



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS
CURSO DE FARMÁCIA

MARIA SARA MOURA MUNIZ

*GENE MUTYH ASSOCIADO A NEOPLASIAS MALIGNAS COM ÊNFASE EM CÂNCER DE
OVÁRIO*

NATAL-RN
2022

Maria Sara Moura Muniz

Gene Mutyh associado a neoplasias malignas com ênfase em câncer de ovário.

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Deyse de Souza Dantas.

Coorientadora: Dra. Ana Helena Sales de Oliveira.

NATAL-RN
2022

Maria Sara Moura Muniz

Trabalho de conclusão de curso de graduação
apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal do Rio Grande do Norte
como requisito parcial para a obtenção do título de
bacharel em Farmácia.

Aprovado em: ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Presidente: Dra. Profa Dra. Deyse de Souza Dantas - DACT/UFRN

Coorientadora: Ana Helena Sales de Oliveira - Chemistry Dep/New York University

Membro: Dra. Daliana Caldas da Silva - DACT/UFRN

Membro: Dra. Emanuely Bernardes de Oliveira Silva – LAPIM/UFRN

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial do Centro Ciências da Saúde - CCS

Muniz, Maria Sara Moura.

Gene mutyh associado à neoplasias malignas com ênfase no
câncer de ovário / Maria Sara Moura Muniz. - 2022.

28f.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso - TCC (Graduação em Farmácia) -
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências
da Saúde, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas.
Natal, RN, 2022.

Orientadora: Deyse de Souza Dantas.

Coorientadora: Ana Helena Sales de Oliveira.

1. Neoplasias - TCC. 2. Mutyh - TCC. 3. Câncer - TCC. 4. Gene
- TCC. I. Dantas, Deyse de Souza. II. Oliveira, Ana Helena Sales
de. III. Título.

Elaborado por ANA CRISTINA DA SILVA LOPES - CRB-15/263

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE FARMÁCIA

1 Aos 26/01/2021, às 10:00 horas, de forma remota a partir da plataforma Google Meet, ocorreu
2 a defesa pública do Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia (TCC). O tema: Gene
3 Mutyh associado a neoplasias malignas com ênfase em câncer de ovário foi apresentado
4 por Maria Sara Moura Muniz sob a orientação Profa. Dra. Deyse de Souza Dantas
5 (DACT/UFRN) e coorientação: Profa. Dra. Ana Helena Sales de Oliveira (Chemistry
6 departament/ New York University). A banca examinadora foi composta, além dos
7 orientadores, pela Profa. Dra. Daliana Caldas Pessoa (DACT/UFRN) e pela Profa. Dra.
8 Emanuelly Bernardes de Oliveira Silva (LAPIM/UFRN). Os trabalhos foram dirigidos pelo
9 orientador. A aluna apresentou seu trabalho oralmente durante 20 minutos, ao final dos quais
10 se colocou à disposição da banca para a arguição. Após os questionamentos e debates os
11 examinadores reuniram-se remotamente para deliberação. A banca considerou a candidata
12 Aprovada. As correções apontadas pela banca devem ser providenciadas num prazo máximo
13 de 30 dias. A sessão foi encerrada com a leitura desta ata, que vai assinada pelos membros
14 da banca examinadora e pela aluna.

15 Natal, 26 de Janeiro de 2021.

16
17

1º Presidente da Banca (Orientador) – Deyse de Souza Dantas

2º Coorientadora – Ana Helena Sales de Oliveira

3º - Examinador – Daliana Caldas Pessoa

4º - Examinador – Emanuelly Bernardes de Oliveira Silva

5º - Aluna TCC - Maria Sara Moura Muniz

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais que foram o meu alicerce para conseguir chegar até o fim deste ciclo com a esperança de alcançar meus objetivos da melhor forma possível, mesmo não estando fisicamente comigo, sei que me guiam e me cuidam diariamente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, que me permitiu ter forças para encerrar mais um ciclo da minha jornada com muita garra e determinação.

Agradeço a minha família que muito me ajudou durante todo o processo da graduação, com todo apoio, suporte, compreensão e amor. Especialmente, minha avó Lourdes, minha tia Irânia, meu padrinho Iran e aos meus primos/irmãos Mayra e Vinícius.

Agradeço ao meu namorado Rômulo, que me acompanhou durante grande parte do processo, me apoiou e incentivou mesmo em momentos difíceis.

Agradeço aos meus amigos Zaira Ohana, Valéria Nathane, Ingrid Valentim, Amanda Sena, Sandriny Dias, Alexandra Kasserine, Letícia Ellen, Rafaela Thayse, Rodrigo Thiago, Jonatan Fernandes, Geraldo Neto, Graça Araújo, Fernanda Silva e Marinalva Silva, os quais ganhei durante toda a graduação, fazendo com que a jornada se tornasse mais leve e alegre, além de poder dividir com eles toda a carga do processo vivido.

Agradeço também aos amigos Ingrid Afra, Claudiane Gomes, Rosane Oliveira, Lilian Franciele, Cinthya Ester, Vanessa Gomes, Fábio Emanuel, Geraldo Jerônimo, Ítalo Felipe, Flora Isadora, Gabriela Vianna, Vurmário Júnior, Isaac Enos, Vitor Gaboardi, Dayara Lima, Islânia Fernandes, Marília Medeiros, Rafaela Torres, Beatriz Araújo e Ivânia Ferreira, que encontrei pelo caminho e, mesmo de diferentes áreas de conhecimento e formação, foram e são fundamentais para o desenvolvimento de toda a jornada e muito apoio durante o processo.

Por fim, agradeço imensamente à minha orientadora Deyse Dantas e à minha coorientadora Helena Sales, por toda ajuda, contribuição para este trabalho e apoio.

RESUMO: As neoplasias são caracterizadas pelo desenvolvimento desordenado e incontrolável de células no organismo, concretizando-se, portanto, neoplasias malignas, nas quais as células que se multiplicam e possuem a capacidade de invadir outros órgãos e tecidos. O câncer é uma doença antiga, identificada desde a era de Hipócrates, a qual cresceu consideravelmente em todo o mundo. Os genes sendo, portanto, segmentos de uma molécula de DNA, caracterizado pela presença de uma sequência específica de DNA contendo um código para produção de proteína responsável por determinadas funções no corpo podem sofrer alterações e desencadear o surgimento de diferentes tipos de câncer. Sendo o gene mutyh uma enzima de reparo de excisão de base com papel fundamental na correção dos erros de DNA da oxidação da guanina e também é considerado um fator de proteção celular. O maior quantitativo de estudos realizados referência a associação entre o gene mutyh e o desenvolvimento de câncer colorretal sendo verificado que pacientes com esse tipo de neoplasia apresentam mais variantes da mutação neste gene e o mutyh não funcional predisões à carcinogênese.

INTRODUÇÃO: No Brasil, o câncer de próstata, câncer de mama, câncer colorretal e de colo do útero lideram as porcentagens de novos casos, segundo dados de 2020 do Instituto Nacional de Câncer. Já em casos que levaram a óbito, o câncer de traqueia, brônquios, pulmões, mama e próstata estão no topo dos percentuais da população no mesmo ano. Nesse contexto, o gene Mutyh tem sido associado ao desenvolvimento de algumas neoplasias e é alvo de alguns estudos para compreender como age e afeta as células causando o surgimento de novas células cancerígenas. Este gene é responsável pela codificação de instruções para a atividade da enzima glicosidade mutyh e reparação do dano oxidativo causado ao DNA, além de executar o reparo por excisão de base e o início da apoptose em resposta ao dano ao DNA por alquilação e radiação ultravioleta.

OBJETIVO: Analisar as publicações científicas que abordam sobre as alterações genéticas associadas ao gene mutyh e ao desenvolvimento de neoplasias malignas com ênfase em câncer de ovário.

METODOLOGIA: Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre gene mutyh associado à neoplasias malignas através das bases de dados PubMed, SciELO, LILACS e GOOGLE Acadêmico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: A pesquisa realizada teve um total de 35 artigos científicos, coletados pelo SciELO, LILACS, GOOGLE Acadêmico e PubMed. Uma vez realizada a análise de títulos e resumos, foram selecionados 25 artigos. A atividade desempenhada pelo gene Mutyh é de fundamental importância, em razão de sua ação direta para o reparo da ação oxidativa sofrida pelo DNA e os estudos, a fim de compreender como a mutação sofrida por este gene leva à predisposição de neoplasias malignas, são capazes de explicar e contribuir para identificação precoce e tratamento dos diferentes tipos de câncer.

CONCLUSÃO: Apesar de ser um gene associado, em vários estudos, com o desenvolvimento de várias neoplasias, principalmente de câncer colorretal, ainda há a necessidade de busca por novas pesquisas relacionadas com as neoplasias de ovário. Dessa forma, conclui-se que novas

pesquisas contribuirão para a visualização da atividade mutagênica nas neoplasias malignas de ovário.

PALAVRAS-CHAVE: mutyh, gene, neoplasias, câncer, ovário.

ABSTRACT: Neoplasms are characterized by the disordered and uncontrollable development of cells in the body, thus materializing malignant neoplasms, in which cells that multiply and have the ability to invade other organs and tissues. Cancer is an ancient disease, identified since the era of Hippocrates, which has grown considerably throughout the world. Genes, therefore, being segments of a DNA molecule, characterized by the presence of a specific DNA sequence containing a code for the production of a protein responsible for certain functions in the body, can undergo changes and trigger the emergence of different types of cancer. The MUTYH gene is a base excision repair enzyme with a fundamental role in correcting DNA errors in guanine oxidation and is also considered a cellular protection factor. The largest number of studies carried out refers to the association between the Mutyh gene and the development of colorectal cancer, being verified that patients with this type of neoplasm have more mutation variants in this gene and the non-functional Mutyh predisposes to carcinogenesis.

INTRODUCTION: In Brazil, prostate cancer, breast cancer, colorectal and cervical cancer lead the percentages of new cases, according to 2020 data from the National Cancer Institute. In cases that led to death, cancer of the trachea, bronchi, lungs, breast and prostate are at the top of the percentages of the population in the same year. In this context, the Mutyh gene has been associated with the development of some neoplasms and is the subject of some studies to understand how it acts and affects cells causing the emergence of new cancer cells. This gene is responsible for encoding instructions for Mutyh glycosity enzyme activity and repairing oxidative damage to DNA, in addition to performing base excision repair and initiation of apoptosis in response to DNA damage by alkylation and ultraviolet radiation.

OBJECTIVE: To analyze scientific publications that address genetic alterations associated with the Mutyh gene and the development of malignant neoplasms, with emphasis on ovarian cancer.

METHODOLOGY: A literature review was performed on the mutyh gene associated with malignant neoplasms through PubMed, SciELO, LILACS and Academic GOOGLE databases.

RESULTS AND DISCUSSION: The research carried out had a total of 35 scientific articles, collected by SciELO, LILACS, GOOGLE Academic and PubMed. After analyzing titles and abstracts, 25 articles were selected. The activity performed by the Mutyh gene is of fundamental importance, due to its direct action for the repair of the oxidative action suffered by DNA and studies, in order to understand how the mutation suffered by this gene leads to the predisposition of malignant neoplasms, are able to explain and contribute to the early identification and treatment of different types of cancer.

CONCLUSION: Despite being a gene associated, in several studies, with the development of several neoplasms, mainly colorectal cancer, there is still a need to search for new research related to ovarian neoplasms. Thus, it is concluded that further research will contribute to the visualization of mutagenic activity in malignant ovarian neoplasms.

KEYWORDS: Mutyh, gene, neoplasms, cancer, ovary, breast.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
METODOLOGIA	14
RESULTADOS	15
DISCUSSÃO	22
CONCLUSÃO	24
LISTA DE FIGURAS	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

INTRODUÇÃO

As neoplasias são caracterizadas pelo desenvolvimento desordenado e incontrolável de células no organismo, concretizando-se, portanto, neoplasias malignas, nas quais as células que se multiplicam e possuem a capacidade de invadir outros órgãos e tecidos. O câncer é uma doença antiga, identificada desde a era de Hipócrates, a qual cresceu consideravelmente em todo o mundo.

No Brasil, o câncer de próstata, câncer de mama, câncer colorretal e de colo do útero lideram as porcentagens de novos casos, segundo dados de 2020 do Instituto Nacional de Câncer. Já em casos que levaram a óbito, o câncer de traqueia, brônquios, pulmões, mama e próstata estão no topo dos percentuais da população no mesmo ano.

No cotidiano, o crescimento não controlado e com presença de massa excessiva e incomum de tecido, cujo crescimento é praticamente independente e com tendência a danos agressivos ao ser humano é chamado de tumor. As neoplasias têm a nomenclatura de acordo com o tecido ou célula que originou o tumor e podem ter diferentes níveis de agressividade.

Para o desenvolvimento da neoplasia maligna, entre outros fatores, a célula normal sofre uma mutação genética e as novas células que se desenvolveram têm o DNA alterado. Apesar dos diferentes fatores que contribuem para o desenvolvimento ou aparecimento de neoplasias malignas, alguns órgãos, segundo estatísticas, são mais atingidos pela presença de células cancerígenas.

Os genes sendo, portanto, segmentos de uma molécula de DNA, caracterizado pela presença de uma sequência específica de DNA contendo um código para produção de proteína responsável por determinadas funções no corpo podem sofrer alterações e desencadear o surgimento de diferentes tipos de câncer.

Nesse contexto, o gene *mtyh* tem sido associado ao desenvolvimento de algumas neoplasias e é alvo de alguns estudos para compreender como age e afeta as células causando o surgimento de novas células cancerígenas. Este gene é responsável pela codificação de instruções para a atividade da enzima *mtyh* glicosidade e reparação do dano oxidativo causado ao DNA, além de executar o reparo por excisão de base e o início da apoptose em resposta ao dano ao DNA por alquilação e radiação ultravioleta.

Diversos estudos expõem que o *mtyh* resultam principalmente na predisposição hereditária ao câncer de cólon e estômago, entretanto, algumas pesquisas recentes identificaram situações em que o gene foi relacionado ao surgimento de neoplasias em outros tecidos como ovário e mamas.

Diante deste contexto, o presente trabalho objetivou avaliar a incidência da atividade inadequada do gene *mutyh* resultando em neoplasias malignas mais incidentes com ênfase em tecido ovariano.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura aplicável ao tema proposto, a partir de um levantamento bibliográfico de artigos relacionados à genética, neoplasias e ao gene mutyh. Este levantamento foi baseado nos seguintes descritores: neoplasias, gene mutyh, genética, câncer de ovário, utilizando as bases de dados: SciELO, LILACS, GOOGLE Acadêmico e PubMed. A pesquisa foi realizada nos idiomas: português, inglês e espanhol nos últimos 5 anos.

Foram consultados artigos apresentados na íntegra, envolvendo estudos de revisão sistemática, estudos clínicos e estudos de casos que abrangem a atividade do gene Mutyh e o papel exercido sobre as células, levando em consideração a mutação sofrida, tendo como resultado a presença de neoplasias malignas nos diferentes tecidos e órgãos com proposição de ênfase no câncer de ovário.

RESULTADOS

A pesquisa realizada teve um total de 35 artigos científicos, coletados pelo SciELO, LILACS, GOOGLE Acadêmico e PubMed. Uma vez realizada a análise de títulos e resumos, foram selecionados 25 artigos.

A atividade desempenhada pelo gene *mutyh* é de fundamental importância, em razão de sua ação direta para o reparo da ação oxidativa sofrida pelo DNA e os estudos, a fim de compreender como a mutação sofrida por este gene leva à predisposição de neoplasias malignas, são capazes de explicar e contribuir para identificação precoce e tratamento dos diferentes tipos de câncer. Diante disso, vários estudos demonstraram como o gene *mutyh* pode ser utilizado como biomarcador de câncer de ovário, câncer de cólon, câncer colorretal e até a presença de alteração no gene em neoplasias menos comuns do que os anteriormente expostos, como câncer de endométrio.

Portanto, para necessidade de avaliação e observação dos artigos coletados para análise da atividade do gene *mutyh* foi desenvolvida a tabela 1.

ARTIGO	AUTOR	ANO DO ARTIGO	IDIOMA DO ARTIGO	INFORMAÇÃO CENTRAL DO ARTIGO
Relationship between <i>MUTYH</i> , <i>OGG1</i> and <i>BRCA1</i> mutations and mRNA expression in breast and ovarian cancer predisposition	Carmelo Moscatello, Marta Di Nicola, Serena Veschi, Patrizia Di Gregorio, Ettore Cianchetti, Liborio Stuppia, Pasquale Battista, Alessandro Cama, Maria Cristina Curia, Gitana Maria Aceto	2021	Inglês	Mutação de <i>mutyh</i> , <i>OGG1</i> e <i>BRCA1</i> com expressão de RNAm para predisposição de neoplasia de mama e ovário.
Perfil de mutações germinativas em pacientes submetidas a aconselhamento genético para câncer hereditário de mama, ovário e endométrio, em Minas Gerais, Brasil	Camila Martins de Carvalho	2020	Português	Perfil das mutações germinativas em pacientes que são submetidas a aconselhamento para hereditariedade de câncer de mama, ovário e endométrio, no Estado de Minas Gerais.

<i>MUTYH</i> as an Emerging Predictive Biomarker in Ovarian Cancer	Megan L Hutchcraft, Holly H Gallion, Jill M Kolesar	2021	Inglês	O gene <i>mutyh</i> como biomarcador emergente para câncer de ovário.
When you're strange: Unusual features of the <i>MUTYH</i> glycosylase and implications in cancer	Alan G Raetz, Sheila S David	2019	Inglês	Implicação no câncer de acordo com as características do gene <i>Mutyh</i> .
Monoallelic <i>MUTYH</i> carrier status is not associated with increased breast cancer risk in a multigene panel cohort	Kelly Fulk, Holly LaDuca, Mary Helen Black, Dajun Qian, Yuan Tian, Amal Yussuf, Carin Espenschied, Kory Jaspersen	2019	Inglês	Determinação de associação das mutações monoalélicas do <i>mutyh</i> junto ao aumento do risco de câncer de mama em mulheres submetidas ao teste de painel multigênico.
Association of the <i>MUTYH</i> Gln324His (CAG/CAC) variant with cervical carcinoma and HR-HPV infection in a Chinese population	Huaizeng Chen, Hanzhi Wang, Jia Liu, Qi Cheng, Xiaojing Chen, Feng Ye	2019	Inglês	Associação de gene <i>mutyh</i> com carcinoma cervical e infecção por HPV em uma população chinesa.
Structure of the mammalian adenine DNA glycosylase <i>MUTYH</i> : insights into the base excision repair pathway and cancer	Teruya Nakamura, Kohtaro Okabe, Shogo Hirayama 1, Mami Chirifu, Shinji Ikemizu, Hiroshi Morioka, Yusaku Nakabeppu, Yuriko Yamagata	2021	Inglês	Excisão de base de <i>mutyh</i> em mamíferos e câncer.

<p>Endometrial cancer may be part of the MUTYH-associated polyposis cancer spectrum</p>	<p>Marie Charlotte Villy, Julien Masliah Planchon, Bruno Buecher, Clément Beaulaton, Anne Vincent Salomon, Dominique Stoppa Lyonnet, Chrystelle Colas</p>	<p>2021</p>	<p>Inglês</p>	<p>Participação do câncer de endométrio no espectro de câncer de polipose associada a mutyh.</p>
<p>Monoallelic MUTYH pathogenic variants ascertained via multi-gene hereditary cancer panels are not associated with colorectal, endometrial, or breast cancer</p>	<p>Amanda Bartenbaker Thompson, Erin G Sutcliffe, Kevin Arvai, Maegan E Roberts, Lisa R Susswein, Megan L Marshall, Rebecca Torene, Kristen J Vogel Postula, Kathleen S Hruska, Shaochun Bai.</p>	<p>2022</p>	<p>Inglês</p>	<p>Variantes patogênicas de mutyh verificadas por painel de câncer hereditário não estão associadas a câncer colorretal, endometrial e de mama.</p>
<p>Tumor Signature Analysis Implicates Hereditary Cancer Genes in Endometrial Cancer Development</p>	<p>Olga Kondrashova, Jannah Shamsani, Tracy A O'Mara, Felicity Newell, Amy E McCart Reed, Sunil R Lakhani, Judy Kirk, John V Pearson, Nicola Waddell, Amanda B Spurdle.</p>	<p>2021</p>	<p>Inglês</p>	<p>Análise de assinatura de tumor implica genes hereditários do câncer no desenvolvimento do câncer endometrial.</p>
<p>Monoallelic deleterious MUTYH germline variants as a driver for tumorigenesis</p>	<p>Rodrigo Araujo Sequeira Barreiro, Jorge Sabbaga, Benedito M Rossi, Maria Isabel W Achatz, Fabiana Bettoni, Anamaria A Camargo, Paula F Asprino, Pedro A F Galante.</p>	<p>2021</p>	<p>Inglês</p>	<p>Variantes da linha germinativa de mutyh deletérias monoalélicas como um impulsionador para a tumorigênese.</p>

<p>Clinical Contribution of Next-Generation Sequencing Multigene Panel Testing for BRCA Negative High-Risk Patients With Breast Cancer</p>	<p>Aslı Ece Solmaz, Levent Yeniay, Erhan Gökmen, Osman Zekioglu, Ayfer Haydaroğlu, Işıl Bilgen, Ferda Özkınay, Hüseyin Onay.</p>	<p>2021</p>	<p>Inglês</p>	<p>Contribuição clínica do teste de painel multigene de sequenciamento de última geração para pacientes de alto risco negativo BRCA com câncer de mama.</p>
<p>Study of the Genetic Variants in <i>BRCA1/2</i> and Non-<i>BRCA</i> Genes in a Population-Based Cohort of 2155 Breast/Ovary Cancer Patients, Including 443 Triple-Negative Breast Cancer Patients, in Argentina.</p>	<p>Angela R Solano, Pablo G Mele, Fernanda S Jalil, Natalia C Liria, Ernesto J Podesta, Leandro G. Gutiérrez</p>	<p>2021</p>	<p>Inglês</p>	<p>Estudo das Variantes Genéticas nos Genes <i>BRCA1/2</i> e Não-<i>BRCA</i> em uma Coorte de Base Populacional de 2.155 Pacientes com Câncer de Mama/Ovário, Incluindo 443 Pacientes com Câncer de Mama Triplo-Negativo, na Argentina.</p>
<p>Time Trends in Receipt of Germline Genetic Testing and Results for Women Diagnosed With Breast Cancer or Ovarian Cancer, 2012-2019.</p>	<p>Allison W Kurian, Kevin C Ward, Paul Abrahamse, Irina Bondarenko, Ann S Hamilton, Dennis Deapen, Monica Morrow, Jonathan S Berek, Timothy P Hofer, Steven J Kat.</p>	<p>2021</p>	<p>Inglês</p>	<p>Tendências temporais no recebimento de testes genéticos de linhagem germinativa e resultados para mulheres diagnosticadas com câncer de mama ou câncer de ovário, 2012-2019.</p>
<p>MUTYH-associated</p>	<p>Marie-Pierre Buisine, Valérie Bonadona, Stéphanie Baert-</p>	<p>2020</p>	<p>Francês</p>	<p>Polipose associada ao mutyh: Revisão e</p>

polyposis: Review and update of the French recommendations established in 2012 under the auspices of the National Cancer Institute (INCa)	Desurmont, Delphine Bonnet, Florence Coulet, Marion Dhooge, Jean-Christophe Saurin, Audrey Remenieras, Yves-Jean Bignon, Olivier Caron, Antoine De Pauw, Chrystelle Colas, Bruno Buecher			atualização das recomendações francesas estabelecidas em 2012 sob os auspícios do Instituto Nacional do Câncer (INCA).
MUTYH Deficiency Is Associated with Attenuated Pulmonary Fibrosis in a Bleomycin-Induced Model	Qingmin Sun, Jingwen Chen, Lizhi Xu, Jiaqi Kang, Xin Wu, Yan Ren, Yusaku Nakabeppu, Yaping Wang	2020	Inglês	A deficiência de MUTYH está associada à fibrose pulmonar atenuada em um modelo induzido por bleomicina.
NTHL1 and MUTYH polyposis syndromes: two sides of the same coin?	Robbert DA Weren, Marjolijn JI Ligtenberg, Ad Geurts van Kessel, Richarda M De Voer, Nicoline Hoogerbrugge, Roland P Kuiper	2018	Inglês	Síndromes de polipose NTHL1 e MUTYH: dois lados da mesma moeda?
MUTYH: Not just polyposis	Maria Cristina Curia, Teresa Catalano, Gitana Maria Aceto	2020	Inglês	MUTYH: Não apenas polipose.
When you're strange:	Alan G Raetz, Sheila S David	2019	Inglês	Quando você é estranho: características incomuns

Unusual features of the MUTYH glycosylase and implications in cancer				da glicosilase mutyh e implicações no câncer.
Repair of 8-oxoG:A mismatches by the MUTYH glycosylase: Mechanism, metals and medicine	Douglas M Banda, Nicole N Nuñez, Michael A Burnside, Katie M Bradshaw,, Sheila S David	2017	Inglês	Reparação de incompatibilidades de 8-oxoG:A pela glicosilase mutyh: Mecanismo, metais e medicina.
Characterizing germline APC and MUTYH variants in Ashkenazi Jews compared to other individual	Douglas M Banda, Nicole N Nuñez, Michael A Burnside, Katie M Bradshaw, Sheila S David	2021	Inglês	Caracterizando variantes APC e mutyh da linhagem germinativa em judeus Ashkenazi em comparação com outros indivíduos.
Gastric Pyloric Gland Adenoma in MUTYH-Associated Polyposis	Conan Liu, Karen Matsukuma, Sooraj Tejaswi	2020	Inglês	Adenoma em glândula pilórica gástrica na polipose associada a MUTYH.
Relationship between MUTYH, OGG1 and BRCA1 mutations and mRNA expression in breast and ovarian cancer predisposition	Carmelo Moscatello, Marta Di Nicola, Serena Veschi, Patrizia Di Gregorio, Ettore Cianchetti, Liborio Stuppia, Pasquale Battista, Alessandro Cama, Maria Cristina Curia, Gitana Maria Aceto	2021	Inglês	Relação entre mutações mutyh, OGG1 e BRCA1 e expressão de mRNA na predisposição ao câncer de mama e ovário.
MUTYH is associated	Hiroki Sakamoto, Koji Miyanishi, Shingo Tanaka, Ryo	2021	Inglês	MUTYH está associado à hepatocarcinogênese

with hepatocarcinogenesis in a non-alcoholic steatohepatitis mouse model	Ito, Kota Hamaguchi, Akira Sakurada, Masanori Sato, Tomohiro Kubo, Takahiro Osuga, Kazuyuki Murase, Kohichi Takada, Yusaku Nakabeppu, Masayoshi Kobune, Junji Kato			em um modelo de camundongo com esteato-hepatite não alcoólica.
The DNA repair enzyme MUTYH potentiates cytotoxicity of the alkylating agent MNNG by interacting with abasic sites	Alan G Raetz, Douglas M Banda, Xiaoyan Ma, Gege Xu, Anisha N Rajavel, Paige L McKibbin, Carlito B Lebrilla, Sheila S David	2020	Inglês	A enzima de reparo de DNA mutyh potencializa a citotoxicidade do agente alquilante MNNG, interagindo com sítios básicos.
Designer Fluorescent Adenines Enable Real-Time Monitoring of MUTYH Activity	Ru-Yi Zhu, Chandrima Majumdar, Cindy Khuu, Mariarosaria De Rosa, Patricia L Opresko, Sheila S David, Eric T Kool	2020	Inglês	As adeninas fluorescentes do designer permitem o monitoramento em tempo real da atividade mutyh.

Tabela 1 - Artigos coletados e analisados.

Fonte: Compilação do autor.

DISCUSSÃO

Sendo o gene *mutyh* responsável pelo reparo de excisão de base com papel fundamental na correção dos erros de DNA da oxidação da guanina e também é considerado um fator de proteção celular. Quando uma adenina é incorporada incorretamente na sequência de bases fazendo transversões de G:C a T:A, é a enzima glicosidase que remove a adenina inserida de forma incorreta. De acordo com a figura 1 pode-se observar a ocorrência de erro durante o reparo da excisão de base de *mutyh*, resultando na transversão de base.

Com a atividade do gene alterada causando mutações e desenvolvendo células cancerígenas em determinados tecidos do corpo foi observado um transtorno autossômico recessivo conhecido como polipose associada ao *mutyh*, a qual pode ser causada por mutações bialélicas, ou seja, que afetam ambas as cópias do gene ou cada alelo é afetado por diferentes mutações, caracterizado pela presença de múltiplos adenomas colorretais. As mutações que acontece no *mutyh* interferem na capacidade das células de modificar os erros cometidos no momento da replicação do DNA.

Estudos comprovaram que a maior parte das mutações relatadas neste gene causa a produção da enzima glicosidase com pouco ou nenhum funcionamento. Os indivíduos afetados possuem um risco elevado de desenvolvimento de câncer colorretal, adenomas do cólon e até aumento do risco de vários outros tipos de neoplasias. (MOSCATELLO, CARMELO, ET. ALL, 2020).

Aproximadamente 18% dos cânceres de ovário têm uma predisposição genética subjacente e muitas das alterações genéticas tornaram-se alvos de intervenção e terapia. Embora as mutações no homólogo de *muty* (*mutyh*) sejam mais conhecidas por polipose associada a *mutyh* e câncer colorretal, ela desempenha um papel no desenvolvimento do câncer de ovário. (MOSCATELLO, CARMELO, ET. ALL, 2020).

O maior quantitativo de estudos realizados referência a associação entre o gene *mutyh* e o desenvolvimento de câncer colorretal sendo verificado que pacientes com esse tipo de neoplasia apresentam mais variantes da mutação neste gene e o *mutyh* não funcional predispõe à carcinogênese.

Entretanto, iniciaram-se pesquisas para avaliar qual a ação desenvolvida causada pela mutação do gene e sua relação com o desenvolvimento de câncer de ovário. Alguns estudos

expõem como o gene pode ser utilizado com biomarcador para identificação de câncer ovariano.

As mutações bialélicas da linha germinativa *mutyh* conferem um risco de 14% de câncer de ovário aos 70 anos. Uma mutação monoalélica da linha germinativa em conjunto com uma mutação somática *MUTYH* também pode contribuir para o desenvolvimento do câncer de ovário. A resistência aos agentes quimioterápicos à base de platina pode ser observada em tumores com mutações monoalélicas, mas a sensibilidade à platina no cenário bialélico. ((MEGAN L. HUTCHCRAFT; HOOLY H. GALLION; JILL KOLESAR, 2021).

Foram realizados dois estudos para avaliação do risco de desenvolvimento de câncer de ovário em pacientes com mutações bialélicas na linhagem germinativa *mutyh* e, foi determinado em ambos os estudos, casos-índices em pacientes com câncer de cólon e também foram avaliadas associações de mutações *Mutyh* com tumores não colônicos em membros da família.

No estudo realizado por MOSCATELLO *et al*, avaliou-se a relação entre as variantes de *mutyh* identificadas em 59 pacientes com câncer de mama e ovário. Sendo observado a presença de 11 variantes em 44 pacientes do gene *mutyh*.

É observado que a baixa atividade ou diminuição da expressão do *mutyh* pode ocasionar no comprometimento do reparo de DNA e gerar uma falha na indução de apoptose em resposta ao dano oxidativo, acarretando na sobrevivência das células cancerígenas.

CONCLUSÃO

Apesar de ser um gene associado, em vários estudos, com o desenvolvimento de várias neoplasias, principalmente de câncer colorretal, ainda há a necessidade de busca por novas pesquisas relacionadas com as neoplasias de ovário. Dessa forma, conclui-se que novas pesquisas contribuirão para a visualização da atividade mutagênica nas neoplasias malignas de ovário.

Diante disso, haverá a possibilidade de compreender como demais órgãos são afetados pela mutagenicidade de mutyh e permitirá maior conhecimento do desenvolvimento de neoplasias malignas a partir de tal mutagenicidade.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.

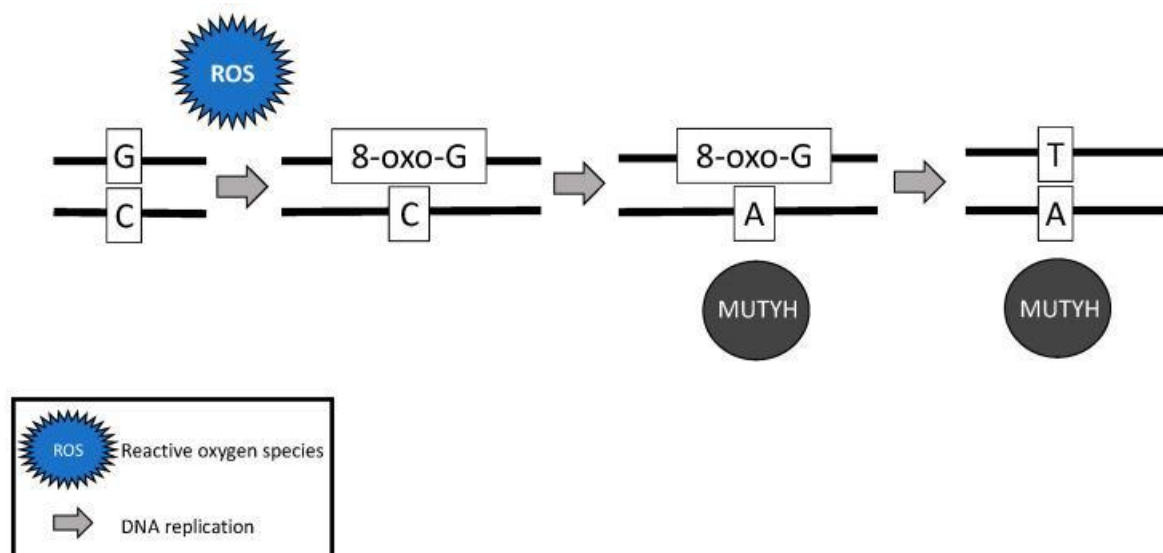


Figura 1 - Mecanismo de reparo por excisão de base do homólogo MutY (MUTYH) em resposta ao dano oxidativo.

Fonte: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33419231/#&gid=article-figures&pid=figure-1-uid-0>

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BANDA, D. M. et al. Repair of 8-oxoG: A mismatches by the mutyh glycosylase: Mechanism, metals and medicine. **Free Radical Biology and Medicine**. Nº 107. Pág. 202-215. Publicado em 10 de janeiro de 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.008>. Acesso em 10/12/2021.

BARREIRO, Rodrigo Araújo Sequeira. et al. Monoallelic deleterious MUTYH germline variants as a driver for tumorigenesis. **Journal of Pathology**. Nº 256. Pág. 214-222. Publicado em 23 de novembro de 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/path.5829>. Acesso em: 10/12/2021.

BUISINE, M.P. et al. La polypose associée à mutyh: synthèse et actualisation des recommandations françaises établies en 2012 sous l'égide de l'Institut national du cancer (INCa) *MUTYH*-associated polyposis: Review and update of the French recommendations established in 2012 under the auspices of the National Cancer Institute (INCa). **Bulletin du Cancer**. Nº 107, Pág. 586-600. Publicado em maio de 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.02.004>. Acesso em: 10/12/2021.

CHARLOTTE, Marie. et al. Endometrial cancer may be part of the Mutyh associated polyposis cancer spectrum. **Science Direct**. Nº 11. Pág. 1769-7212. Publicado em 11 de novembro de 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104385>. Acesso em: 10/12/2021.

CHE, Huaizeng. et al. Association of the mutyh Gln324His (CAG/CAC) variant with cervical carcinoma and HR-HPV infection in a Chinese population. **Pubmed. Medicine**. Volume 18. Nº 17. Publicado em abril de 2018. Disponível em: <https://journals.lww.com/md-journal/toc/2019/04260>. Acesso em: 10/12/2021.

CURIA, M. C, CATALANO, T. ACETO, G. M. Mutyh: Not just polyposis. **World J Clin Oncol**. Nº 11, Pág. 428-449. Publicado em 24 de julho de 2020. Disponível em: [10.5306/wjco.v11.i7.428](https://doi.org/10.5306/wjco.v11.i7.428). Acesso em: 10/12/2021.

DE CARVALHO, Camila Martins. Perfil de mutações germinativas em pacientes submetidas a aconselhamento genético para câncer hereditário de mama, ovário e endométrio, em Minas Gerais, Brasil. **Dissertação de mestrado. UFMG**. Publicado em 27 de fevereiro de 2020. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/37472>. Acesso em: 10/12/2021.

FULK, Kelly. et al. Monoallelic Mutyh carrier status is not associated with increased breast cancer risk in a multigene panel cohort. **Familial Cancer**. Nº 18. Publicado em 23 de abril de

2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10689-018-00114-4>. Acesso em: 10/12/2021.

HUTCHCEAFT, Megan L., GALLION, Holly H., KOLESAR, Jill M.; MUTYH as an emerging predictive biomarker in ovarian cancer. **Pubmed. MDPI**. Publicado em 6 de janeiro de 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010084>. Acesso em: 10/12/2021.

KONDRASHOVA, Olga. et al. Tumor Signature Analysis Implicates Hereditary Cancer Genes in Endometrial Cancer Development. **MDPI**. Publicado em 7 de abril de 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers13081762>. Acesso em: 10/12/2021.

KURIAN. A. W. et al. Time Trends in Receipt of Germline Genetic Testing and Results for Women Diagnosed With Breast Cancer or Ovarian Cancer, 2012-2019. **J Clin Oncol**. Nº 30, Páginas 1631-1640. Publicado em 20 de maio de 2021. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.02785>. Acesso em 10/12/2021.

LIU, Conan; MATSKUMA, Karen; TEJASWI, Sooraj. Gastric Pyloric Gland Adenoma in MUTYH-Associated Polyposis. **American Gastroenterological Association**. Publicado em 09 de outubro de 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.10.005>. Acesso em: 10/12/2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância / Divisão de Vigilância e Análise de Situação. 2020.

MOSCATELLO, Carmelo. et al. Relationship between MUTYH, OGG1 and BRCA1 mutations and mRNA expression in breast and ovarian cancer predisposition. **Molecular and Clinical Oncology**. Nº 15. Publicado em 26 de novembro de 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7725208/>. Acesso em: 10/12/2021.

NAKAMURA, Teruya. et al. Structure of the mammalian adenine DNA glycosylase MUTYH: insights into the base excision repair pathway and cancer. **Nucleic Acids Research**. Nº 12. Publicado em 18 de junho de 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nar/gkab492>. Acesso em: 10/12/2021.

PALMERO, E. I., et al. Screening for germline BRCA1, BRCA2, TP53 and CHEK 2 mutations in families at-risk for hereditary breast cancer identified in a population-based study from Southern Brazil. **Genetics and Molecular Biology**. Nº 39, Pág. 210–222. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2014-0363>. Acesso em: 10/12/2021.

RAETZ, Alan G., DAVID, Sheila S.; When you're strange: Unusual features of the MUTYH glycosylase and implications in cancer. **DNA Repair**. Publicado em 8 de junho de 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2019.05.005>. Acesso em: 10/12/2021.

RAETZ, A. G. et al. The DNA repair enzyme mutyh potentiates cytotoxicity of the alkylating agent mnng by interacting with abasic sites. **Journal of Biological Chemistry**. Nº 11. Publicado em 13 de março de 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.010497>. Acesso em: 10/12/2021.

SAKAMOTO, H. et al. Mutyh is associated with hepatocarcinogenesis in a non-alcoholic steatohepatitis mouse model. **Scientific Reports**. Nº 11. Publicado em 11 de fevereiro de 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83138-8>. Acesso em: 10/12/2021.

SOLANO, Angela R. et al. Study of the Genetic Variants in *BRCA1/2* and Non-*BRCA* Genes in a Population-Based Cohort of 2155 Breast/Ovary Cancer Patients, Including 443 Triple-Negative Breast Cancer Patients, in Argentina. **MDPI**. Nº 2711. Publicado em 31 de maio de 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers13112711>. Acesso em: 10/12/2021.

SOLMAZ, Aslı Ece. et al. Clinical Contribution of Next-Generation Sequencing Multigene Panel Testing for BRCA Negative High-Risk Patients With Breast Cancer. **Clinical Breast Cancer**. Pág. 647-653. Publicado em 12 de abril de 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.04.002>. Acesso em: 10/12/2021.

SUN, Q. Mutyh deficiency is associated with attenuated pulmonary fibrosis in a bleomycin-induced model. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/4828256>. Acesso em: 10/12/2021.

THOMPSON. Amanda Bartenbaker. et al. Monoallelic MUTYH pathogenic variants ascertained via multi-gene hereditary cancer panels are not associated with colorectal, endometrial, or breast cancer. **Familial Cancer**. Publicado em 4 de janeiro de 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10689-021-00285-7>. Acesso em: 10/12/2022.

UKAEGBU, C. et al. Characterizing germline apc and mutyh variants in Ashkenazi Jews compared to other individuals. **Familial Cancer**. Nº 20, Pág. 111-116. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10689-020-00198-x>. Acesso em: 10/12/2021.

WEREN, R. Nthl 1 and Mutyh polyposis syndromes: two sides of the same coin?. **The Journal of Pathology**. Nº 244, Páginas 135-142. Publicado em 14 de dezembro de 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/path.5002>. Acesso em: 10/12/2021.

ZHU, Ru-Yi et al. Designer fluorescent adenines enable real-time monitoring of mutyh Activity. **ASC Cent. Sci.**, Volume. 6, Pág. 1735–1742. Publicado em 31 de agosto de 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00369>. Acesso em: 10/12/2021.