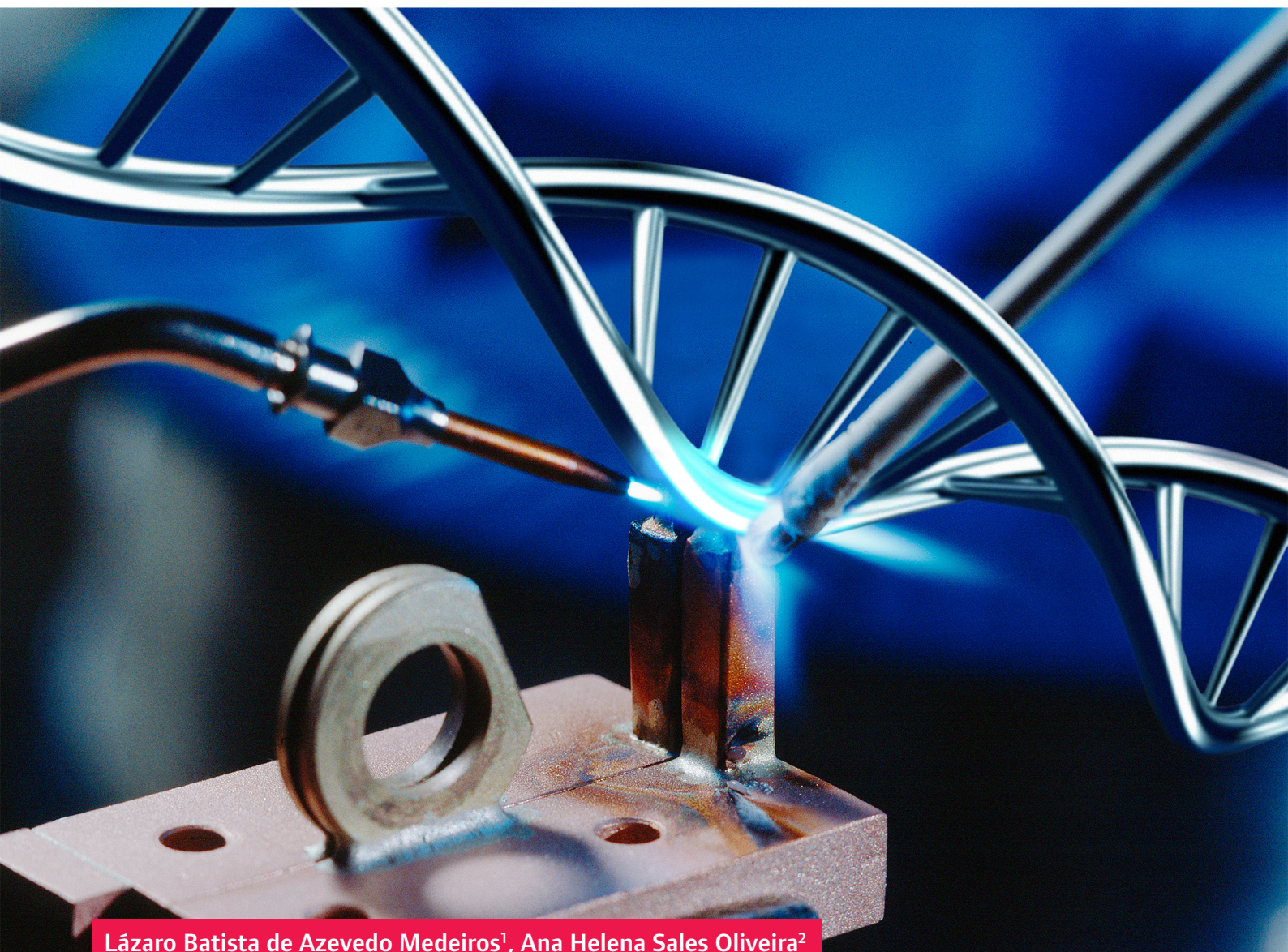


O gene *MUTYH* e o seu papel na etiologia dos tumores em humanos



Lázaro Batista de Azevedo Medeiros¹, Ana Helena Sales Oliveira²

¹Instituto Assaly, Jardim Paulista, São Paulo, SP

²New York University, Chemistry Department, New York, United States

Autor para correspondência - ahs6@nyu.edu

Palavras-chave: reparo de DNA, danos de DNA, DNA glicosilase, reparo por excisão de bases, mutagenese, tumorigênese

O gene *mutY* é muito conservado entre as espécies e está presente em diversos organismos, como bactérias e humanos. A expressão gênica de *mutY* resulta na formação da adenina DNA Glicosilase (MUTY), uma enzima que está relacionada ao reparo de DNA em uma via chamada BER (do inglês: *Base Excision Repair*). A enzima MUTY apresenta uma atividade muito peculiar, pois é a única enzima de reparo de DNA capaz de remover uma base que não está danificada. Nos seres humanos, o gene é designado de *MUTYH* (do inglês: *human mutY homolog*) e as mutações nesse gene resultam na predisposição hereditária aumentada a diversos tipos de cânceres, principalmente o câncer colorretal denominado de MAP (do inglês: *MUTYH-Associated Polyposis*).

Padrão filogenético do gene *mutY*

Os estudos que envolvem dados filogenéticos mostraram que o gene *mutY* está amplamente distribuído em diversos organismos de todos os reinos biológicos. No reino animal, o gene *mutY* foi encontrado em todas as espécies analisadas pertencentes aos filos dos cordatos

e dos cnidários. No entanto, as análises mostraram que as espécies do filo dos anelídeos não possuem o gene *mutY*. Os filos dos artrópodes, moluscos, nematódeos e platelmintos apresentam ocorrência variada, ou seja, o gene está presente em algumas espécies e ausente em outras. O mesmo ocorre no reino Monera e no reino Fungi, porém, no reino vegetal e no reino Protista todas as espécies analisadas possuem o gene *mutY*. (Figura 1).

Região conservada - São sequências similares ou idênticas de uma proteína que está presente em diferentes espécies.

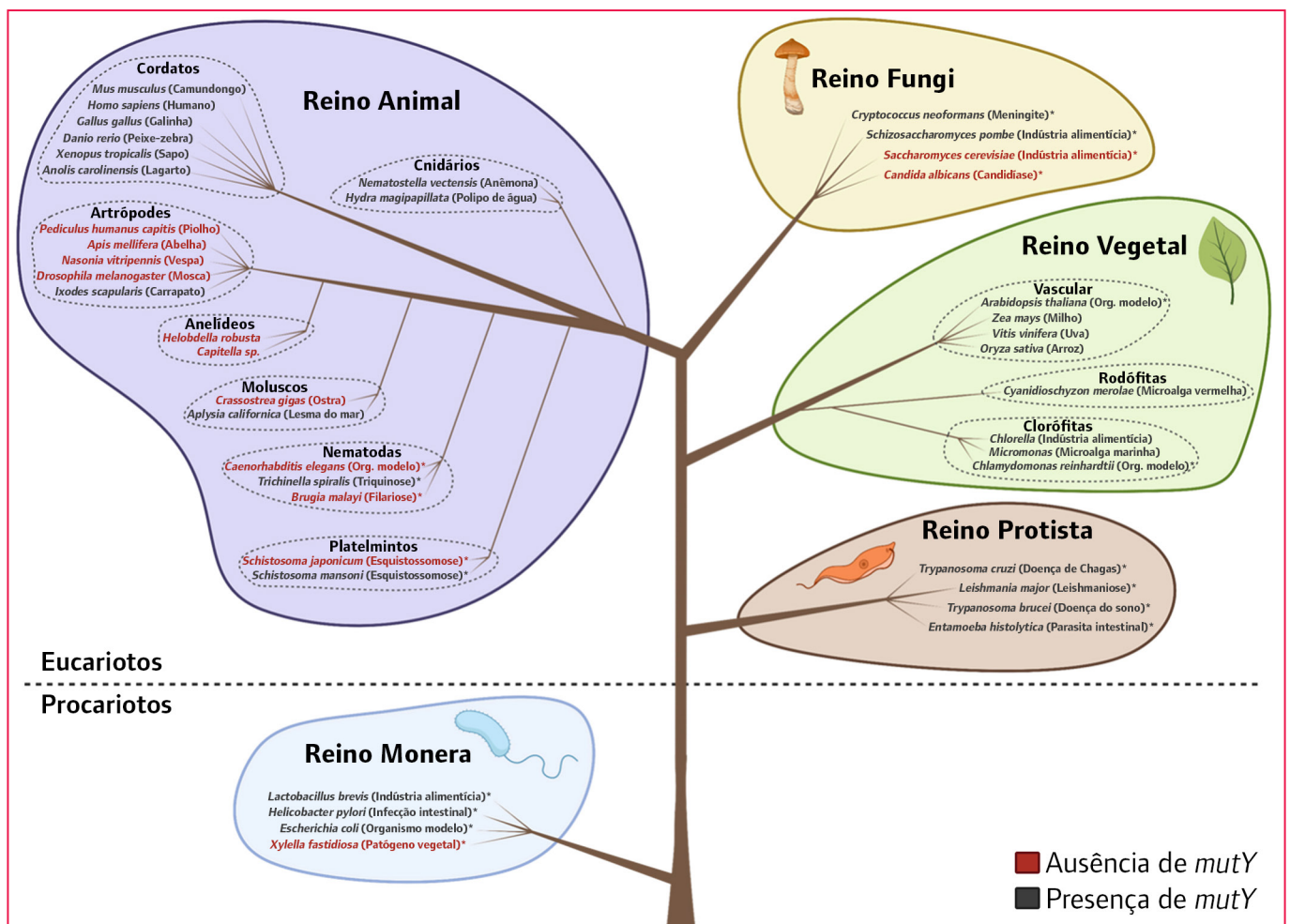


Figura 1.

Árvore filogenética dos reinos biológicos com a indicação das espécies nas quais o gene *mutY* está presente (grafadas em preto), ou ausente (grafadas em vermelho). Entre parênteses, estão os nomes populares de algumas espécies ou então a sua importância biológica.

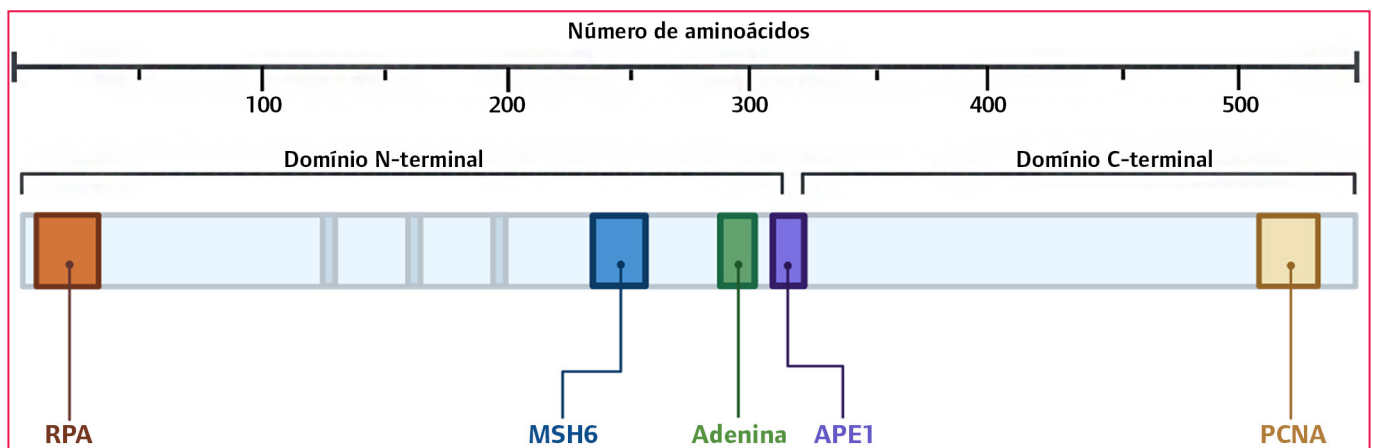
O gene *MUTYH* em humanos

O gene *mutY* em humanos é designado de gene *mutY* homólogo (*MUTYH*), o qual possui 7.1k pares de bases e contém 22 éxons. O produto do gene *MUTYH* é a Adenina **DNA Glicosilase** humana (*MUTYH*), uma enzima com 535 aminoácidos e peso molecular de 52 kDa (Figura 2). Estudos científicos identificaram múltiplos transcri-

tos deste gene, os quais contêm informação para produção de outras formas da enzima *MUTYH*. Atualmente, existe uma lista no site do NCBI (do inglês: *National Center for Biotechnology Information*) que descreve todos os 13 transcritos do gene *MUTYH* e os seus respectivos produtos. A enzima *MUTYH* é encontrada no núcleo e nas mitocôndrias de todas as células humanas e apresenta um **domínio proteico** de interação com a Adenina, bem como regiões distintas para se ligar aos parceiros proteicos específicos (Figura 2).

DNA Glicosilase - Enzima que rompe a ligação base-açúcar do DNA.

Domínio proteico - É uma região da proteína associada a uma específica função ou interação.



A enzima *MUTYH* é muito importante para a manutenção da estabilidade genômica e apresenta uma característica bastante peculiar nesse processo, pois é a única enzima de reparo de DNA capaz de remover uma base de DNA que não está danificada. A enzima *MUTYH* atua de forma coordenada com a enzima **OGG1** para prevenir mutações que podem surgir durante a replicação do material genético na presença da 8-OxoGuanina, a qual é uma lesão de DNA originada pela ação dos **radicais livres** na Guanina (Figura 3A). A **OGG1** é responsável por reconhecer e remover a 8-OxoGuanina (Figura 3B). A enzima **OGG1**, porém, pode falhar ou se atrasar para efetuar a remoção da lesão, mas as atividades celulares são muito dinâmicas e a célula pode replicar o material genético le-

sionado. O processo de replicação do DNA contendo a 8-OxoGuanina tem como consequência a incorporação de uma Adenina resultando na formação do par Adenina:8-OxoGuanina. Este par é substrato para a enzima *MUTYH* que atua no reparo pós-replicação e apresenta atividade direcionada para a fita de DNA recém-sintetizada. A *MUTYH* reconhece e remove a Adenina incorporada de forma inapropriada no DNA, e assim fornece uma nova oportunidade para a enzima **OGG1** realizar a sua atividade de remoção da lesão (Figura 3C). A atividade coordenada das enzimas *MUTYH* e **OGG1** é essencial nesse mecanismo de reparo, pois o acúmulo dessas mutações no genoma humano contribui para a etiologia de diversos tumores.

Figura 2.

A ilustração da enzima *MUTYH* com 535 aminoácidos está baseada no seu transcrito mais longo. A *MUTYH* é uma enzima que apresenta vários domínios de ligação ao longo da sua estrutura para interagir com a Adenina e se ligar aos parceiros proteicos específicos (RPA, MSH6, APE1 e PCNA).

OGG1 (do inglês: *8-OxoGuanine DNA Glycosylase*) - É uma enzima que remove a guanina oxidada do DNA, e juntamente com a *MUTYH* participa do sistema GO que faz parte da via BER.

Radicalis livres - São moléculas ou átomos altamente reativos que em condições normais são essenciais para o funcionamento do organismo, mas em excesso podem danificar biomoléculas como proteínas, lipídios e DNA.

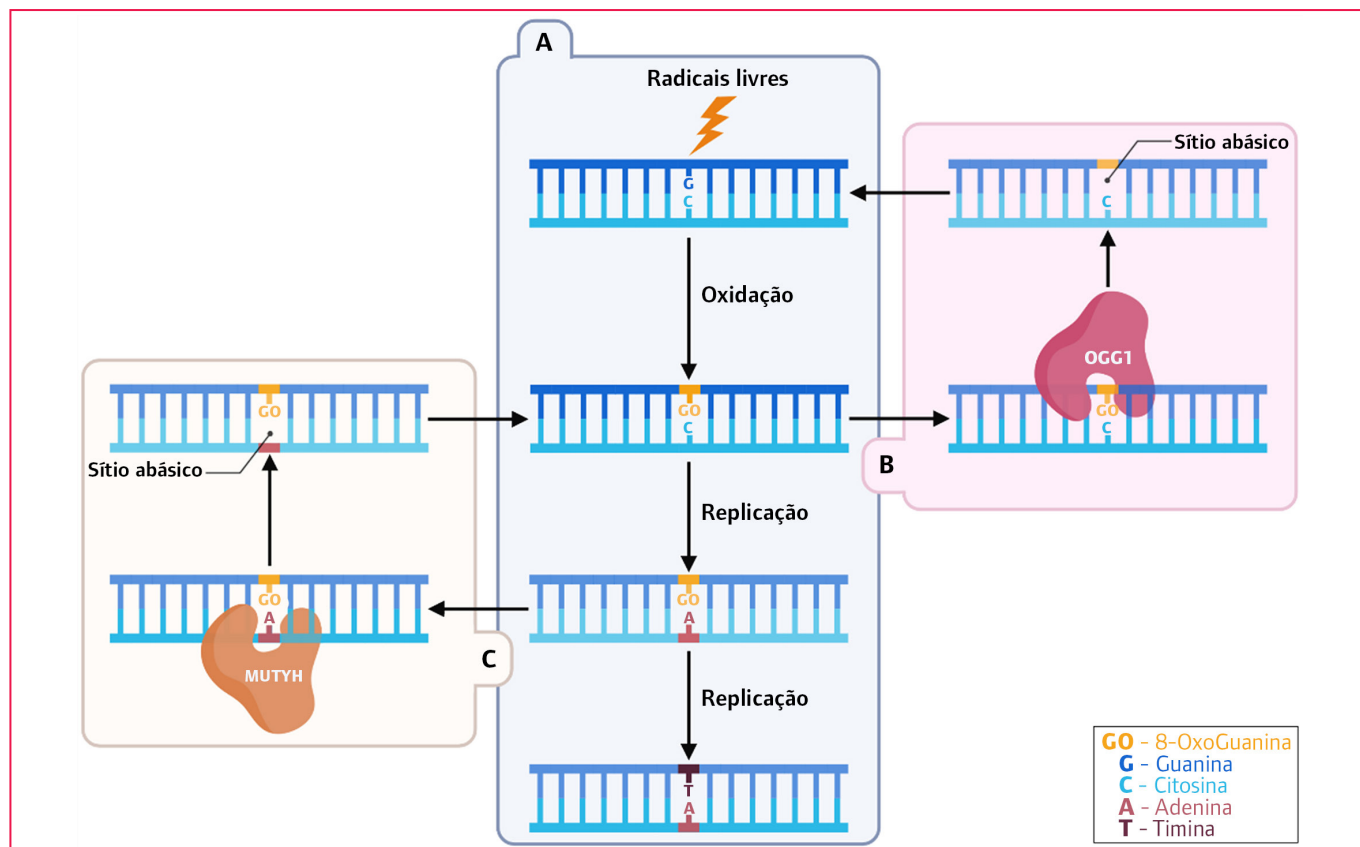


Figura 3.

A enzima MUTYH juntamente com OGG1 estão envolvidas na prevenção das mutações que podem surgir durante a replicação do DNA contendo uma Guanina oxidada (8-OxoGuanina) a qual é originada pela ação dos radicais livres. A replicação do DNA contendo a 8-OxoGuanina pode resultar em uma mutação após dois ciclos de replicação (A). A OGG1 é responsável por reconhecer e remover a 8-OxoGuanina presente no DNA (B). No entanto, em casos de falhas ou atrasos da OGG1, uma Adenina pode ser incorporada em frente à lesão e resultar na formação do par Adenina:8-OxoGuanina. A MUTYH atua no reparo pós-replicativo e remove a Adenina presente na fita recém-sintetizada fornecendo uma nova oportunidade para a OGG1 (C) (modificado de OLIVEIRA *et al.*, 2014).

O gene *MUTYH* e a predisposição ao câncer em humanos

Existem vários alelos identificados para o gene *MUTYH* e alguns possuem alterações que podem ocasionar a produção de uma enzima MUYTH não funcional, a qual é incapaz de cumprir o seu papel na remoção de lesões. Dessa forma, os indivíduos que possuem alelos alterados de *MUTYH* em homozigose estão mais susceptíveis ao acúmulo de mutações no genoma e, conseqüentemente, ao desenvolvimento da **Polipose**, essa característica é denominada de MAP (do inglês *MUTYH-Associated Polyposis*). Cerca de 80-90% dos portadores homozigotos das alterações no gene *MUTYH* serão afetados pela doença por volta dos 48 anos de idade. Adicionalmente, esses pacientes também apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de vários outros tipos de tumores (Tabela 1).

Polipose - Doença que se caracteriza pela formação de pólipos múltiplos no cólon ou em outras porções do tubo digestivo, e que podem evoluir para a malignização.

Tabela 1.

Risco para o desenvolvimento de diferentes tipos de tumores na população em geral e em indivíduos com alterações no gene *MUTYH* em homozigose.

Tipo de tumor	Risco da População geral	Risco dos Portadores de alterações em <i>MUTYH</i>	Idade média do surgimento dos tumores
Colorretal	5,5%	80%-90%	48 anos
Duodenal	< 0,3%	4%	61 anos
Ovariano	1,3%	6%-14%	51 anos
Urotelial	1%-4%	6%-8% mulheres; 6%-25% homens	61 anos
Mamário	12%	25%	53 anos

Localização cromossômica e padrão de herança do gene *MUTYH*

Na espécie humana o gene *MUTYH* está localizado na região 1p34.1, ou seja, no braço curto (p) do cromossomo 1, no lócus 34.1 (Figura 4A). O gene *MUTYH* apresenta padrão de herança autossômico recessivo, assim é necessário que uma pessoa herde um alelo alterado do pai e outro alelo alterado da mãe para apresentar o fator genético de suscepti-

bilidade associado à polipose e ao desenvolvimento de tumores descritos na tabela 01. O risco aumentado pode ocorrer em 25% dos descendentes de um casal saudável heterozigótico, ou seja, quando ambos apresentam um alelo alterado para o gene *MUTYH* (Figura 4B). Essa probabilidade aumenta para 50% se o casal for composto por um indivíduo heterozigótico (possui um único alelo do gene *MUTYH* alterado) e um indivíduo que possui ambos alelos do gene *MUTYH* alterados (Figura 4C). No caso de um casal em que ambos os indivíduos apresentem dois alelos alterados em *MUTYH*, toda a descendência do casal apresentará risco aumentado para o desenvolvimento de tumores.

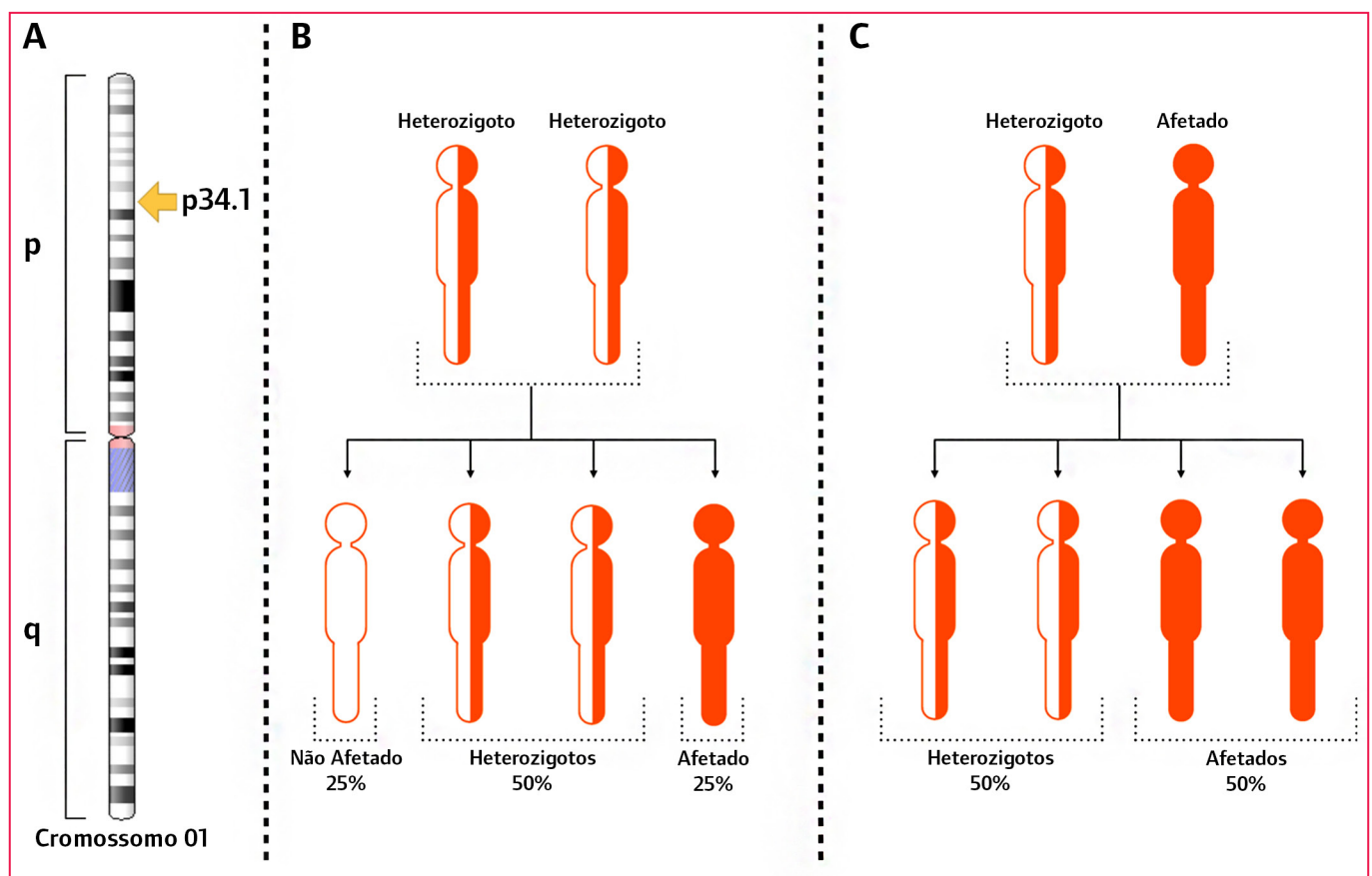


Figura 4.

O gene *MUTYH* está localizado na região cromossômica p34.1 do cromossomo 01 humano (A). O aumento do risco para o desenvolvimento de tumores ocorre em 25% dos descendentes de um casal heterozigótico saudável, isto é, quando ambos apresentam apenas um alelo alterado no lócus do gene *MUTYH* (B). A probabilidade aumenta para 50% para casal composto por um indivíduo heterozigótico (apresenta um alelo do gene *MUTYH* alterado) e o outro indivíduo com ambos alelos de *MUTYH* alterados (C). No caso do casal em que ambos os indivíduos apresentem os dois alelos alterados para *MUTYH*, toda a descendência terá risco aumentado para o desenvolvimento de tumores. (Modificado de Oliveira *et al.*, 2021).

Considerações finais

A identificação do gene *MUTYH* permitiu desvendar o seu papel na prevenção das mutações que contribuem na etiologia de diversos tipos de tumores em humanos, pois o produto deste gene atua em um importante mecanismo celular relacionado ao reparo de lesões no DNA. Indivíduos que possuem alelos alterados em homozigose no locus do gene *MUTYH* estão mais propensos a desenvolver diversos tipos de câncer quando comparados com uma população que não possui os alelos alterados (Tabela 3).

Recentemente a medicina disponibilizou testes genéticos que permitem a identificação precoce dos indivíduos homozigotos de alelos alterados para o gene *MUTYH*. Esse diagnóstico antecipado fornece a possibilidade de acompanhamento médico especializado que promovem exames regulares para identificar os tumores nos estágios iniciais e, incentivam a conduta de estilo de vida mais saudável, com o objetivo de prevenir ou retardar o surgimento dos tumores. Os testes genéticos também são importantes para pacientes que já apresentam um quadro patológico instalado, pois ajudam no desenvolvimento de um tratamento personalizado para cada indivíduo e, também auxiliam:

- A) no aconselhamento genético das famílias afetadas;
- B) no levantamento e interpretação do histórico familiar;
- C) no cálculo dos riscos de ocorrência e recorrência dos tumores;
- D) na transmissão de informações personalizadas sobre as probabilidades de herança genética dos alelos alterados de *MUTYH*.

Para saber mais

OLIVEIRA A. H. S. *et al.* MutY-glycosylase: an overview on mutagenesis and activities beyond the GO system. *Mutation Res.* v.769, p.119-131, 2014.

ERIKSEN, K. A. Location of DNA damage by charge exchanging repair enzymes: effects of cooperativity on location time. *Theor Biol Med Model.* v.2, p.15, 2005.

JANSSON, K. *et al.* Evolutionary loss of 8-oxo-G repair components among eukaryotes. *Genome Integrity.* v.1, p.12, 2010.

