

IMUNOHEMATOLOGIA

Sistemas de grupos sanguíneos

Profa. Alessandra Barone

Prof. Archangelo Fernandes

www.profbio.com.br

Antígenos eritrocitários

- São apresentados na superfície das hemácias humanas
- Os Ag são constituídos de açúcares ou proteínas
- São reconhecidos e determinados geneticamente por volta de 285 Ag eritrocitários contidos em 29 sistemas de grupos sanguíneos

Constituição química dos antígenos de grupos sanguíneos

Carboidratos

ABO

Hr

Secretor

Lewis

P

Proteínas

Rh

Gerbich

MNSs

Diego

Kidd

Cromer

Duffy

Colton

Kell

Lutheran

LW

Modelo de Estrutura da Membrana Eritrocitária

Carrying Blood Group Antigens

MNSs Lutheran

Gerbich LW

Indian Xg

Knops Ok

AB

O

H

Le^a

Le^b

I, i

P1

P

Kell

Duffy

Rh

Colton

Kx

Kidd

Diego

Cromer

Yt

Dombrock

JMH

COOH

NH₂

COOH

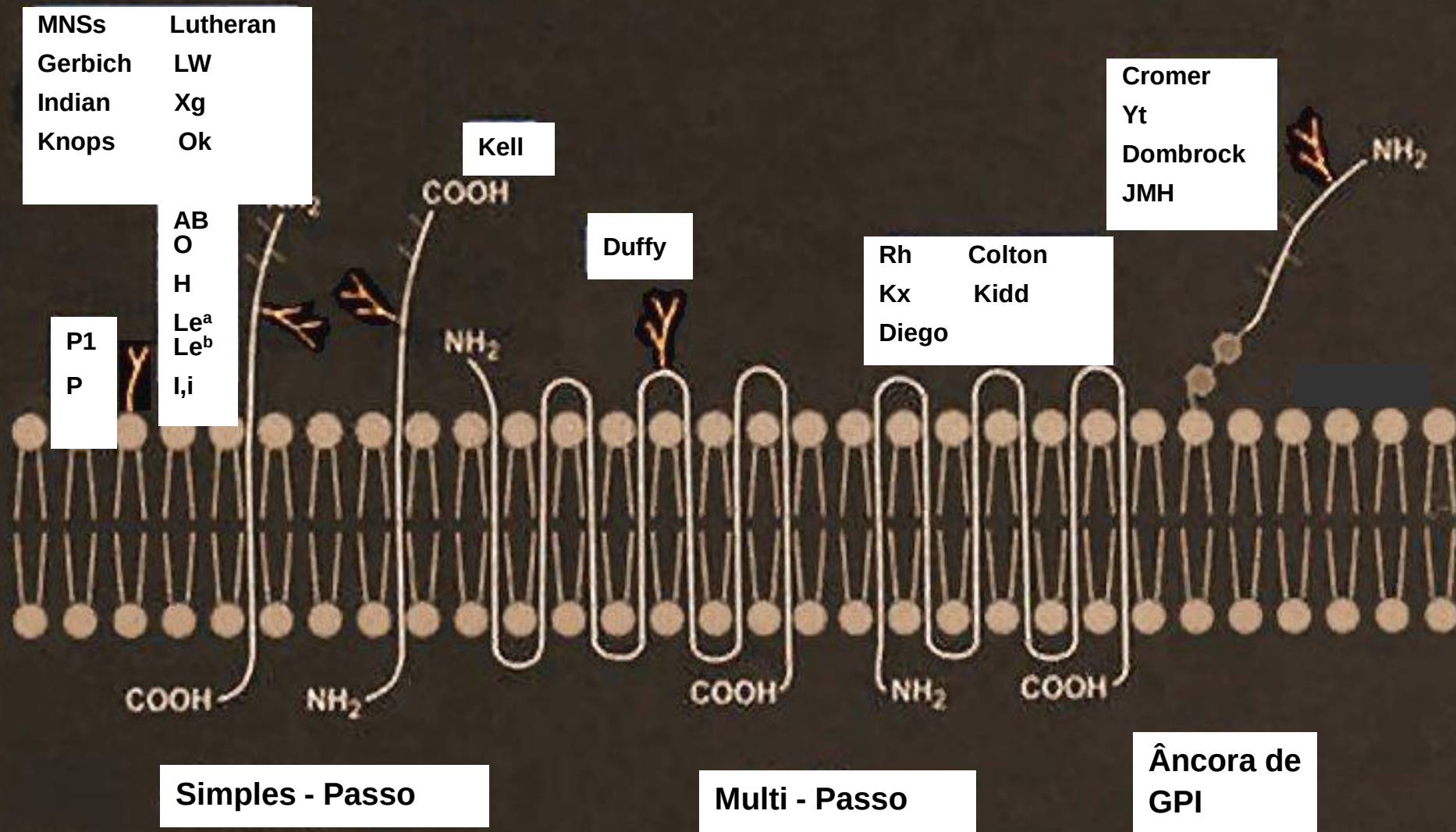
NH₂

COOH

Simples - Passo

Multi - Passo

Âncora de
GPI



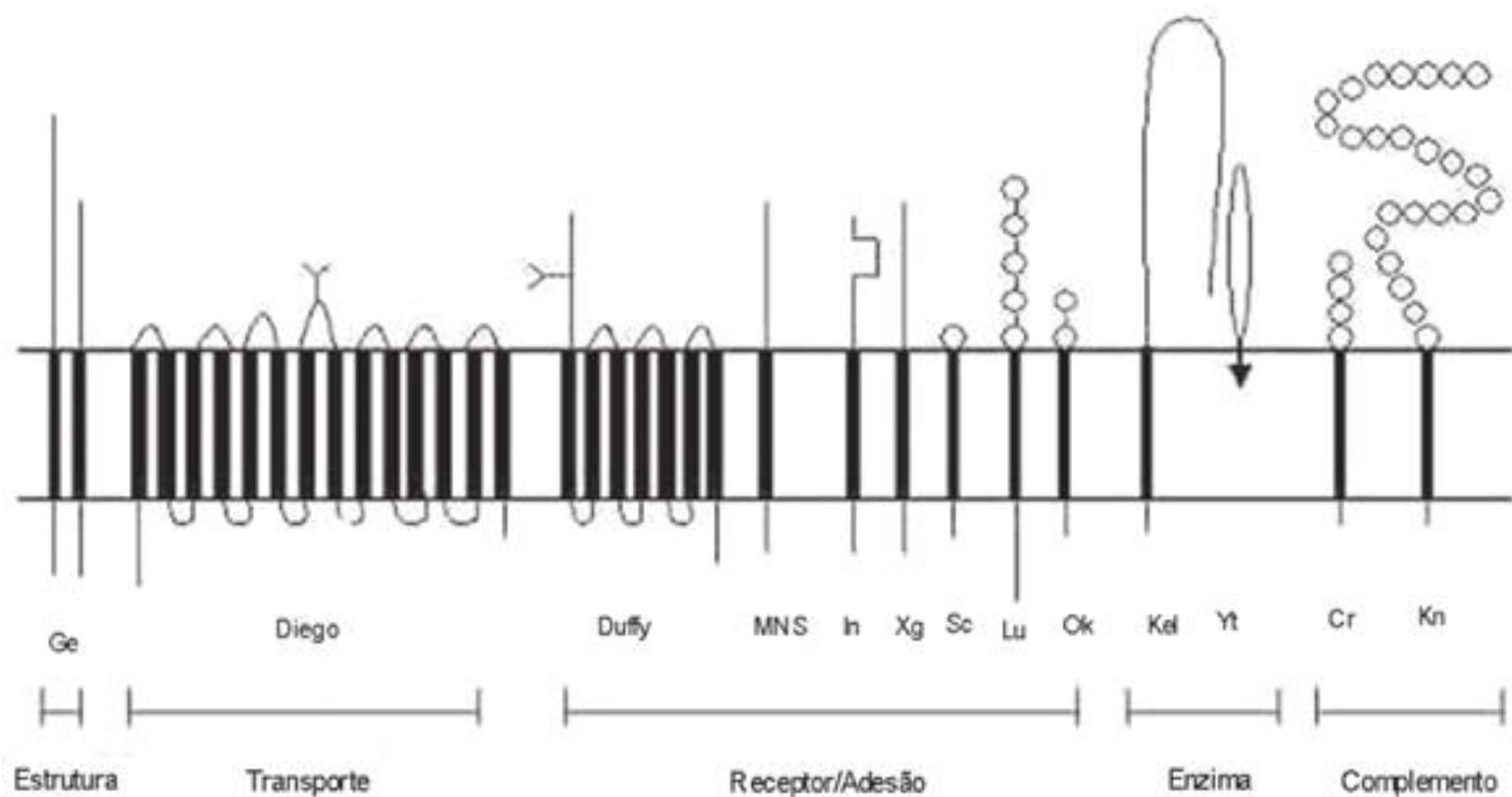


Figura 1. Representação esquemática de antígenos de grupos sanguíneos conforme suas funções biológicas

Revisão - Anticorpos

- Anticorpos naturais: anticorpos formados contra antígenos não presentes no organismo e sem necessidade de contato prévio.
 - Ex: ac sistema ABO
- Anticorpos irregulares: anticorpos formados a partir da exposição a um antígeno .
Ocorrência não esperada.
 - Ex: aloimunização pelo sistema Rh

Revisão -Anticorpos

- Anticorpos completos: promovem aglutinação de hemácias em meio salino.
 - IgM
- Anticorpos incompletos: reagem com antígeno mas não promovem aglutinação de hemácias.
 - Ig G
- Anticorpos frios: reagem bem em temperaturas baixas – 4 a 18°C.
 - Ig M
- Anticorpos quentes: reagem bem a temperatura corporal.
 - Ig G

Sistema ABO

- Antígenos dos sistema ABO
 - Descobertos em 1900 por Landsteiner .
 - Presentes na membrana de diversos tecidos.
 - Encontrados na forma solúvel na saliva, leite, lágrima, urina, líquido amniótico, etc.
 - São produtos secundários dos genes ABO.
 - Os produtos primários são enzimas (glicosiltransferases) capazes de adicionar carboidratos sobre uma estrutura precursora na membrana da hemácia.

Sistema ABO

- Os genes ABO localizados no cromossomo 9, tem relação de codominância.

Grupo ABO	Antígeno ABO	Genótipo ABO
O	nenhum	OO
A1	A1	A^1A^1, A^1A^2, A^1O
B	B	BB e BO
A1B	A e B	A^1B
A2	A2	A^2A^2, A^2O
A2B	A2B	A^2B

Biossíntese dos antígenos ABO e H

- A expressão dos genes ABO **depende** da ação de outro gene, o gene H (FLUT1), localizado no cromossomo 19.
- Esse gene apresenta-se em 99% da população sob a forma homozigota HH ou heterozigota Hh.
- A forma hh é rara e caracteriza o fenótipo **Bombay**, que não apresentam antígenos ABO e H nem nos eritrócitos nem nas substâncias solúveis.

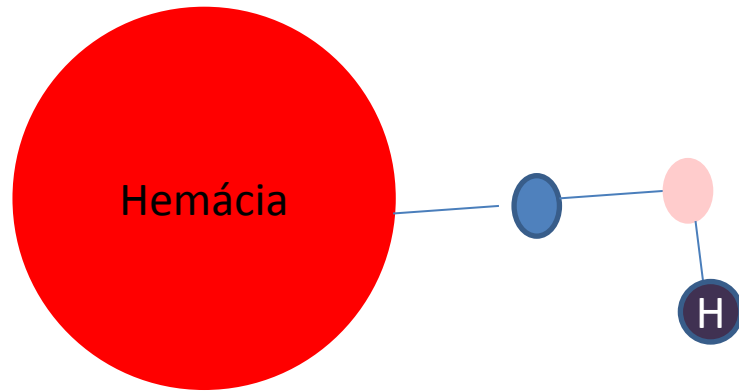
Biossíntese dos antígenos ABO e H

- Produção de uma cadeia precursora nos eritroblastos formada por D-galactose e N-acetil-glucosamina.
- A partir desta cadeia, o gene H codifica uma enzima chamada fucosiltransferase que adiciona uma L- fucose à galactose, formando o antígeno H.
- A partir do antígeno H, são adicionados açúcares responsáveis pelo sistema ABO.

Genética dos Sistemas ABH

Gene	Transferase (produto gênico)	Açúcar
H	α -2-fucosiltransferase	fucose
h	nenhuma	nenhum
A	α -3-N-acetilgalactosaminiltransferase	N-acetilgalactosamina
B	α -3-D-galactosiltransferase	D-galactose
AB	ambas	N-acetil + D-galactose
O	nenhuma	nenhum

Antígeno H

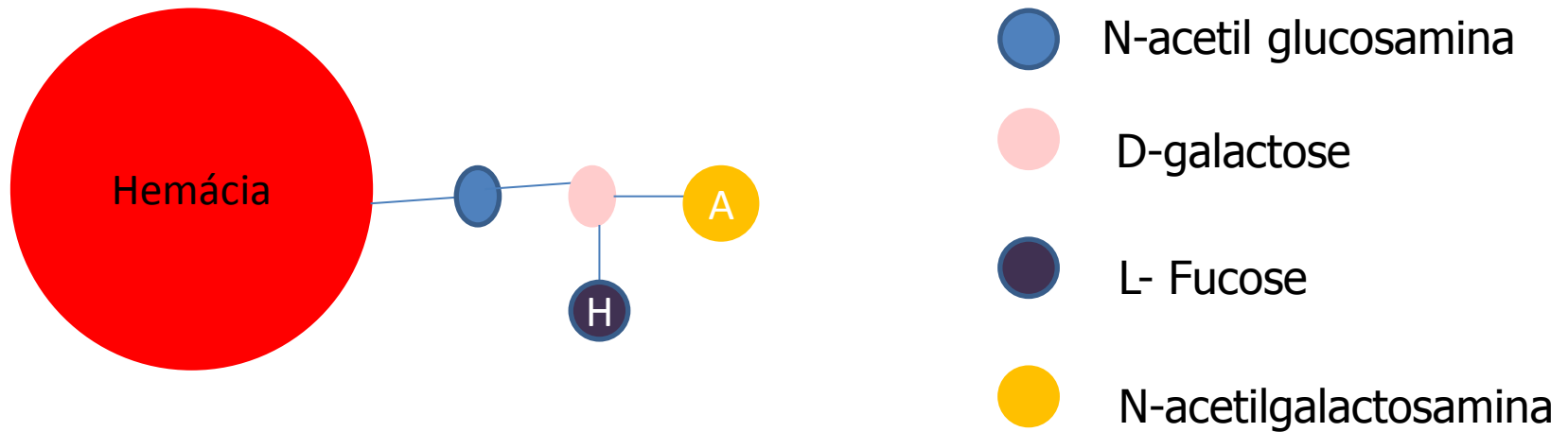


 N-acetil glucosamina

 D- galactose

 L- Fucose

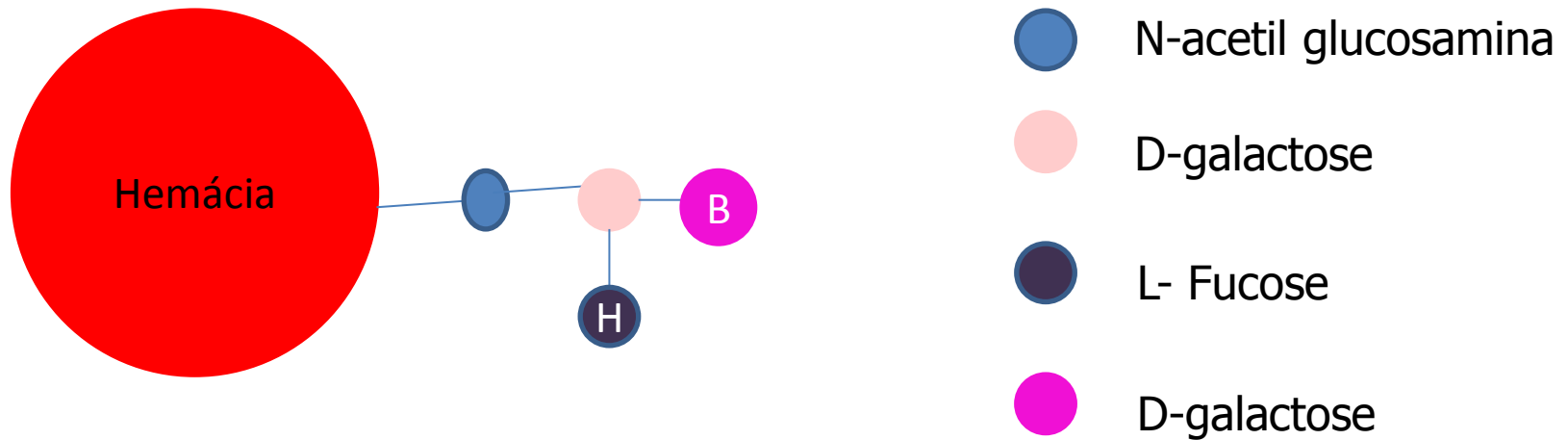
Antígeno A



Gene A

Codifica a enzima N-acetilgalactosaminiltransferase que coloca o açúcar N-acetil galactosamina ao antígeno H expresso na membrana do eritrócito, formando o antígeno A

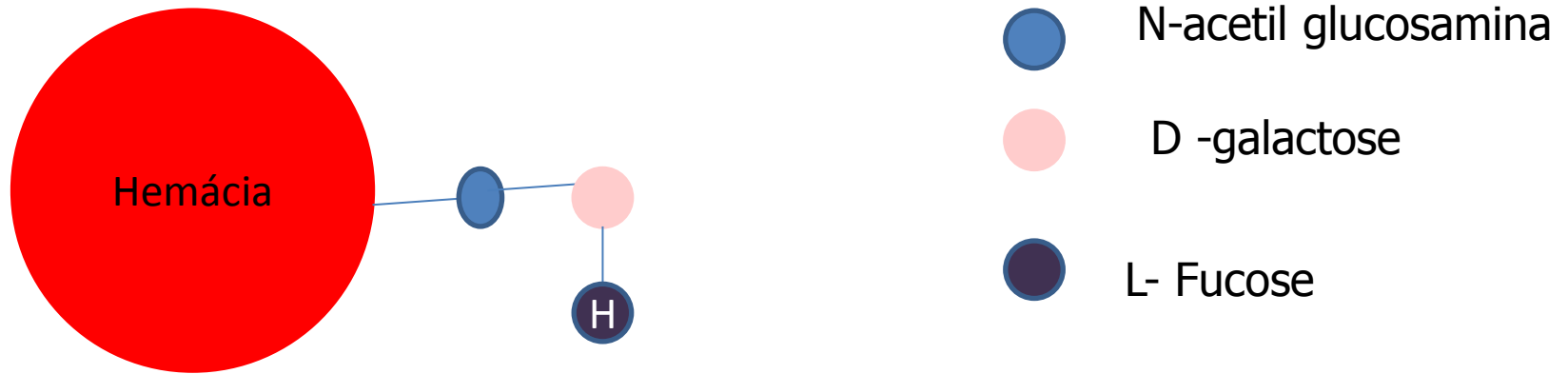
Antígeno B



Gene B

Expressa a enzima galactosiltransferase que coloca o açúcar galactose ao antígeno H, produzindo o antígeno B

Antígeno O

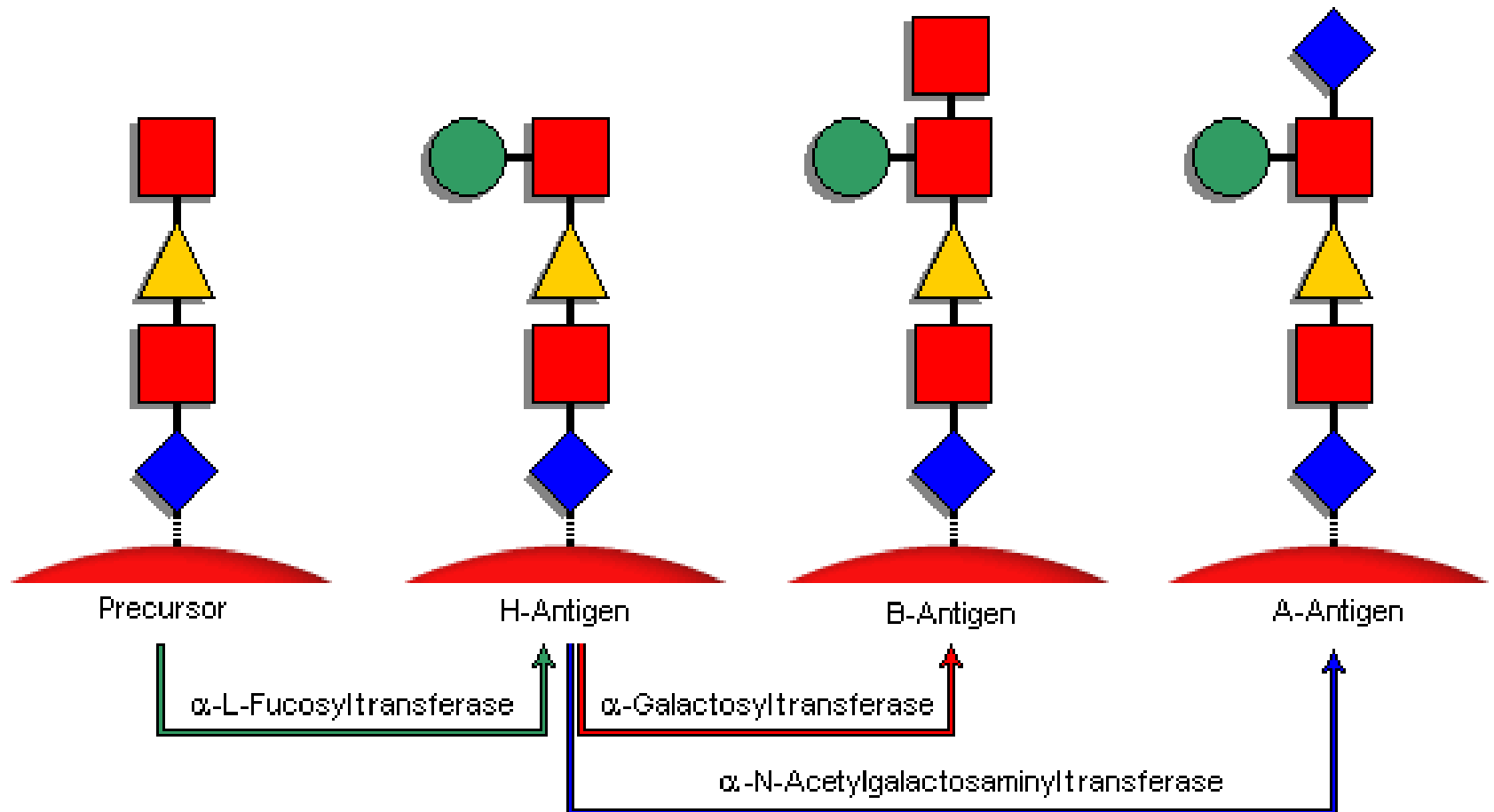


Gene O:

Produz uma enzima afuncional que não coloca nenhum açúcar no antígeno H

- L-Fucose
- D-Galactose
- ◆ N-Acetylgalactosamine
- ▲ N-Acetylglucosamine

Biochemistry of ABO-Antigens



Sistema ABO

- Os polimorfismos do sistema ABO são causados por mutações nas sequências de nucleotídeos no DNA. O gene A1 é considerado o gene selvagem
- Os subgrupos de A (A1, A2, A3, Ax, Aend, Am) e B (B3, Bx, Bm) resultam de alterações genéticas, mutações de estrutura do gene produtor da glicosiltransferase
 - A1: 80% indivíduos
 - A2: 20 %

Antígenos ABH solúveis

- Antígenos do sistema ABH podem ser encontrados nos líquidos orgânicos:
 - saliva, secreção lacrimal, urina, leite, plasma sanguíneo e esperma
- Expressão dos genes do sistema ABO é controlada por genes secretores *Se* (dominante) e *se* (recessivo)
- Genes secretores não são ativos nos eritroblastos

Antígenos ABH solúveis

- Gene Secretor:
 - Flut 2 : responsável pela produção da enzima 2-alfa-fucosiltransferase
 - Enzima adiciona uma fucose à substância precursora produzindo o Ag H solúvel para posterior inserção do Ag A e B nas células secretoras.
 - Para secretores: antígenos eritrocitários glicolipídicos e glicoproteícos

Antígenos ABH solúveis

- Indivíduos não secretores:
 - se/se
 - Expressão normal dos antígenos H e ABO nos eritrocitários
 - Antígenos eritrocitários glicolipídicos

Anticorpos ABO

- Anticorpos se formam naturalmente contra antígenos que não estão presentes nas hemácias.
- Os estímulos são passivos, principalmente das bactérias que começam a colonizar o trato intestinal a partir do nascimento, pois possuem açúcares em suas membranas celulares semelhantes aos açúcares imunodominantes dos antígenos A e B.

Anticorpos ABO

- Os anticorpos anti-A e anti-B dos indivíduos B e A, respectivamente, são em sua maioria de classe IgM e pequena quantidade de IgG.
- Os anticorpos anti-A e anti-B do grupo O são de classe IgG e podem estar presentes em altos títulos.

Sistema ABO

- **Anticorpos naturais:** aloanticorpos que começam a aparecer por volta dos 3-6 meses de vida atingindo título máximo por volta dos 5 a 10 anos, permanecendo dessa forma até a fase adulta

Grupo Sanguíneo	Antígeno	Anticorpo natural
A	A	anti-B
B	B	anti-A
A,B	A,B	-
O	H	anti-A,B
bombay	-	anti-A,B e H

Anticorpos naturais (IgM) ou isohemaglutininas

As isohemaglutininas podem estar diminuídas ou ausentes

- No recém-nascido
- No idoso
- Em indivíduos com hipogamaglobulinemia e agamaglobulinemia
- Em pacientes com leucemias agudas

Grupo A

Antigen A



Anti-B antibody



Grupo B

Antigen B



Anti-A antibody



Grupo AB

Antigens
A and B



Neither
Anti-A nor Anti-B
antibodies

Grupo O

**Neither antigen
A nor B**



**Anti-A and Anti-B
antibodies**



Sistema Rh

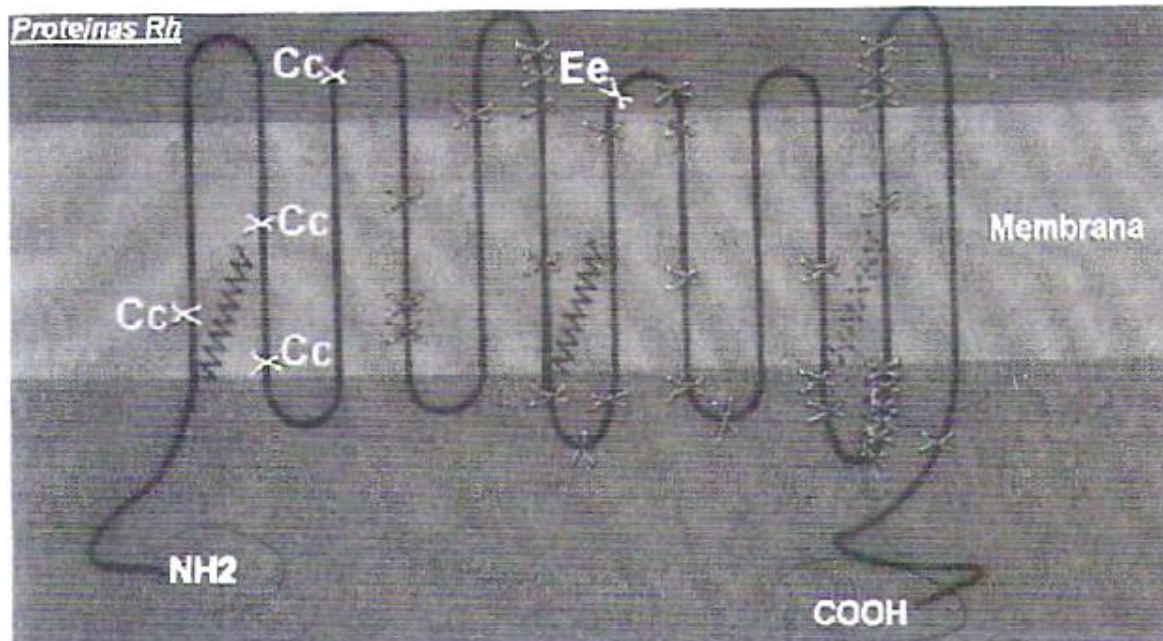
- 1939 Levine e Stelson relataram o caso de feto natimorto macerado, gerado por mulher que manifestara reação hemolítica transfusional ao receber sangue do marido, sendo que ambos eram do grupo O
- Descoberto em 1940 por Landsteiner e Wiener em experimentos com hemácias de macacos Rhesus inoculadas em coelhos
- Ac produzido pelo coelho foi capaz de aglutinar as hemácias dos macacos, mas também as hemácias de 85% dos indivíduos de raça branca

Sistema Rh

- Sistema composto de aproximadamente 52 antígenos
- Cinco deles (D,E,e,C,c) são responsáveis por 99% dos problemas clínicos associados ao sistema Rh.
- O sistema Rh é exclusivamente eritrocitário
- Produzido a partir da décima semana de vida intrauterina.
- O gene RHD codifica a produção da proteína RhD que carrega o antígeno D
- Gene RHCE que possui vários alelos (RHCE, RHcE, RHce, RHCE,) que codifica a produção da proteína RhCE(CE)

Sistema Rh

- Essas proteínas do sistema Rh são partes integrantes da membrana eritrocitária, atravessando-a 12 vezes com 417 aa



Sistema Rh

- O indivíduo Rh positivo (D positivo) possui os dois genes Rh (RHD e RHCE), enquanto os indivíduos Rh negativos, quase em sua totalidade, o RHD está deletado, portanto a notação d, geralmente indica a ausência do gene RHD e não a recessividade do gene.

Sistema Rh

- Associado com o citoesqueleto da membrana pela anquirina e proteína 4.2.
- Este complexo mantém a membrana do eritrócito íntegra.
- A estrutura morfológica dessa proteína indica que pode funcionar como transportador de amônia.

Fenótipo Rh negativo

- Ausência do gene RHD
- Pseudogene RHD
 - Mutação que gera stop códon
 - Presença do gene e ausência da proteína
- Gene híbrido RHD-CE-D^s
 - Antígeno C anormal e falta de codificação da ptn D

Variantes de D em RH(D)+

- **D Fraco**

- Indivíduos portadores de D fraco apresentam menor expressão de antígenos D nas hemácias
 - D normal: 10.000 a 25.000 sítios antigênicos
 - D fraco 66 a 5.000
- A menor expressão da PTN RhD na membrana eritrocitária se deve a alterações quantitativas expressas na membrana.
- Variações na região intramembrana e intracelular

Variantes de D em RH(D)+

- **D Fraco**

- Indivíduos com esse fenótipo não produzem anti D caso recebam transfusão de hemácias D normal.
- **As hemácias D fraco são consideradas como Rh POSITIVO, podendo provocar alo-imunizações transfusional ou feto-materna**

Variantes de D em RH(D)+D parcial

- **D Parcial**

- Caracterizados pela ausência de um ou mais epítopos do antígeno D que foram substituídos por outras sequencias de aa.
- Alteração qualitativa na porção extracelular
- Produção de anticorpos anti-D contra as subunidades ausentes.

Anticorpos anti-D

- Aloimunização por transfusão sanguínea ou gestação
 - Rhogam – ac anti Rh (D)
- Responsáveis pela doença hemolítica do recém-nascido
- Clinicamente significativos
- Classe IgG
- Reagem otimamente a 37°C
- Um vez formados, persistem por vários anos

Sistema Lewis - LE

- Sistema composto por 6 antígenos:
 - Le^a
 - Le^b
 - Le^{ab}
 - Le^{bH}
 - ALe^b
 - BLe^b

Sistema Lewis - LE

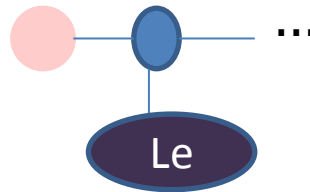
- Nome do gene: FLUT3 (gene Lewis)
- Gene associado: FLUT2 (gene secretor não ativo no eritroblasto)
- Genes herdados independentemente.
- Antígenos presentes nas hemácias e membranas de diversos tecidos – considerados antígenos de histocompatibilidade
- Podem estar solúveis no plasma e na saliva

Sistema Lewis - LE

- São sintetizados pela células epiteliais e mesodérmicas
- São adsorvidos secundariamente na membrana das hemácias.
- Início de produção dos ag Le^a a partir dos 2 meses e expressão máxima dos ag Le^b aos 6 anos.

Antígeno Le

Ag Le^a
FLUT 3



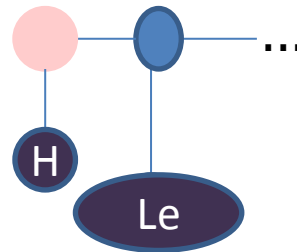
● N-acetil glucosamina

● β Galactose

● L- Fucose

● D- galactose

Ag Le^b =
Le^a + H solúvel.
(LeSe)
FLUT 2 e
FLUT 3

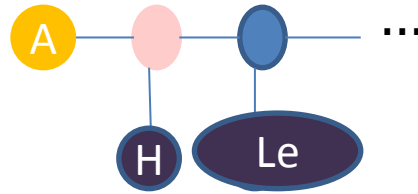


Gene FLUT 3 produz fucosiltransferase capaz de colocar uma fucose no N-acetil glucosamina para produção do Ag Le^a

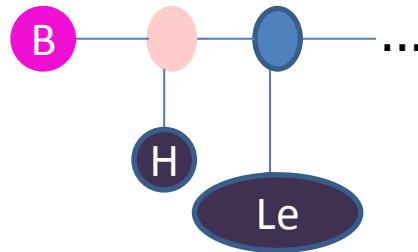
Gene FLUT 2 (**secretor- Se**) produz fucosiltransferase capaz de colocar e uma fucose na Galactose para produção do produzindo ag H solúvel.

Antígeno ABH e Lewis solúveis

Ag A
Solúvel



Ag B
Solúvel



 N-acetil glucosamina

 D- galactose

 L- Fucose

 D- galactose

 N-acetilgalactosamina

 Le Fucose

Sistema Lewis - LE

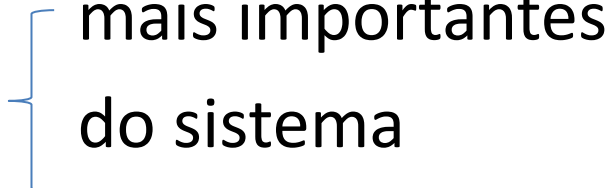
- Anticorpos
 - IgM
 - Não ocasionam a DHRN
 - Hemácias fetais não expressam antígenos Lewis
 - Fenótipo Le(a-b+) não produzem ac Le^a

Sistema Lewis - LE

- CA 19-9

- Sintetizado pelas células dos ductos pancreáticos, vesícula biliar, epitélio gástrico, epitélio do cólon, endométrio e salivar.
- Concentração elevada em pacientes com carcinoma de pâncreas, hepatocelular, colorretal, gástrico e alguns pacientes com carcinoma de mama.
- Por possuir uma estrutura originada do antígeno do grupo sanguíneo Lewis, o CA 19-9 não se expressa nos indivíduos Le(a-b-). Portanto, esses indivíduos, mesmo em vigência desses tumores, apresentam resultados negativos.

Sistema Duffy - FY

- Sistema composto por 6 antígenos:
 - Fy^a
 - Fy^b
 - Fy3
 - Fy4
 - Fy5
 - Fy6
- mais importantes
do sistema
- 

Sistema Duffy - FY

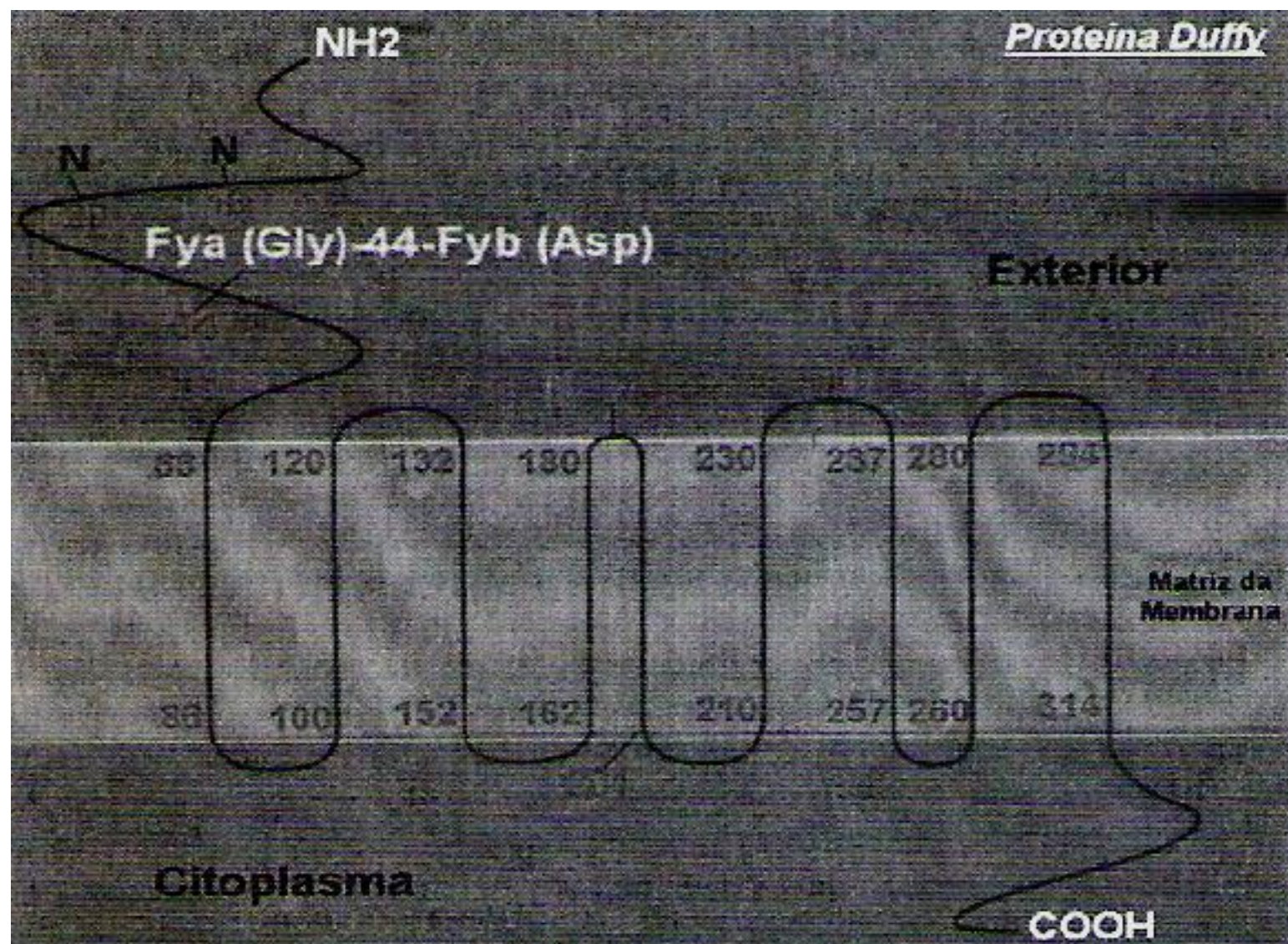
- Fenótipo
 - Fy(a+b-)
 - Fy(a-b+)
 - Fy (a+b+)
 - Fy (a-b-) – mais raro em caucasiano e mais comum na raça negra

Sistema Duffy - FY

- Fenótipo Fy(a-b-):
 - Comum entre a população africana
 - Produto de uma mutação que leva a ausência da expressão protéica nas hemácias.
 - Confere resistência a malária

Sistema Duffy - FY

- Gene codifica a glicoproteína Duffy que atravessa membrana 7 vezes.
- Conhecido como DARC (Duffy Antígeno Receptor para Quimiocinas)
- Possui ação quimiorreceptora para:
 - Quimiocinas
 - IL-8
 - MCP-1 (Proteína Quimiotática de Monócito)
 - MIP-1 (Proteína Inflamatória de Macrófago 1)
 - *Plasmodium vivax* e *P. knowlesi*



Sistema Duffy - FY

- Expressos nas hemácias e tecidos como rins, coração, cérebro, pulmão, pâncreas, músculo, placenta, tireóide etc.
- Não expresso em linfócitos, monócitos e plaquetas

Sistema Duffy - FY

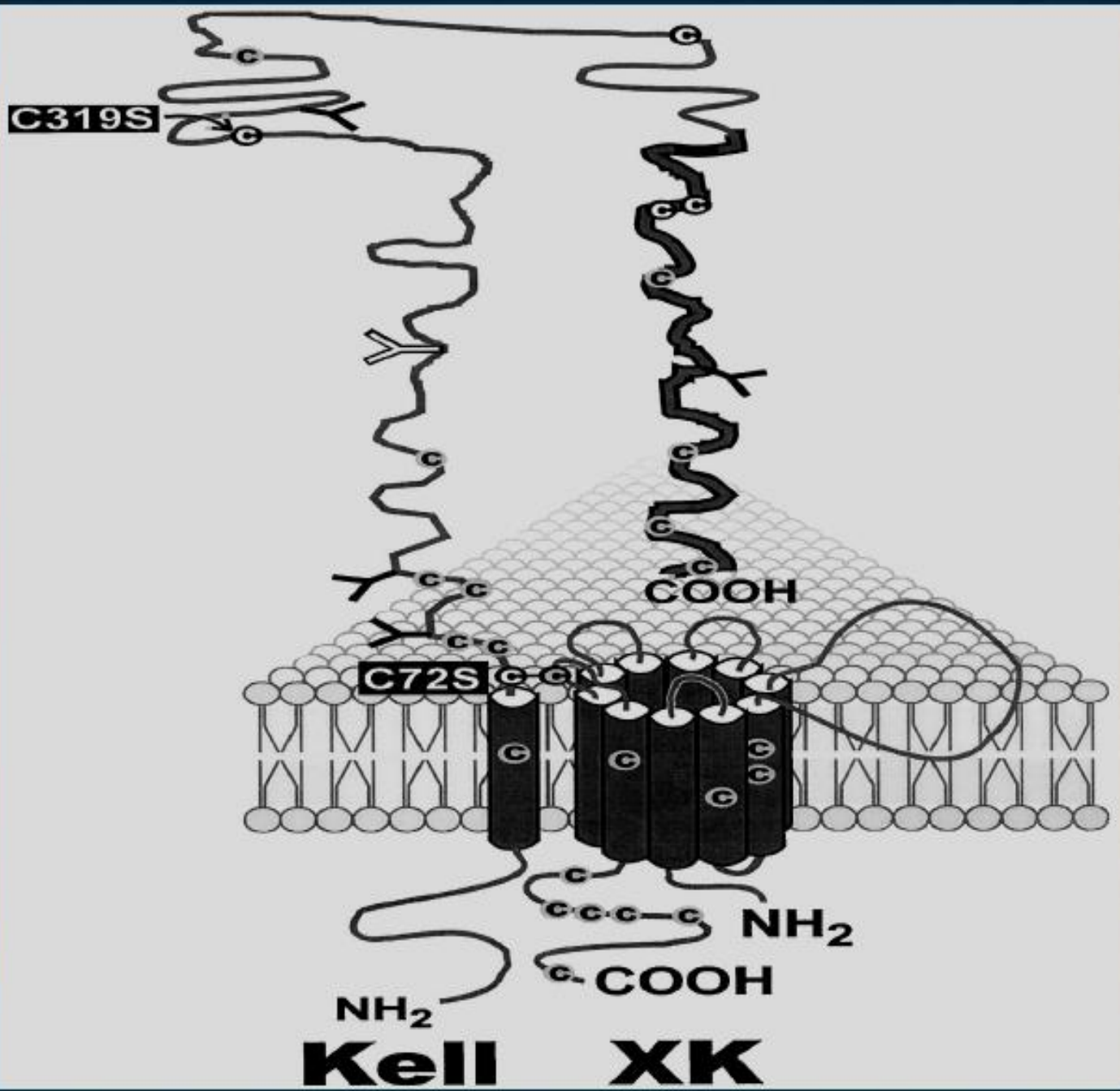
- Anticorpos
 - moderadamente imunogênicos
- Anticorpos anti Fy^a
 - Podem causar DHRN moderada
 - Reações transfusionais
- Anticorpos anti Fy^b
 - Incomum

Sistema Kell

- Composto por aproximadamente 23 antígenos
- Antígenos mais importantes:
 - K(K1)
 - k (K2)
 - Kp^a (K3)
 - Kp^b (K4)
 - Kp^c (K5)
 - Js^a(K6)
 - Js^b (K7)

Sistema Kell

- Os antígenos do sistema Kell são expressos na glicoproteína transmembrana N-glicosilada Kell, produto do gene *KEL* localizado no cromossomo 7.
- É uma **enzima conversora da endotelina, que cliva a endotelina-3 para produzir uma forma ativa que é um potente vasoconstritor**
- Está associado ao sistema XK (cromossomo X)
 - Função pode estar relacionada à transporte transmembrana



Sistema Kell

- A glicoproteína Kell é expressa principalmente na linhagem eritroide , testículos e menor expressão no cérebro, tecidos linfóides e tecido muscular.
- Os anticorpos anti-Kell são geralmente da classe IgG
 - Mais imunogênicos do que ABO e Rh
 - Podem causar reações transfusionais
 - DHRN

Sistema Kell

- Ausência de XK
 - Síndrome de McLeod e fraca expressão dos ag Kell.
 - Acancitose
 - Anemia hemolítica
 - Distrofia muscular, cardiomiopatia, distúrbios psiquiátricos e defeitos neurológicos, como perda de reflexos e transtornos do movimento.

Sistema Kell

- O sistema Kell tem um fenótipo nulo raro, K_o , Kell null com ausência de todos os antígenos Kell.

Sistema Kidd - JK

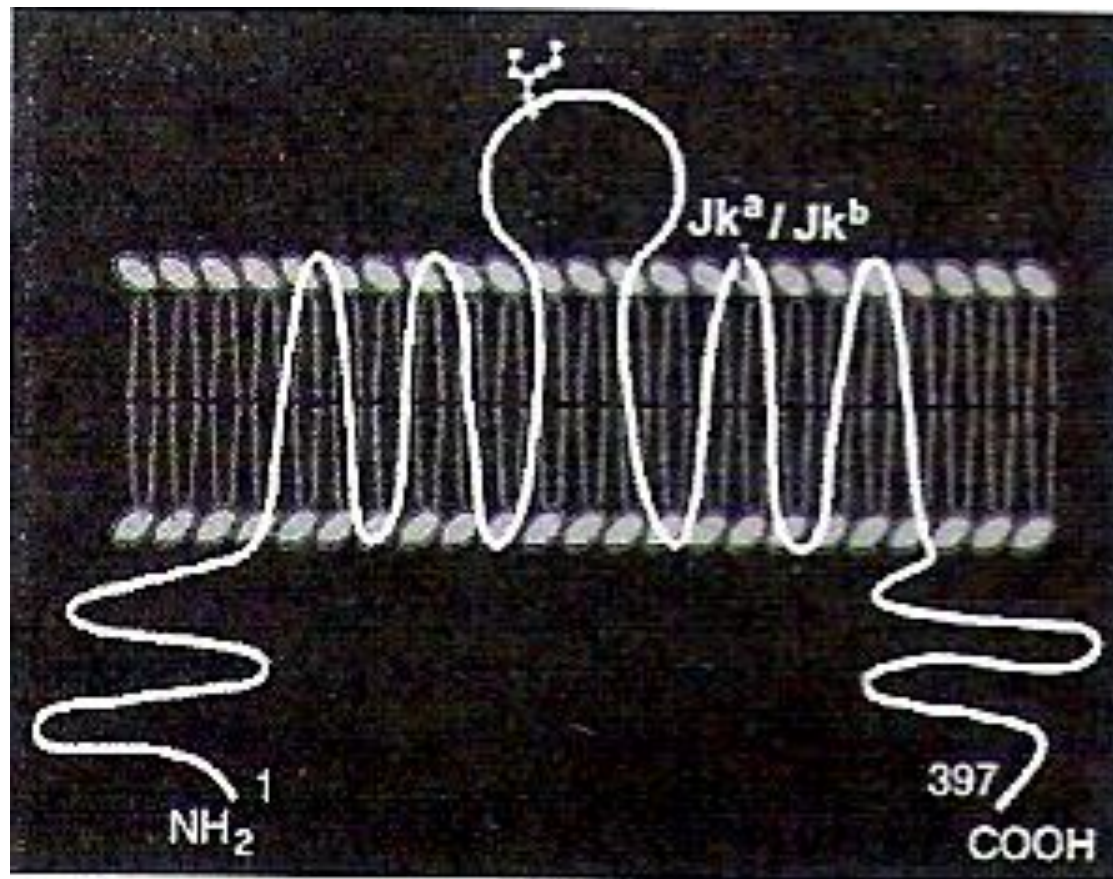
- Sistema composto por três antígenos:
 - Jk^a
 - Jk^b
 - Jk^c

Sistema Kidd - JK

- Fenótipo
 - Jk(a+b+)
 - Jk(a+b-)
 - Jk(a-b+)
 - Jk(a-b-) raro

Sistema Kidd - JK

- Gene JK codifica uma glicoproteína que atravessa a membrana do eritrócito 10 vezes
- Expressas em eritrócito e células endoteliais renais
- Possuem como função o transporte de uréia.
 - A glicoproteína Kidd funciona **transportando uréia** rapidamente, intra e extraeritrocitária, quando os eritrócitos atravessam altas concentrações de uréia na medula renal, prevenindo dessa forma a desidratação.



Sistema Kidd - JK

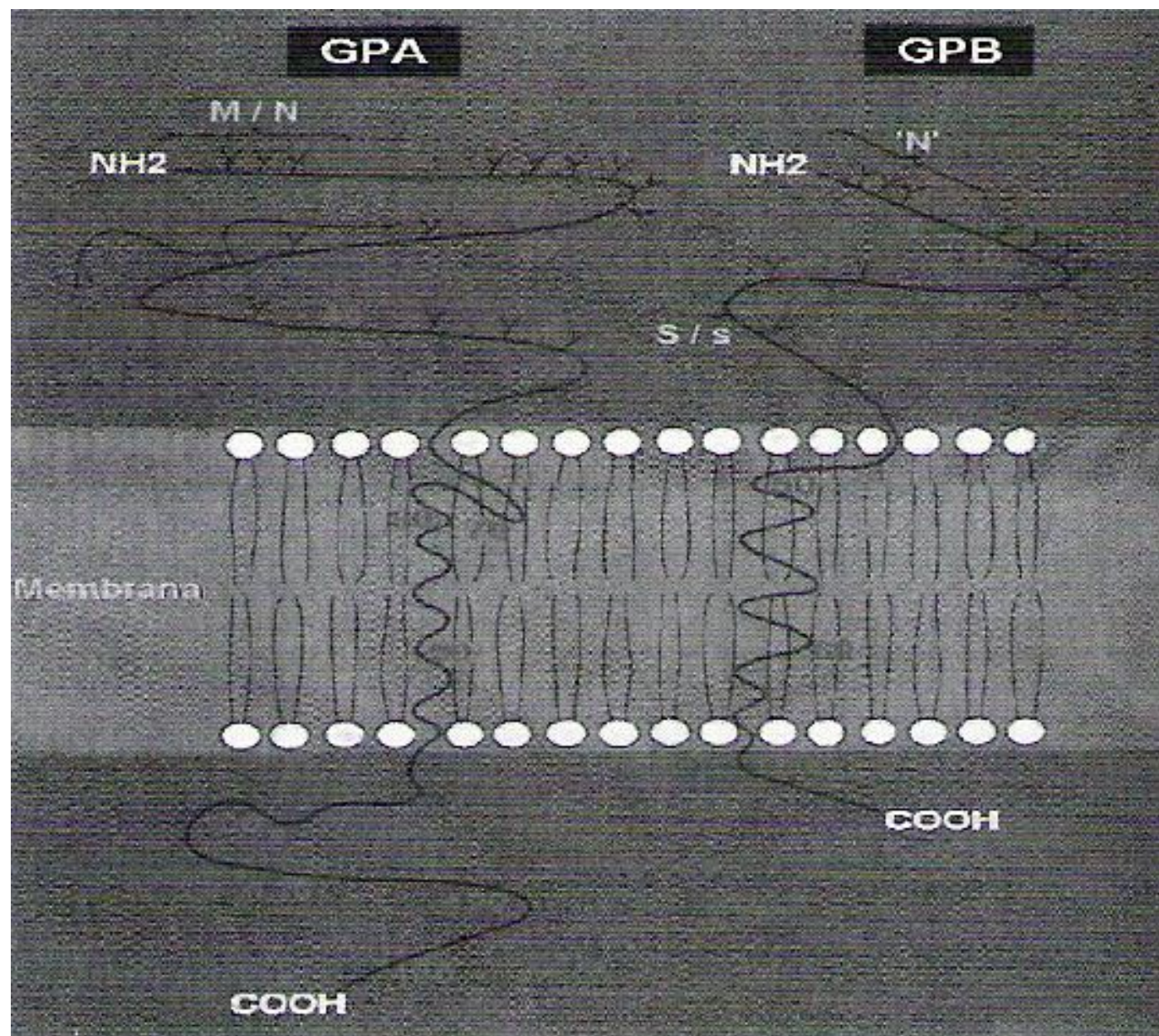
- Anticorpos
 - Imunogenicidade moderada
 - Pós transfusionais
 - DHRN
 - Anti Jk^a mais imunogênico do que Jk^b.

Sistema MNS

- Sistema formado por 43 antígenos
- Antígenos bem desenvolvidos ao nascimento
- Restritos a linhagem eritróide
- Associados a sialoglicoproteínas de membrana (SGP)
 - GPA e GPB transmembranas
- Função biológica:
 - **Manutenção do potencial zeta**
 - Receptoras de complemento, citocinas, bactérias, vírus e *Plasmodium falciparum*

Sistema MNS

- Anticorpos anti- M e anti-N:
 - raramente causam DHPR
- Anticorpos anti-S e anti-s
 - clinicamente significativos
 - Produzem aloimunizações



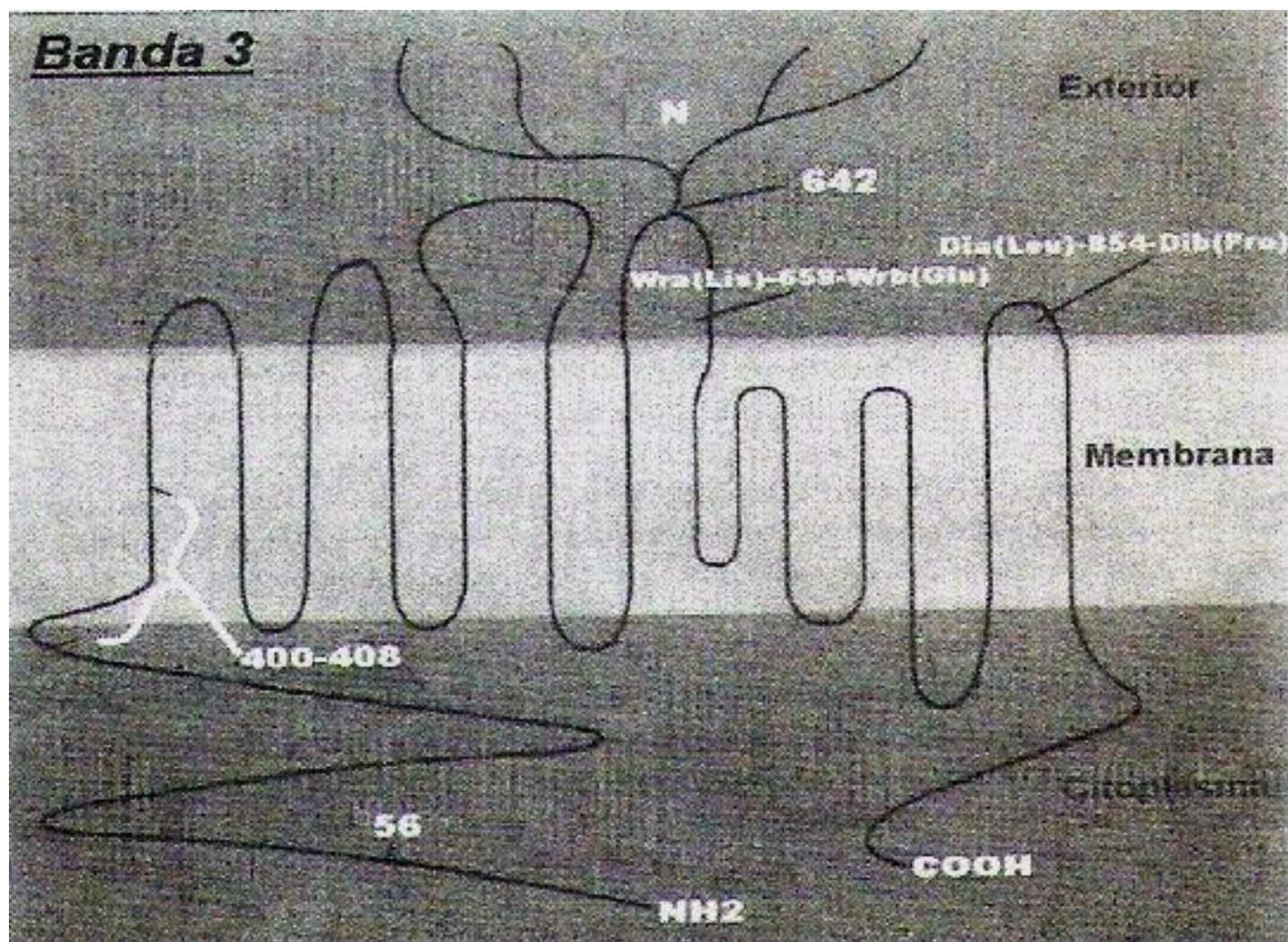
Sistema Diego

- Sistema formado por 21 antígenos
- Mais conhecidos: Di^a / Di^b , Wr^a / Wr^b
- Função biológica:
 - Troca iônica entre HCO_3^- e Cl^-
 - Manutenção da integridade celular
 - Formação de antígenos senescentes para sinalização dos macrófagos do SMF

Sistema Diego

- Anticorpos
 - Origem imune – Ig G
 - Fixam complemento
 - Podem estar envolvidos em reações transfusionais imediatas e tardias

Banda 3



Referencia

- AZEVEDO, Maria Regina A. **Hematologia Básica: fisiopatologia e estudo laboratorial**. 4 ed. São Paulo: Editora Luana. 2008. 420 p
- BONIFÁCIO, Silvia L; NOVARETTI Marcia C. Z.. **Funções biológicas dos antígenos eritrocitários**. Revista Brasileira de hematologia e Hemoterapia, Rio de Janeiro, vol. 31 n.2 Fev, 2009.
- BORDIN. José O.; JÚNIOR, Dante M. L.; COVAS, Dimas T. **Hemoterapia**. São Paulo: Editora Atheneu. 2007. 632p
- GIRELLO, Ana L.; KUHN, Telma .I.B. **Fundamentos da Imunohematologia eritrocitária**. 2.ed.São Paulo: Editora Senac. 2007. 208p.