



MUTYH 생식세포 유전자 변이의 임상적 의의

Clinical Significance of MUTYH Germline Variant

유금혜^{1*} · 강민채^{2*} · 정예령² · 장미애³ · 박종은⁴ · 김남희⁵ · 원동주⁶ · 박보영⁷ · 공선영^{2,8,9}

Kum Hei Ryu, M.D.^{1*}, Min-Chae Kang, R.N.^{2*}, Ye-Ryeong Jung, R.N.², Mi-Ae Jang, M.D.³, Jong Eun Park, M.D.⁴, Namhee Kim, M.D.⁵, Dongju Won, M.D.⁶, Boyoung Park, M.D.⁷, Sun-Young Kong, M.D.^{2,8,9}

국립암센터 암예방검진센터^{1*}, 국립암센터 표적치료연구과^{2*}, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과³, 한양대학교 의과대학 진단검사의학교실⁴, 동아대학교 의과대학 진단검사의학교실⁵, 연세대학교 의과대학 진단검사의학교실⁶, 한양대학교 의과대학 예방의학교실⁷, 국립암센터 암의생명과학과⁸, 국립암센터 진단검사의학과⁹

Center for Cancer Prevention and Detection¹ and Targeted Therapy Branch², National Cancer Center, Goyang; Department of Laboratory Medicine and Genetics³, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine⁴, Hanyang University College of Medicine, Guri; Department of Laboratory Medicine⁵, Dong-A University Medical Center, Dong-A University College of Medicine, Busan; Department of Laboratory Medicine⁶, Yonsei University College of Medicine, Seoul; Department of Preventive Medicine⁷, Hanyang University College of Medicine, Seoul; Cancer Biomedical Science⁸ and Department of Laboratory Medicine⁹, National Cancer Center, Goyang, Korea

The *MUTYH* germline pathogenic variant is known to increase the risk of polyposis and colorectal cancer with a recessive mode of inheritance. However, the risks of other cancers caused by the *MUTYH* variant are not well described. Herein we reviewed the characteristics of *MUTYH*-associated polyposis, colorectal cancer, and extracolonic cancers. Furthermore, we present the current National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline on the screening program for the *MUTYH* variant. These may be helpful in clinical practice when counseling patients with the *MUTYH* germline variant.

Key Words: *MUTYH*, *MUTYH*-associated polyposis (MAP), Colorectal cancer, Genetic counseling

서론

MUTYH (human MutY homologue; NM_001048174)는 DNA의 산화적 손상을 복구하는 염기 절제 복구 유전자(base excision repair gene)로, 구아닌(guanine)의 산화로 인한 DNA 오류를 교정하는 세포보호인자로 여겨진다[1]. 1988년, *mutY* 유전자가 대장균(*Escherichia coli*)에서 최초로 복제된 후 1991년, 인간의 헬라 세

포(HeLa cell)에서 얻어진 뒤 *MYH*로 명명되었으나[2] 이미 미오신 중쇄 유전자(myosin heavy-chain gene)의 유전자 기호(gene symbol)로 사용되고 있었기에 후에 *MUTYH*로 재명명되었다[3]. *MUTYH* 유전자는 *MUTYH*-연관 용종증(*MUTYH*-associated polyposis, MAP)의 유발인자로 가장 잘 알려져 있으나, 그 외에도 유방암, 난소암, 피부암 등의 다른 암종의 발병과도 연관성이 보고되었다(Table 1) [4, 5].

MUTYH 변이를 다룬 국내 문헌은 6건이 보고된 바 있으나, 모두 2008년도 이전에 발간되어 최근의 연구 동향을 반영하고 있다고 보기 어렵고[6-11], *MUTYH* 유전자의 변이에 관한 해석과 미국국립 종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)에서의 관리 방침은 매년 새롭게 갱신되고 있어 본 종설에서는 *MUTYH* 변이에 관한 그 동안의 연구 결과들을 종합하여 보고하고자 한다.

MUTYH 유전자의 기능

MUTYH 유전자는 DNA 글리코실가수분해효소(glycosylase)로 복제 후 불일치 염기쌍(post-replicative mispair)의 복구와 염기 절

Corresponding author: Sun-Young Kong, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0003-0620-4058>

Department of Laboratory Medicine, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10408, Korea

Tel: +82-31-920-1735, Fax: +82-31-920-1337, E-mail: ksy@ncc.re.kr

*These two authors contributed equally.

Received: June 30, 2023

Revision received: August 11, 2023

Accepted: August 11, 2023

This article is available from <https://www.labmedonline.org>

© 2023, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Life-time risk of cancer phenotypes for monoallelic and biallelic *MUTYH* pathogenic variant carriers [4, 5, 34]

Cancer type	Risk in monoallelic carriers			Risk in biallelic carriers		
	60 yr*	70 yr [†]	75 yr [‡]	60 yr*	70 yr [†]	75 yr [‡]
Colon cancer	Risk is possibly increased [§]			63%		
Bladder cancer	Insufficient evidence			25% (males) 7.6–8% (females)		
Ovarian cancer	No increased risk			10–14% (females)		
Duodenal cancer	Insufficient evidence			4%		
Breast cancer	11% (females)	11% (females)		1.5% (males) 25% (females)		
Gastric cancer	5% (males) 2.3% (females)	5% (males) 2.3% (females)		1%		
Hepatobiliary cancer	3% (males) 1.4% (females)	2.9% (males) 1.4% (females) 4.5% (both)		Insufficient evidence		
Endometrial cancer	3% (females)	3.3% (females)		3% (females)		
Skin cancer	No increased risk			17%		
Prostate cancer	0.5%					
Brain cancer	2.1%			2%		
Esophageal cancer				2%		
Lung cancer				3%		

*Western European dataset, 254 cases; [†]Colon cancer family registry, 290 cases from the US, Canada, Australia, and New Zealand; [‡]European multicenter study, 276 cases, data of patients with *MUTYH*-associated polyposis; [§]Meta-analysis of case-control studies performed to estimate the strength of association between monoallelic *MUTYH* variants and colon cancer risk: Monoallelic *MUTYH* variant carriers are at increased risk of colon cancer, but the average increase is small; ^{||}Skin cancer included melanoma, spinous cell carcinoma, and basal cell carcinoma.

계 교정(base excision repair) 경로에서 중요한 역할을 한다[12, 13]. 구아닌의 산화된 형태는 8-oxoguanine (8-oxoG)으로 복제 과정에서 8-oxoG는 사이토신(cytosine)뿐만 아니라 아데닌(adenine)과 짝을 이룰 수 있다. 8-oxoG는 각 주기에서 복제되고, 복제 전에 산화된 뉴클레오타이드(nucleotide)를 제거하지 못하면 G:C에서 T:A로의 전환 변이(transversion variant)가 발생한다[14, 15]. 이때 *MUTYH* 유전자는 OGG1 (8-oxoguanine DNA glycosylase-1) 효소의 상호작용을 통해 8-oxoG에 잘못 통합된 아데닌을 제거하여 산화적 손상으로 인한 G:C에서 T:A로의 변이를 방지하는 역할을 한다[15].

MUTYH 유전자의 생식세포 변이 빈도

이형접합(heterozygous) *MUTYH* 생식세포 병원성 변이(pathogenic variant)의 추정 유병률은 1–2%이고[16] 동형접합(homozygous) 생식세포 병원성 변이의 추정 유병률은 0.012%이다[17]. InSiGHT DNA Variant Database (<http://insight-database.org/>)에 따르면 *MUTYH* 유전자의 가장 흔한 생식세포 변이의 종류는 MANE Select 전사물(transcript)인 NM_001048174.2 기준 c.452A>G(p.Tyr151Cys)와 c.1103G>A(p.Gly368Asp)로, 각각 전체 생식세포 병원성 변이의 39.7%, 37.8%를 차지한다[18]. 또한 299명의 *MUTYH*-연관 용종증이 의심되는 이탈리아인 환자들을 대상으로 *MUTYH*

변이의 빈도를 확인한 후향적 코호트 연구 결과 두 변이 외에도 c.1353_1355del(p.Glu452del), c.650G>A(p.Arg217His), c.1149del(p.Ser384Glnfs*40) 등의 변이 빈도가 높았다[19]. 이때 c.452A>G(p.Tyr151Cys)와 c.1103G>A(p.Gly368Asp)를 포함한 대부분의 병원성 *MUTYH* 변이는 과오 변이(missense variant)로 알려져 있으나[20] c.452A>G(p.Tyr151Cys), c.1103G>A(p.Gly368Asp)는 백인(caucasian) *MUTYH*-연관 용종증 환자들에게서 가장 빈번하게 보고되고 아시아인에서는 흔하지 않으며 c.452A>G(p.Tyr151Cys)의 질환 위험도가 더 높은 것으로 보고되었다[21]. 일본에서 시행한 코호트 연구에서 66명의 대장 용종 환자들을 대상으로 *MUTYH* 변이를 확인하였는데 16명(24.2%)에서 *MUTYH* 변이가 확인되었고, c.969G>C(p.Gln323His) 변이의 빈도가 49%로 높았다[22]. 99명의 대장암과 대장 용종 환자 대상으로 *MUTYH* 빈도를 확인한 튀르키예의 연구에서는 4명(4.4%)에서 *MUTYH* 변이가 관찰되었고, 관찰된 변이는 c.800C>T(p.Pro267Leu), c.1353_1355del(p.Glu452del), c.1103G>A(p.Gly368Asp)였다[23]. 우리나라에서도 대장 용종 환자들에서 *MUTYH* 변이를 연구한 연구가 있었는데, 한 연구에서는 30명의 대장 용종 환자에서 *MUTYH* 변이가 관찰되지 않았고[8], 다른 연구에서는 14명 중 한 명의 환자에서 c.773G>A(p.Gly258Glu)와 c.1001C>T(p.Ala334Val), 그리고 다른 환자에서 c.715C>T(p.Gln239*)와 c.1277A>C(p.Gln426Pro)가 확인되었다 [11].

MUTYH-연관 용종증(MAP)과 대장암

MUTYH-연관 용종증은 *MUTYH* 유전자의 변이에 의해 발생하는 상염색체 열성 형질(autosomal recessive trait)로 대장암(colorectal cancer)과 결장 및 직장(colorectum)의 선성 용종증(adenomatous polyposis)을 유발하는 질환이다[24, 25]. 이대립인자성 변이(biallelic variant)의 *MUTYH*-연관 용종증 환자의 대장암 위험도는 60세에 43%이며[3], *MUTYH*-연관 용종증을 치료하지 않을 경우 대장암의 발생 위험도가 70-90%까지 증가한다고 밝혀졌다[26]. 또한, 대장암 환자들 중 *MUTYH* 이대립인자성 병원성 변이를 가지고 있는 비율은 50세 이상일 경우 1.3%, 50세 이하일 경우 0.3%로 측정된 바 있다[16].

이대립인자성 변이뿐만 아니라 *MUTYH* 유전자의 기존 환자-대조군 연구들을 최초로 종합적으로 분석한 2011년 Win 등의 연구는 *MUTYH* 단일대립인자성 변이(monoallelic variant) 또한 그 정도는 낮지만 대장암의 발생 위험도를 증가시킨다고(OR=1.15, 95% CI=0.98-1.36) 보고했다[27]. *MUTYH* 단일대립인자성 변이 보인자(carriers)를 대상으로 한 후향적 연구에서 대조군 집단에 비해 단일대립인자성 변이 보인자의 대장암의 발생 위험도가 약 2.1배 증가하였다[28]. 이처럼 단일대립인자성 변이 보인자의 증가된 위험도는 대장암에 걸린 1차 관계의 가족(first-degree relative)이 있는 사람들의 위험도와 유사하며, 대장암에 걸린 1차 관계의 가족이 있는 단일대립인자성 변이 보인자는 대장암의 발생 위험도가 약 5배 증가하였다는 보고가 있다[29]. 그러나 유럽인들을 대상으로 한 코호트 연구에서는 *MUTYH* 단일대립인자성 변이가 대장암의 위험도 증가와 유의미한 발병률의 차이가 없어 그 연관성에 대한 의문이 제기되기도 하였다[30].

MUTYH-연관 용종증(MAP)의 선별(Screening) 및 관리(Management)

2023년 미국국립종합암네트워크에서 발표한 대장암에 대한 유전성/가족성 고위험군을 위한 진료 지침에 따르면 *MUTYH* 이대립인자성 병원성 변이 보유자, 혹은 *MUTYH*-연관 용종증 환자의 경우 25-30세 이전에 대장내시경(colonoscopy)을 실시하는 것을 권하고 있다[26]. 검사 결과 내시경적으로 처리할 수 있는 작은 선종(adenoma)의 경우에는 1-2년마다 대장내시경과 폴립절제술(polypectomy)을 시행하고 필요할 경우 외과적 평가(surgical evaluation)와 상담(counseling)을 시행해야 한다. 또한 검사 결과 내시경적으로 처리할 수 없는 선종의 경우, 대장 절제술 및 회장-직장 문합술(ileorectal anastomosis, IRA)을 시행하며 폴립절제술로 처리할 수 없는 경우 직장 결장절제술(proctocolectomy)과 회장주머니

항문문합술(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)을 고려해야 한다. 타 연구에서도 *MUTYH* 이대립인자성 변이 보인자는 개인의 특성, 발병 연령, 존재하는 용종의 수와 크기에 따라 회장-직장 문합술과 함께 예방적 결장전절제술(prophylactic total colectomy)을 고려할 것을 권고하고 있다[31]. 또한 미국의학유전학회(American Medical College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)에서 발표하는 임상적 엑솜(exome)과 게놈(genome) 서열 분석(sequencing)의 2차 소견(secondary finding) 보고에 대한 정책 명세서에 따르면, *MUTYH*-연관 용종증 환자에서서 *MUTYH*의 두 개의 병원성 변이 혹은 유사한 병원성 변이(likely pathogenic variant)를 발견할 경우 환자에게 보고할 것을 제안하고 있다[32].

2017년부터 미국국립종합암네트워크는 단일대립인자성 *MUTYH* 병원성 변이 보유자에게 대장암이 있는 1차 관계의 가족이 있고 대장암에 걸리지 않았을 경우, 40세 또는 1차 관계의 가족이 대장암을 진단받기 10년 전의 나이부터 5년마다 대장내시경을 시행할 것을 권했던 바 있다[33]. 그러나 최근 단일대립인자성 *MUTYH* 병원성 변이 보유자 또한 일반 집단과 같은 방식으로 선별 및 관리하는 것을 권장하는 것으로 변경되었는데, 이는 2023년도에 새롭게 갱신된 내용이다. 또한 단일대립인자성 병원성 변이의 대장암 절대 위험(absolute risk)이 이전의 지침에서는 1차 가족 관계에 대장암 환자가 있을 경우 10-13%, 가족력 상관없이 6-7%라고 언급되었으나 2023년도의 지침에서는 위험도의 증가가 없다고 수정되었다[26, 34]. 이러한 최신 지침의 변화는 최근 단일대립인자성 *MUTYH* 변이와 암의 발생률 증가 간의 연관성이 유의미하지 않다는 보고들의 증가로 인한 결과라 볼 수 있다[30]. 따라서 이대립인자성 *MUTYH* 변이 보인자들의 매우 높은 대장암 위험성이 확인된 것과는 별개로, 단일대립인자성 *MUTYH* 변이 보인자의 대장암 선별 및 관리 지침은 후속 연구들을 통해 추후에 논의가 더 이루어져야 할 것이다.

대장 외 암(Extracolonic Cancer)

1. 방광암

이대립인자성 *MUTYH* 변이 보인자는 일반 집단보다 방광암 발생률이 19배 증가하였으며 70세까지의 방광암의 평생 위험도는 남성의 경우 25%, 여성의 경우 7.6-8%로 측정되었다(Table 1) [5, 34]. 따라서 이대립인자성 *MUTYH* 변이를 발견한 시점에서 비뇨기과 검사(urological examination)를 수행하는 것이 신중히 고려되어야 한다(Table 2). 그러나 단일대립인자성 변이 보인자는 발생률 증가에 대한 증거가 부족하다[4].

Table 2. A proposal for surveillance of carriers of germline biallelic likely pathogenic/pathogenic variants of *MUTYH* [26, 35]

Site	Technique	Age (yr)	Interval (yr)
Colorectum	Colonoscopy	18-30	1-2
		25-30*	1-2
Upper Gastro-intestinal tract	Gastrointestinal endoscopy (front and side view)	18-29	1-5 [†] , [‡]
		30-35	3 months to 4 years [‡]
Breast (female)	Breast US, Mammography, and MRI	45	1-2
Breast (male)	Breast Examination and Breast US	Baseline [§]	1-2
Ovary	CA 125 and TV US	45	3 months to 1 year [¶]
Bladder	Urological examination (with US)	Baseline [§]	1
Thyroid [¶]	Neck palpation and neck US	Baseline [§]	1
Skin [¶]	Skin examination by a dermatologist	30	1
		Baseline [§]	1

*People with a history of *MUTYH*-associated polyposis (MAP); [†]Periodicity is based on the Spigelman Stage; [‡]Consider a 6-months interval for Spigelman Stage IV; [§]At the time of *MUTYH*-variant carrier status discovery; [¶]Three months may have a better early-stage sensitivity [37]; [¶]Surveillance is not strongly recommended due to limited data. Abbreviations: MRI, magnetic resonance imaging; TV US, transvaginal ultrasound; US, ultrasound.

2. 소화기암

위선종, 위 용종, 십이지장 용종은 *MUTYH*-연관 용종증 환자 중 17%에서 발견되었으나, 위암 발생률은 일반인에 비해 크게 증가하지 않았다[4]. 이대립인자성 *MUTYH* 변이 보인자의 위암 평생 위험도는 70세까지 1% [4], 단일대립인자성 *MUTYH* 변이 보인자는 일반 집단보다 위암 발생률이 9.3배, 간담도암 발생률이 4.5배 높았다(Table 1) [34]. 이처럼 소화기암의 경우 *MUTYH* 단일대립인자성 변이 또한 발생률 증가와 연관성이 높기 때문에 단일대립인자성 또는 이대립인자성 *MUTYH* 변이를 발견한 시점에서 위장관내시경검사(gastrointestinal endoscopy)가 권유될 수 있다(Table 2) [35].

3. 난소암

이대립인자성 *MUTYH* 생식세포 변이의 난소암 발병 위험도는 두 개의 연구에서 평가된 바 있는데, 변이가 있는 대상자들의 난소암 평생 위험도(lifetime risk)는 70세까지 10-14%로 측정되었으며, 난소암 진단의 중위연령(median age)은 51세로 추정되었다[4, 34]. 이처럼 이대립인자성 *MUTYH* 생식세포 변이가 난소암의 발생 위험 증가와 연관이 있다고 보는 시각이 존재하나[5], 미국국립종합암네트워크가 2023년도에 발표한 유방암 및 난소암에 대한 유전성/가족성 고위험군을 위한 진료 지침에서는 이형접합 *MUTYH* 변이에 관해 난소암과의 연관성 및 그에 따른 위험 감소 난관 난소 절제술(risk-reducing salpingo-oophorectomy, RRSO)을 권고할 증거는 아직 불충분하다고 기술되었다[36]. 비록 데이터는 한정적이지만, *MUTYH* 이대립인자성 변이가 있는 환자 중 아직 위험도 감

소 난관 난소 절제술을 받을 준비가 되지 않은 환자(예: 출산계획이 있거나 수술 준비가 되지 않은 환자)는 연속적인 질경유초음파촬영술(transvaginal ultrasonography)과 혈청 CA125 검사의 조합을 통해 감시될 수 있다[37]. 단일대립인자성 *MUTYH* 생식세포 변이의 경우 한 코호트 연구에서 난소암 환자들의 19%에서 확인된 바 있다[38].

4. 유방암

이대립인자성 *MUTYH* 생식세포 변이의 75세까지의 유방암 평생 위험도는 여성의 경우 25%, 남성의 경우 1.5%로 측정된 바 있다 [4]. 또한 *MUTYH* 유병률이 높은 이스라엘의 세파르디(Sephardi) 유대인 여성들을 대상으로 한 환자-대조군 연구에서 *MUTYH* 변이의 유방암 발생 위험도가 c.1103G>A(p.Gly368Asp) 변이의 경우 1.86배 증가하였으며 c.452A>G(p.Tyr151Cys) 변이의 경우 1.39배 증가하였다[39]. 따라서 일각에서는 여성의 경우 45세부터, 남성의 경우 이대립인자성 *MUTYH* 변이를 발견한 시점에서 1-2년 주기로 유방 검진을 받는 것이 권유하고 있으나 미국국립종합암네트워크가 2023년도에 발표한 유방암 및 난소암에 대한 유전성/가족성 고위험군을 위한 진료 지침에서는 이형접합 *MUTYH* 변이에 관해 유방암과의 연관성 및 그에 따른 유방 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 및 위험 감소 유방 절제술(risk-reduction mastectomy)을 권고할 증거는 아직 불충분하다고 기술되었다[35].

한 연구에서는 단일대립인자성 *MUTYH* 생식세포 변이의 70세까지의 유방암의 평생 위험도는 11%라고 보고되었다. 그러나 비히스패닉계 백인 여성 유방암 환자와 대조군 간의 다중 유전자 패널 검사(multigene panel testing)를 비교하였을 때 단일대립인자성 *MUTYH* 생식세포 변이와 관련된 유방암 위험도의 유의미한 증가가 없었다는 결과의 코호트 연구가 2019년에 발표되었으며[40], 유럽인 대상의 코호트 연구에서 *MUTYH* 단일대립인자성 변이가 유방암의 위험도 증가와 유의미한 발병률의 차이가 없다는 결과가 2022년에 보고되기도 하였다[30].

5. 자궁내막암

자궁내막암은 이대립인자성 *MUTYH* 생식세포 변이로 인해 발생 위험도가 약 2배 증가할 수 있으며(OR=2.1, 95% CI=1.1-3.9) [4] 표준화 발생비(standardized incidence ratio, SIR)는 4.6배로 측정되었다[34]. *MUTYH*-연관 용종증 환자에서 이대립인자성 *MUTYH* 생식세포 변이의 75세까지의 평생 위험도는 3%인데, 이는 단일대립인자성 변이의 평생 위험도와 유사하나 데이터 수가 부족하므로 후속 연구가 필요하다(Table 1) [4, 5, 34]. 또한 앞서 기술한 유방암, 대장암과 마찬가지로 2022년에 발표된 유럽인 대상의 코호트 연구에서 자궁내막암 역시 발생 위험도 증가와 단일대립인자성

MUTYH 변이 사이의 연관성이 없었다[30].

6. 갑상선암

몇몇 연구에서는 *MUTYH*-연관 용종증 환자들이 대장암의 존재 하에서도 갑상선암이 발생할 수 있다는 것을 보여주었다[4, 41, 42]. 따라서 환자가 이대립인자성 *MUTYH* 변이 보인자임을 발견한 시점에서 목 촉진과 초음파를 시행하는 것이 갑상선암 예방에 도움이 될 수 있다(Table 2) [35].

7. 피부암

MUTYH-연관 용종증 환자에서 이대립인자성 *MUTYH* 생식세포 변이의 75세까지의 피부암 평생 위험도는 17%로 측정된 바 있다(Table 1) [4]. 한 코호트 연구에서는 276명의 *MUTYH*-연관 용종증 환자들 중 13명(4.7%)이 흑색종(melanoma), 편평상피암(spinous cell carcinoma), 그리고 기저세포암(basal cell carcinoma)을 포함한 피부암 진단을 받았다고 보고하였다[32]. 또 다른 연구에서는 81명의 *MUTYH*-연관 용종증 환자들에게서 흑색종 2건과 6건의 다른 종류의 피부암 발생을 확인하였다[43]. 따라서 이대립인자성 *MUTYH* 생식세포 변이 보인자들은 30세부터 매년 피부과 진료를 받는 것이 필요할 수 있다(Table 2) [35].

결론

현재 *MUTYH* 이대립인자성 병원성 변이 보인자에 대한 암 선별 지침은 대장 및 상부 위장관의 궤양에 국한되어 있다. 그러나 이는 방광 및 난소 등의 타 장기의 암종까지 확장할 필요가 있다. *MUTYH* 단일대립인자성 병원성 변이는 위암, 간암, 유방암, 자궁내막암, 가족력이 있는 대장암 등과 관련이 있는 것으로 보고되었으나, 최근 유의미한 연관성이 없다는 보고도 있어 이에 대한 후속 연구가 더 진행되어야 할 것이다.

요약

MUTYH 유전자 변이는 상염색체 열성 형질로 대장암과 대장 용종증을 유발하고, 방광암, 위암, 간담도암, 난소암, 자궁내막암, 유방암 등의 발생과 관련이 있다. 본 종설에서는 *MUTYH* 유전자의 변이에 대한 해석과 미국국립종합암네트워크 관리 방침 및 현재까지 보고된 문헌들에 대해 정리하였다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부의 재원으로 국립암센터의 암생존자헬스케어 연구사업 지원을 받아 작성되었습니다(과제고유번호 HA23C0419; NCC-23F1850).

REFERENCES

- Curia MC, Catalano T, Aceto GM. *MUTYH*: Not just polyposis. *World J Clin Oncol* 2020;11:428-49.
- Yeh YC, Chang DY, Masin J, Lu AL. Two nicking enzyme systems specific for mismatch-containing DNA in nuclear extracts from human cells. *J Biol Chem* 1991;266:6480-4.
- Nielsen M, Morreau H, Vasen HF, Hes FJ. *MUTYH*-associated polyposis (MAP). *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;79:1-16.
- Vogt S, Jones N, Christian D, Engel C, Nielsen M, Kaufmann A, et al. Expanded extracolonic tumor spectrum in *MUTYH*-associated polyposis. *Gastroenterology* 2009;137:1976-85.
- Hutchcraft ML, Gallion HH, Kolesar JM. *MUTYH* as an emerging predictive biomarker in ovarian cancer. *Diagnostics (Basel)* 2021;11:84.
- Kim H, Kim HJ, Chi SG, Joo GR, Dong SH, Kim BH, et al. Mutational analysis of *MYH* in patients with multiple sporadic adenomatous polyps in Korea. *Intest Res* 2005;3:27-32.
- Kim HS, Kim HJ, Chi SG, Nam KD, Jang JY, Kim NH, et al. A case of *APC*, *MMR*, *MYH* negative Turcot's syndrome. *Intest Res* 2004;2:113-9.
- Kim H, Kim HJ, Chi SG, Lee SK, Joo GR, Dong SH, et al. Absence of *MutY* homologue mutation in patients with multiple sporadic adenomatous polyps in Korea. *World J Gastroenterol* 2006;12:951-5.
- Kim IJ, Ku JL, Kang HC, Park JH, Yoon KA, Shin Y, et al. Mutational analysis of *OGGI*, *MYH*, *MTH1* in FAP, HNPCC and sporadic colorectal cancer patients: R154H *OGGI* polymorphism is associated with sporadic colorectal cancer patients. *Hum Genet* 2004;115:498-503.
- Kim JC, Ka IH, Lee YM, Koo KH, Kim HC, Yu CS, et al. *MYH*, *OGGI*, *MTH1*, and *APC* alterations involved in the colorectal tumorigenesis of Korean patients with multiple adenomas. *Virchows Archiv* 2007;450:311-9.
- Kim DW, Kim IJ, Kang HC, Jang SG, Kim K, Yoon HJ, et al. Germline mutations of the *MYH* gene in Korean patients with multiple colorectal adenomas. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1173-8.
- Nghiem Y, Cabrera M, Cupples CG, Miller JH. The *mutY* gene: a mutator locus in *Escherichia coli* that generates G-C → T-A transversions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:2709-13.

13. Torrezan GT, da Silva FC, Krepischi AC, Santos ÉM, Ferreira Fde O, Rossi BM, et al. Breakpoint characterization of a novel large intragenic deletion of *MUTYH* detected in a MAP patient: case report. *BMC Med Genet* 2011;12:128.
14. Wood ML, Dizdaroglu M, Gajewski E, Essigmann JM. Mechanistic studies of ionizing radiation and oxidative mutagenesis: genetic effects of a single 8-hydroxyguanine (7-hydro-8-oxoguanine) residue inserted at a unique site in a viral genome. *Biochemistry* 1990;29:7024-32.
15. Moriya M, Ou C, Bodepudi V, Johnson F, Takeshita M, Grollman AP. Site-specific mutagenesis using a gapped duplex vector: a study of translesion synthesis past 8-oxodeoxyguanosine in *E. coli*. *Mutat Res* 1991; 254:281-8.
16. Nielsen M, Infante E, et al. eds. *MUTYH* polyposis. In: Adam MP, Mirzaa GM, et al. eds. *GeneReviews*®. Seattle, WA: University of Washington, 1993-2023.
17. Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, Antoniou AC, Lee A, Giles GG, et al. Prevalence and penetrance of major genes and polygenes for colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:404-12.
18. International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours (InSiGHT). InSiGHT DNA Variant Database. <http://insight-database.org/> (Last accessed on June 2023).
19. Ricci MT, Miccoli S, Turchetti D, Bondavalli D, Viel A, Quaià M, et al. Type and frequency of *MUTYH* variants in Italian patients with suspected MAP: a retrospective multicenter study. *J Hum Genet* 2017;62: 309-15.
20. Out AA, Tops CM, Nielsen M, Weiss MM, van Minderhout IJ, Fokkema IF, et al. Leiden Open Variation Database of the *MUTYH* gene. *Hum Mutat* 2010;31:1205-15.
21. Mazzei F, Viel A, Bignami M. Role of *MUTYH* in human cancer. *Mutat Res* 2013;743:33-43.
22. Yanaru-Fujisawa R, Matsumoto T, Ushijima Y, Esaki M, Hirahashi M, Gushima M, et al. Genomic and functional analyses of *MUTYH* in Japanese patients with adenomatous polyposis. *Clin Genet* 2008;73:545-53.
23. Akcay IM, Celik E, Agaoglu NB, Alkurt G, Kizilboga Akgun T, Yildiz J, et al. Germline pathogenic variant spectrum in 25 cancer susceptibility genes in Turkish breast and colorectal cancer patients and elderly controls. *Int J Cancer* 2021;148:285-95.
24. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of *MYH* associated with somatic G:C → T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002;30:227-32.
25. Jones S, Emmerson P, Maynard J, Best JM, Jordan S, Williams GT, et al. Biallelic germline mutations in *MYH* predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C → T:A mutations. *Hum Mol Genet* 2002;11: 2961-7.
26. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Version 1.2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf (Last accessed on June 2023).
27. Win AK, Hopper JL, Jenkins MA. Association between monoallelic *MUTYH* mutation and colorectal cancer risk: a meta-regression analysis. *Fam Cancer* 2011;10:1-9.
28. Jones N, Vogt S, Nielsen M, Christian D, Wark PA, Eccles D, et al. Increased colorectal cancer incidence in obligate carriers of heterozygous mutations in *MUTYH*. *Gastroenterology* 2009;137:489-94, 494.e1; quiz 725-6.
29. Win AK, Dowty JG, Cleary SP, Kim H, Buchanan DD, Young JP, et al. Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in *MUTYH*, with and without a family history of cancer. *Gastroenterology* 2014;146:1208-11. e1-5.
30. Thompson AB, Sutcliffe EG, Arvai K, Roberts ME, Susswein LR, Marshall ML, et al. Monoallelic *MUTYH* pathogenic variants ascertained via multi-gene hereditary cancer panels are not associated with colorectal, endometrial, or breast cancer. *Fam Cancer* 2022;21:415-22.
31. Buecher B, Bonaïti C, Buisine MP, Colas C, Saurin JC. French experts report on *MUTYH*-associated polyposis (MAP). *Fam Cancer* 2012;11: 321-8.
32. Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;23:1381-90.
33. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 3.2017. https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/colorectal/english/genetics_colon.pdf (Last accessed on June 2023).
34. Win AK, Reece JC, Dowty JG, Buchanan DD, Clendenning M, Rosty C. Risk of extracolonic cancers for people with biallelic and monoallelic mutations in *MUTYH*. *Int J Cancer* 2016;139:1557-63.
35. Magrin L, Fanale D, Brando C, Corsini LR, Randazzo U, Di Piazza M, et al. *MUTYH*-associated tumor syndrome: the other face of MAP. *Oncogene* 2022;41:2531-9.
36. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 3.2023. <https://>

- www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf (Last accessed on June 2023).
37. Skates SJ, Greene MH, Buys SS, Mai PL, Brown P, Piedmonte M, et al. Early detection of ovarian cancer using the risk of ovarian cancer algorithm with frequent CA125 testing in women at increased familial risk - combined results from two screening trials. *Clin Cancer Res* 2017;23:3628-37.
 38. Minion LE, Dolinsky JS, Chase DM, Dunlop CL, Chao EC, Monk BJ. Hereditary predisposition to ovarian cancer, looking beyond *BRCA1/BRCA2*. *Gynecol Oncol* 2015;137:86-92.
 39. Rennert G, Lejbkowitz F, Cohen I, Pinchev M, Rennert HS, Barnett-Griness O. *MutyH* mutation carriers have increased breast cancer risk. *Cancer* 2012;118:1989-93.
 40. Fulk K, LaDuca H, Black MH, Qian D, Tian Y, Yussuf A, et al. Monoallelic *MUTYH* carrier status is not associated with increased breast cancer risk in a multigene panel cohort. *Fam Cancer* 2019;18:197-201.
 41. Ponti G, Ponz de Leon M, Maffei S, Pedroni M, Losi L, Di Gregorio C, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis and Muir-Torre syndrome linked to compound biallelic constitutional *MYH* gene mutations. *Clin Genet* 2005;68:442-7.
 42. Pervaiz MA, Eppolito A, Schmidt K. Papillary thyroid cancer in a patient with *MUTYH*-associated polyposis (MAP). *Fam Cancer* 2010;9:595-7.
 43. Sutcliffe EG, Bartenbaker Thompson A, Stettner AR, Marshall ML, Roberts ME, Susswein LR, et al. Multi-gene panel testing confirms phenotypic variability in *MUTYH*-associated polyposis. *Fam Cancer* 2019;18:203-9.