REVISTA BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA

*Revisão / Review*

# Funções biológicas dos antígenos eritrocitários

## *Biological functions of blood group antigens*

*Silvia L. Bonifácio*[1]
*Marcia C. Z. Novaretti*[2]

*Os antígenos de grupos sanguíneos eritrocitários são estruturas macromoleculares localizadas na superfície extracelular da membrana eritrocitária. Com o desenvolvimento de estudos moleculares, mais de 250 antígenos são conhecidos e estão organizados em 29 sistemas de grupos sanguíneos reconhecidos pela Sociedade Internacional de Transfusão Sanguínea (ISBT). Estudos têm revelado que os antígenos de grupo sanguíneo estão expressos na membrana eritrocitária com ampla diversidade estrutural, incluindo epítopos de carboidratos em glicoproteínas e/ou glicolipídios e em proteínas inseridas na membrana via um domínio, via domínios de multipassagem ou ligados a glicosilfosfatidinositol. Além das diversidades estruturais, muitas funções importantes têm sido associadas aos antígenos eritrocitários recentemente identificadas, podendo ser esquematicamente divididas em: estruturais, transportadores, receptores e moléculas de adesão, enzimas, proteínas controladoras do complemento e outras. Esta revisão tem como foco as funções potenciais das moléculas que expressam os antígenos eritrocitários. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009;**31**(2):xxx-xxx.*

***Palavras-chave:*** *Antígenos; grupo sanguíneo; funções biológicas; membrana; sistema de grupo sanguíneo.*

## Introdução

Os antígenos de grupos sanguíneos eritrocitários são estruturas macromoleculares localizados na superfície extracelular da membrana dos eritrócitos podendo ser de natureza carboidrato, proteína ou glicoproteína.[1] Nos últimos anos, com o avanço dos estudos moleculares, dos 29 sistemas de grupos sanguíneos reconhecidos pela Sociedade Internacional de Transfusão Sanguínea,[2] os genes codificadores de 28 sistemas foram clonados e sequenciados.[3,4] Até o momento, 989 alelos de 39 genes de grupos sanguíneos foram identificados,[5] o que tem desvendado aspectos sobre a funcionalidade e importância da expressão das proteínas que carregam antígenos na membrana eritrocitária.

Esta revisão tem como foco mostrar as funções biológicas potenciais e os aspectos funcionais dos antígenos eritrocitários, que, didaticamente, podem ser classificados em: proteínas estruturais, transporte, receptores/moléculas de adesão, enzimática, complemento, proteínas regulatórias e outras, sendo que um antígeno eritrocitário pode apresentar mais que uma função. (Tabela 1 e Figura 1)

## Função Estrutural

O representante desse grupo é o sistema de grupo sanguíneo Gerbich cujos antígenos estão expressos nas glicoproteínas de membrana tipo I, glicoforinas C e D (GPC e GPD). Ambas são altamente glicosiladas contribuindo para

[1]*Bióloga. Chefe do Departamento do Controle de Qualidade em Imuno-hematologia da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo.*
[2]*Médica. Professora Colaboradora da Disciplina de Hematologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe da Divisão de Imuno-hematologia da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo.*

*Fundação Pro-Sangue/Hemocentro de São Paulo – São Paulo-SP*

***Correspondência:*** *Silvia Leão Bonifácio*
*Departamento de Controle de Qualidade em Imuno-hematologia*
*Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo.*
*Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 155 – 1º andar, Sala 114*
*05403-000 – São Paulo-SP – Brasil*
*Tel/Fax: (55 11) 3088-2638*
*E-mail: bonifaciosilvia@ig.com.br*
*Doi: 10.1590/S1516-84842009005000015*

Tabela 1. Sistemas de grupos sangüíneos, genes, possíveis funções e tipos de proteínas

| Possíveis Funções | Sistema | Gene(s) | Tipo de Proteína |
|---|---|---|---|
| Estutura | Gerbich | *GYPC* | Tipo I |
| Estrutura e Transporte | Diego | *SLC4A1* | Multipassagem |
| | Rh | *RHD, RHCE* | Multipassagem |
| | KX | *XK* | Multipassagem |
| Transporte | Kidd | *SLC14A1* | Multipassagem |
| | Colton | *AQP1* | Multipassagem |
| | Gil | *AQP3* | Multipassagem |
| Receptores/ Adesão | Duffy | *DARC* | Multipassagem |
| | MNS | *GYPA, GYPB* | Tipo I |
| | Indian | *CD44* | Tipo I |
| | Xg | *XG, MIC2* | Tipo I |
| | Scianna | *ERMAP* | Super Família Ig Tipo I |
| | Lutheran | *LU* | Super Família Ig Tipo I |
| | LW | *ICAM4* | Super Família Ig Tipo I |
| | Ok | *BSG* | Super Família Ig Tipo I |
| | JMH | *SEMA7A* | Ligada à GPI |
| Enzima | Kell | *KEL* | Tipo II |
| | Yt | *ACHE* | Ligada à GPI |
| | Dombrock | *DO* | Ligada à GPI |
| Complemento | Knops | *CR1* | Tipo I |
| | Cromer | *DAF* | Ligada à GPI |
| | Ch/Rg | *C4A, C4B* | Adsorvido do Plasma |
| Outras | ABO | *ABO* | Carbosiltransferase Tipo II |
| | Hh | *FUT1* | Fucosiltransferase Tipo II |
| | I | *GCNT2* | N-acetilglucosaminiltransferase Tipo II |
| | Lewis | *FUT3* | Fucosiltransferase Tipo II adsorvido no eritrócito |
| | Globoside | *B3GALNT1* | N-acetilgalactosaminiltransferase Tipo II |
| Desconhecida | Raph | *CD151* | Multipassagem |

a carga negativa do glicocálix.[6] O domínio citoplasmático de GPC/D interage com a proteína 4.1R e com a fosfoproteína 55 constituindo o maior sítio de ligação da base espectrina-actina no complexo de junções da membrana do esqueleto desempenhando função importante na estrutura eritrocitária, na manutenção da forma celular e na estabilidade mecânica da membrana.[7] A ausência de ambas as proteínas leva ao raro fenótipo Leach (Ge-2,-3,-4), caracterizado pela estabilidade mecânica reduzida, distorção na forma discóide dos eritrócitos e níveis variados de eliptocitose.[8]

Além dos eritrócitos, as GPC e GPD estão expressas em fígado fetal, endotélio renal, cerebelo e íleo, porém em menores quantidades e com diferentes níveis de glicosilação; sugere-se que nesses tecidos desempenham funções análogas ao já descrito para linhagem eritróide.

A glicoforina C também tem função de receptor (ver em receptor D).

## Função estrutural e transporte

*Sistema de Grupo Sanguíneo Diego*

Os antígenos do sistema de grupo sanguíneo Diego estão localizados na banda 3, a principal e a mais abundante proteína integral na membrana dos eritrócitos com $10^6$ cópias por célula.[1]

A proteína banda 3 é codificada pelo gene *SLC4A1* (*Solute Carrier Family 4/ Anion Exchanger 1*), localizado no cromossomo 17q21-q22, pertence à família dos genes transportadores de ânions e é composta por 911 aminoácidos.[9]

Os resíduos 1-403 da proteína banda 3 formam o domínio citoplasmático N-terminal, que funciona como um ponto de ancoragem para o citoesqueleto da membrana através de interações com as proteínas de membrana periféricas anquirina, 4.1R e 4.2, sendo esta a principal função deste domínio.[10] Serve também como sítio de ligação para enzimas glicolíticas como gliceraldeído-3-fosfato dehidrogenase, fosfofrutoquinase e aldose, bem como para hemoglobina, catalase e hemicrones.[11]

Os resíduos 509-911 da banda 3 são responsáveis pelo domínio citoplasmático C-terminal, que atravessa a membrana de 12 a 14 vezes, gerando seis a sete alças extracelulares, formando um canal que troca íons $HCO^-_3$ e $Cl^-$, facilitando a função dos eritrócitos na retirada $CO_2$ dos tecidos e, subsequentemente, liberarem $CO_2$ nos pulmões através da anidrase carbônica II.[12] A quarta alça extracelular da banda 3 tem uma cadeia N-glican que carrega mais da metade dos antígenos A, B, H e I dos eritrócitos.

A função de troca iônica também é importante na manutenção do pH renal, onde a banda 3 está localizada na membrana basolateral das células intercaladas nos túbulos distais e nas alças de Henle, sendo que anormalidades na banda 3 causam acidose renal distal.[13]

O N-terminal da banda 3 tem uma importante associação com o citoesqueleto da membrana, conferindo a função de integridade estrutural da membrana dos eritrócitos, que, quando alterada, modifica a forma dos eritrócitos, como demonstrado em pessoas com esferocitose hereditária e em ovalocitose do sudeste da Ásia.[14]

A banda 3 tem ainda interações com a proteína de membrana glicoforina A (GPA) e sugere-se que a presença ou a

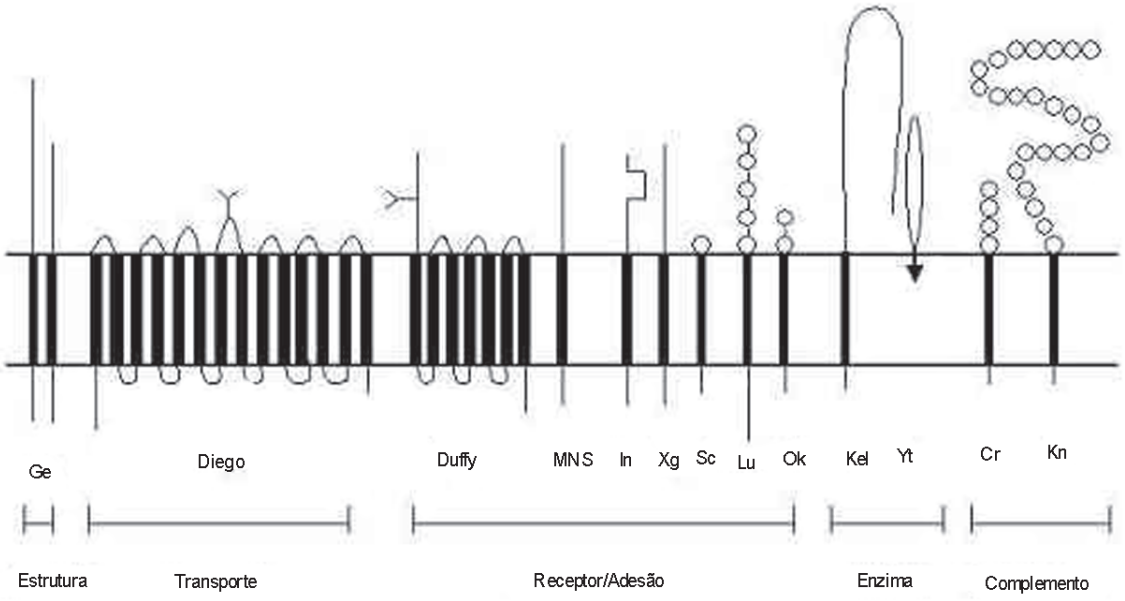


Figura 1. Representação esquemática de antígenos de grupos sanguíneos conforme suas funções biológicas

ausência de GPA pode afetar a eficácia do transporte de ânions.[15,16]

Além dessas funções, a banda 3 pode estar envolvida em ação senescente dos eritrócitos. Os hemicrones, uma das formas desnaturadas da hemoglobina, ligam-se à banda 3 formando agregados, que, por sua vez, geram epítopos multivalentes sobre a superfície eritrocitária, no qual, no retorno sanguíneo, podem ser reconhecidos por autoanticorpos IgG promovendo a remoção das células antigas da circulação.

*Sistema de Grupo Sanguíneo Rh*

Os antígenos do sistema Rh estão expressos em duas proteínas, produtos de dois genes altamente homólogos *RHD* e *RHCE,* localizados no cromossomo 1. A proteína RhD expressa o antígeno D e a proteína RhCE expressa os antígenos CE em várias combinações (ce, Ce, cE ou CE). A expressão dos antígenos Rh na superfície dos eritrócitos depende da presença da glicoproteína Rh-associada (RhAG), produto do gene *RHAG* localizado no cromossomo 6. Os genes *RHD* e *RHCE* possuem aproximadamente 30% de sequências idênticas à RHAG.[17]

As proteínas RhD, RhCE e RhAG são proteínas de membrana integrais, atravessam a membrana eritrocitária 12 vezes e estão associadas em um complexo Rh. As proteínas RhD e RhCE não são glicosiladas e os epítopos específicos que definem os antígenos do sistema Rh estão localizados nas alças extracelulares das proteínas. A proteína RhAG possui uma estrutura similar às proteínas Rh, porém possui o N-glican asparagina-37, que carrega os antígenos do sistema ABH e Ii. Análises estruturais recentes têm sugerido que o complexo de proteínas Rh forma uma estrutura trimérica.[18,19]

Dois outros genes da família de genes *RH*, *RHBG* e *RHCG*, ambos com aproximadamente 50% de sequência idêntica ao gene *RHAG*, produzem duas glicoproteínas não-eritróides, RhBG e RhCG, presentes nos rins, fígado, pele e cérebro.[20] As proteínas Rh apresentam homologia e similaridade com a família de proteínas transportadoras de amônia em bactérias, leveduras e plantas, fazendo com que o mecanismo de transporte de amônia seja extensivamente estudado.[21] Parece que as proteínas Rh funcionam também como um complexo integrado de troca $O_2/CO_2$ devido à associação entre a banda 3 e o complexo Rh na membrana eritrocitária.[10,22,23]

O complexo Rh mantém ainda interações através de ligações não-covalentes com outras proteínas, incluindo CD47, glicoforina B, LW(ICAM-4) e possivelmente a glicoproteína Duffy.[24]

O domínio C-terminal das proteínas Rh e RhAG interage com a anquirina, sendo uma importante associação do complexo Rh com a Banda 3.[25] Devido a essas interações, indivíduos com o fenótipo Rh nulo podem ter uma síndrome caracterizada por anemia hemolítica crônica, de intensidade variável, aumento na fragilidade osmótica e anormalidades na morfologia dos eritrócitos (estômato-esferocitose).[22,26,27]

*Sistema de Grupo Sanguíneo Kx*

Kx é o único antígeno do sistema de grupo sanguíneo Kx, está expresso na proteína Xk e é codificada pelo gene *XK*, localizado no locus Xp21.1. A proteína Xk tem os domínios terminais ($NH_2$ e COOH) intracelulares, atravessa a membrana dez vezes, entretanto a identidade das moléculas que ela transporta é desconhecida.[28]

Nos eritrócitos, a proteína XK está covalentemente ligada à glicoproteína Kell por uma ponte dissulfeto, formando um complexo que afeta suas expressões reciprocamente. O fenótipo $K_{null}$ (ausência da glicoproteína Kell nos eritrócitos) não está associado a alterações morfológicas ou alguma patologia.[29,30]

A ausência da proteína XK é chamada de fenótipo McLeod, caracterizado pela associação de acantocitose, distrofia muscular (forma tardia) e cardiopatia. Podem ainda acompanhar o quadro alterações neurológicas que têm como manifestação inicial arreflexia e movimentos coreiformes. Pode ocorrer discrepância entre a ocorrência de mutações na proteína XK e achados clínicos iniciais.[31] A proteína XK está expressa também em células hepáticas fetais, em músculo esquelético de adultos e minimamente no cérebro, pâncreas e coração.

## Função de Transporte

*Sistema de Grupo Sanguíneo Kidd*

O gene *JK* ou *SLC14A1* (conhecido como *HUT11*) está localizado no locus 18q12.3 e é um gene da família de transportadores de uréia. O gene *JK* codifica a glicoproteína Kidd, que atravessa a membrana dez vezes, carrega um N-glican na terceira alça extracelular e expressa os antígenos do sistema de grupo sanguíneo Kidd.[32]

A possibilidade de que a proteína carreadora dos antígenos de grupo sanguíneo Kidd transporte uréia tem base em observações de que eritrócitos Jk(a-b-) são relativamente resistentes à lise por uréia 2M. 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.[33]

*Sistema de Grupo Sanguíneo Colton*

O gene *AQP-1,* localizado no locus 7p14, codifica a proteína AQP1, uma proteína de canal de água da família das aquaporinas. A proteína AQP1 atravessa a membrana eritrocitária seis vezes, possui os domínios terminais ($NH_2$ e COOH) intracelulares e expressa o polimorfismo do grupo sanguíneo Colton.[34]

A função de AQP1 é facilitar a reidratação dos eritrócitos depois da sua redução no meio hipertônico da medula renal. A deficiência completa da proteína AQP1 pode se tornar relevante em condições de estresse. Eritrócitos com o raro fenótipo Co(a-b-) apresentam cerca de 80% de redução na permeabilidade osmótica, aparentemente sem anormalidades, porém, quando desprovidos de água, apresentam diminuição da capacidade de concentração urinária.

A proteína AQP1 também é expressa nos rins, pulmões, endotélio vascular, olhos e cérebro.[35]

*Sistema de Grupo Sanguíneo GIL*

O gene *AQP3* está localizado no locus 9p13.3 e produz a proteína AQP3, que realiza o transporte seletivo de uréia e glicerol em adição a água. A proteína AQP3 atravessa a membrana seis vezes, tem três alças extracelulares; a terceira alça apresenta glicosilação e tem os domínios terminais intracelulares.[35]

A expressão do antígeno de grupo sanguíneo GIL na proteína AQP3 foi evidenciada em dois indivíduos onde o plasma apresentava anticorpos contra antígeno de alta frequência e os eritrócitos de ambos não reagiam com anti-AQP3.[36] A proteína AQP3 está expressa em outros tecidos e células como rins, fígado, pâncreas, pulmão, baço, próstata e leucócitos.[35]

## Função de Receptor / Adesão

*Sistema de Grupo Sanguíneo Duffy*

O gene *FY* está localizado no locus 1q22-q23, é responsável pela glicoproteína Duffy, também chamada DARC (Duffy Antigen Receptor for Chemokines), expressa em células eritróides e não eritróides. A glicoproteína Duffy possui sete domínios transmembranares, porém não apresenta a função de transporte, pois a região N-terminal está orientada para a superfície exofacial.[37]

Os antígenos Duffy têm função de receptor de merozoítas de *Plasmodium vivax* em humanos e de *P. knowlesi* em macacos.[38]

A glicoproteína Duffy é uma receptora de citoquinas nos eritrócitos, liga uma variedade de quimiocinas pró-inflamatórias agudas e crônicas, incluindo interleucina 8, MGSA, MIP-1 e Rantes.[39]

Os receptores DARC estão potencialmente envolvidos na angiogênese do câncer[40,41,42] em pré-eclâmpsia e em hipertensão maligna.

*Sistema de Grupo Sanguíneo Gerbich*

A glicoforina C é receptora para PfEBP-2, uma proteína do parasita *Plasmodium falciparum,* que se liga a eritrócitos humanos. O domínio de ligação da proteína PfEBP-2 sobre GPC é restrito aos aminoácidos 14 a 22, contidos no exon 2.[43]

*Sistema de grupo sanguíneo MNS*

As glicoforinas GPA e GPB são proteínas do tipo I, codificadas por genes homólogos, *GYPA* e *GYPB*, localizados no cromossomo 4. O alto nível de homologia entre *GYPA* e *GYPB* e o envolvimento de um terceiro gene, *GYPE*, aumentam as chances de recombinações gênicas, gerando glicoforinas híbridas. Ambas as proteínas contêm resíduos de carboidratos com elevado conteúdo de ácido siálico, carregando alta carga negativa, prevenindo dessa forma a aglutinação espontânea dos eritrócitos e, portanto, são as que mais contribuem para o glicocálix.[1,44]

A GPA expressa os antígenos M e N, tem um número elevado de cópias (~$10^6$ cópias por eritrócito) e é tão abundante quanto a banda 3 na superfície eritrocitária. O alto

conteúdo de ácido siálico na GPA serve como ligante para vírus, bactérias e parasitas e é um fator crítico no processo de invasão pelo *Plasmodium falciparum*. Células que não expressam GPA (En(a-) e $M^kM^k$) são mais resistentes à invasão pelo *Plasmodium falciparum* do que células normais.[45] GPA interage com a Banda 3 resultando na expressão do antígeno $Wr^b$.[16]

A GPB expressa os antígenos S e s e tem menor densidade antigênica (2-3 x $10^5$ cópias por eritrócito) do que GPA. A GPB está ausente em células $M^kM^k$ e naquelas com o fenótipo S-s-U-.

*Sistema de Grupo Sanguíneo Indian*

Os antígenos do sistema Indian estão expressos na glicoproteína CD44, que é codificada pelo gene *CD44* localizado no cromossomo 11. CD44 está amplamente expresso nos eritrócitos, linfócitos T e B, granulócitos, monócitos e em outros tecidos.[46] As funções de CD44 são diversas, estão envolvidas na adesão de leucócitos às células endoteliais, na resposta a estímulos imunológicos e participam da ativação das células T e B. A maioria dessas interações envolve ligações de CD44 para hialuronano, um glicoaminoglicano de alto peso molecular, que é o maior componente da matriz extracelular e também está presente nas superfícies celulares. CD44 também pode ligar algumas formas de colágeno, fibronectina e laminina.[47]

Isoformas de CD44 estão associadas com metástase de células cancerosas, e formas solúveis de CD44 foram encontradas no soro de pacientes com câncer e em alguns linfomas não-Hodgkin.[48]

*Sistema de Grupo Sanguíneo Xg*

O antígeno de grupo sanguíneo $Xg^a$ está expresso na glicoproteína Xg, produto do gene *XG*, localizado no cromossomo Xp22.32. Outro gene, *MIC2*, está intimamente ligado ao gene *XG* e produz a glicoproteína CD99, que possui 48% de sequência homóloga à glicoproteína Xg. A glicoproteína CD99 tem propriedade de adesão e papel importante na diferenciação de células hematopoéticas, porém a função da glicoproteína Xg nos eritrócitos é desconhecida.[46,48]

*Sistema de grupo Sanguíneo Scianna*

Os antígenos do sistema de grupo sanguíneo Scianna estão expressos na proteína associada à membrana eritrocitária (ERMAP). É provavelmente uma molécula receptora e transdutora de sinais específica para células eritróides.[49]

*Sistema de Grupo Sanguíneo Lutheran*

Os antígenos do sistema de grupo sanguíneo Lutheran estão expressos em duas proteínas (Lu e B-CAM), produtos do gene *Lu* localizado no cromossomo 19 e que diferem entre si somente no tamanho do domínio citoplasmático. Ambas as proteínas possuem o domínio N-terminal extracelular, contendo cinco domínios da superfamília das imunoglobulinas ligados por pontes dissulfeto.[1]

As glicoproteínas Lu/B-CAM estão amplamente expressas em outros tecidos, e nos eritrócitos são receptoras para laminina, uma proteína presente em todas as membranas celulares.[50]

Os eritrócitos de pacientes com doença falciforme expressam aproximadamente mais da metade das glicoproteínas Lu/B-CAM do que eritrócitos normais e estão associadas com a oclusão vascular nesses pacientes devido à aderência dos eritrócitos com as células do endotélio vascular. Estudos têm demonstrado que as glicoproteínas Lu/B-CAM estão expressas em maior quantidade em diferentes tumores malignos e podem estar envolvidas, junto com outras proteínas receptoras de adesão, em metástase tumoral.[50,51]

*Sistema de Grupo Sanguíneo LW*

A glicoproteína LW (ICAM-4 e CD242) é produto do gene *ICAM4,* localizado no cromossomo 19, e expressa o antígeno de grupo sanguíneo LW. Essa glicoproteína possui o domínio N-terminal extracelular, com dois domínios da superfamília das imunoglobulinas, que tem sequência homóloga à proteína da família de moléculas de adesão intercelular (ICAMs). É provável que a glicoproteína LW tenha participação na adesão dos eritrócitos durante a hematopoiese e em doenças vasculares.[52,53]

*Sistema de Grupo Sanguíneo Ok*

A glicoproteína Ok (sinônimo CD147) expressa o antígeno $Ok^a$, possui o domínio N terminal extracelular contendo dois domínios de imunoglobulinas. A função da glicoproteína Ok nos eritrócitos é desconhecida, entretanto sequências homólogas conservadas dentro do domínio citoplasmático e transmembranar sugerem que a glicoproteína Ok seja um componente do complexo transdutor de sinais intercelular/intracelular.[53]

*Sistema de Grupo Sanguíneo JMH*

O antígeno JMH está expresso na glicoproteína semaforina 7A, produto do gene *SEMA7A* localizado no cromossomo 15q23-24. A glicoproteína Sema7A está expressa nos eritrócitos, células linfóides e mielóides e vários tecidos do sistema nervoso. Está envolvida no crescimento do axônico e na ativação de macrófagos e monócitos, porém, nos eritrócitos, sua função é desconhecida.[54]

## Função Enzimática

*Sistema de Grupo Sanguíneo Kell*

Os antígenos do sistema de grupo sanguíneo Kell estão expressos na glicoproteína Kell, produto do gene *KEL* localizado no cromossomo 7. Essa glicoproteína possui sequência homóloga com a família de endopeptidases neutras (Neprisilina zinco-metaloproteinase), uma enzima

conversora de endotelina 3, podendo clivar também os precursores de endotelinas 1 e 2, porém com menos eficiência. Endotelinas são potentes vasoconstritores e é possível que a glicoproteína Kell esteja envolvida com a regulação do tono vascular.[48]

A glicoproteína Kell é expressa principalmente na linhagem eritróide e testículos e menor expressão no cérebro, tecidos linfóides e coração.

*Sistema de Grupo Sanguíneo Yt (Cartwright)*

Acetilcolinesterase (AChE) é a proteína que expressa os antígenos do sistema de grupo sanguíneo Yt e é produto do gene *ACHE* localizado no cromossomo 7q22. A função nos eritrócitos não é conhecida, porém a função de regulação de acetilcolina nas junções neuromusculares tem sido bem explorada, mas o polimorfismo $Yt^a/Yt^b$ não afeta atividade enzimática de AChE.[46,55]

*Sistema de Grupo Sanguíneo Dombrock*

A glicoproteína Dombrock expressa os antígenos do sistema Dombrock. O gene *DO* é idêntico ao gene *ART4,* codificador da enzima mono-ADP-ribosiltransferase, porém nenhuma atividade enzimática nos eritrócitos foi demonstrada.[56]

## Elementos do Complemento

*Sistema de Grupo Sanguíneo Chido/Rodgers*

C4A e C4B são produtos de dois genes altamente homólogos localizados no complexo de histocompatibilidade maior no cromossomo 6 e carregam os antígenos Rodgers e Chido, respectivamente. Eles não estão localizados sobre estruturas intrínsecas dos eritrócitos, são absorvidos do plasma nos eritrócitos. Funcionalmente, C4B liga mais eficientemente nos eritrócitos, causando hemólise.[48]

*Sistema de Grupo Sanguíneo Cromer*

Os antígenos do sistema de grupo sanguíneo Cromer estão localizados na glicoproteína DAF (Decay Accelerating Factor), ligada à membrana eritrocitária através de uma GPI, produto do gene *DAF* localizado no cromossomo 1. A DAF auxilia a proteger os eritrócitos de lise por complemento autólogo pela inibição da ação de C3-convertase, estando presente em todas as células que estão em contato com o plasma (incluindo células sanguíneas e do endotélio vascular), no epitélio gastrointestinal e trato urinário e o sistema nervoso.[57]

*Sistema de Grupo Sanguíneo Knops*

Os antígenos deste sistema são carreados no receptor do complemento 1, que é uma glicoproteína de membrana do tipo I, produto do gene *CR1* e membro de uma grande família de proteínas conhecidas como controladoras do complemento.

O receptor do complemento 1 protege eritrócitos de auto-hemólise por inibição das vias clássicas e alternativas do complemento por clivagem direta de C4b e C3, remove complexos imunes da circulação e envolvidos na formação de roseta entre eritrócitos infectados e não infectados com *Plasmodium falciparum*.[48]

## Outras

*Sistema de Grupo Sanguíneo ABO*

Os antígenos ABO, embora sejam os mais importantes na prática transfusional não têm a fisiologia elucidada. A expressão dos antígenos ABO depende da atividade de glicosiltransferases específicas codificadas pelo gene *ABO*, localizado no cromossomo 9q34.1-34.2.

Os antígenos de carboidratos A, B, H, bem como Le e $P_1$ estão presentes em outras superfícies celulares, além dos eritrócitos, e também são encontrados em outros animais, bactérias e em algumas plantas.

Recentemente foram publicadas evidências de que variações nas glicosiltransferases ABO aumentam o risco para infestações por *Plasmodium falciparum*, enquanto o grupo O protege dessa infestação.[58,59]

Em pacientes leucêmicos foi reportado grande número de polimorfismos ABO ainda não descritos na literatura, tendo sido postulado que os antígenos ABO tenham algum papel potencial no processo de leucemogênese.[60]

*Sistema de Grupo Sanguíneo Lewis*

Os antígenos Lewis são provenientes do plasma e adsorvidos nos eritrócitos. A sua expressão depende da interação de duas fucosiltranferases diferentes, produtos dos genes *FUT2* e *FUT3* localizados no cromossomo 19p13.3. Estão expressos em muitos tecidos humanos, incluindo células da mucosa da superfície gástrica. *Helicobacter pylori*, o maior agente causador de úlceras gástricas, liga-se às células da mucosa da superfície gástrica que contém fucose, especificamente antígenos $Le^b$ e H (cadeias tipo 1), sendo o antígeno Leb o receptor predominante para esse organismo.[48]

*Sistema de Grupo Sanguíneo Globosídeo*

O antígeno P é produto do gene *B3GALT3*, localizado no cromossomo 3q25 e receptor de eritrovírus, que especificamente infecta progenitores eritróides. O eritrovírus infeccioso B19 causa eritema em crianças e adultos normais e algumas vezes, complicações como anemia aplásica grave.[48]

*Sistema de Grupo Sanguíneo Raph*

MER2 é o único antígeno do sistema Raph. Está localizado na glicoproteína CD151, membro da superfamília de proteínas tetraspanina, produto do gene *CD151* localizado no cromossomo 11p15.5. CD151 tem função significante no cérebro, ouvido interno e provavelmente na eritropoiese. A ausência de CD151 está associada com falência renal.[61]

***Abstract***

*Erythrocyte blood group antigens are macromolecules structures located on the extracellular surface of the red blood cell membrane. The development of molecular studies allowed the recognition of more than 250 antigens by the International Society for Blood Transfusion (ISBT). These studies have also shown that blood group antigens are carried on red blood cell membrane of wide structural diversity, including carbohydrate epitopes on glycoproteins and/or glycolipids and on proteins inserted within the membrane via single or multi-pass transmembrane domains, or via glycosyl-phosphatidylinositol linkages. In addition, to their structural diversity, many important functions associated with blood group antigens have been recently identified and can be didactically divided into: structural proteins, transporters, receptors and adhesion molecules, enzymes, complement control proteins and others. This review will focus on the potential functions of the molecules that express blood group antigens. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009; **31**(2):104-111.*

***Key words**: Blood group antigens; biological functions; erythrocyte membrane; blood group systems.*

## Referências Bibliográficas

1. Daniels G. Human Blood Groups. Blackwell Science. 2th ed. Oxford; 2002.
2. Daniels G, Flegel WA, Fletcher A, Garratty G, Levene C, Lomas-Francis C, *et al*. International Society of Blood Transfusion Committee on Terminology for Red Cell Surface Antigens: Cape Town report. Vox Sang. 2007;92(3):250-3.
3. Lögdberg L, Reid ME, Miller JL. Cloning and genetic characterization of blood group carrier molecules and antigens. Transfus Med Rev. 2002;16(1):1-10.
4. Daniels G. The molecular genetics of blood group polymorphism. Transpl Immunol. 2005;14(3-4):143-53.
5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gv/mhc/xslcgi.cgi?cmd=bgmut/systems (página acessada em 28 de julho de 2008)
6. Schawalder A, Reid ME, Yazdanbakhsh K. Recombinant glycophorins C and D as tools for studying Gerbich blood group antigens. Transfusion. 2004 Apr;44(4):567-74.
7. Nunomura W, Takakuwa Y, Parra M, Conboy JG, Mohandas N. Regulation of protein 4.1R, p55, and glycophorin C ternary complex in human erythrocyte membrane. J Biol Chem. 2000; 275(32):24540-6.
8. Yazdanbakhsh K, Lomas-Francis C, Reid ME. Blood groups and diseases associated with inherited abnormalities of the red blood cell membrane. Transfus Med Rev. 2000;14(4):364-74.
9. Tanner MJ, Martin PG, High S. The complete amino acid sequence of the human erythrocyte membrane anion-transport protein deduced from the cDNA sequence. Biochem J. 1988; 256(3):703-12.
10. Bruce LJ, Beckmann R, Ribeiro ML, Peters LL, Chasis JA, Delaunay J, *et al*. A band 3-based macrocomplex of integral and peripheral proteins in the RBC membrane. Blood. 2003;101(10):4180-8.
11. Chu H, Low PS. Mapping of glycolytic enzyme-binding sites on human erythrocyte band 3. Biochem J. 2006;400(1):143-51.
12. Vince JW, Carlsson U, Reithmeier RA. Localization of the Cl-/HCO3- anion exchanger binding site to the amino-terminal region of carbonic anhydrase II. Biochemistry. 2000;39 (44):13344-9.
13. Tanner MJ. Band 3 anion exchanger and its involvement in erythrocyte and kidney disorders. Curr Opin Hematol. 2002;9 (2):133-9.
14. An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. Br J Haematol. 2008;141(3):367-75.
15. Bruce LJ, Pan RJ, Cope DL, Uchikawa M, Gunn RB, Cherry RJ, *et al*. Altered structure and anion transport properties of band 3 (AE1, SLC4A1) in human red cells lacking glycophorin A. J Biol Chem. 2004;279(4):2414-20.
16. Williamson RC, Toye AM. Glycophorin A: Band 3 aid. Blood Cells Mol Dis. 2008;41(1):35-43.
17. Flegel WA. Molecular genetics of RH and its clinical application. Transfus Clin Biol. 2006;13(1-2):4-12.
18. Conroy MJ, Bullough PA, Merrick M, Avent ND. Modelling the human rhesus proteins: implications for structure and function. Br J Haematol. 2005;131(4):543-51.
19. Callebaut I, Dulin F, Bertrand O, Ripoche P, Mouro I, Colin Y, *et al*. Hydrophobic cluster analysis and modeling of the human Rh protein three-dimensional structures. Transfus Clin Biol. 2006;13(1-2):70-84.
20. Weiner ID. Expression of the non-erythroid Rh glycoproteins in mammalian tissues. Transfus Clin Biol. 2006;13(1-2):159-63.
21. Westhoff CM, Wylie DE. Transport characteristics of mammalian Rh and Rh glycoproteins expressed in heterologous systems. Transfus Clin Biol. 2006;13(1-2):132-8.
22. Van Kim CL, Colin Y, Cartron JP.. Rh proteins: key structural and functional components of the red cell membrane. Blood Rev. 2006;20(2):93-110.
23. Kustu S, Inwood W. Biological gas channels for NH3 and CO2: evidence that Rh (Rhesus) proteins are CO2 channels. Transfus Clin Biol. 2006;13(1-2):103-10.
24. Avent ND. New insight into the Rh system: structure and function. ISBT Science Series. 2007;2:35-43.
25. Nicolas V, Mouro-Chanteloup I, Lopez C, Gane P, Gimm A, Mohandas N, *et al*. Functional interaction between Rh proteins and the spectrin-based skeleton in erythroid and epithelial cells. Transfus Clin Biol. 2006;13(1-2):23-8.
26. Westhoff CM. The structure and function of the Rh antigen complex. Semin Hematol. 2007;44(1):42-50.
27. Bruce LJ. Red cell membrane transport abnormalities. Curr Opin Hematol. 2008;15(3):184-90.
28. Lee S, Russo D, Redman CM. The Kell blood group system: Kell and XK membrane proteins. Semin Hematol. 2000; 37(2): 113-21.
29. Lee S, Russo D, Redman C. Functional and structural aspects of the Kell blood group system. Transfus Med Rev. 2000;14(2):93-103.
30. Lee S. The value of DNA analysis for antigens of the Kell and Kx blood group systems. Transfusion. 2007;47(1 Suppl):32S-9S.
31. Peng J, Redman CM, Wu X, Song X, Walker RH, Westhoff CM, *et al*. Insights into extensive deletions around the XK locus associated with McLeod phenotype and characterization of two novel cases. Gene. 2007;392(1-2):142-50.
32. Lomas-Francis C. The value of DNA analysis for antigens of the Kidd blood group system. Transfusion. 2007;47(1 Suppl): 23S-7S.
33. Lucien N, Sidoux-Walter F, Roudier N, Ripoche P, Huet M, Trinh-Trang-Tan MM, *et al*. Antigenic and functional properties of the human red blood cell urea transporter hUT-B1. J Biol Chem. 2002;277(37):34101-8.
34. Sui H, Han BG, Lee JK, Walian P, Jap BK. Structural basis of water-specific transport through the AQP1 water channel. Nature. 2001; 414(6866):872-8.

35. King LS, Kozono D, Agre P. From structure to disease: the evolving tale of aquaporin biology. Nat Rev Mol Cell Biol. 2004; 5(9):687-98.
36. Roudier N, Ripoche P, Gane P, Le Pennec PY, Daniels G, Cartron JP, *et al*. AQP3 deficiency in humans and the molecular basis of a novel blood group system, GIL. J Biol Chem. 2002;277(48): 45854-9.
37. Jens E, Pagliarini T, Novaretti MCZ. Sistema de grupo sanguíneo Duffy: Biologia e prática Transfusional. Rev Bras Hematol Hemoter. 2005;27(2):110-9.
38. Singh SK, Hora R, Belrhali H, Chitnis CE, Sharma A. Structural basis for Duffy recognition by the malaria parasite Duffy-binding-like domain. Nature. 2006;439(7077):741-4.
39. Rot A. Contribution of Duffy antigen to chemokine function. Cytokine Growth Factor Rev. 2005;16(6):687-94.
40. Tournamille C, Filipe A, Wasniowska K, Gane P, Lisowska E, Cartron JP, *et al*. Structure-function analysis of the extracellular domains of the Duffy antigen/receptor for chemokines: characterization of antibody and chemokine binding sites. Br J Haematol. 2003;122(6):1014-23.
41. Shen H, Schuster R, Stringer KF, Waltz SE, Lentsch AB. The Duffy antigen/receptor for chemokines (DARC) regulates prostate tumor growth. FASEB J. 2006;20(1):59-64.
42. Lentsch AB. The Duffy antigen/receptor for chemokines (DARC) and prostate cancer. A role as clear as black and white? FASEB J. 2002;16(9):1093-5.
43. Lobo CA, Rodriguez M, Reid M, Lustigman S. Glycophorin C is the receptor for the Plasmodium falciparum erythrocyte binding ligand PfEBP-2 (baebl). Blood. 2003;101(11):4628-31.
44. Palacajornsuk P. Review: molecular basis of MNS blood group variants. Immunohematology. 2006;22(4):171-82.
45. Poole J. Red cell antigens on band 3 and glycophorin A. Blood Rev. 2000;14(1):31-43.
46. Byrne KM, Byrne PC. Review: other blood group systems--Diego,Yt, Xg, Scianna, Dombrock, Colton, Landsteiner-Wiener, and Indian. Immunohematology. 2004;20(1):50-8.
47. Cartron JP, Colin Y. Structural and functional diversity of blood group antigens. Transfus Clin Biol. 2001;8(3):163-99.
48. Reid ME, Mohandas N. Red blood cell blood group antigens: structure and function. Semin Hematol. 2004;41(2):93-117.
49. Velliquette RW. Review: the Scianna blood group system. Immunohematology. 2005;21(2):70-6.
50. Telen MJ. Erythrocyte adhesion receptors: blood group antigens and related molecules. Transfus Med Rev. 2005;19(1):32-44.
51. Eyler CE, Telen MJ. The Lutheran glycoprotein: a multifunctional adhesion receptor. Transfusion. 2006;46(4):668-77.
52. Delahunty M, Zennadi R, Telen MJ. LW protein: a promiscuous integrin receptor activated by adrenergic signaling. Transfus Clin Biol. 2006;13(1-2):44-9.
53. Toivanen A, Ihanus E, Mattila M, Lutz HU, Gahmberg CG. Importance of molecular studies on major blood groups--intercellular adhesion molecule-4, a blood group antigen involved in multiple cellular interactions. Biochim Biophys Acta. 2008; 1780(3):456-66.
54. Seltsam A, Strigens S, Levene C, Yahalom V, Moulds M, Moulds JJ, *et al*. The molecular diversity of Sema7A, the semaphorin that carries the JMH blood group antigens. Transfusion. 2007; 47(1):133-46.
55. Storry JR. Review: the function of blood group-specific RBC membrane components. Immunohematology. 2004;20(4): 206-16.
56. Reid ME. Complexities of the Dombrock blood group system revealed. Transfusion. 2005;45(2 Suppl):92S-9S.
57. Lublin DM. Review: Cromer and DAF: role in health and disease. Immunohematology. 2005;21(2):39-47.
58. Fry AE, Griffiths MJ, Auburn S, Diakite M, Forton JT, Green A, *et al*. Common variation in the ABO glycosyltransferase is associated with susceptibility to severe Plasmodium falciparum malaria. Hum Mol Genet. 2008;17(4):567-76.
59. Rowe JA, Handel IG, Thera MA, Deans AM, Lyke KE, Koné A, *et al*. Blood group O protects against severe Plasmodium falciparum malaria through the mechanism of reduced rosetting. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(44):17471-6.
60. Novaretti MC, Domingues AE, Manhani R, Pinto EM, Dorlhiac-Llacer PE, Chamone DA. ABO genotyping in leukemia patients reveals new ABO variant alleles. Genet Mol Res. 2008;7(1):87-94.
61. Karamatic Crew V, Burton N, Kagan A, Green CA, Levene C, Flinter F, *et al*. CD151, the first member of the tetraspanin (TM4) superfamily detected on erythrocytes, is essential for the correct assembly of human basement membranes in kidney and skin. Blood. 2004;104(8):2217-23.

Avaliação: Editor e dois revisores externos
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 27/08/2008
Aceito: 22/01/2009