; MIYAMOTO, T.; WEISSMAN, I. L. A clonogenic common myeloid progenitor that gives rise to all myeloid lineages. **Nature**, v. 404, n. 6774, p. 193–97, 2000.

AKBARI, M.; MOREVATI, M.; CROTEAU, D.; BOHR, V. A. The role of DNA base excision repair in brain homeostasis and disease. **DNA Repair**, v. 32, p. 172–79, 2015.

AKOPIANTS, K.; ZHOU, R.-Z.; MOHAPATRA, S.; VALERIE, K.; LEES-MILLER, S. P.; LEE, K.-J.; *et al.* Requirement for XLF/Cernunnos in alignment-based gap filling by DNA polymerases lambda and mu for nonhomologous end joining in human whole-cell extracts. **Nucleic Acids Res**, v. 37, n. 12, p. 4055–62, 2009.

ALEXANDER, F. E.; PATHEAL, S. L.; BIONDI, A.; BRANDALISE, S.; CABRERA, M.; CHAN, L. C.; *et al.* Transplacental Chemical Exposure and Risk of Infant Leukemia with MLL Gene Fusion. **Cancer Res**, v. 61, p. 2542–46, 2001.

ALLIS, C. D.; JENUWEIN, T. The molecular hallmarks of epigenetic control. **Nature Rev Gen.**, v. 17, n. 8, p. 487–500, 2016.

AMBEKAR, S. S.; HATTUR, S. S.; BULE, P. B. DNA: Damage and Repair Mechanisms in Humans. **Glob J Pharmaceu Sci.**, v. 3, n. 3, p. 1–8, 2017.

ARBER, D. A.; ORAZI, A.; HASSERJIAN, R.; BOROWITZ, M. J.; BEAU, M. M. L.; BLOOMFIELD, C. D.; *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**, v. 127, n. 20, p. 2391–406, 2016.

AUDEBERT, M.; SALLES, B.; CALSOU, P. Involvement of Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 and XRCC1/DNA Ligase III in an Alternative Route for DNA Double-strand Breaks Rejoining. **J Biol Chem**, v. 279, n. 53, p. 55117–26, 2004.

AYTON, P. M.; CLEARY, M. L. Molecular mechanisms of leukemogenesis mediated by MLL fusion proteins. **Oncogene**, v. 20, n. 40, p. 5695–707, 2001.

BAILLY, V.; DERYDT, M.; VERLY, W. G. Delta-elimination in the repair of AP (apurinic/aprimidinic) sites in DNA. **Biochem J.**, v. 261, n. 3, p. 707–13, 1989.

BATTY, D. P.; WOOD, R. D. Damage recognition in nucleotide excision repair of DNA. **Gene**, v. 241, n. 2, p. 193–204, 2000.

BAU, D.-T.; TSENG, H.-C.; WANG, C.-H.; CHIU, C.-F.; HUA, C.-H.; WU, C.-N.; *et al.* Oral cancer and genetic polymorphism of DNA double strand break gene Ku70 in Taiwan. **Oral Oncol.**, v. 44, p. 1047–1051, 2008.

BECKMAN, K. B.; AMES, B. N. Oxidative decay of DNA. **J Bio Chem.**, v. 272, n. 32, p. 19633–6, 1997.

BENNETT, J. M.; CATOVSKY, D.; DANIEL, M. T.; FLANDRIN, G.; GALTON, D. A.; *et al.* Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. **Br J Haematol.**, v. 33, n. 4, p. 451–8, 1976.

BITOUN, E.; OLIVER, P. L.; DAVIES, K. E. The mixed-lineage leukemia fusion partner AF4 stimulates RNA polymerase II transcriptional elongation and mediates coordinated chromatin remodeling. **Hum Mol Genet.**, v. 16, n. 1, p. 92–106, 2007.

BREM, R.; HALL, J. XRCC1 is required for DNA single-strand break repair in human cells. **Nucleic Acids Res.**, v. 33, n. 8, p. 2512–20, 2005.

BURATTI, E.; CHIVERS, M.; KRÁLOVIČOVÁ, J.; ROMANO, M.; BARALLE, M.; KRAINER, A. R.; VOŘECHOVSKÝ, I. Aberrant 5' splice sites in human disease genes: Mutation pattern, nucleotide structure and comparison of computational tools that predict their utilization. **Nucleic Acids Res.**, v. 35, n. 13, p. 4250–63, 2007.

CALDECOTT, K. W.; AOUFOUCHI, S.; JOHNSON, P.; SHALL, S. XRCC1 polypeptide interacts with DNA polymerase beta and possibly poly (ADP-ribose) polymerase, and DNA ligase III is a novel molecular “nick-sensor” in vitro. **Nucleic Acids Res.**, v. 24, n. 22, p. 4387–94, 1996.

CARRANO, A. V.; MINKLER, J. L.; DILLEHAY, L. E.; THOMPSON, L. H. Incorporated bromodeoxyuridine enhances the sister-chromatid exchange and chromosomal aberration frequencies in an EMS-sensitive Chinese hamster cell line. **Mutat Res.**, v. 162, n. 2, p. 233–9, 1986.

CECCALDI, R.; RONDINELLI, B.; D'ANDREA, A. D. Repair Pathway Choices and Consequences at the Double-Strand Break. **Trends Cell Biol.**, v. 26, n. 1, p. 52–64, 2016.

CHANG, W. S.; KE, H. L.; TSAI, C. W.; LIEN, C. S.; LIAO, W. L.; LIN, H. H.; *et al.* The role of XRCC6 T-991C functional polymorphism in renal cell carcinoma. **Anticancer Res.**, v. 32, n. 9, p. 3855-60, 2012.

CHEN, D. S.; HERMAN, T.; DEMPPE, B. Two distinct human DNA diesterases that hydrolyze 3'-blocking deoxyribose fragments from oxidized DNA. **Nucleic Acids Res.**, v. 19, n. 21, p. 5907–14, 1991.

CHEN, P.; WIENCKE, J.; ALDAPE, K.; KESLER-DIAZ, A.; MIIKE, R.; KELSEY, K.; *et al.* Association of an ERCC1 polymorphism with adult-onset glioma. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, v. 9, n. 8, p. 843–7, 2000.

CHEN, W.-H.; XIN, P.-L.; PAN, Q.-X.; CHEN, Y.-Y.; WANG, C.-R.; ZHANG, Z.-S.; *et*

al. ERCC1 Single Nucleotide Polymorphism C8092A, but Not Its Expression Is Associated with Survival of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients from Fujian Province, China. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, p. e106600, 2014.

CHIOU, S.-S.; HUANG, J.-L.; TSAI, Y.-S.; CHEN, T.-F.; LEE, K.-W.; JUO, S.-H. H.; *et al.* Elevated mRNA transcripts of non-homologous end-joining genes in pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**, v. 21, n. 9, p. 2061–64, 2007.

CHIU, C.-F.; WANG, C.-H.; WANG, C.-L.; LIN, C.-C.; HSU, N.-Y.; WENG, J.-R.; BAU, D.-T. A Novel Single Nucleotide Polymorphism in XRCC4 Gene is Associated with Gastric Cancer Susceptibility in Taiwan. **Ann Surg Oncol.**, v. 15, n. 2, p. 514–18, 2008.

CHOKKALINGAM, A. P.; BARTLEY, K.; WIEMELS, J. L.; METAYER, C.; BARCELLOS, L. F.; HANSEN, H. M.; *et al.* Haplotypes of DNA repair and cell cycle control genes, X-ray exposure, and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Cancer Causes Control**, v. 22, n. 12, p. 1721–30, 2011.

CHU, G.; CHANG, E. Xeroderma pigmentosum group E cells lack a nuclear factor that binds to damaged DNA. **Science**, v. 242, n. 4878, p. 564–7, 1988.

DASER, A.; RABBITTS, T. H. The versatile mixed lineage leukaemia gene MLL and its many associations in leukaemogenesis. **Semin Cancer Biol**, v. 15, n. 3, p. 175–88, 2005.

dbNSP. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>> Acesso em: junho de 2018

DE BOER, J.; HOEIJMAKERS, J. H. Nucleotide excision repair and human syndromes. **Carcinogenesis**, v. 21, n. 3, p. 453–60, 2000.

DE LAAT, W. L.; JASPERS, N. G.; HOEIJMAKERS, J. H. Molecular mechanism of nucleotide excision repair. **Genes Dev.**, v. 13, n. 7, p. 768–85, 1999.

DERIANO, L.; ROTH, D. B. Modernizing the Nonhomologous End-Joining Repertoire: Alternative and Classical NHEJ Share the Stage. **Annu Rev Gen.**, v. 47, p. 433–55, 2013.

DIEDERICHS, S.; BARTSCH, L.; BERKMANN, J. C.; FRÖSE, K.; HEITMANN, J.; HOPPE, C.; *et al.* The dark matter of the cancer genome: aberrations in regulatory elements, untranslated regions, splice sites, non-coding RNA and synonymous mutations. **EMBO Mol Med**, v. 8, n. 5, p. 442–57, 2016.

DOETSCH, P. W.; CUNNINGHAM, R. P. The enzymology of apurinic/aprimidinic endonucleases. **Mutat Res.**, v. 236, n. 2–3, p. 173–201, 1990.

DOLLÉ, M. E. T.; KUIPER, R. V.; ROODBERGEN, M.; ROBINSON, J.; DE VLUGT, S.; WIJNHOFEN, S. W. P.; *et al.* Broad segmental progeroid changes in short-lived *Erc1(-/Δ7)* mice. **Pathobiol Aging Age Relat Dis.**, v. 1, p. 1–14, 2011.

DOU, Y.; MILNE, T. A.; TACKETT, A. J.; SMITH, E. R.; FUKUDA, A.; WYSOCKA, J.; *et al.* Physical association and coordinate function of the H3 K4 methyltransferase MLL1 and the H4 K16 acetyltransferase MOF. **Cell**, v. 121, n. 6, p. 873–85, 2005.

DOWNS, J. a; JACKSON, S. P. A means to a DNA end: the many roles of Ku. **Nat Mol Rev Cell Biol.**, v. 5, n. 5, p. 367–78, 2004.

DU, J.; LU, C.; CUI, G.; CHEN, Y.; HE, J. DNA repair gene XRCC1 polymorphisms and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. **Chi J Can Res.**, v. 25, n. 4, p. 405–15, 2013.

DZIERZAK, E.; MEDVINSKY, A.; BRUIJN, M. De. Qualitative and quantitative aspects of haematopoietic cell development in the mammalian embryo. **Immunol Today**, v. 5699, n. 5, p. 228–36, 1998.

ELLIOTT, B.; JASIN, M. Human Genome and Diseases: Double-strand breaks and translocations in cancer. **Cell Mol Life Sci.**, v. 59, n. 2, p. 373-85, 2002.

EMAMI, N.; SAADAT, I.; OMIDVARI, S. Susceptibility to Colorectal Cancer and Two Genetic Polymorphisms of XRCC4. **Pathol Oncology Res.** v. 21, n. 4, p. 881–85, 2015.

EMERENCIANO, M.; KOIFMAN, S.; POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S. Acute leukemia in early childhood. **Braz J Med Biol Res.**, v. 40, n. 6, p. 749–60, 2007.

ENSEMBL Genome Browser 92. **Gene: XRCC1 (ENSG00000073050) - Summary - Homo sapiens - Ensembl genome browser 92.** Disponível em: <https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000073050;r=19:43543040-43580473> Acesso em: junho 2018a.

ENSEMBL Genome Browser 92. **Gene: ERCC1 (ENSG00000012061) - Summary - Homo sapiens - Ensembl genome browser 92.** Disponível em: <https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000012061;r=19:45407333-45478828> Acesso em: junho de 2018b.

ENSEMBL Genome Browser 92. **Gene: XRCC6 (ENSG00000196419) - Summary - Homo sapiens - Ensembl genome browser 92.** Disponível em: <https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000196419;r=22:41621119-41664048> Acesso em: junho de 2018c.

ENSEMBL Genome Browser 92. **Gene: XRCC4 (ENSG00000152422) - Summary - Homo sapiens - Ensembl genome browser 92.** Disponível em: <https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000152422;r=5:83077498-83353787> Acesso em: junho de 2018d.

ENVER, T.; GREAVES, M. Loops, Lineage, and Leukemia. **Cell**, v. 94, n. 1, p. 9–12, 1998.

ERNST, P.; FISHER, J. K.; AVERY, W.; WADE, S.; FOY, D.; KORSMEYER, S. J. Definitive hematopoiesis requires the mixed-lineage leukemia gene. **Dev Cell**, v. 6, n.

3, p. 437–43, 2004.

FAGBEMI, A. F.; ORELLI, B.; SCHÄRER, O. D. Regulation of endonuclease activity in human nucleotide excision repair. **DNA Repair**, v. 10, n. 7, p. 722–29, 2011.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; DIKSHIT, R.; ESER, S.; MATHERS, C.; REBELO, M.; PARKIN, D. M.; FORMAN, D.; BRAY, F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **Int J Cancer**, v. 136, n. 5, p. 359–86, 2015.

FORD, A. M.; RIDGE, S. A.; CABRERA, M. E.; MAHMOUD, H.; STEEL, C. M.; CHAN, L. C.; GREAVES, M. In utero rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukaemias. **Nature**, v. 363, n. 6427, p. 358–60, 1993.

FOUSTERI, M.; VERMEULEN, W.; VAN ZEELAND, A. A.; MULLENDERS, L. H. F. Cockayne Syndrome A and B Proteins Differentially Regulate Recruitment of Chromatin Remodeling and Repair Factors to Stalled RNA Polymerase II In Vivo. **Mol Cell**, v. 23, n. 4, p. 471–82, 2006.

GALE, K. B.; FORD, a M.; REPP, R.; BORKHARDT, a; KELLER, C.; EDEN, O. B.; GENEPOP ON THE WEB 4.6. Disponível em: < <http://genepop.curtin.edu.au/>> Acesso em: janeiro de 2018.

GREAVES, M. F. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. **Proc Natl Acad Sci U.S.**, v. 94, n. 25, p. 13950–4, 1997.

GINSBERG, G.; ANGLE, K.; GUYTON, K.; SONAWANE, B. Polymorphism in the DNA repair enzyme XRCC1: Utility of current database and implications for human health risk assessment. **Mutat Res.**, v. 727, n. 1–2, p. 1–15, 2011.

GRAWUNDER, U.; WILM, M.; WU, X.; KULESZA, P.; WILSON, T. E.; MANN, M.; LIEBER, M. R. Activity of DNA ligase IV stimulated by complex formation with XRCC4 protein in mammalian cells. **Nature**, v. 388, n. 6641, p. 492–95, 1997.

GREAVES, M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. **Nature Rev Cancer**, v. 6, n. 3, p. 193–203, 2006.

GREAVES, M. F. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**, v. 2, n. 2, p. 120–5, 1988.

GUENTHER, M. G.; JENNER, R. G.; CHEVALIER, B.; NAKAMURA, T.; CROCE, C. M.; CANAANI, E.; YOUNG, R. A. Global and Hox-specific roles for the MLL1 methyltransferase. **Proc Natl Acad Sci U.S.A.**, v. 102, n. 24, p. 8603–08, 2005.

HANAHAH, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–74, 2011.

HE, F.; CHANG, S.-C.; WALLAR, G. M.; ZHANG, Z.-F.; CAI, L. Association of XRCC3 and XRCC4 gene polymorphisms, family history of cancer and tobacco smoking with non-small-cell lung cancer in a Chinese population: a case-control

study. **J Hum Gen**, v. 58, n. 10, p. 679–85, 2013.

HILDEN, J. M.; DINNDORF, P. a; MEERBAUM, S. O.; SATHER, H.; VILLALUNA, D.; HEEREMA, N. a; *et al.* Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. **Blood**, v. 108, n. 2, p. 441–51, 2006.

HOEIJMAKERS, J. H. J. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. **Nature**, v. 411, n. 6835, p. 366–74, 2001.

HOFFBRAND, A. V. **Fundamentos em hematologia**. 6^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

HSIA, T. C.; LIU, C. J.; CHU, C. C.; HANG, L. W.; CHANG, W. S.; TSAI, C. W.; *et al.* Association of DNA double-strand break gene XRCC6 genotypes and lung cancer in Taiwan. **Anticancer Res.**, v. 33, n. 3, p. 1015-20, 2012.

HU, J. J.; SMITH, T. R.; MILLER, M. S.; LOHMAN, K.; CASE, L. D. Genetic regulation of ionizing radiation sensitivity and breast cancer risk. **Environ Mol Mutagen**, v. 39, n. 2–3, p. 208–15, 2002.

HUANG, C. Y.; TSAI, C. W.; HSU, C. M.; SHIH, L. C.; CHANG, W. S.; SHUI, H. A.; BAU, D. T. The role of XRCC6/Ku70 in nasopharyngeal carcinoma. **Int J Oral Maxillof Surg.**, v. 44, p. 1480–5, 2015.

HUMAN SPLICING FINDER 3.1. Disponíveis em: < <http://www.umd.be/HSF3/>> Acesso em: março de 2018.

ILIAKIS, G.; MURMANN, T.; SONI, A. Alternative end-joining repair pathways are the ultimate backup for abrogated classical non-homologous end-joining and homologous recombination repair: Implications for the formation of chromosome translocations. **Mut Res.**, v. 793, p. 166–75, 2015.

INCA. **Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade**. Rio de Janeiro: INCA, 2008.

INCA. **Câncer no Brasil: Dados dos Registros de Base Populacional**. Rio de Janeiro: INCA, 2010.

INCA. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. 2^a ed. Rio de Janeiro: INCA, 2012.

JACKSON, S. P. Sensing and repairing DNA double-strand breaks. **Carcinogenesis**, v. 23, n. 5, p. 687–96, 2002.

JOSEPH, T.; KUSUMAKUMARY, P.; CHACKO, P.; ABRAHAM, A.; PILLAI, M. R. DNA repair gene XRCC1 polymorphisms in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Cancer Lett.**, v. 217, n. 1, p. 17–24, 2005.

KABOTYANSKI, E. B.; GOMELSKY, L.; HAN, J.-O.; STAMATO, T. D.; ROTH, D. B.

Double-strand break repair in Ku86-and XRCC4-deficient cells. **Nucleic Acids Res.**, v. 26, n. 23, p. 5333-42, 1998.

KĘSY, J.; JANUSZKIEWICZ-LEWANDOWSKA, D. Genes and childhood leukemia. **Potespy Hig Med Dosw.**, v. 69. p. 302–308, 2015.

KLAASSEN, C. D.; WATKINS, J. B. **Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull**. 2^a ed.: MacGraw-Hill, 2012.

KOWALSKI, M.; PRZYBYŁOWSKA, K.; RUSIN, P.; OLSZEWSKI, J.; MORAWIEC-SZTANDERA, A.; *et al.* Genetic polymorphisms in DNA base excision repair gene XRCC1 and the risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. **J Exp Clin Cancer Res.**, v. 28, n. 1, p. 37, 2009.

KRIVTSOV, A. V.; ARMSTRONG, S. A. MLL translocations, histone modifications and leukaemia stem-cell development. **Nature Rev Cancer**, v. 7, n. 11, p. 823–33, 2007.

KRIVTSOV, A. V.; FENG, Z.; LEMIEUX, M. E.; FABER, J.; VEMPATI, S.; SINHA, A. U.; *et al.* H3K79 Methylation Profiles Define Murine and Human MLL-AF4 Leukemias. **Cancer Cell**, v. 14, n. 5, p. 355–68, 2008.

KUBOTA, Y.; NASH, R. A.; KLUNGLAND, A.; SCHÄR, P.; BARNES, D. E.; LINDAHL, T. Reconstitution of DNA base excision-repair with purified human proteins: interaction between DNA polymerase beta and the XRCC1 protein. **EMBO J.**, v. 15, n. 23, p. 6662–70, 1996.

LAMERDIN, J. E.; MONTGOMERY, M. A.; STILWAGEN, S. A.; SCHEIDECKER, L. K.; TEBBS, R. S.; BROOKMAN, K. W.; *et al.* Genomic sequence comparison of the human and mouse XRCC1 DNA repair gene regions. **Genomics**, v. 25, n. 2, p. 547–54, 1995.

LAUBERTH, S. M.; NAKAYAMA, T.; WU, X.; FERRIS, A.; TANG, Z.; HUGHES, S. H.; ROEDER, R. G. H3K4me3 interactions with TAF3 regulate preinitiation complex assembly and selective gene activation. **Cell**, v. 152, n. 5, p. 1021–36, 2014.

LENGAUER, C.; KINZLER, K. W.; VOGELSTEIN, B. Genetic instabilities in human cancers. **Nature**, v. 396, n. 6712, p. 643–49, 1998.

LI, Y.; OU, C.; SHU, H.; ZHAO, H.; ZHU, B. The ERCC1-4533/8092, TNF- α 238/308 polymorphisms and the risk of hepatocellular carcinoma in Guangxi Zhuang populations of China Case-control study. **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n. 44, p. 1–6, 2016.

LIEBER, M. R. The mechanism of human nonhomologous DNA End joining. **J Biol Chem**, v. 283, n. 1, p. 1–5, 2008.

LINDAHL, T. Instability and decay of the primary structure of DNA. **Nature**, v. 362, n. 6422, p. 709–15, 1993.

LIVAK, K. J.; SCHMITTGEN, T. D. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2^{-delta delta} CT Method. **METHODS**, v. 25, p. 402–408, 2001.

LOPES, B. A.; EMERENCIANO, M.; GONÇALVES, B. A. A.; VIEIRA, T. M.; ROSSINI, A.; POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S. Polymorphisms in CYP1B1, CYP3A5, GSTT1, and SULT1A1 are associated with early age acute leukemia. **PLoS ONE**, v. 10, n. 5, p. 1–14, 2015.

LUIJSTERBURG, M. S.; VON BORNSTAEDT, G.; GOURDIN, A. M.; POLITI, A. Z.; MONÉ, M. J.; WARMERDAM, D. O.; *et al* Stochastic and reversible assembly of a multiprotein DNA repair complex ensures accurate target site recognition and efficient repair. **J Cell Biol**, v. 189, n. 3, p. 445–63, 2010.

MANANDHAR, M.; BOULWARE, K. S.; WOOD, R. D. The ERCC1 and ERCC4 (XPF) genes and gene products. **Gene**, v. 569, n. 2, p. 153–61, 2016.

MANDAL, R. K.; SINGH, V.; KAPOOR, R.; MITTAL, R. D. Do polymorphisms in XRCC4 influence prostate cancer susceptibility in North Indian population? **Biomarkers**, v. 16, n. 3, p. 236–42, 2011.

MANSOUR, W. Y.; RHEIN, T.; DAHM-DAPHI, J. The alternative end-joining pathway for repair of DNA double-strand breaks requires PARP1 but is not dependent upon microhomologies. **Nucleic Acids Res.**, v. 38, n. 18, p. 6065–77, 2010.

MARSIN, S.; VIDAL, A. E.; SOSSOU, M.; MURCIA, J. M.; LE PAGE, F.; BOITEUX, S.; *et al*. Role of XRCC1 in the Coordination and Stimulation of Oxidative DNA Damage Repair Initiated by the DNA Glycosylase hOGG1. **J Biol Chem**, v. 278, n. 45, p. 44068–74, 2003.

MARTEIJN, J. A.; LANS, H.; VERMEULEN, W.; HOEIJMAKERS, J. H. J. Understanding nucleotide excision repair and its roles in cancer and ageing. **Nature Rev Mol Cell Biol**, v. 15, n. 7, p. 465–81, 2014.

MCGURK, C. J.; CUMMINGS, M.; KÖBERLE, B.; HARTLEY, J. A.; OLIVER, R. T.; MASTERS, J. R. Regulation of DNA repair gene expression in human cancer cell lines. **J Cell Biochem**, v. 97, n. 5, p. 1121–36, 2006.

MEYER, C.; BURMEISTER, T.; GRÖGER, D.; TSAUR, G.; FECHINA, L.; RENNEVILLE, A.; *et al*. The MLL recombinome of acute leukemias in 2017. **Leukemia**, v. 32, n. 2, p. 1–12, 2017.

MEYER, C.; KOWARZ, E.; HOFMANN, J.; RENNEVILLE, A.; ZUNA, J.; TRKA, J.; BEN ABDELALI, R.; *et al*. New insights to the MLL recombinome of acute leukemias. **Leukemia**, v. 23, n. 8, p. 1490–1499, 2009.

MING-ZHONG, S.; HUI-XIANG, J.; ZHONG-WEI, Z.; HAO, J.; RONG, Z. Genetic variants of the DNA damage repair genes XRCC4 and RAD51 are associated with susceptibility to esophageal cancer. **Clin Res Hepatol Gastroenterol.**, v. 39, p. 379–83, 2015.

MITRA, S.; HAZRA, T. K.; ROY, R.; IKEDA, S.; BISWAS, T.; LOCK, J.; BOLDOGH, I.; IZUMI, T. Complexities of DNA base excision repair in mammalian cells. **Molecul Cells**, v. 7, n. 3, p. 305–12, 1997.

MODESTI, M.; HESSE, J. E.; GELLERT, M. DNA binding of Xrcc4 protein is associated with V(D)J recombination but not with stimulation of DNA ligase IV activity. **EMBO J.**, v. 18, n. 7, p. 2008–18, 1999.

MOSHOUS, D.; CALLEBAUT, I.; DE CHASSEVAL, R.; CORNEO, B.; CAVAZZANA-CALVO, M.; *et al.* Artemis, a novel DNA double-strand break repair/V(D)J recombination protein, is mutated in human severe combined immune deficiency. **Cell**, v. 105, n. 2, p. 177–86, 2001.

MUELLER, D.; BACH, C.; ZEISIG, D.; GARCIA-CUELLAR, M.-P.; MONROE, S.; *et al.* A role for the MLL fusion partner ENL in transcriptional elongation and chromatin modification. **Blood**, v. 110, n. 13, p. 4445–54, 2007.

NAKAMURA, T.; MORI, T.; TADA, S.; KRAJEWSKI, W.; ROZOVSKAIA, T.; *et al.* ALL-1 is a histone methyltransferase that assembles a supercomplex of proteins involved in transcriptional regulation. **Mol Cell**, v. 10, n. 5, p. 1119–28, 2002.

OGI, T.; LIMSIRICHAIKUL, S.; OVERMEER, R. M.; VOLKER, M.; TAKENAKA, K.; CLONEY, R.; *et al.* Three DNA Polymerases, Recruited by Different Mechanisms, Carry Out NER Repair Synthesis in Human Cells. **Mol Cell**, v. 37, n. 5, p. 714–27, 2010.

OKADA, Y.; FENG, Q.; LIN, Y.; JIANG, Q.; LI, Y.; COFFIELD, V. M.; *et al.* hDOT1L Links Histone Methylation to Leukemogenesis. **Cell**, v. 121, n. 2, p. 167–78, 2005.

ORKIN, S. H. Development of the hematopoietic system. **Curr Opin Genet Develop.**, v. 6, n. 5, p. 597–602, 1996.

PAKAKASAMA, S.; SIRIRAT, T.; KANCHANACHUMPOL, S.; UDOMSUBPAYAKUL, U.; MAHASIRIMONGKOL, S. *et al.* Genetic polymorphisms and haplotypes of DNA repair genes in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Ped Blood Cancer**, v. 48, n. 1, p. 16–20, 2007.

PEI, J. S.; LEE, Y. I. M.; LO, H. H.; HSU, Y. N.; LIN, S. S.; BAU, D. A. T. Association of X-ray repair cross-complementing-6 genotypes with childhood leukemia. **Anticancer Res.**, v. 33, p. 5395–5400, 2013.

PETERMANN, E.; ZIEGLER, M.; OEI, S. L. ATP-dependent selection between single nucleotide and long patch base excision repair. **DNA repair**, v. 2, n. 10, p. 1101–14, 2003.

PETRIDOU, E.; TRICHOPOULOS, D.; DESSYPRIS, N.; FLYTZANI, V.; HAIDAS, S.; KALMANTI, M.; *et al.* Infant leukaemia after in utero exposure to radiation from Chernobyl. **Nature**, v. 382, n. 6589, p. 352–3, 1996.

POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S.; ANDRADE, F. G.; CARVALHO, E. G.; MARINHO DA

SILVA, A. M.; DE ANDRADE AGARENO, J. M.; DOREA, M. D.; *et al.* Early-age Acute Leukemia: Revisiting Two Decades of the Brazilian Collaborative Study Group. **Arch Med Res.**, v. 47, n. 8, p. 593–606, 2016.

POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S.; KOIFMAN, S.; ARAÚJO, P. I. C.; ALENCAR, D. M.; BRANDALISE, S. R.; *et al.* Infant acute leukemia and maternal exposures during pregnancy. **Cancer Epidem Biomarkers Prev**, v. 15, n. 12, p. 2336–41, 2006.

PRASAD, R.; BEARD, W. A.; STRAUSS, P. R.; WILSON, S. H. Human DNA polymerase beta deoxyribose phosphate lyase. Substrate specificity and catalytic mechanism. **J Biol Chem**, v. 273, n. 24, p. 15263–70, 1998.

RAJAEI, M.; SAADAT, I.; OMIDVARI, S.; SAADAT, M. Association between polymorphisms at promoters of XRCC5 and XRCC6 genes and risk of breast cancer. **Med Oncol**, v. 31, n. 4, p. 8–11, 2014.

REICHEL, M.; GILLERT, E.; NILSON, I.; SIEGLER, G.; GREIL, J.; FEY, G. H.; MARSCHALEK, R. Fine structure of translocation breakpoints in leukemic blasts with chromosomal translocation t(4;11): the DNA damage-repair model of translocation. **Oncogene**, v. 17, n. 23, p. 3035–44, 1998.

REIS, R. de S.; CAMARGO, B. de; SANTOS, M. de O.; OLIVEIRA, J. M. de; SILVA, F. A.; POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S. Childhood Leukemia Incidence in Brazil According to Different Geographical. **Ped Blood Cancer**, v. 56, p. 58–64, 2011.

RIBALLO, E.; WOODBINE, L.; STIFF, T.; WALKER, S. A.; GOODARZI, A. A.; JEGGO, P. A. XLF-Cernunnos promotes DNA ligase IV-XRCC4 re-adenylation following ligation. **Nucleic Acids Res.**, v. 37, n. 2, p. 482–92, 2009.

RIEDL, T.; HANAOKA, F.; EGLY, J.-M. The comings and goings of nucleotide excision repair factors on damaged DNA. **EMBO J.**, v. 22, n. 19, p. 5293–303, 2003.

ROBERTSON, A. B.; KLUNGLAND, A.; ROGNES, T.; LEIROS, I. Base excision repair: The long and short of it. **Cell Mol Life Sci**, v. 66, n. 6, p. 981–93, 2009.

ROSIDI, B.; WANG, M.; WU, W.; SHARMA, A.; WANG, H.; ILIAKIS, G. Histone H1 functions as a stimulatory factor in backup pathways of NHEJ. **Nucleic Acids Res.**, v. 36, n. 5, p. 1610–23, 2008.

ROSS, J. A.; DAVIES, S. M.; POTTER, J. D.; ROBISON, L. L. Epidemiology of Childhood Leukemia, with a Focus on Infants. **Epidemiol Ver.**, v. 16, n. 2, p. 243-72, 1994.

ROTH, D. B.; GELLERT, M. New guardians of the genome. **Nature**, v. 404, n. 6780, p. 823–24, 2000.

ROTHKAMM, K.; KÜHNE, M.; JEGGO, P. a; KU, M.; LO, M.; LOBRICH, M. Radiation-induced Genomic Rearrangements Formed by Nonhomologous End-Joining of DNA Double-Strand Breaks Radiation-induced Genomic Rearrangements Formed by Nonhomologous. **Cancer Res.**, v. 61, p. 3886–93, 2001.

ROY, R.; CHUN, J.; POWELL, S. N. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. **Nature Rev Cancer**, v. 12, n. 1, p. 68–78, 2011.

RÜTHEMANN, P.; BALBO POGLIANO, C.; NAEGELI, H. Global-genome Nucleotide Excision Repair Controlled by Ubiquitin/Sumo Modifiers. **Front Genet**, v. 7, p. 68, 2016.

SAADAT, M.; PASHAEI, S.; AMERIZADE, F. Susceptibility to Gastric Cancer and Polymorphisms of Insertion/Deletion at the Intron 3 of the XRCC4 and VNTR at the Promoter Region of the XRCC5. **Pathol Oncol Res.**, v. 21, n. 3, p.689-93, 2015.

SANCAR, A.; LINDSEY-BOLTZ, L. A.; UNSAL-KAÇMAZ, K.; LINN, S.; ÜNSAL-KAÇMAZ, K.; LINN, S. Molecular Mechanisms Of Mammalian DNA Repair And The Dna Damage Checkpoints. **Annu Rev Biochem**, v. 73, n. 1, p. 39–85, 2004.

SCHÄRER, O. D. Nucleotide excision repair in eukaryotes. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, v. 5, n. 10, 2013.

SCHREIBER, V.; AMÉ, J.-C.; DOLLÉ, P.; SCHULTZ, I.; RINALDI, B.; FRAULOB, V.; *et al.* Poly(ADP-ribose) Polymerase-2 (PARP-2) Is Required for Efficient Base Excision DNA Repair in Association with PARP-1 and XRCC1. **J Biol Chem.**, v. 277, n. 25, p. 23028–36, 2002.

SCHUETTENGRUBER, B.; MARTINEZ, A. M.; IOVINO, N.; CAVALLI, G. Trithorax group proteins: Switching genes on and keeping them active. **Nature Ver Mol Cell Biol**, v. 12, n. 12, p. 799–814, 2011.

SCHWERTMAN, P.; LAGAROU, A.; DEKKERS, D. H. W.; RAAMS, A.; VAN DER HOEK, A. C.; LAFFEBER, C.; *et al.* UV-sensitive syndrome protein UVSSA recruits USP7 to regulate transcription-coupled repair. **Nature Genet**, v. 44, n. 5, p. 598–602, 2012.

SEOL, J.-H.; SHIM, E. Y.; LEE, S. E. Microhomology-mediated end joining: Good, bad and ugly. **Mutat Res.**, v. 809, p. 81-87, 2017.

SHEN, M. R.; JONES, I. M.; MOHRENWEISER, H. Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans. **Cancer Res.**, v. 58, n. 4, p. 604–8, 1998.

SIMSEK, D.; JASIN, M. Alternative end-joining is suppressed by the canonical NHEJ component Xrcc4–ligase IV during chromosomal translocation formation. **Nat Struct Mol Biol**, v. 17, n. 4, p. 410-6 2010.

STERN, M. C.; UMBACH, D. M.; LUNN, R. M.; TAYLOR, J. A. DNA repair gene XRCC3 codon 241 polymorphism, its interaction with smoking and XRCC1 polymorphisms, and bladder cancer risk. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, v. 11, n. 9, p. 939–43, 2002.

STRING: Functional Proteins Association Network. Disponível em: <<https://string-db.org/>> Acesso em: março de 2018.

STRISSEL, P. L.; STRICK, R.; TOMEK, R. J.; ROE, B. A.; ROWLEY, J. D.; ZELEZNIK-LE, N. J. DNA structural properties of AF9 are similar to MLL and could act as recombination hot spots resulting in MLL/AF9 translocations and leukemogenesis. **Hum Molecular Gen**, v. 9, n. 11, p. 1671–9, 2000.

STURGIS, E. M.; CASTILLO, E. J.; LI, L.; ZHENG, R.; EICHER, S. A.; CLAYMAN, G. L.; STROM, S. S.; *et al.* Polymorphisms of DNA repair gene XRCC1 in squamous cell carcinoma of the head and neck. **Carcinogenesis**, v. 20, n. 11, p. 2125–9, 1999.

SUGASAWA, K.; NG, J. M.; MASUTANI, C.; IWAI, S.; VAN DER SPEK, P. J.; EKER, A. P.; HANAOKA, F.; BOOTSMA, D.; HOEIJMAKERS, J. H. Xeroderma pigmentosum group C protein complex is the initiator of global genome nucleotide excision repair. **Mol Cell**, v. 2, n. 2, p. 223–32, 1998.

SUGIMURA, T.; USHIJIMA, T. Genetic and epigenetic alterations in carcinogenesis. **Mutat Res.**, v. 462, n. 2–3, p. 235–46, 2000.

TEBBS, R. S.; FLANNERY, M. L.; MENESES, J. J.; HARTMANN, A.; TUCKER, J. D.; THOMPSON, L. H.; *et al.* Requirement for the Xrcc1 DNA Base Excision Repair Gene during Early Mouse Development. **Develop Biol**, v. 208, n. 2, p. 513–29, 1999.

THOMPSON, L. H.; SCHILD, D. Recombinational DNA repair and human disease. **Mutat Res.**, v. 509, p. 49–78, 2002.

TONEGAWA, S. Somatic generation of antibody diversity. **Nature**, v. 302, n. 5909, p. 575–81, 1983.

TORGOVNICK, A.; SCHUMACHER, B. DNA repair mechanisms in cancer development and therapy. **Front Genet**, v. 6, p. 157, 2015.

TRUCCO, C.; OLIVER, F. J.; DE MURCIA, G.; MÉNISSIER-DE MURCIA, J. DNA repair defect in poly(ADP-ribose) polymerase-deficient cell lines. **Nucleic Acids Res.**, v. 26, n. 11, p. 2644–9, 1998.

TSAI, Y.-Y.; BAU, D.-T.; CHIANG, C.-C.; CHENG, Y.-W.; TSENG, S.-H.; TSAI, F.-J. Pterygium and genetic polymorphism of DNA double strand break repair gene Ku70. **Mol Vis.**, v. 13, p. 1436–40, 2007.

TSE, D.; ZHAI, R.; ZHOU, W.; HEIST, R. S.; ASOMANING, K.; SU, L.; *et al.* Polymorphisms of the NER pathway genes, ERCC1 and XPD are associated with esophageal adenocarcinoma risk. **Cancer Causes Contr**, v. 19, n. 10, p. 1077–1083, 2011.

TUMER, T. B.; YILMAZ, D.; TANRIKUT, C.; SAHIN, G.; ULUSOY, G.; ARINÇ, E. DNA repair XRCC1 Arg399Gln polymorphism alone, and in combination with CYP2E1 polymorphisms significantly contribute to the risk of development of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia Res.**, v. 34, n. 10, p. 1275–81, 2010.

VAN DER BURG, M.; POULSEN, T. S.; HUNGER, S. P.; BEVERLOO, H. B.; SMIT,

E. M. E.; VANG-NIELSEN, K.; *et al.* Split-signal FISH for detection of chromosome aberrations in acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**, v. 18, n. 5, p. 895–908, 2004.

VAN DONGEN, J. J.; MACINTYRE, E. a; GABERT, J. a; DELABESSE, E.; ROSSI, V.; SAGLIO, G.; *et al.* Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. **Leukemia**, v. 13, n. 12, p. 1901–28, 1999.

VAN DUIN, M.; KOKEN, M. H.; VAN DEN TOL, J.; TEN DIJKE, P.; ODIJK, H.; WESTERVELD, A.; BOOT SMA, D.; HOEIJMAKERS, J. H. Genomic characterization of the human DNA excision repair gene ERCC-1. **Nucleic Acids Res.**, v. 15, n. 22, p. 9195–213, 1987.

VERMEULEN, W. Dynamics of mammalian NER proteins. **DNA Repair**, v. 10, n. 7, p. 760–71, 2011.

VOLKER, M.; MONÉ, M. J.; KARMAKAR, P.; VAN HOFFEN, A.; SCHUL, W.; VERMEULEN, W.; *et al.* Sequential assembly of the nucleotide excision repair factors in vivo. **Mol Cell**, v. 8, n. 1, p. 213–24, 2001.

WALKER, J. R.; CORPINA, R. A.; GOLDBERG, J. Structure of the Ku heterodimer bound to DNA and its implications for double-strand break repair. **Nature**, v. 412, n. 6847, p. 607–14, 2001.

WANG, G. S.; COOPER, T. A. Splicing in disease: Disruption of the splicing code and the decoding machinery. **Nature Rev Genet**, v. 8, n. 10, p. 749–61, 2007.

WANG, H.; ROSIDI, B.; PERRAULT, R.; WANG, M.; ZHANG, L.; WINDHOFER, F.; ILIAKIS, G. DNA Ligase III as a Candidate Component of Backup Pathways of Nonhomologous End Joining DNA Ligase III as a Candidate Component of Backup Pathways of Nonhomologous End Joining. **Cancer Res.**, n. 10, p. 4020–30, 2005.

WANG, P.; LIN, C.; SMITH, E. R.; GUO, H.; SANDERSON, B. W.; WU, M.; *et al.* Global Analysis of H3K4 Methylation Defines MLL Family Member Targets and Points to a Role for MLL1-Mediated H3K4 Methylation in the Regulation of Transcriptional Initiation by RNA Polymerase II. **Mol Cell Biol**, v. 29, n. 22, p. 6074–85, 2009.

WHO. **Cancer Fact sheet**. Disponível em: <<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>> Acesso em: abril de 2018

WIEMELS, J. Perspectives on the causes of childhood leukemia. **Chem Biol Interact.**, v. 196, n. 3, p. 59–67, 2012.

WINTJENS, R.; ROOMAN, M. Structural classification of HTH DNA-binding domains and protein-DNA interaction modes. **J Mol Biol.**, v. 262, n. 2, p. 294–313, 1996.

WOOD, R. D.; BURKI, H. J. Repair capability and the cellular age response for killing

and mutation induction after UV. **Mutat Res.**, v. 95, n. 2–3, p. 505–14, 1982.

WU, K.-H.; WANG, C.-H.; YANG, Y.-L.; PENG, C.-T.; LIN, W.-D.; TSAI, F.-J.; LIN, D.-T.; BAU, D.-T. Significant Association of XRCC4 Single Nucleotide Polymorphisms with Childhood Leukemia in Taiwan. **Anticancer Res.**, v. 30, p. 529–34, 2010.

XIE, A.; KWOK, A.; SCULLY, R. Role of mammalian Mre11 in classical and alternative nonhomologous end joining. **Nat Struct Mol Biol**, v. 16, n. 8, p. 814–18, 2009.

XING, D.; QI, J.; MIAO, X.; LU, W.; TAN, W.; LIN, D. Polymorphisms of DNA repair genes XRCC1 and XPD and their associations with risk of esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. **Int J Cancer**, v. 100, n. 5, p. 600–5, 2002.

YANEVA, M.; KOWALEWSKI, T.; LIEBER, M. R. Interaction of DNA-dependent protein kinase with DNA and with Ku: Biochemical and atomic-force microscopy studies. **EMBO J.**, v. 16, n. 16, p. 5098–112, 1997.

YANG, Z.-H.; DAI, Q.; KONG, X.-L.; YANG, W.-L.; ZHANG, L. Association of ERCC1 polymorphisms and susceptibility to nasopharyngeal carcinoma. **Mol Carcinogenesis**, v. 48, n. 3, p. 196–201, 2009.

YU, B. D.; HANSON, R. D.; HESS, J. L.; HORNING, S. E.; KORSMEYER, S. J. MLL, a mammalian trithorax-group gene, functions as a transcriptional maintenance factor in morphogenesis. **Develop Biol**, v. 95, p. 10632–6, 1998.

ZHANG, W.; XIA, X.; REISENAUER, M. R.; HEMENWAY, C. S.; KONE, B. C. Dot1a-AF9 Complex Mediates Histone H3 Lys-79 Hypermethylation and Repression of *ENaC α* in an Aldosterone-sensitive Manner. **J Biol Chem**, v. 281, n. 26, p. 18059–68, 2006.

ZHANG, Y.; GOSTISSA, M.; HILDEBRAND, D. G.; BECKER, M. S.; BOBOILA, C.; CHIARLE, R.; LEWIS, S.; ALT, F. W. The Role of Mechanistic Factors in Promoting Chromosomal Translocations Found in Lymphoid and Other Cancers. In: **Adv Immunol.**, 106, p. 133, 2010.

ZHANG, Y.; JASIN, M. An essential role for CtIP in chromosomal translocation formation through an alternative end-joining pathway. **Nat Struct Mol Biol**, v. 18, n. 1, p. 80–4, 2011.

ZHOU, W.; LIU, G.; MILLER, D. P.; THURSTON, S. W.; XU, L. L.; WAIN, J. C.; *et al.* Polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1 and ERCC2, smoking, and lung cancer risk. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 12, n. 4, p. 359–65, 2003.

ANEXO A - Carta de Aprovação do Comitê de Ética



William Saad Hosne
 Coordenador do Grupo de Trabalho - CONEP-MS
 Ministério da Saúde - Conselho Nacional de Saúde
 Bloco G - Anexo - Ala B - 1º andar - Salas 128 a 147
 70058-901 - Brasília - DF

MINISTÉRIO DA SAÚDE
 Instituto Nacional de Câncer
 Comitê de Ética em Pesquisa - INCA

Rio de Janeiro, 12 de abril de 2006

Registro CEP nº 005/06: (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)
 Título do Projeto: Estudo multi-institucional das Leucemias Infantis: contribuição dos marcadores imunomoleculares na distinção de diferentes fatores etiopatogênicos

Prezado Doutor

De acordo com o Decreto nº 109, de 02 de maio de 1991, publicado no D.O.U. de 03 de maio de 1991, no seu artigo 14, § IV, ao Instituto Nacional de Câncer, INCA, compete coordenar, programar e realizar pesquisas clínicas, epidemiológicas e experimentais em cancerologia.

Para tanto o INCA possui uma ampla infra-estrutura com Laboratório de Análises Clínicas; Serviço de Imagens de Radiologia, Tomografia Computadorizada, Ressonância Magnética; tratamento multidisciplinar com os Serviços de Cirurgia, Radioterapia e Quimioterapia; Centro de Transplante de Medula Óssea; Serviço Terapêutico Oncológico (STO, para pacientes fora de possibilidades terapêuticas); Corpo clínico, cirúrgico e de enfermagem com ampla experiência em cancerologia; estrutura hospitalar adequada para internações com serviço de urgência e emergência e serviço de UTI.

O INCA é o principal Centro do Ministério da Saúde em cancerologia do Brasil.

Atenciosamente

Dra. Adriana Scheliga
 Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
 CEP-INCA

ANEXO B - Grupo Colaborativo Brasileiro para Estudo das Leucemias Agudas do Lactente

Grupo Colaborativo Brasileiro

Região	Instituições	N	Colaboradores
Nordeste			
Bahia	Hospital Martagão Gesteira-Salvador	15	Eny Guimarães Carvalho M.D, Ana M.Marinho da Silva, Jozina Marian de Andrade Agareno
	Sociedade de Oncologia da Bahia-Salvador	25	Nubia Mendonça, Flavia Nogueira Serafim Araujo,Lilian Maria Burlachini, Maria Dolores Dorea
	Hospital Manoel Novais Sta Casa de Misericordia- Itabuna	7	Teresa Cristina Cardoso
	Hospital Aristidez Maltez-Salvador	7	Nilma Pimentel de Brito
Pernambuco	Hospital Universitário Oswaldo Cruz CEON-Recife	14	Terezinha Marques Salles
	Instituto Materno Infantil de Pernambuco-Recife	3	Norma Lucena
Paraíba	Hospital Universitário Alcides Carneiro-Campina Grande	3	Renata S. Carvalho Gurgel
	Hospital Napoleão Laureano- João Pessoa	6	Andrea Gadelha Nobrega, Eloisa Cartaxo Eloy Fialho
	Instituto de Hematologia da Paraíba - João Pessoa	2	Gilson Spinol Guedes Filho
Piauí	Hospital São Marcos -Terezina	4	Gildene Alves
Alagoas	Hospital do Açúcar e Açool, Maceió - Alagoas	3	Luana Novaes Bonfim
Rio Grande do Norte	Liga Norte-Riograndense contra o Cancer - Natal	2	Edvis Serafim
Centro-oeste			
Distrito Federal	Hospital de Apio e Base de Brasília	23	Isis Magalhães e Jose Carlos Cordoba
Goiás	Hospital Araujo Jorge -Goiânia	3	Cesar Bariani, Loretta Soares Campos Oliveira, Patricia Cameiro de Brito
Mato Grosso do Sul	Hospital Regional Rosa Pedrossian - CETHOI, Campo Grande	10	Rosania Baseggio / Marcelo Santos/ Atalla
Mato Grosso	Agape Instituto Medico de Cuiabá - Cuiabá	3	Suely Santos Araujo, Meyrielle Bacarini Machado
Sudeste			
Rio de Janeiro	HC1-Instituto Nacional de Cancer-Rio de Janeiro	19	Jane Dobbin, Maria Kadma Carrico, Reinaldo Dal Belo, Alexandre Apa
	Instituto Pediatria Puericultura Martagão Gesteira -RJ	6	Elaine Sobral/Adriana, Marcelo Land
	Clinica Pronto Baby - Rio de Janeiro	2	Paulo Ivo
	Hospital dos Servidores do Estado - Rio de Janeiro	2	Fernando de Almeida Wemerck, Monica Lankszner
Minas Gerais	Hospital das Clinicas-Belo Horizonte	17	Gilberto Ramos, Joaquim
São Paulo	Centro Infantil Dr. Domingos Boldrini - Campinas	23	Silvia Bradalise, Vitoria Regia Pinheiro
	Instituto de Oncologia Pediatrica - GRAAC	9	Maria Lucia Marinho Lee
	Hospital AC Camargo - São Paulo	5	Luis Fernando Lopes, Wellington Mendes
	Hospital Santa Marcelina - São Paulo	5	Alejandro Mauricio Arancibe, Renato Melaragno, Gustavo Neves
	Instituto da Criança Professor Pedro de Alcantara - SP	4	Lilian Maria Cristofani
	Hospital Amaral Carvalho - Jaú	2	Claudia Teresa Oliveira
Sul			
Paraná	Hospital das Clinicas - Curitiba	7	Mara Albonei Dudeque Pianovski
	Hospital Pequeno Principe - Curitiba	1	Flora Mitie Watanabe
	Hospital Bom Jesus - Ponta Grossa	1	Monica Lankszner
Santa Catarina	Hospital Infantil Joana de Gusmão - Florianopolis	5	Imarui Costa, Denise Bousfield
Rio Grande do Sul	Hospital Universitario de Santa Maria	6	Theresa Christina, Virginia Coser

ANEXO C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO MULTI- INSTITUCIONAL DAS LEUCEMIAS INFANTIS: CONTRIBUIÇÃO DOS MARCADORES IMUNO-MOLECULARES NA DISTINÇÃO DE DIFERENTES FATORES ETIOPATOGENICOS

INVESTIGADOR: DRA. MARIA S. POMBO-de-OLIVEIRA

Centro: Instituto Nacional de Câncer

Endereço: Rua André Cavalcante, 37 - Centro

Rio de Janeiro – RJ, CEP: 20231-050 Tel: 3207-6606 ; e-mail: mpombo@inca.gov.br

Nome do Voluntário (CONTROLES):

Por favor, leia cuidadosamente este formulário, pois ele informa o que a senhora necessita saber sobre os objetivos deste estudo. Se a Sra. concordar em tomar parte neste estudo a Sra. deve assinar e datar este formulário. A sua assinatura significa que a Sra. e seu filho (a) receberam as informações necessárias a respeito do estudo, e que desejam participar deste estudo.

OBJETIVO DO ESTUDO

Investigar e comparar se existem diferenças entre o genótipo de crianças sem leucemias com os genótipos de crianças com leucemias agudas e identificar as

associações de riscos com a diversidade de exposição ambiental através de um estudo de casos e controles. Esta pesquisa visa identificar nas células do sangue possíveis defeitos que possam estar relacionados com leucemias. Para isso, serão realizados testes genéticos que permitam identificar polimorfismos nos genes como *CYP1B1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP17*, *CYP19*, *SULT1A1*, *GSTT1*, *GSTM1*, *NQO1*, *NAT2*, *MTHFR*, *DHFR*, *MS*, *TS*, *SHMT1*, *RFC*, *MLL*.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Se você concordar em participar deste estudo, será coletada 1 amostra de sua saliva e 1 amostra de saliva de seu filho (a) (correspondente a uma colher de sopa). Destas amostras retiraremos o DNA exclusivamente destinado as análises moleculares que nos permitam identificar os polimorfismos dos genes acima mencionados. A Sra. irá também responder a um questionário, que pede informações sobre locais onde viveu com seu filho (a), aos fatos que ocorreram durante a sua gravidez, e o modo de vida da Sra. em casa e no trabalho.

MÉTODOS ALTERNATIVOS

Caso você não queira doar sua saliva e a de seu filho (a), mas queira participar do estudo, você poderá optar por doar o lavado de bochechas para que os mesmos testes sejam realizados, ou participar desta pesquisa, simplesmente respondendo ao questionário.

RISCOS

A coleta de sua saliva não oferece nenhum risco a você nem a seu filho (a). Nenhum dano imediato ou tardio, que comprometa a sua saúde ou a sua saúde do (a) seu (sua) filho (a), poderá ocorrer decorrente deste estudo.

BENEFÍCIOS

Este estudo pode não trazer nenhum benefício para você e sua família, entretanto, as informações obtidas neste estudo podem contribuir para um melhor conhecimento da forma de prevenção de doenças malignas.

Apesar desta pesquisa não trazer benefício direto a você, há garantias de que sua situação física, psicológica, social e educacional não será comprometida. O pesquisador responsável se compromete a suspender a pesquisa imediatamente ao perceber algum risco ou dano à sua saúde, que não previsto neste termo de consentimento.

ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

A pesquisadora se compromete em dar informação atualizada ao longo do estudo, caso este seja o seu desejo. Você pode optar em tomar conhecimento ou não dos resultados dos exames realizados em seus materiais biológicos. Não haverá aconselhamento genético em virtude deste estudo.

CARÁTER CONFIDENCIAL DOS REGISTROS

Garantimos que todos os dados obtidos durante esta pesquisa serão mantidos em sigilo, somente tendo acesso a eles os pesquisadores envolvidos e a equipe do Comitê de Ética do Hospital do Câncer I/INCA. Seu nome e o nome do (a) seu (sua) filho (a) não serão revelados ainda que informações do registro médico do (a) seu (sua) filho (a) sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos.

TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento deste projeto de pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição.

CUSTOS (Ressarcimento e indenização)

Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento para senhora ou seu filho (a) pela sua participação no estudo.

BASES DA PARTICIPAÇÃO

É importante que você saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você e seu (sua) filho (a) têm direito. Em caso de você decidir interromper sua participação e a de seu (sua) filho (a) no estudo, a equipe assistente deve ser comunicada e a coleta de amostras para os exames relativos ao estudo será imediatamente interrompida.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

Nós estimulamos a você ou seus familiares a fazer perguntas a qualquer momento do estudo. Neste caso, por favor, ligue para o Dra. Maria do Socorro Pombo-de-Oliveira nos telefones 3207-6606 ou 3207-6532. Se você tiver perguntas com relação a seus direitos como participante do estudo clínico, também pode contar com uma terceira pessoa imparcial, a Coordenadora do Comitê de Ética do Instituto Nacional do Câncer Dra. Adriana Scheliga - Rua André Cavalcanti 37, telefone 21 – 3233-1410.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO E ASSINATURA

Li as informações acima e entendi o propósito deste estudo assim como os benefícios e riscos potenciais da participação no mesmo. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar neste estudo. Entendo que não serei submetido a nenhum exame adicional além da doação de saliva e não receberei compensação monetária por minha participação neste estudo.

Eu recebi uma cópia assinada deste formulário de consentimento.

_____ / ____ / ____
 (Assinatura da mãe da criança) dia mês ano

 (Nome da Mãe da criança – letra de forma)

_____ / ____ / ____
 (Assinatura do pai da criança) dia mês ano

 (Nome do pai da criança – letra de forma)

_____ / ____ / ____
 (Assinatura de Testemunha, se necessário) dia mês ano

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes deste estudo ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo paciente.

_____ / ____ / ____
 (Assinatura da pessoa que obteve o consentimento) dia mês ano

ANEXO D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 2**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

NOME DO ESTUDO: ESTUDO MULTI- INSTITUCIONAL DAS LEUCEMIAS INFANTIS: CONTRIBUIÇÃO DOS MARCADORES IMUNO-MOLECULARES NA DISTINÇÃO DE DIFERENTES FATORES ETIOPATOGENICOS

INVESTIGADOR: DRA. MARIA S. POMBO-de-OLIVEIRA

Centro: Instituto Nacional de Câncer

Endereço: Rua André Cavalcante, 37 - Centro

Rio de Janeiro – RJ, CEP: 20231-050 Tel: 3207-6606 ; e-mail: mpombo@inca.gov.br

Nome : _____

Por favor, leia cuidadosamente este formulário, pois ele informa o que a senhora necessita saber sobre os objetivos deste estudo. Se a Sra. concordar em tomar parte neste estudo a Sra. deve assinar e datar este formulário. A sua assinatura significa que a Sra. e seu filho (a) receberam as informações necessárias a respeito do estudo, e que desejam participar deste estudo.

OBJETIVO DO ESTUDO

- Investigar as alterações entre genótipo-fenótipo das leucemias infantis entre diferentes subtipos de leucemias agudas e identificar as associações de riscos com a diversidade de exposição ambiental através de um estudo de casos e controles. Esta pesquisa visa encontrar defeitos nas células do sangue que possam estar relacionados com o início das leucemias. Para isso, serão realizados testes

genéticos que permitam identificar polimorfismos nos genes como *CYP1B1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP17*, *CYP19*, *SULT1A1*, *GSTT1*, *GSTM1*, *NQO1*, *NAT2*, *MTHFR*, *DHFR*, *MS*, *TS*, *SHMT1*, *RFC*, *MLL*.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Se você concordar em participar deste estudo, será coletada 5ml de sangue, ou 1 amostra de sua saliva (correspondente a uma colher de sopa). Desta amostra retiraremos o DNA do material coletado, exclusivamente destinado as análises que nos permitam identificar os polimorfismos dos genes acima mencionados. Estes mesmos testes serão realizados nas amostras de sangue de seu (sua) filho (a), com as sobras de sangue obtidas para os exames rotineiros de diagnóstico aos quais o (a) seu (sua) filho (a) será submetido antes do início do tratamento. A Sra. irá também responder a um questionário, que pede informações sobre locais onde viveu com seu filho (a), aos fatos que ocorreram durante a sua gravidez, e o modo de vida da Sra. em casa e no trabalho.

MÉTODOS ALTERNATIVOS

Caso você não queira doar sua saliva, mas queira participar do estudo, você pode optar por doar o lavado de bochecha para que os mesmos testes sejam realizados, ou participar simplesmente respondendo ao questionário.

RISCOS

O tratamento do (a) seu (sua) filho (a) será exatamente o mesmo, caso vocês participem ou não deste estudo. As punções venosas para exames laboratoriais, que são parte do tratamento regular do (a) seu (sua) filho (a), podem resultar em dor no local da punção ou manchas roxas transitórias chamadas de equimoses, conforme já foi explicado pelo médico de seu (sua) filho (a). A coleta de sua saliva não oferece nenhum risco a você. Nenhum dano imediato ou tardio, que comprometa a sua saúde ou a sua saúde do (a) seu (sua) filho (a), poderá ser decorrente deste estudo.

BENEFÍCIOS

Este estudo pode não trazer melhora para a saúde de seu (sua) filho (a), entretanto, as informações obtidas neste estudo podem contribuir para um melhor conhecimento do tipo de câncer do (a) seu (sua) filho (a), e da forma de prevenção. Apesar desta pesquisa não trazer benefício direto a você, há garantias de que sua situação física, psicológica, social e educacional não será comprometida. O pesquisador responsável se compromete a suspender a pesquisa imediatamente ao perceber algum risco ou dano à sua saúde, que não previsto neste termo de consentimento.

ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

A pesquisadora se compromete em dar informação atualizada ao longo do estudo, caso este seja o seu desejo. Você pode optar em tomar conhecimento ou não dos resultados dos exames realizados em seus materiais biológicos. Não haverá aconselhamento genético em virtude deste estudo. No entanto, o tratamento de seu (sua) filho (a) não será prejudicado em nada por causa da realização deste projeto.

CARÁTER CONFIDENCIAL DOS REGISTROS

Além da equipe de saúde que cuidará do (a) seu (sua) filho (a), os registros médicos dele (a) poderão ser consultados pelo Comitê de Ética do Hospital do Câncer I/INCA e equipe de pesquisadores envolvidos. Seu nome e o nome do (a) seu (sua) filho (a) não serão revelados ainda que informações do registro médico do (a) seu (sua) filho (a) sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos.

TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento deste projeto de pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. O tratamento e acompanhamento médico do (a) seu (sua) filho (a) independem de sua participação neste estudo.

CUSTOS (Ressarcimento e indenização)

Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento para o paciente pela sua participação no estudo.

BASES DA PARTICIPAÇÃO

É importante que você saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você e seu (sua) filho (a) têm direito. Em caso de você decidir interromper sua participação e a de seu (sua) filho (a) no estudo, a equipe assistente deve ser comunicada e a coleta de amostras para os exames relativos ao estudo será imediatamente interrompida.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

Nós estimulamos a você ou seus familiares a fazer perguntas a qualquer momento do estudo. Neste caso, por favor, ligue para o Dra. Maria do Socorro Pombo-de-Oliveira nos telefones 3207-6606 ou 3207-6532. Se você tiver perguntas com relação a seus direitos como participante do estudo clínico, também pode contar com uma terceira pessoa imparcial, a Coordenadora do

Comitê de Ética do Instituto Nacional do Câncer Dra. Adriana Scheliga - Rua André Cavalcanti 37, telefone 21 – 3233-1410.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO E ASSINATURA

Li as informações acima e entendi o propósito deste estudo assim como os benefícios e riscos potenciais da participação no mesmo. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar neste estudo. Entendo que não serei submetido a nenhum exame adicional além da doação de saliva e não receberei compensação monetária por minha participação neste estudo.

Eu recebi uma cópia assinada deste formulário de consentimento.

_____ / ____ / ____

(Assinatura da mãe da criança) dia mês ano

(Nome da Mãe da criança – letra de forma)

(Assinatura do pai da criança) dia mês ano

(Nome do pai da criança – letra de forma)

_____ / ____ / ____

(Assinatura de Testemunha, se necessário) dia mês ano

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes deste estudo ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo paciente.

_____ / ____ / ____

(Assinatura da pessoa que obteve o consentimento) dia mês ano.