

**MUTAÇÕES DO GENE LYST NA SÍNDROME DE CHEDIAK HIGASHI: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

**LYST GENE MUTATIONS IN CHEDIAK-HIGASHI SYNDROME: A LITERATURE
REVIEW**

Beatriz Carneiro de Carvalho¹

Carolyn Leal Carvalho²

Giovanna Soares Ferreira³

Kelma Bispo da Silva⁴

Lívia Gabrielly Cruz da Silva⁵

Marcus Vinicius Cardoso Matos Silva⁶

⁵Acadêmica em Biomedicina na Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana (UNEF); Ipiranga (Bahia); E-mail: liviacruzbiomed@gmail.com

⁴Acadêmica em Biomedicina na Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana (UNEF); Feira de Santana (Bahia); E-mail: kelmab60@gmail.com

³Acadêmica em Biomedicina na Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana (UNEF); Feira de Santana (Bahia); E-mail: gio12ferreira@gmail.com

²Acadêmica em Biomedicina na Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana (UNEF); Feira de Santana (Bahia); E-mail: carolynlealcarvalho@gmail.com

¹Acadêmica em Biomedicina na Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana (UNEF); Feira de Santana (Bahia); E-mail: beatrizcarvalho.biomed@gmail.com.

⁶Docente dos cursos de saúde do Grupo Nobre; Feira de Santana (Bahia); E-mail: marcuscardoso.fsa@gmail.com

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Chediak-Higashi é caracterizada por alterações fenotípicas, como albinismo parcial óculo-cutâneo, alteração neurológica progressiva, infecções cutâneas e hematomas fáceis. Essa condição é causada por mutações no gene *LYST*, uma proteína reguladora do tráfego lisossômico, responsável pelo desenvolvimento de lisossomos gigantes em neutrófilos. **Objetivo:** Identificar e analisar as principais mutações associadas ao gene *LYST* que apresentam relevância clínica para o desenvolvimento da Síndrome de Chediak-Higashi. **Metodologia:** Foram selecionados 21 artigos com foco em estudos realizados em humanos, descartando experimentos com animais. As mutações encontradas foram organizadas em tabelas contendo: título do artigo, genótipo com a mutação, fenótipo (expressão do gene) e zigosidade. **Resultados e**

Discussão: A plataforma SNP identificou 75.228 mutações associadas ao gene *LYST*, das quais três apresentaram significância clínica benigna e uma, a mutação rs80338657, apresentou significância clínica patogênica. Essas descobertas permitiram identificar as principais mutações patogênicas ligadas ao gene *LYST* e sua relação com o desenvolvimento da Síndrome de Chediak-Higashi. **Conclusão:** A pesquisa identificou mutações relevantes no gene *LYST*, com destaque para a mutação rs80338657, que apresenta significância clínica patogênica, contribuindo para uma melhor compreensão da Síndrome de Chediak-Higashi.

Palavras-chave: Síndrome de Chediak-Higashi, Gene *LYST*, Mutações Genéticas

ABSTRACT

Introduction: Chediak-Higashi Syndrome is characterized by phenotypic alterations such as oculocutaneous partial albinism, progressive neurological impairment, skin infections, and easy bruising. This condition is caused by mutations in the *LYST* gene, a regulatory protein of lysosomal trafficking, which leads to the development of giant lysosomes in neutrophils. **Objective:** To identify and analyze the main mutations associated with the *LYST* gene that have clinical relevance for the development of Chediak-Higashi Syndrome. **Methodology:** A total of 21 articles were selected, focusing on human studies and excluding experiments with animals. The identified mutations were organized into tables with details including: article title, genotype with the mutation, phenotype (gene expression), and zygosity. **Results and Discussion:** The SNP platform identified 75,228 mutations associated with the *LYST* gene, three of which were clinically benign, and one, the rs80338657 mutation, was classified as clinically pathogenic. These findings allowed the identification of the key pathogenic mutations linked to the *LYST* gene and their connection to Chediak-Higashi Syndrome. **Conclusion:** The study identified relevant mutations in the *LYST* gene, with particular emphasis on the rs80338657 mutation, which has pathogenic clinical significance, enhancing the understanding of Chediak-Higashi Syndrome.

Keywords: Chediak-Higashi Syndrome, *LYST* Gene, Genetic Mutations

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Chediak-Higashi (SCH) possui os seguintes sintomas: albinismo oculocutâneo parcial na pele, cabelo e olhos, aspecto metálico ou "prateado" do cabelo, diminuição na pigmentação da íris, imunodeficiência, infecções de pele e do trato respiratório recorrentes, periodontites, epistaxe, sangramento da mucosa ou gengiva, hematomas fáceis, acidente vascular cerebral, coma, ataxia, tremor e neuropatias motoras. Ajitkumar, Yarrarapu e Ramphul (2022).

Tais características são procedentes de "um distúrbio imunológico autossômico recessivo (AR) raro", que geralmente tem sido associado a mutações missense, nonsense ou indels no gene LYST. Boluda-Navarro et al (2021).

A marca registrada da SCH são os grânulos gigantes dentro dos leucócitos que são visualizados no esfregaço de sangue periférico de rotina. Diante das características expostas, é necessário formar um raciocínio clínico para um diagnóstico desta síndrome. Preshant et al (2019)

Subentende-se portanto, a partir dessas proposições acerca do detalhamento do gene e a complexidade da doença, a importância deste presente artigo pois como em sua epidemiologia existem menos de 500 casos em todo o mundo que foram relatados na literatura, configurando uma síndrome com manifestação rara e, ademais, quanto a variabilidade fenotípica, os indivíduos levemente afetados são em grande parte não reconhecidos ou não relatados, além de não haver predileção por raça ou faixa etária, quanto maior dados literários a respeito, mais fácil se tornará a identificação e maiores podem ser as possibilidades de busca de aconselhamento genético, visto que a presença de uma síndrome como essa pode acometer diversas debilidades aos pacientes, assim como albinismo oculocutâneo parcial, infecções recorrentes que geralmente são graves e começam na infância, infecções de pele e infecções do trato respiratório superior, como também uma maior vulnerabilidade a infecções bacterianas e fúngicas em razão da fragilidade da camada cutânea do paciente.

METODOLOGIA

Para o presente artigo, realizou-se uma revisão de literatura a partir de uma pesquisa bibliográfica, a qual se realiza a partir de registros disponíveis, decorrentes de pesquisas anteriores, como livros, artigos e teses. Utilizam-se dados de categorias teóricas já trabalhadas por outros pesquisadores e devidamente registrados (Severino, 2007).

Para selecionar o gene associado à Síndrome de Chediak-Higashi, foi feita a pesquisa pelo descritor “chediak-higashi syndrome” no *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). Foram encontrados 11 resultados no NCBI, e o gene *LYST* foi selecionado para estudo no presente artigo. Para busca de trabalhos como fonte de pesquisa, foram empregados os descritores: chediak higashi syndrome and lyst gene, na plataforma PubMed, no período de 2012 a 2022 (10 anos).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na base de dados, encontram-se 40 artigos em diversos idiomas. Dentro desse montante, foram selecionados 21 artigos a partir da leitura dos títulos, pois muitos artigos não contemplam o tema abordado. Dessa forma, após leitura, foram selecionados 14 artigos que enfatizaram as mutações do gene *LYST* em seres humanos, e 6 foram excluídos pois eram estudos realizados em outros mamíferos, como camundongos, vacas, gatos, ou não estavam disponíveis para leitura.

Quadro 1. Relação de artigos utilizados para produção deste trabalho.

TÍTULO	AUTORES (ANO)	Genótipo (mutação)	Fenótipo
Síndrome de Chediak-Higashi (CHS): descrição de duas novas mutações homocigóticas missense causando fenótipo clínico divergente.	Isabel Sánchez-Guiu, Ana I. Antón, Nuria García-Barberá, José Navarro Fernández, Constantino Martínez, José L. Fuster, José M. Couselo, Francisco J. Ortuño, Vicente Vicente,	Missense (c.11362 G>A, p.G3725R) no éxon 51; (Homocigoto).	Domínio WD40 altamente conservado na parte C-terminal da proteína CHS1/LYST.

	José Rivera, Maria L. Lozano. (2013)	Missense c.961 T>C; p.C258R no éxon; (Homozigoto).	Repetição ARM/HEAT na parte N-terminal da proteína LYST
Síndrome de Chédiak-Higashi atípica com fenótipo atenuado: três irmãos adultos homozigotos para uma nova deleção LYST e com doença neurodegenerativa.	Weisfeld-Adams JD, Mehta L, Rucker JC, Dembitzer FR, Szporn A, Lublin Fd, Introne WJ, Bhambhani V, Chicka MC, Cho C. (2013)	Deleção in-frame de seis pares de bases no éxon 43 (c.9827_9832ATACAA; (homozigoto).	Perda de resíduos de asparagina e treonina de LYST (p.Asn3276_Thr3277del).
Síndrome de Chediak-Higashi: nova mutação do Gene CHS1/LYST em 3 pacientes de Omã	Salem Al-Tamemi, Shoaib Al-Zadjali, David Dennison, Fahad Al-Ghafri. (2014)	Nonsense no éxon 5 (c.925C>T, p.R309X); (homozigoto).	Mudança de arginina no códon 309 para um códon de terminação (c.925C > T, p.R309X).
Síndrome de Chédiak-Higashi com nova mutação genética	Mostafa M Helmi, Maysa Saleh, Bushra Yacop, e Doaa ElSawy. (2017)	c.6159_6160del; (Homozigoto).	Códon de parada prematuro (p.Met2053Ilefs*31)
O sequenciamento do genoma inteiro identifica mutações gênicas do regulador do tráfico lisossomal composto heterozigoto associado à síndrome de Chediak-Higashi recessiva autossômica	Yaqiong Jin, Li Zhang e Zigang Xu (2017)	chr1:235969126G > A	Truncamento prematuro de LYST devido à tradução incompleta induzida por R1104X/N2535 KfsX2
		235915327A > AT; (Heterozigoto composto).	
Novas mutações genéticas na síndrome de Chediak-Higashi com hiperpigmentação.	Fukuchi K, Tatsuno K, Sakaguchi K, Sano S, Sasaki T, Aoki S, Kubo A, Tokura Y. (2019)	c.338_339delGTinsAGAT CTTTGAGTGGA; (homozigoto)	Não descrito
		c.6676C>T - nonsense; (Homozigoto).	
Diagnóstico da doença de Chediak Higashi em uma mulher de 67 anos	David S. Yarnell, Joseph C. Roney, Cláudia Teixeira, Maria I. Freitas, Ana Cipriano, Pedro Leuschner, Konrad Krzewski, Joshi Stephen, Heidi Dorward, William A. Gahl, Bernadette R. Gochuico, Camilo	c. 2T>C no éxon 3; (heterozigoto).	pMet1?

	Toro Malicdan, May C, Wendy J. Introne (2020)	c.433 C>T - éxon 5; (heterozigoto).	p. Arg145*
Identificação de um heterozigoto composto no gene LYST: relato de caso na síndrome de Chediak-Higashi	Song Y, Dong Z, Luo S, Yang J, Lu Y, Gao B, Fan T. (2020)	Missense NM_000081.2 :c.5719A > G (p.Ile1907Val) (Heterozigoto)	Mudança na sequência de aminoácidos de I1907V.
		ntrônica NC_000001.10 :g.235945391C > T (c.4863-4G > A) (Heterozigoto)	Não descrito
Case Report: Partial Uniparental Disomy Unmasks a Novel Recessive Mutation in the LYST Gene in a Patient With a Severe Phenotype of Chédiak-Higashi Syndrome.	Mireia Boluda-Navarro 1, Mariam Ibáñez, Alessandro Liquori, Clara Franco-Jarava, Mónica Martínez-Gallo, Héctor Rodríguez-Vega, Jaijo Teresa, Carmen Carreras, Esperanza Such, Ángel Zúñiga, Roger Colobran, José Vicente Cervera (2021)	Frameshift c.8380dupT (NM_000081.3) localizada no éxon 32. (Homozigoto).	Códon de parada prematuro (PTC) (NP_000072.2 : p.Tyr2794Leufs*8)

Fonte: autoria própria

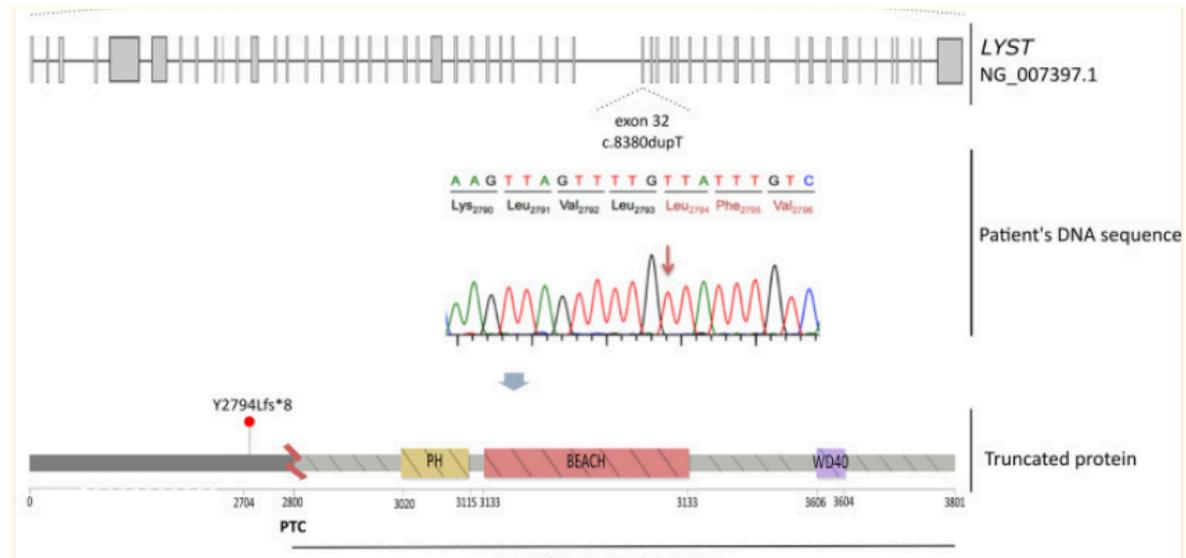
Após encontrar as principais mutações associadas ao gene LYST, através da pesquisa do gene (neste caso, o gene LYST) na plataforma SNP (Single Nucleotide Polymorphism), que significa “mutação em um único nucleotídeo”, foram encontradas 75.228 mutações cadastradas, sendo quatro mais citadas em relação à fisiopatogênese da Síndrome.

A mutação rs11464 na posição chr1:235830265 (GRCh38.p13), presente no alelo T>G, possui significância clínica benigna e tem como consequência gênica a variante sinônima. Enquanto que a mutação rs2011390, por exemplo, na posição

hr1:235782202 (GRCh38.p13), presente nos alelos A>G / A>T. O gene tem como consequência a variante de íntron e possui significância clínica benigna. Já a mutação rs2275856, na posição chr1:235709365 (GRCh38.p13), está presente no alelo T>C e tem como consequência gênica a variante de íntron, sendo a significância clínica benigna. Diferente da mutação rs80338657, que se encontra na posição chr1:235788701 (GRCh38.p13), presente no alelo C>T e a consequência é a variante de não sinônima, tendo significância clínica patogênica. Em vista do exposto, das quatro mutações selecionadas, apenas uma tem significância clínica patogênica, gerando a Síndrome de Chediak- Higashi e as outras três possuem significância clínica benigna.

Conforme Fukuchi (2019), “atualmente, 79 mutações LYST para o fenótipo de CHS são descritos no Human Gene Mutation Database Professional”, e a todo momento novas mutações são descobertas e cadastradas. Como descoberto no estudo de caso realizado por Boluda-Navarro et al (2021), a Síndrome de Chediak-Higashi pode ocorrer a partir da mutação (c.8380dupT): uma inserção localizada no exon 32 do gene *LYST* resultando em um códon de parada prematuro e levando à perda de todos os domínios conservados no C-terminal da proteína LYST.

Figura 1. Representação da mutação frameshift c.8380dupT localizada no exon 32.



Fonte Adaptada de Boluda-Navarro et al (2021)

Dessa forma, o truncamento e a leitura prematura desse gene, leva a não codificação de uma proteína muito importante no corpo humano, que possui “vários domínios implicados em vários aspectos do tráfego vesicular, como Tatu/Huntingtin, fator de alongamento 3 (EF3), proteína fosfatase 2A (PP2A), TOR quinase (ARM/HEAT); homologia de pleckstrina; Bege e Chediak-Higashi; e WD-40, mas sua função exata ainda precisa ser elucidada.” (GIL- KRZEWSKA et al, 2018).

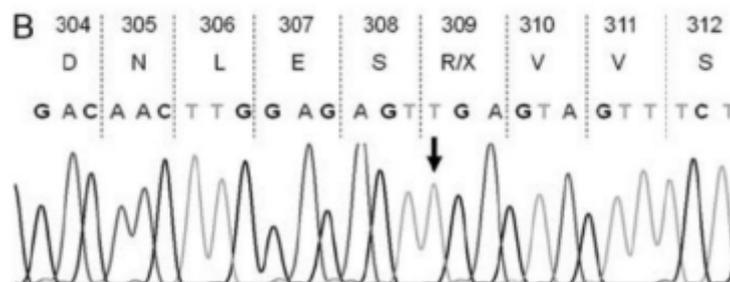
Além disso, Fukuchi (2019), também afirmou que o gene para CHS foi mapeado para cromossomo 1p42-q44 por mapeamento de homozigose, e foi posteriormente clonado usando a abordagem de clonagem posicional. Foi nomeado regulador do tráfego lisossomal (LYST) e é também conhecido como CHS1.

Em um dos estudos de caso realizados por Al-Tameni (2014), a paciente de 5 anos possuía pele e cabelos hipopigmentados, discreto aumento dos linfonodos axilares, íris hipopigmentada na periferia e ao redor da margem pupilar e granulação rosa translúcida gigante de tamanhos variados nos precursores mielóides, monócitos e linfócitos. Por conta desses sintomas, foi solicitado um sequenciamento do gene LYST, e identificou uma nova mutação no exon 5 (c.925C>T, p.R309X), resultando em uma mutação no códon de parada sem sentido. Os pais eram consanguíneos e heterozigotos para a mesma mutação.

Em seu segundo paciente, um menino de 3 anos tinha infecções recorrentes do trato respiratório superior e infecções bucais com úlceras, sugestivas de infecções virais. O sequenciamento gênico direto do exon 5 do gene CHS1/LYST mostrou mutação semelhante à identificada no primeiro paciente, confirmando o diagnóstico de CHS.

No terceiro e último paciente do estudo de caso, por sinal, irmão do paciente nº2, observou-se doenças febris e úlceras na boca, sugestivas de infecções virais e albinismo cutâneo, e a seguinte mutação no exame genético:

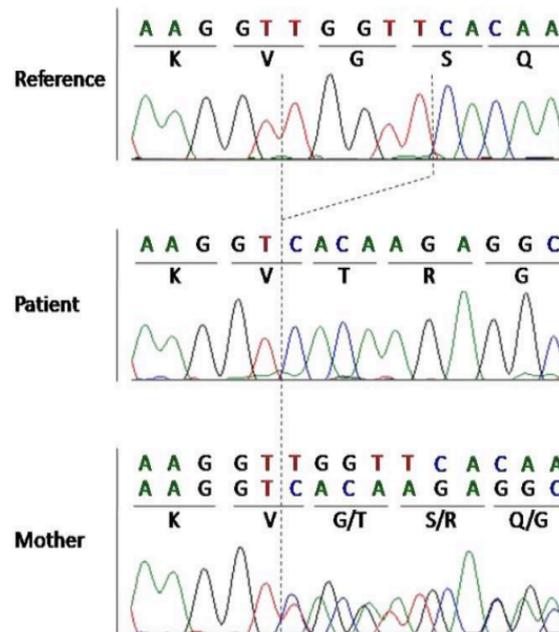
Figura 2. Eletroferograma de sequência mostrando a nova mutação sem sentido homozigoto CHS1/LYST (c.925C > T, p.R309X) no exon 5, com substituição AC > T no nucleotídeo 925



Fonte Adaptada de Al-Tamemi et al (2014)

De acordo com Singh et al (2015), “Frameshift e nonsense são os tipos mais comuns de mutação na CHS, mas isso pode ser tendencioso devido ao subdiagnóstico das formas mais leves e atípicas da doença”. Em seu estudo de caso, foi realizado Cromatogramas de sequenciamento de um indivíduo não afetado (referência), o paciente e a mãe do paciente.

Figura 3. Cromatograma do indivíduo não afetado, o paciente e sua mãe.



Fonte: Singh et al (2015)

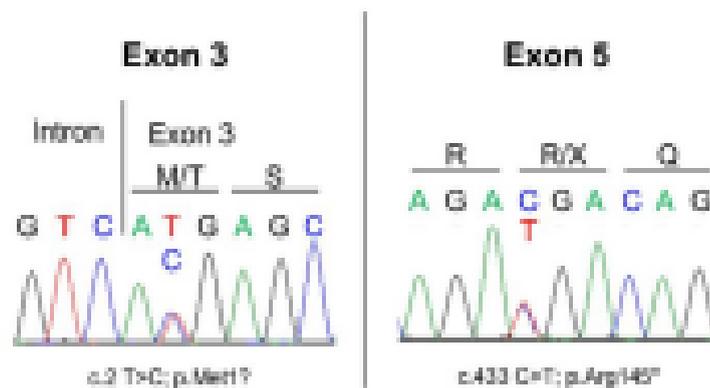
Tal estudo de caso prova a recessividade da Síndrome de Chediak-Higashi, pois a mãe do paciente já possuía a mutação no éxon 16, porém ela tinha a mesma deleção no estado heterozigoto.

O estudo de Jin et al (2017) também revela a recessividade da Síndrome de Chediak-Higashi. Ele realizou um sequenciamento do genoma inteiro (WGS) em uma família com sintomas atípicos, e foi revelado duas mutações compostas no LYST: chr1:235969126G > A (rs80338652) herdado paternalmente e um novo chr1: 235915327A > AT, associado ao CHS autossômico recessivo. Ambas resultam no truncamento prematuro do LYST devido à tradução incompleta induzida por R1104X/N2535KfsX2. No total, observaram 5.246.911 posições nas quais pelo menos um membro da família tinha um alelo que variava do genoma de referência. Dessa forma, para procurar possíveis variantes causativas em regiões de codificação e regulatórias potenciais, hipotetizaram que as variantes causativas seriam recessivas, perda de heterozigose (LOH) ou heterozigotos compostos, pois identificaram quatro genes (LYST, ALMS1, TAS2R46 e TAS2R43) nos quais as

mutações identificadas são consistentes com um modo de herança heterozigoto composto.

O sequenciamento di-desoxi de DNA genômico isolado do sangue de uma paciente de 67 anos feito por Yarnell et al (2020) revelou mutações heterozigóticas compostas no exon 3 (c. 2T>C; pMet1?) e exon 5 (c.433 C>T; p. Arg145*) de LYST (NM_000081.3) (Figura 4). Ambas as mutações envolvem aminoácidos que são altamente conservados.

Figura 4. O sequenciamento de Sanger foi realizado em DNA genômico extraído de sangue total usando protocolos padrão.



Fonte Adaptada de Yarnell et al (2020).

A patogenicidade das mutações foi apoiada pela descoberta de grânulos gigantes dentro de leucócitos, lisossomos aumentados em fibroblastos, citotoxicidade reduzida de células NK e expressão reduzida de mRNA LYST. Segundo as pesquisas de Yarnell et al (2020), o diagnóstico é mais frequentemente feito na infância, porém a paciente nunca foi diagnosticada. Ela sempre teve dificuldades de aprendizagem ao longo da vida, mas somente após os 62 seu estado neurológico declinou. Seu histórico médico tinha hipertensão, dislipidemia, nefrolitíase, cardiopatia isquêmica e periodontite quando criança.

Yarnell explica que o genótipo da sua paciente não foi tão grave em comparação a outros pacientes com a Síndrome de Chediak-Higashi porque a expressão de mRNA

de LYST não foi completamente perdido, pois é possível que a quantidade de RNA residual possa resultar em uma proteína funcional.

Um dos principais achados de Weisfeld-Adams et al (2013), foi identificado uma nova deleção in-frame de seis pares de base em LYST (c.9827_9832ATACAA), prevendo a perda de resíduos de asparagina e treonina do transcrito LYST(p.Asn3276_Thr3277del).

Outro estudo feito por Sánchez- Guiu et al (2013), foram identificadas duas mutações: no paciente um foi identificado a mutação homozigótica missense (c.11362 G>A, p.G3725R)noLYST / CHS1gene, resultando em uma redução no nível da proteína CHS1 devido uma mudança na estrutura da proteína é provavelmente atribuível à notável perturbação grave no potencial eletrostático. O paciente 2 era homozigoto para uma nova mutação missense c.961 T>C, p.C258R, que parecia ter um efeito menor na estrutura da proteína CHS1/LYST.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome de Chediak Higashi é um distúrbio imunológico autossômico recessivo raro, sendo que os fenótipos encontrados são mais graves quando a expressão do miRNA é perdida, e as mutações do tipo sem sentido e INDELS são as mais comuns, sendo a última com consequências mais severas, por conta da mudança da matriz de leitura.

REFERÊNCIAS

AJITKUMAR, A.; YARRARAPU, S. N. S.; RAMPHUL, K. **Chediak Higashi Syndrome**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939658/>>.

AL-TAMEMI, S. et al. Chediak-Higashi Syndrome. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 36, n. 4, p. e248–e250, maio 2014.

BOLUDA-NAVARRO, M. et al. Case Report: Partial Uniparental Disomy Unmasks a Novel Recessive Mutation in the LYST Gene in a Patient With a Severe Phenotype of Chédiak-Higashi Syndrome. **Frontiers in Immunology**, v. 12, n. 1, p. 625591, 2021.

FUKUCHI, K. et al. Novel gene mutations in Chédiak-Higashi syndrome with hyperpigmentation. **The Journal of Dermatology**, v. 46, n. 11, p. e416–e418, 1 nov. 2019.

GIL-KRZEWSKA, A. et al. An actin cytoskeletal barrier inhibits lytic granule release from natural killer cells in patients with Chediak-Higashi syndrome. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 142, n. 3, p. 914-927.e6, set. 2018.

HELMI, M. M. et al. Chédiak-Higashi syndrome with novel gene mutation. **BMJ Case Reports**, v. 1, n. 1, p. bcr2016216628, 9 fev. 2017.

JIN, Y. et al. Whole Genome Sequencing Identifies Novel Compound Heterozygous Lysosomal Trafficking Regulator Gene Mutations Associated with Autosomal Recessive Chediak-Higashi Syndrome. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, fev. 2017.

SÁNCHEZ-GUIU, I. et al. Chediak-Higashi syndrome: description of two novel homozygous missense mutations causing divergent clinical phenotype. **European Journal of Haematology**, v. 92, n. 1, p. 49–58, 24 out. 2013.

SEPULVEDA, F. E. et al. LYST Controls the Biogenesis of the Endosomal Compartment Required for Secretory Lysosome Function. **Traffic**, v. 16, n. 2, p. 191–203, 6 jan. 2015.

SERRA-VINARDELL, J. et al. Generation and characterization of four Chediak-Higashi Syndrome (CHS) induced pluripotent stem cell (iPSC) lines. **Stem Cell Research**, v. 47, n. 1, p. 101883, ago. 2020.

SEVERINO, Antônio. Metodologia do Trabalho Científico. 23ª Edição Revista e Atualizada. São Paulo: Editora Cortez, 1976.

SHARMA, P. et al. Chediak-Higashi syndrome: A review of the past, present, and future. **Drug Discovery Today: Disease Models**, v. 31, n. 1, p. 31–36, 2020.

SINGH, A. et al. A clinical report of Chediak-Higashi syndrome in infancy with a novel genotype from the Indian subcontinent. **International Journal of Dermatology**, v. 55, n. 3, p. 317–321, 1 mar. 2016.

SONG, Y. et al. Identification of a compound heterozygote in LYST gene: a case report on Chediak-Higashi syndrome. **BMC Medical Genetics**, v. 21, n. 1, 6 jan. 2020.

WEISFELD-ADAMS, J. D. et al. Atypical Chédiak-Higashi syndrome with attenuated phenotype: three adult siblings homozygous for a novel LYST deletion and with neurodegenerative disease. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 8, n. 1, p. 46, 2013.

YARNELL, D. S. et al. Diagnosis of Chediak Higashi disease in a 67-year old woman. **American Journal of Medical Genetics**, v. 182, n. 12, p. 3007–3013, 29 set. 2020.