

Os sistemas de grupos sanguíneos kell, kidd e duffy

Huyara Carllotta Teixeira Guimarães*

Resumo:

A membrana dos eritrócitos contém muitas proteínas de superfície e de transmembrana, grande parte é altamente polimórfica e dão origem aos chamados antígenos de grupos sanguíneos. Estes grupos estão subdivididos dentro de 36 sistemas de grupos sanguíneos de acordo com a Sociedade Internacional de Transfusão de Sangue (ISBT). Os estudos sobre antígenos eritrocitários têm alcançado grande avanços nos últimos 10 anos. Entretanto a literatura brasileira ainda é escassa, em relação a certos antígenos, por isso, essa revisão tem por objetivo elucidar um pouco mais sobre os sistemas de grupos sanguíneos Kell, Kidd e Duffy, por constituírem antígenos com importante significado clínico em transfusões sanguíneas, capazes de causar reações transfusionais significativas e também a Doença Hemolítica do Recém Nascido (DHRN). Com o advento de novas técnicas moleculares, já se é capaz de fazer uma varredura mais abrangente desses antígenos eritrocitários, tornando mais segura e confiável a prática transfusional.

Palavras-chave: Antígeno. Kell. Kidd. Duffy.

1. INTRODUÇÃO

Na membrana das células vermelhas sanguíneas estão presentes vários antígenos, os quais podem ser carboidratos, glicoproteínas ou proteínas. A maioria dos antígenos dos grupos sanguíneos é de origem glicoproteica com sua especificidade determinada pela complementação de uma sequência de aminoácidos ou por um oligossacarídeo. Os sistemas de grupos sanguíneos consistem em um ou mais antígenos controlados por um único locus no gene ou por um grupo de genes homólogos relacionados entre si. De acordo com a Sociedade Internacional de Transfusão de Sangue (International Society of Blood Transfusion – ISBT), atualmente foram reconhecidos 36 sistemas de grupos sanguíneos, cujos genes foram identificados e sequenciados e todos os polimorfismos são conhecidos.^{1,2}

Essa revisão tem por objetivo elucidar um pouco mais sobre os sistemas de grupos sanguíneos Kell, Kidd e Duffy, por constituírem antígenos com importante significado clínico em transfusões sanguíneas, capazes de causar reações transfusionais significativas e também a Doença Hemolítica do Recém Nascido (DHRN).

*Biomédica formada pela Universidade Católica de Brasília, e pós-graduanda do curso de hematologia laboratorial e imunohematologia de banco de sangue pela Academia de Ciência e Tecnologia em São José do Rio Preto-SP.
Email: huyaractg@gmail.com

2. REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 SISTEMA DE GRUPO SANGUÍNEO KELL

O sistema de grupo sanguíneo Kell foi descoberto em 1946 e possui pelo menos 36 antígenos conhecidos e identificados até hoje. O gene KEL é altamente polimórfico, está localizado no cromossomo 7q33 e engloba 19 éxons, é o terceiro sistema de grupo sanguíneo mais polimórfico. Além disso, o gene KEL decodifica a proteína Kell, que é uma glicoproteína de membrana tipo II que possui 732 aminoácidos, pertencente à família das endopeptidases. É uma enzima conversora de endotelina-3 (ET-3), que cliva a big-endotelina-3 produzindo sua forma ativa, a ET-3, cuja potente ação vasoconstritora exerce efeito direto na regulação do tônus vascular. A glicoproteína Kell somente é expressa se ligado covalentemente por uma ponte de dissulfeto com a proteína de membrana XK, a qual atravessa a membrana do eritrócito.^{3,4}

A maioria dos antígenos do grupo kell é resultante de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), os quais já foram quase todos descritos, com exceção de alguns antígenos como o KEL5.⁵

Devido ao grande número de antígenos conhecidos, há uma gama de fenótipos possíveis encontrados, entre eles, KEL: 1,-2 (K+, k-); KEL:3,-4 [Kp (a+, b-)]; KEL:6,-7 [Js (a+, b-)]; KEL:-1,2 (K-,k+); KEL:1,2 (K+, k+); KEL: -6,7 [Js (a-,b+)]. Existem alguns fenótipos de baixa expressão antigênica que são raríssimos, são eles: KELmod, McLeod e o KELnull.^{3,5}

O fenótipo KELmod é caracterizado pela fraca expressão do antígeno kell, que geralmente só é detectada pela técnica de eluição/adsorção. Até hoje, foram identificados 12 alelos que causam esse fenótipo e a maioria devido a mutações do tipo missense no gene KEL.^{4,5}

O fenótipo McLeod é caracterizado pela fraca expressão dos antígenos kell, devido a falta ou mutações na proteína XK, a qual os antígenos kell são ligados, e pela presença de acantócitos no sangue periférico. A partir desse fenótipo temos a chamada Síndrome de McLeod que incluem sintomas como a cardiomiopatia, distrofia muscular e perda dos reflexos.^{3,5}

Já o fenótipo KELnull (K₀) é caracterizado por não expressar a proteína e os antígenos kell na superfície celular dos eritrócitos, a ausência dessa expressão pode ocorrer por várias alterações genéticas diferentes como splicing errado ou deleção de nucleotídeo. Geralmente, os indivíduos que possuem esse fenótipo acabam produzindo o anticorpo anti-KEL5 (anti-Ku), que é capaz de causar reações transfusionais hemolíticas graves e a Doença Hemolítica do Recém-Nascido (DHRN).^{3,4,5}

Não se pode dizer com certeza, quais antígenos mais comuns encontrados na população, pois devido aos diversos polimorfismos desse sistema a frequência de antígenos varia entre diferentes populações e etnias. No entanto, existem alguns antígenos como KEL 1 (K), KEL2 (k), KEL3 (kp^a) e KEL7 (Js^b); cujo anticorpos podem causar uma reação hemolítica de severa à mediana, daí, temos uma importância transfusional muito grande na identificação desses antígenos para que não ocorra reações hemolíticas nos pacientes transfundidos.^{3,5}

2.2 SISTEMA DE GRUPO SANGUÍNEO KIDD

O sistema de grupo sanguíneo Kidd foi identificado em 1951 em um caso de DHRN, o qual foi encontrado um anticorpo dirigido contra um antígeno do feto, até então desconhecido, esse antígeno foi dado o nome de jk^a .⁶

O gene Kidd ou JK ou SLC14A1 está localizado no cromossomo 18q12-q21, e inclui 11 exons, sendo que do 4-11 exons são os responsáveis pela codificação da proteína kidd. A glicoproteína kidd é um importante transportador de ureia presente na membrana dos eritrócitos e possuem 389 aminoácidos, ela também é expressa nos rins fazendo com que eles consigam concentrar ureia suficiente para que os rins produzam urina concentrada. O gene SCL14A1 possui dois alelos codominantes o jk^a e o jk^b que são resultados de um SNP.^{2,6,7}

Existem apenas três antígenos no sistema de grupo sanguíneo Kidd, o jk^a , o jk^b , e o $jk3$. O antígeno $jk3$ possui alta incidência e pode ser expresso em todos os fenótipos do grupo. Jk^a e Jk^b são antígenos antitéticos e sua expressão é determinada por um SNP no gene SCL14A1, diferenciando os dois alelos codominantes por apenas um aminoácido.^{6,7,8}

O sistema Kidd possui quatro fenótipos possíveis. Os fenótipos Jk (a+, b-), Jk (a-, b+) e Jk (a+, b+) são os mais comuns dentre as diferentes populações, já o quarto fenótipo, o Jk (a-, b-), é conhecido também por Jk-null, e é raro de ser encontrado entre as populações e possui significância clínica em transfusões sanguíneas, pois se o indivíduo já foi imunizado para os antígenos kidd, ele acaba formando o anticorpo anti-Jk3 que pode causar uma reação hemolítica no indivíduo que recebeu a transfusão ou a DHRN.^{6,9,10}

O fenótipo Jk-null geralmente é uma herança recessiva e existem várias mutações conhecidas responsáveis por esse fenótipo. Os indivíduos com Jk-null têm uma capacidade reduzida de concentração de urina, baseado nisso, surgiram teorias de que esse fenótipo pudesse influenciar negativamente pacientes que possuem doenças renais, porém ainda não foi comprovada essa hipótese e já existem alguns estudos que dizem que não há ligação entre doenças renais e o fenótipo Jk-null.^{7,8}

2.3 SISTEMA DE GRUPO SANGUÍNEO DUFFY

Descoberto em 1950, o sistema sanguíneo Duffy foi nomeado em homenagem a um paciente hemofílico que após várias transfusões apresentou um anticorpo até então desconhecido, o anti-Fy^a. Um ano depois foi descrito o anti-Fy^b, anticorpo que define o par antitético do antígeno Fy^a. Atualmente, o sistema Duffy possui 5 antígenos.³

O *locus* FY do gene Duffy está localizado no cromossomo 1, região 1q22-q23 e engloba apenas 2 exons, contendo mais de 1500 bp do DNA genômico.^{3,12}

O glicoproteína Duffy é uma proteína transmembrana que possui sete passagens transmembrânicas, porém não possui função de transporte, pois sua região N-terminal está orientada para superfície exofacial. Também é chamada de Duffy Antigen Receptor for Chemokines (DARC) e está presente tanto em células eritroides quanto não eritroides. Nos eritrócitos é uma receptora de citocinas, ligando várias quimiocinas pró-inflamatórias.^{2,3,12}

A expressão dos antígenos Duffy ocorre em diferentes tipos de células, além dos eritrócitos, incluindo as células epiteliais dos ductos coletores do rim, alvéolos pulmonares e das células endoteliais dos vasos sanguíneos. Existem 5 antígenos dentro do sistema Duffy, Fy^a, Fy^b, Fy3, Fy5 e Fy6, entretanto os antígenos mais importantes clinicamente são o Fy^a e Fy^b, devido à sua imunogenicidade.¹²

Os fenótipos principais desse sistema são: Fy (a+b-), Fy (a+, b+), Fy (a-, b+) e Fy (a-, b-). Esse último é mais frequente na população negra do que na caucasiana. A variação racial na distribuição dos antígenos duffy é resultado de uma seleção natural positiva, a qual envolve o parasita *Plasmodium vivax*, causador da malária, que ao longo de seu ciclo de vida nos seres humanos entram nos eritrócitos através da glicoproteína Duffy, e lá dentro amadurecem e depois saem das hemácias causando a lise destas e vários outros sintomas. Os indivíduos Fy-null por não possuírem os antígenos Duffy são resistentes à entrada do *P. vivax* nos eritrócitos, por isso em áreas endêmicas da malária, onde a população é composta por maioria negra é raro encontrarmos este tipo de parasita, geralmente a malária nesses locais é causado pelo *P. falciparum* que possui outros sítios de entrada nos eritrócitos.^{11, 12, 13, 14,15}

Além disso, os indivíduos com o fenótipo Fy (a-, b-) são homozigotos para o alelo Fy^b que contem uma mutação pontual na região promotora do gene FYB, o GATA-box, que leva a uma alteração no fator de transcrição GATA-1 eritroide-específico, isso significa que a glicoproteína Duffy não está presente nos eritrócitos desses indivíduos, todavia, continua presente em outros tecidos onde o gene Duffy também é expresso.^{12, 13,16,17,18}

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os sistemas de grupos sanguíneos Kell, Kidd e Duffy possuem antígenos imunogênicos importantes para prática transfusional. Atualmente são antígenos bem definidos pela literatura internacional, porém ainda pouco reconhecidos pelos acadêmicos brasileiros. Cada vez mais percebemos a necessidade de se implantar a pesquisa desses anticorpos em todos os doadores de sangue e nos receptores também, embora haja Hemocentros que já aplicam isso, ainda existe uma carência nessa área, o que impede o aumento da segurança transfusional e a diminuição de casos de reações hemolíticas.

The Kell, Kidd and Duffy Blood Group System

Abstract:

The membrane of the red blood cells contain a lot of surface protein and transmembrane protein, much of it is highly polymorphic and give rise to so-called blood group antigens. These groups are subdivided within 36 blood group systems according to the International Society of Blood Transfusion (ISBT). Studies on erythrocyte antigens have achieved great advances in the last 10 years. However the brazilian literature is still scarce in relation to certain antigens, so this review aims to elucidate a little bit more about blood systems Kell, Kidd and Duffy, witch have important antigens with clinical value in blood transfusions, capable of causing significant transfusion reactions and also Hemolytic Disease of the Newborn (HDN). With the advent of new molecular techniques, we are able to make a more comprehensive scan of these erythrocyte antigens, making it more reliable and safe for transfusion practice.

KeyWords: Antigen. Kell. Kidd. Duffy.

4. REFERÊNCIAS

- ¹DANIELS, G. L. et al. Blood group terminology 2004: from the International Society of Blood Transfusion committee on terminology for red cell surface antigens. **Vox Sang.** v. 87, p. 304-316, 2004.
- ²BONIFACIO, S. L. et al. Funções biológicas dos antígenos eritrocitários. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v. 31, n. 2, p. 104-111, 2009.
- ³DEAN, L. **Blood Groups and Red Cell Antigens.** Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2005.
- ⁴JI, Y. et al. Novel alleles at the Kell blood group locus that lead to Kell variant phenotype in the Dutch population. **Transfusion.** v. , p. , 2014.
- ⁵BOTURÃO NETO, E. **Estudo imunohematológico molecular do sistema de grupo sanguíneo kell em indivíduos brasileiros.** 2008. 159 f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2008.
- ⁶LAWICKI, S., COVIN, R. B., POWERS A. A., The Kidd (JK) Blood Group System. **Transf. Med. Rev.** 2016.
- ⁷CAPRIOLLI, T. V; VISENTAINER, J. E. L.; SELL, A. M. Lack of association between Kidd blood group system and chronic kidney disease. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v. 34, n. 9, p. 301-305, 2017.
- ⁸COSTA, D. C. et al. Frequencies of polymorphisms of the Rh, Kell, Kidd, Duffy and Diego systems of Santa Catarina, Southern Brazil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v. 38, n. 3, p. 109-205, 2016.
- ⁹KAHAR, M. A.; PATEL, R. D. Phenotype frequencies of blood group systems (Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS, P, Lewis, and Lutheran) in blood donos of south Gujarat, India. **Asian J Transfus Sci.** v. 8, n. 1, p. 51-57, 2014.
- ¹⁰STORRY, J. R.; OLSSON, M. L. Genetic basis of blood group diversity. **Brit. Jour. of Haema.** v. 126, p. 759-771, 2004.
- ¹¹JENS, E. et al. Sistema de grupo sanguíneo Duffy: Biologia e prática transfusional. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v. 27, n. 2, p. 110-119, 2005.
- ¹²CARVALHO, Gledson Barbosa; CARVALHO, Glauber Barbosa. Duffy Blood Group System and the malaria adaptation process in humans. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v. 33, n. 1, p. 55-64, 2011.
- ¹³YU, Y. et al. Frequencies of red blood cell major blood group antigens and phenotypes in the Chinese Han population from Mainland China. **Inter. Jour. of Immunoge.** v. 43, p. 1-10, 2016.

- ¹⁴FLÔRES, M. et al. Rh, Kell, Duffy, Kidd and Diego blood group system polymorphism in Brazilian Japanese descendants. **Transf. Apheres. Sci.** 2013.
- ¹⁵DANIELS, G. The molecular genetics of blood group polymorphism. **Transp. Immuno.** v. 14, p. 143-153, 2005.
- ¹⁶MARTINS, M. L. et al. Uso da genotipagem de grupos sanguíneos na elucidação de casos inconclusivos na fenotipagem eritrocitária de pacientes atendidos na Fundação Hemominas. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v. 31, n. 4, p. 252-259, 2009.
- ¹⁷LIN. G.Y. et al. MNS, Duffy, and Kell blood groups among the Uygur population of Xinjiang, China. **Gen. and Mol. Resear.** v. 16, n. 1, p. 1-13, 2017.
- ¹⁸YAN, L. et al. ABO, Rh, MNS, Duffy, Kidd, Yt, Scianna, and Colton blood group systems in indigenous Chinese. **Immunohematology.** v. 21, n. 1, p. 49-53, 2005.