

ASPECTOS ESTRUTURAIS DA MEMBRANA ERITROCITÁRIA E ANTÍGENOS ABO/RH

ALVES DA SILVA, Daniel-RU:2785504¹

MACHADO PEREIRA, Fábio²

RESUMO

Os eritrócitos são o principal componente celular do sangue são recobertos pela estrutura da membrana, a qual apresenta uma estrutura específica e consideravelmente particular em comparação com outros tipos celulares. São células anucleadas cujo processo de diferenciação tem início na medula óssea e apresentam vida útil estimada curta de cerca de 120 dias e, durante este período, a composição da membrana eritrocitária em relação ao seu conteúdo protéico e lipídico pode apresentar alterações. Os seres humanos podem ser classificados em vários grupos sanguíneos diferentes, sendo que os sistemas ABO e Rh são os mais conhecidos e utilizados. Cada grupo sanguíneo consiste em um sistema específico de antígenos presentes nas membranas dos eritrócitos e são resultados do código genético presente no DNA do indivíduo. O objetivo do presente trabalho foi a discussão do tema, com foco na estrutura da membrana, bem como sua composição química e biológica e as consequências da presença dos antígenos ABO e Rh neste tipo de estrutura. Para isso, foi desenvolvida uma Revisão Bibliográfica acerca do tema partindo de buscas ativas por trabalhos acadêmicos de relevância como artigos científicos, dissertações de mestrado e teses de doutorado em bases de dados como PubMed, Scielo, LILACS e Google Acadêmico a partir das expressões “Membrana eritrócitos”, “Hemácias”, “RBC”, “Antígenos”, “Sistema ABO” e “Sistema Rh”, em português e em inglês. Com isso, foram selecionados trabalhos considerados mais relevantes para o tema devido seu sólido embasamento teórico e, também, trabalhos mais recentes, publicados preferencialmente nos últimos 10 anos. Os eritrócitos são as principais células em circulação e apresentam uma estrutura e composição de membrana muito particular que dá base suas características e funções. Embora inicialmente aparentemente simples, a compreensão atual do sistema ABO e Rh tem crescido em complexidade ao longo dos anos devido estudos mais específicos sobre química de carboidratos, enzimologia, genética molecular e biologia estrutural e evolutiva, o que tem fornecido dados para o estabelecimento de uma plataforma sólida de transfusão baseada em evidências e medicina da área de transplante usada todos os dias em laboratórios e clínicas em todo o mundo.

Palavras-chave: Antígenos. Membrana eritrocitária. Eritrócitos. Sistema ABO. Sistema Rh.

¹ Aluno do Centro Universitário Internacional- UNINTER. Artigo apresentado como trabalho de conclusão de curso- Bacharelado em Ciências Biológicas 01/2022.

² Professor Fábio Machado Pereira Orientador no Centro Universitário Internacional- UNINTER.

1. INTRODUÇÃO

Os eritrócitos são o principal componente celular do sangue. Os glóbulos vermelhos são um produto de um processo de diferenciação que tem início na medula óssea, onde as células-tronco hematopoiéticas se diferenciam em hemácias nucleadas (MURADOR; DEFFUNE, 2007; YAWATA, 2006).

Embora a vida útil estimada seja curta, a composição proteica e lipídica das hemácias está sujeita a alterações durante esse tempo, o que pode ser observado especialmente na membrana plasmática, cujo conteúdo é semelhante à maioria das membranas animais e é composto por: 19,5% (p/p) de água, 39,5% de proteínas, 35,1% de lipídios e 5,8% de carboidratos (MURADOR; DEFFUNE, 2007; YAWATA, 2006).

A hemoglobina é a principal proteína nas hemácias e confere aos glóbulos vermelhos a capacidade de transportar oxigênio e dióxido de carbono de e para os tecidos, por esta razão a membrana das hemácias é extremamente importante (MURADOR; DEFFUNE, 2007).

O método de pesquisa utilizado artigo é o método dialético, com a finalidade de estabelecer a verdade através de argumentos fundamentados. O método dialético atinge o mundo dos fenômenos através de sua ação recíproca, da contradição inerente ao fenômeno e da mudança dialética que ocorre na natureza e na sociedade.

Para isso, o tipo de pesquisa utilizada é a bibliográfica em livros, periódicos, revistas e artigos científicos. O estudo tem uma abordagem essencialmente qualitativa, este estudo é utilizado quando os números e estatísticas não conseguem representar, como por exemplo: comportamentos, opiniões, atitude de indivíduos e grupos.

Trataremos à respeito da membrana de Eritrócitos onde os lipídios e as proteínas presentes na membrana eritrocitária desempenham diversos papéis, como os de receptoras do complemento, onde suas diversas funções.

Em outro momento, trata-se dos grupos sanguíneos e como estão associados às doenças, agindo de forma, onde a expressão dos antígenos dos sistemas histossanguíneos ABO pode influenciar suas manifestações clínicas.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado a partir de uma abordagem qualitativa em que foi desenvolvida uma Revisão Bibliográfica acerca do tema “Aspectos estruturais da Membrana eritrocitária e antígenos ABO/Rh”.

Para isso, inicialmente foi realizada uma busca ativa por trabalhos acadêmicos como artigos científicos, dissertações de mestrado e teses de doutorado em bases de dados como PubMed, Scielo, LILACS e Google Acadêmico. Tais trabalhos foram buscados pelas expressões “Membrana eritrócitos”, “Hemácias”, “RBC”, “Antígenos”, “Sistema ABO” e “Sistema Rh”.

Após a leitura do resumo de cada um destes trabalhos, foram selecionados trabalhos que foram considerados mais relevantes para o tema, devido sua importância para a área, uma vez que representam trabalhos com ótimo embasamento teórico e, também, trabalhos mais recentes, publicados preferencialmente nos últimos 10 anos.

Analisaremos a visão de diversos pesquisadores, como GARRATTY; TELEN; PETZ, (2002), MURADOR; DEFFUNE, (2007) e TELEN, (2000) que revelam que os eritrócitos também têm a capacidade de expressar numerosas moléculas de adesão. Além disso, este tipo celular também é reconhecido por ter outras funções, como o transporte e presença de complexos imunes.

3. DESENVOLVIMENTO

Lipídios da membrana de Eritrócitos

A membrana dos eritrócitos são compostas por 60% de fosfolipídios, majoritariamente fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), esfingomielina (SM) e fosfatidilserina (PS) e, em menor grau, componentes fosfolipídicos menores, como

fosfatidilinositol (PI), PI-monofosfato (PIP), PI-4,5-bifosfato (PIP₂), ácido fosfatídico (PA), lisofosfatidilcolina (Lyso-PC) e lisofosfatidiletanolamina (Liso-PE) (DE JESUS PINTO et al., 2013; MURADOR; DEFFUNE, 2007; YAWATA, 2006).

O colesterol não esterificado representa cerca de 30% da composição lipídica dos eritrócitos e os últimos 10% são glicolipídios. No pH fisiológico, a maior parte do conteúdo dos fosfolipídios é eletricamente neutro, embora PS, PA e PI sejam carregados negativamente. Com a exceção de SM e liso-PC, a maior parte dos fosfolipídios tem duas cadeias de ácidos graxos ligadas a um esqueleto de glicerol (BABU, 2009; PASINI et al., 2006; YAWATA, 2006).

Os ácidos graxos mais comuns nas membranas de bicamada lipídica humana são geralmente os seguintes: (16:0, 18:0, 18:1, 18:2 e 20:4). Quanto ao conteúdo de glicolipídios, é baseado principalmente em esfingosina, como os glicoesfingolipídeos (BABU, 2009; PASINI et al., 2006; YAWATA, 2006).

Sabe-se que os resíduos de açúcares presentes nos glicolipídios são responsáveis por inúmeras funções como a adesividade ao espaço extracelular. Esses motivos explicam a localização, quase que exclusiva, de glicolipídios na porção externa da bicamada da membrana (BABU, 2009; DE JESUS PINTO et al., 2013; PASINI et al., 2006; YAWATA, 2006).

Em todas as membranas eucarióticas, os lipídios são distribuídos de forma assimétrica ao longo da bicamada da membrana, o que é conhecido como assimetria trans e esta característica tem um papel estrutural e funcional muito importante, pois reflete um estado estacionário que envolve uma constante troca de fosfolipídios entre as duas camadas fosfolipídicas por meio de um processo consideravelmente rápido (POOLE, 2000; SALES NETO, 2012; YAWATA, 2006).

Dentro dos eritrócitos humanos, PS e PE estão localizados quase inteiramente na monocamada interna, enquanto PC e SM são mais comuns no folheto externo e uma exposição de PS na superfície externa pode resultar em mecanismos para atingir a morte celular programada, denominada apoptose (MURADOR; DEFFUNE, 2007; YAWATA, 2006).

Essa assimetria lipídica resulta de um equilíbrio entre uma translocação ativa de PS e PE e um transporte passivo de fosfolipídios e essa assimetria é resultante e mantida por um sistema de transporte dependente de adenosina trifosfato (ATP). Duas enzimas importantes são responsáveis pela translocação de fosfolipídios: a flipase, que é responsável por translocar PS e PE do folheto externo para o interno e

a floppase, que catalisa a translocação dos outros lipídios do folheto interno para o interno (MURADOR; DEFFUNE, 2007; PARAISO, 2016; YAWATA, 2006).

A deformabilidade dos glóbulos vermelhos é uma das características mais conhecidas e únicas das hemácias. O formato dos eritrócitos é determinada por proteínas de membrana, especialmente a rede de espectrinas, e também pelos lipídios os quais compõem a estrutura da membrana eritrocitária (BABU, 2009; MURADOR; DEFFUNE, 2007; PLASENZOTTI et al., 2007).

Os eritrócitos são capazes de manter sua forma discóide, o que consiste em uma característica extremamente vantajosa pois estes rearranjos do citoesqueleto permitem que eles passem pelos capilares sanguíneos, que são estruturas consideravelmente delgadas e, em seguida, restaure novamente sua forma normal sem que isso, no entanto, resulte em um processo de fragmentação celular (MURADOR; DEFFUNE, 2007; PASINI et al., 2006; YAWATA, 2006).

Estruturalmente, os lipídios são cruciais na manutenção da forma dos eritrócitos e o mesmo alterações mínimas na área de superfície, seja interna ou externa, podem ser responsáveis por várias anormalidades tanto na morfologia ou em sua função celular (MURADOR; DEFFUNE, 2007).

A fluidez da membrana dos eritrócitos também é um ponto crucial e diretamente relacionada a sua função. Esta fluidez é decorrente de diversos fatores, como a classe de fosfolipídios, o grau de saturação dos ácidos graxos, o comprimento das cadeias de acil, o tipo de colesterol livre ou esterificado e também a presença ou ausência de compostos anfipáticos como lisofosfatídeos (MURADOR; DEFFUNE, 2007; RODRIGUES; RIBEIRO, 2021; SALES NETO, 2012; YAWATA, 2006).

Usualmente, à medida que o grau de insaturação de ácidos graxos aumenta, o empacotamento de caudas no núcleo da bicamada é cada vez menor, o que tende a aumentar a fluidez da membrana. Adicionalmente, a composição de ácidos graxos em eritrócitos de mamíferos também tem uma enorme influência em seu grau de agregação (PLASENZOTTI et al., 2007).

Proteínas da membrana de Eritrócitos

As proteínas da membrana eritrocitária são classificadas em dois grupos de acordo com a facilidade com que podem ser separadas das membranas. O primeiro grupo são as proteínas periféricas ou espectrinas, que são facilmente isoladas por

extração com alto ou baixo teor de sal ou alto pH e o segundo grupo, denominado comumente de proteínas integrais, as quais são removidas das membranas apenas por processos considerados mais agressivos como, por exemplo, adição de detergentes (MURADOR; DEFFUNE, 2007; POOLE, 2000; YAWATA, 2006).

Paralelamente, as proteínas da membrana dos eritrócitos também podem ser categorizadas em termos de função da proteína em três grupos: proteínas do citoesqueleto, proteínas estruturais integrais e proteínas de ancoragem (DA SILVA et al., 2020; MURADOR; DEFFUNE, 2007; YAWATA, 2006).

PROTEÍNAS INTEGRAIS

Proteína Banda 3

A banda de proteína 3 ou trocador aniônico é a principal proteína integral presente na membrana dos eritrócitos, com cerca de 106 cópias por célula, em média. É uma proteína de membrana multitransversal composta por 911 aminoácidos com peso molecular de 100 kDa, com 12-14 segmentos transmembrana (OTEIZA et al., 2017; POOLE, 2000).

A banda 3 possui um domínio citoplasmático N-terminal (aminoácido 1-359) que pode estar associado a várias proteínas e é responsável pelo principal sítio de ancoragem do citoesqueleto na membrana e, portanto, é de extrema importância para a flexibilidade e rigidez dos eritrócitos (CAMPANELLA; CHU; LOW, 2005; WILLIAMSON; TOYE, 2008; YAWATA, 2006).

Já o domínio C-terminal da banda 3 (aminoácido 360-911) realiza trocas aniônicas e é responsável pela ligação da anidrase carbônica II. Embora a banda 3 exista na membrana RBC como dímeros (70%), ela também pode estar presente como tetrâmeros ou oligômeros (30%) (CAMPANELLA; CHU; LOW, 2005; MURADOR; DEFFUNE, 2007; TELEN, 2000).

Ao todo, B3 e as respectivas proteínas associadas são conhecidas como macrocomplexo B3. O Macrocomplexo B3 também está relacionado com glicoforina A e RhAG e/ou complexo Rh. Como várias outras proteínas estruturais, a configuração da banda 3 também pode ser modulada por fosforilação – via fosfotirosina quinases (PTKs) ou desfosforilação, via fosfotirosina fosfatase (PTP). (CAMPANELLA; CHU; LOW, 2005; PASINI et al., 2006; WILLIAMSON; TOYE, 2008; YAWATA, 2006).

Glicoforinas: Glicoforina A (GPA)

Resíduos de ácido siálico são abundantes na superfície de eritrócitos carregados negativamente. Esta carga líquida negativa é principalmente conferida pelos resíduos siálicos (60%) presentes principalmente na proteína integral chamada Glicoforina A (GPA), mas também em outros tipos de glicoforinas (GPs), banda 3 e alguns glicolipídios (MURADOR; DEFFUNE, 2007; RIQUELME et al., 2013; YAWATA, 2006).

A carga superficial negativa dos eritrócitos desempenham um papel crucial tanto na modulação das interações entre eritrócitos diferentes como também nas interações entre os eritrócitos com o endotélio vascular e com outras células sanguíneas que estão circulando (MARTINEZ, 2016; MURADOR; DEFFUNE, 2007; RIQUELME et al., 2013).

Glicoforinas ou sialoglicoproteínas são cerca de 2% da proteína total da membrana dos eritrócitos. Entre este total de proteínas, as Glicoforinas A são o principal constituinte proteico, representando 1,6% da proteína total da membrana (MURADOR; DEFFUNE, 2007; YAWATA, 2006).

As glicoforinas têm três domínios, sendo um domínio citoplasmático, que contém um aglomerado de resíduos básicos localizados perto da membrana plasmática, um domínio hidrofóbico que existe como uma α -hélice única e um domínio extracelular que é fortemente glicosilado (RIQUELME et al., 2013; YAWATA, 2006).

As glicoforinas A são sialoglicoproteína de 131 aminoácidos com um terminal N extracelular e uma cauda C-terminal citosólica e, atualmente, sabe-se que existe uma ligação importante entre este tipo de proteína e as proteínas de Banda 3 durante sua biossíntese, transporte e estabilidade para a membrana plasmática (MARTINEZ, 2016; RIQUELME et al., 2013).

A interação entre essas duas principais proteínas integrais da membrana eritrocitária origina o antígeno Wright (Wrb) (RIQUELME et al., 2013; WILLIAMSON; TOYE, 2008).

SISTEMA ABO/Rh

Os seres humanos podem ser classificados em vários grupos sanguíneos diferentes. O sistema de grupos sanguíneos ABO é o mais utilizado. No entanto, existem outras classificações como grupo sanguíneo Rh, grupo sanguíneo P, grupo sanguíneo luterano, Grupo sanguíneo Kell, grupo sanguíneo Lewis, grupo sanguíneo Puffy, grupo sanguíneo Kiddy, grupo sanguíneo LW, entre outros. Esses diversos sistemas de grupos sanguíneos compreendem cerca de 243 determinantes diferentes expressos na membrana dos eritrócitos (MURADOR; DEFFUNE, 2007; YAWATA, 2006).

A Sociedade Internacional de Transfusão de Sangue reconhece recentemente 33 sistemas de grupos sanguíneos. Além do sistema ABO e Rhesus, muitos outros tipos de antígenos foram observados nas membranas eritrocitárias (DA SILVA et al., 2020; GERALDO; MARTINELLO, 2020).

A compreensão adequada do grupo de sistema sanguíneo permite testes de tipagem e correspondência cruzada e são de suma importância para prevenir complicações relacionadas, por exemplo, à transfusões sanguíneas, bem como a proposição de abordagens para doenças ligadas a grupos sanguíneos (DE JESUS PINTO et al., 2013; MURADOR; DEFFUNE, 2007; YAWATA, 2006).

O termo “grupo sanguíneo” consiste em sistemas de antígenos presentes nas membranas eritrocitárias cuja especificidade é resultado de uma série de genes que podem ser alélicos ou intimamente ligados no mesmo cromossomo. Já o termo “tipo sanguíneo” refere-se a um padrão específico de reação ao teste de anti-soros dentro de um determinado sistema (MURADOR; DEFFUNE, 2007; PARAISO, 2016; YAWATA, 2006).

A descoberta do sistema sanguíneo ABO é atribuído ao cientista Karl Landsteiner, em 1900 devido a sua extensa pesquisa na área de sorologia. Atualmente, 33 sistemas de grupos sanguíneos representando mais de 300 antígenos são listados pela Sociedade Internacional de Transfusão de Sangue (LÖGDBERG et al., 2005; OWEN, 2000).

Entre os 33 sistemas, o ABO continua sendo o mais importante em situações de transfusão e transplante, uma vez que qualquer pessoa com idade superior a 6 meses possui clinicamente anticorpos anti-A e/ou anti-B significativos em seus sêrum. O grupo sanguíneo A contém anticorpos contra o sangue grupo B no soro e vice-versa, enquanto o grupo sanguíneo O não contém antígeno A/B, mas ambos os seus anticorpos em sêrum (MURADOR; DEFFUNE, 2007; OWEN, 2000; YAWATA, 2006).

O antígeno H é o precursor dos antígenos do grupo sanguíneo ABO. Está presente em todas as hemácias, independentemente do Sistema ABO. Pessoas com o fenótipo raro de Bombaim são homocigotas para o gene H (HH), não expressam H-antígeno em suas hemácias. Como o antígeno H atua como precursor, sua ausência significa a ausência de antígeno A e B. No entanto, os indivíduos produzem isoanticorpos para H-antígeno, bem como para os antígenos A e B (GATES et al., 2011; GERALDO; MARTINELLO, 2020).

Já o sistema Rhesus, ou sistema “Rh”, é o segundo sistema sanguíneo mais importante e utilizado, após o sistema ABO. Atualmente, o sistema Rh consiste em 50 antígenos de grupos sanguíneos definidos dos quais apenas cinco são os mais usados (DA SILVA et al., 2020; WESTHOFF, 2004).

A superfície de membranas dos eritrócitos pode ou não ter um fator Rh ou antígeno D imunogênico. Assim, o estado é indicado como Rh positivo (antígeno D presente) ou Rh negativo (antígeno D ausente). Ao contrário do sistema ABO, os anticorpos anti-Rh, normalmente, não estão presentes em sangue de indivíduos com hemácias D-negativas, a menos que o sistema circulatório desses indivíduos tenha sido exposto a hemácias D-positivas (ANDRADE, 2016; MURADOR; DEFFUNE, 2007; PARAISO, 2016).

Esses anticorpos imunes são imunoglobulinas G (IgG) na natureza e, portanto, podem atravessar a placenta e, por isso, gestantes Rh-negativo as quais deram à luz crianças Rh-positivas recebem imunização profilática com Ig anti-D (ANDRADE, 2016; SALES NETO, 2012).

Antígenos de grupos sanguíneos ABO e Rh

Entre um total de 29 sistemas de grupos sanguíneos e mais de 600 antígenos de grupos sanguíneos diferentes descobertos até agora, ABO e Rhesus são os sistemas de grupos sanguíneos mais importantes.

O antígeno rhesus mais significativo é o Rh-D devido à sua imunogenicidade. O conhecimento dos antígenos ABO e Rh-D e sua distribuição na população é essencial para a gestão eficaz dos serviços de hemotransfusão, nos estudos genéticos populacionais, na resolução de questões médico-legais e, principalmente, no teste de compatibilidade na prática da hemotransfusão.

Dos 33 antígenos do sistema de grupos sanguíneos, cinco são definidos por suas estruturas de carboidratos, entre eles o ABO, e dois são obtidos a partir do plasma (ANSTEE, 2010; WESTHOFF, 2004).

Os 23 restantes são caracterizadas pela sequência proteica da proteína de membrana dos eritrócitos cinco principais proteínas (DI, Rh, RhAG, MNS, GE e CO) são expressos em níveis mais altos e funcionam como transportadores de membrana, considerando que a importância funcional dos outros 17 antígenos ainda não está completamente elucidada (ANSTEE, 2010; WANG et al., 2012; WESTHOFF, 2004).

A função proposta de outros antígenos é principalmente relacionadas à sinalização receptor/ligante, atividades enzimáticas e formação de glicocálice. O fenótipo nulo do sistema, no entanto, não mostra anormalidades do sistema imunológico quando comparado com camundongos, exceto por uma resposta de neutrófilos menos intensa em exposição aos lipopolissacarídeos bacterianos (DENOMME, 2004; MURADOR; DEFFUNE, 2007; WANG et al., 2012).

A descoberta do grupo sanguíneo ABO, há mais de 100 anos, causou grande comoção. Até então, supunha-se que todo o sangue era o mesmo, e as consequências, muitas vezes trágicas, das transfusões de sangue mal sucedidas devido incompatibilidades não eram compreendidas (BATISTETI et al., 2007; FRANCHINI; BONFANTI, 2015).

À medida que a compreensão do grupo ABO se aprofundou, não apenas o processo de transfusão de sangue se tornou muito mais seguro, mas os cientistas agora podiam estudar uma das primeiras características humanas comprovadamente herdadas (BAIOCHI et al., 2007; BATISTETI et al., 2007).

Os antígenos do grupo sanguíneo ABO continuam sendo de importância primordial na medicina transfusional, uma vez que eles são os mais imunogênicos de todos os antígenos do grupo sanguíneo. A causa mais comum de morte por transfusão de sangue é um erro administrativo no qual um tipo incompatível de sangue ABO é transfundido (FUNDAMENTAL; MÉDIO, [s.d.]; SWAMY et al., 2012).

Os antígenos do grupo sanguíneo ABO também parecem ter sido importantes ao longo do processo evolutivo porque as frequências dos diferentes tipos sanguíneos ABO variam entre as diferentes populações, sugerindo que um determinado tipo sanguíneo pode estar relacionado a uma vantagem de seleção como, por exemplo, resistências contra determinadas doenças (FUNDAMENTAL; MÉDIO, [s.d.]; HARMENING; FORNERIS; TUBBY, 2012).

No entanto, apesar de sua óbvia importância clínica, as funções fisiológicas dos antígenos do grupo sanguíneo ABO ainda hoje não estão completamente elucidadas. Pessoas com o tipo sanguíneo comum O não expressam nem o antígeno A nem o B e são perfeitamente saudáveis. Inúmeras associações foram feitas entre fenótipos ABO particulares e maiores ou menores suscetibilidades à doenças (CHANDRA; GUPTA, 2012; CHIMA et al., 2012).

Por exemplo, o fenótipo ABO tem sido associado a úlceras estomacais sendo mais comuns em indivíduos do grupo O e câncer gástrico, mais comum em indivíduos do grupo A. Outra observação é que indivíduos com sangue tipo O tendem a ter níveis mais baixos do fator von Willebrand (vWF), que é uma proteína envolvida na coagulação do sangue (BATISTETI et al., 2007; REID; LOMAS-FRANCIS; OLSSON, 2012).

A variação na expressão do antígeno A, assim como os outros do sistema ABO, também foi reconhecido muito cedo no século XX. Formas fracas do antígeno B também foram encontradas mas são tipicamente mais difíceis de definir sorologicamente em categorias específicas (BATISTETI et al., 2007; DEAN, 2017; REID; LOMAS-FRANCIS; OLSSON, 2012).

A frequência dos fenótipos ABO comuns variam muito entre as diferentes populações. De maneira geral, populações com alta frequência de fenótipo A são encontradas principalmente no norte e centro da Europa, sendo mais raros na Ásia. O fenótipo B é mais frequente na Ásia Central e quase ausente nos ameríndios. O grupo sanguíneo O é o fenótipo mais frequente em uma perspectiva global, com os índios nativos americanos sendo quase exclusivamente do grupo sanguíneo O, bem como partes da África e da Austrália também apresentam altas frequências do grupo sanguíneo O (CHANDRA; GUPTA, 2012; DEAN, 2017).

A razão para as diferenças observadas entre as populações não é totalmente compreendida, embora várias teorias tenham surgido. A importância inicial da diversidade ABO é apoiada por observações em que a deleção de um único par de bases definindo o grupo O na posição 261 do nucleotídeo foi encontrada em pessoas de Neandertal e múmias egípcias antigas, sugerindo que a pressão de seleção e a sobrevivência dos mais aptos foram, de fato, características iniciais durante nossa co-evolução com patógenos como parasitas da malária e muitos outros (BATISTETI et al., 2007; FRANCHINI; BONFANTI, 2015; REID; LOMAS-FRANCIS; OLSSON, 2012; SWAMY et al., 2012).

A bioquímica dos antígenos A e B observou que os determinantes A, B e H foram hipotetizados por estarem presentes na forma de glicoproteínas solúveis em água capazes de inibir a aglutinação de eritrócitos por anticorpos ou lectinas. Uma substância precursora, H, foi hipotetizada como uma estrutura de construção para A e B, e os termos substância O- (ou H-) e anti-H foram introduzidos em 1948 (CHIMA et al., 2012; REID; LOMAS-FRANCIS; OLSSON, 2012; SWAMY et al., 2012).

Devido às dificuldades em obter quantidades suficientes de material ativo do grupo sanguíneo após a extração de hemácias, a maioria dos primeiros estudos foi realizada em cisto ovariano. Antes do isolamento e identificação química dessas substâncias, a inibição com açúcares simples indicou N-acetil-d-galactosamina (GalNAc), d-galactose (Gal) e l-fucose (Fuc) como os açúcares definidores nos grupos sanguíneos A, B, e O, respectivamente (FRANCHINI; BONFANTI, 2015; HARMENING; FORNERIS; TUBBY, 2012).

Independentemente do grupo sanguíneo do indivíduo investigado, foi encontrada uma composição surpreendentemente semelhante de resíduos de carboidratos ABO, principalmente Fuc, Gal, GalNAc e N-acetil-d-glucosamina [GlcNAc], o que sugeriu que grandes moléculas precursoras semelhantes carregando pequenos resíduos seriam as responsáveis por diferenciarem os diferentes grupos sanguíneos (BAIOCHI et al., 2007; BATISTETI et al., 2007; CHANDRA; GUPTA, 2012).

Estas estruturas determinantes foram posteriormente mostradas como sendo trissacarídeos. A via biossintética das estruturas do grupo sanguíneo ABO, e a presença de glicosiltransferases A e B foi primeiro previstas e então estabelecido experimentalmente. Assim, as glicosiltransferases A e B usam UDP-GalNAc e UDP-Gal, respectivamente, como substratos. Ambos requerem o determinante H como acceptor. A proteína O não é funcional, deixando o terminal H-definidor Fuc inalterado (BAIOCHI et al., 2007; HARMENING; FORNERIS; TUBBY, 2012).

Os açúcares ABH são encontrados em glicolipídios (aproximadamente 10%) e glicoproteínas (aproximadamente 90%) das hemácias, bem como em muitos tecidos e tipos celulares diferentes, como células epiteliais que revestem o lúmen dos tratos gastrointestinal, respiratório e reprodutivo, glândulas salivares e na pele (CHIMA et al., 2012; FRANCHINI; BONFANTI, 2015).

Essa ampla distribuição é uma característica comum para muitos carboidratos dos grupos sanguíneos. A síntese de antígenos A e B ocorre durante a glicosilação

normal de proteínas e lipídios no Complexo de Golgi. A substância precursora H é sintetizada por uma das duas fucosiltransferases, dependendo do substrato aceitador utilizado. O gene FUT1 que codifica a 2- α -fucosiltransferase é responsável principalmente pela síntese do antígeno H nos precursores de carboidratos encontrados nas hemácias. Já o gene FUT2 intimamente relacionado codifica um 2- α -fucosiltransferase que é expressa em células epiteliais e sintetiza o antígeno H (BAIOCHI et al., 2007; REID; LOMAS-FRANCIS; OLSSON, 2012).

No fenótipo Bombay, os genes FUT1 e FUT2 estão silenciados e, como o antígeno H é o substrato precursor para os antígenos A e B, nenhum antígeno é sintetizado devido esse silenciamento, independente do genótipo ABO. Já o fenótipo para-Bombaim resulta de um gene FUT1 silenciado presente junto com um gene FUT2 ativo, que permite a síntese de H tipo 1 (e, portanto, antígenos A/B) que podem ser adsorvidos na hemácia a partir do plasma; ou um gene FUT1 mutado no qual a atividade enzimática codificada é consideravelmente diminuída, de modo que quantidades muito baixas de antígeno H (e antígeno A/B) são produzidas, podendo estar presente com ou sem um gene FUT2 ativo e o antígeno H (e o antígeno A/B) é expresso de forma muito fraca (MIOLA, 2017; SANTIAGO, 2020).

Os antígenos do sistema ABO foram os primeiros a serem reconhecidos como grupos sanguíneos e, adicionalmente, os primeiros marcadores genéticos humanos conhecidos (STORRY; OLSSON, 2009; WATKINS, 1980).

Embora inicialmente aparentemente simples, a compreensão atual do sistema tem crescido em complexidade ao longo dos anos devido estudos mais específicos sobre química de carboidratos, enzimologia, genética molecular e biologia estrutural e evolutiva, o que tem fornecido dados para o estabelecimento de uma plataforma sólida de transfusão baseada em evidências e medicina da área de transplante usada todos os dias em laboratórios e clínicas em todo o mundo (BAIOCHI et al., 2007; MIOLA, 2017; STORRY; OLSSON, 2009).

O tipo sanguíneo Rh (Rhesus) é o segundo do grupo sanguíneo ABO em sua importância na biologia da transfusão de sangue. É altamente polimórfico porque contém mais de quarenta e quatro antígenos diferentes, mas o polimorfismo clínico mais significativo é a presença ou ausência do antígeno Rh(D) na hemácia (HARMENING; FORNERIS; TUBBY, 2012; N-ACETYL GALACTOSAMINYL, [s.d.]; STORRY; OLSSON, 2009).

O fator Rh é um termo comum usado para definir o antígeno D na da membrana eritrocitária, é o primeiro antígeno identificado como pertencente ao sistema do grupo sanguíneo humano Rh (MOTA et al., 2020; NARDOZZA et al., 2010; WAGNER; FLEGEL, 2004).

O significado clínico do fator Rh deriva da natureza do antígeno D como um potente indutor de aloimunização e, conseqüentemente, capacidade dos aloanticorpos anti-D em resultar em danos hemolíticos, além da variabilidade do antígeno D e a alta incidência de seu fenótipo negativo em humanos (DANIELS, 2004; GONZÁLEZ, 2005; WAGNER; FLEGEL, 2004).

Como a expressão do fator Rh é incompatível entre o feto Rh positivo e a mãe Rh negativa, pode ocorrer doença hemolítica de fetos e recém-nascidos. Passando pela placenta, os eritrócitos fetais Rh-positivos induzem uma potente resposta imune na mãe Rh-negativa que produz aloanticorpos anti-Rh para atacar os eritrócitos fetais levando a reações hemolíticas e outras complicações. Embora afete <1% de todas as gestações, a eritroblastose fetal é uma doença preocupante e agressiva devido à extensa destruição rápida dos eritrócitos (GONZÁLEZ, 2005; NARDOZZA et al., 2010).

Como resultado, esta doença manifesta anemia aguda, hiperbilirrubinemia tóxica e edema generalizado grave. O desenvolvimento da terapia de profilaxia anti-D na década de 1960 reduziu amplamente sua taxa de incidência. No entanto, a incompatibilidade Rh devido às formas variantes D e outros antígenos Rh ainda é crítica para gestações e pacientes com doenças crônicas como anemia falciforme, que precisam de transfusão de sangue ou transplante de órgãos (CHIMA et al., 2012; DANIELS, 2004; WAGNER; FLEGEL, 2004).

Os antígenos Rh são proteínas de membrana eritrocitária hidrofóbicas e são únicos por não serem glicosilados em sua superfície. Assim, em contraste com os antígenos ABH como carboidratos, todos os antígenos Rh são especificados através da sequência de proteínas e estados dobrados dentro da membrana plasmática (DANIELS, 2004; WAGNER; FLEGEL, 2004).

Na eletroforese em gel de poliacrilamida-dodecil sulfato de sódio (SDS-PAGE), os polipeptídeos Rh migram na posição ~ 30 kDa, com o comprimento de 417 resíduos de aminoácidos com uma massa molecular prevista de 45,6 kDa (GONZÁLEZ, 2005; HARMENING; FORNERIS; TUBBY, 2012; NARDOZZA et al., 2010).

A expressão do antígeno Rh é controlada em vários níveis. Ao nível da transcrição, sua especificidade eritroide é amplamente determinada devido a estrutura de regiões promotoras. No entanto, a expressão do antígeno Rh também envolve uma interação genética e física com a glicoproteína associada a Rh (RhAG) homóloga (DANIELS, 2004; REID; LOMAS-FRANCIS; OLSSON, 2012).

Com os polipeptídeos Rh, o RhAG compartilha 36% de identidade de sequência e topologia transmembranar e é aparentemente expresso em um estágio anterior durante a diferenciação das células eritróides (GONZÁLEZ, 2005; MOTA et al., 2020; NARDOZZA et al., 2010).

GRUPOS SANGUÍNEOS E ASSOCIAÇÃO DE DOENÇAS

Os grupos sanguíneos ABO têm uma profunda influência na hemostasia. Eles exercem grande quantidade de efeitos sobre os níveis plasmáticos de fator von Willebrand e fator VIII. O Aumento da associação de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e tromboembolismo é discutido principalmente em relação aos grupos sanguíneos A e AB devido, possivelmente, a modulação de enzimas transferases especificamente relacionadas a formação de trombos, uma vez que também foi observado um risco maior de trombose venosa cerebral em grupos que não sejam do grupo O. Tem havido, também, uma associação significativa de grupos ABO com maior prevalência de pré-eclâmpsia (HILTUNEN et al., 2009; TUFANO et al., 2013; WANG et al., 2012; WIGGINS et al., 2009).

Estudos preliminares sugeriram uma associação do sistema ABO com malignidades. Uma correlação positiva foi mostrada entre o grupo sanguíneo A com hepatite-B crônica, certas infecções e também câncer de pâncreas;[16] e câncer de ovário com o grupo sanguíneo (GATES et al., 2011; GERALDO; MARTINELLO, 2020; WANG et al., 2012).

Em relação ao grupo O, são relatadas maior proteção contra *Plasmodium falciparum*, o vetor causador da malária e aumento da gravidade da infecção em cepas de *Vibrio cholerae* (ANSTEE, 2010).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os eritrócitos são as principais células em circulação e apresentam uma estrutura e composição de membrana muito particular que dá base suas características e funções.

Embora inicialmente aparentemente simples, a compreensão atual do sistema ABO e Rh tenha crescido em complexidade ao longo dos anos devido estudos mais específicos sobre química de carboidratos, enzimologia, genética molecular e biologia estrutural e evolutiva, o que tem fornecido dados para o estabelecimento de uma plataforma sólida de transfusão baseada em evidências e medicina da área de transplante usada todos os dias em laboratórios e clínicas em todo o mundo.

Um foco recente na estrutura da rede de membranas eritrocitárias certamente contribuiu com novos insights sobre essa relação entre estrutura e função. Alguns desses novos conceitos, ainda devem ser integrados em uma imagem mais completa da estrutura da membrana, tornando possível a continuação da busca de importantes processos relacionados a transfusão de sangue e também realização de transplantes, bem como de outras patologias relacionadas aos sistemas ABO e Rh.

A compreensão sobre a estrutura da membrana eritrocitária e nos dos antígenos ABOe Rh fornecem informações importantes que podem ser usadas de diferentes formas: na prevalência detalhada/frequência dos fatores ABO e Rhesus e sua distribuição alélica, na comparação de incidência de patologias relacionadas e no desenvolvimento de protocolos mais seguros de transfusão e transplantes, os quais podem melhorar de forma significativa a qualidade, segurança e aplicação dos sistemas de atendimento aos pacientes.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, C. C. A. **Relação entre estabilidade de membrana de eritrócitos, variáveis hematológicas, bioquímicas, função cognitiva e depressão em idosos institucionalizados**. Editora: Universidade Federal de Uberlândia. 2016.

ANSTEE, D. J. The relationship between blood groups and disease. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 115, n. 23, p. 4635–4643, 2010.

BABU, N. Influence of hypercholesterolemia on deformability and shape parameters

of erythrocytes in hyperglycemic subjects. **Clinical hemorheology and microcirculation**, v. 41, n. 3, p. 169–177, 2009.

BAIOCHI, E. et al. Freqüências dos grupos sanguíneos e incompatibilidades ABO e RHD em puérperas e seus recém-nascidos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 53, p. 44–46, 2007.

BATISTETI, C. B. et al. O sistema de grupo sanguíneo Rh. **Filosofia e História da Biologia**, v. 2, n. 1, p. 85–101, 2007.

CAMPANELLA, M. E.; CHU, H.; LOW, P. S. Assembly and regulation of a glycolytic enzyme complex on the human erythrocyte membrane. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 7, p. 2402–2407, 2005.

CHANDRA, T.; GUPTA, A. Frequency of ABO and rhesus blood groups in blood donors. **Asian Journal of Transfusion Science**, v. 6, n. 1, p. 52, 2012.

CHIMA, O. K. et al. ABO and rhesus blood groups among blood donors in Kano, North-Western Nigeria. **Nigerian Journal of Basic and Clinical Sciences**, v. 9, n. 1, p. 11, 2012.

DA SILVA, S. N. L. et al. ESTUDO DA PREVALÊNCIA DOS ANTÍGENOS DOS SISTEMAS SANGUÍNEOS ABO, Rh EM JOVENS RESIDENTES EM ALFENAS-MG. **Revista Farmácia Generalista/Generalist Pharmacy Journal**, v. 2, n. 1, p. 30–40, 2020.

DANIELS, G. **Human Blood Groups (2nd edn)**Wiley Online Library, , 2004.

DE JESUS PINTO, W. et al. Topologia das principais proteínas da membrana e do citoesqueleto eritrocitário. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 12, n. 1, p. 106–120, 2013.

DEAN, L. ABO blood group. 2017.

DENOMME, G. A. The structure and function of the molecules that carry human red blood cell and platelet antigens. **Transfusion medicine reviews**, v. 18, n. 3, p. 203–231, 2004.

FRANCHINI, M.; BONFANTI, C. Evolutionary aspects of ABO blood group in humans. **Clinica chimica acta**, v. 444, p. 66–71, 2015.

FUNDAMENTAL, C. E. M. G.; MÉDIO, E. Sistema ABO; transfusão, sistema Rh, Mn; eritroblastose fetal, teste de DNA. [s.d.].

GARRATTY, G.; TELEN, M. J.; PETZ, L. D. Red cell antigens as functional molecules and obstacles to transfusion. **ASH Education Program Book**, v. 2002, n. 1, p. 445–462, 2002.

GATES, M. A. et al. ABO blood group and incidence of epithelial ovarian cancer. **International journal of cancer**, v. 128, n. 2, p. 482–486, 2011.

GERALDO, A.; MARTINELLO, F. A relação entre o sistema sanguíneo ABO e a COVID-19: uma revisão sistemática. **RBAC**, v. 52, n. 2, p. 143–148, 2020.

GONZÁLEZ, H. A. B. El sistema Rh, una mirada a fondo. **Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social**, v. 43, n. S1, p. 3–8, 2005.

HARMENING, D. M.; FORNERIS, G.; TUBBY, B. J. The ABO blood group system. **Modern Blood Banking & Transfusion Practices**. Philadelphia, PA: FA Davis Company, p. 119–148, 2012.

HILTUNEN, L. M. et al. Blood group AB and factor V Leiden as risk factors for pre-eclampsia: a population-based nested case-control study. **Thrombosis research**, v. 124, n. 2, p. 167–173, 2009.

LÖGDBERG, L. et al. Human blood group genes 2004: chromosomal locations and cloning strategies. **Transfusion medicine reviews**, v. 19, n. 1, p. 45–57, 2005.

MARTINEZ, P. F. Caracterização de anticorpos monoclonais anti-glicoforina humana. 2016.

MIOLA, M. P. Resolução de discrepâncias do sistema histo-sanguíneo ABO. 2017.

MOTA, L. P. et al. Sistema Rh e associação com a doença hemolítica do recém-nascido. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e332996950–e332996950, 2020.

MURADOR, P.; DEFFUNE, E. Aspectos estruturais da membrana eritrocitária. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 2, p. 168–178, 2007.

N-ACETYLGALACTOSAMINYL, A. A. Molecular Genetics of ABO Advanced Concepts (SBB Level). **Modern Blood Banking and Transfusion Practices**, p. 112, [s.d.].

NARDOZZA, L. M. M. et al. Bases moleculares do sistema Rh e suas aplicações em obstetrícia e medicina transfusional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 6, p. 724–728, 2010.

OTEIZA, J. M. et al. Influence of production on the presence of patulin and ochratoxin A in fruit juices and wines of Argentina. **LWT-Food Science and Technology**, v. 80, p. 200–207, 2017.

OWEN, R. Karl Landsteiner and the first human marker locus. **Genetics**, v. 155, n. 3, p. 995–998, 2000.

PARAISO, L. F. Efeito do exercício físico na estabilidade de membrana de eritrócitos. 2016.

PASINI, E. M. et al. In-depth analysis of the membrane and cytosolic proteome of red blood cells. **Blood**, v. 108, n. 3, p. 791–801, 2006.

PLASENZOTTI, R. et al. Influence of fatty acid composition in mammalian erythrocytes

on cellular aggregation. **Clinical hemorheology and microcirculation**, v. 37, n. 3, p. 237–243, 2007.

POOLE, J. Red cell antigens on band 3 and glycoporphin A. **Blood reviews**, v. 14, n. 1, p. 31–43, 2000.

REID, M. E.; LOMAS-FRANCIS, C.; OLSSON, M. L. **The blood group antigen factsbook**. [s.l.] Academic press, 2012.

RIQUELME, B. D. et al. **USO DE UN MODELO DE ADSORCIÓN SIMPLE PARA LA CUANTIFICACIÓN DE GLICOFORINA" A" SOBRE LA MEMBRANA ERITROCITARIA**. ANALES AFA. **Anais...**2013

RODRIGUES, A. D.; RIBEIRO, L. R. Sistemas sanguíneos, incompatibilidade e procedimentos alternativos à transfusão. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 2, p. 13007–13027, 2021.

SALES NETO, A. T. DE. **Marcação de antígenos eritrocitários do sistema ABO com nanopartículas fluorescente de semicondutores** Universidade Federal de Pernambuco, , 2012.

SANTIAGO, E. B. **Desenvolvimento de um teste rápido para determinação da tipagem sanguínea dos sistemas ABO e Rh** Universidade Tecnológica Federal do Paraná, , 2020.

STORRY, J. R.; OLSSON, M. L. The ABO blood group system revisited: a review and update. **Immunohematology**, v. 25, n. 2, p. 48, 2009.

SWAMY, M. et al. Prevalence of ABO and Rhesus blood groups among blood donors. **Non Prolapsed Uterus with Benign Gynecological Disease Agarwal Anjana, Krishna Hema 5. A potential Role of Apo B in the Risk Stratification of Type 2 Diabetic Patients with Dyslipidemia.....** 18, v. 3, n. 3, p. 68, 2012.

TELEN, M. J. **Red blood cell surface adhesion molecules: their possible roles in**

normal human physiology and disease. Seminars in hematology. **Anais...Elsevier**, 2000

TUFANO, A. et al. Non-O blood group as a risk factor for cerebral vein thrombosis. **Thrombosis and haemostasis**, v. 110, n. 07, p. 197–199, 2013.

WAGNER, F. F.; FLEGEL, W. A. the molecular basis of the Rh blood group phenotypes. **Immunoematology**, v. 20, n. 1, p. 23–36, 2004.

WANG, D. et al. ABO blood group, hepatitis B viral infection and risk of pancreatic cancer. **International journal of cancer**, v. 131, n. 2, p. 461–468, 2012.

WATKINS, W. M. Biochemistry and genetics of the ABO, Lewis, and P blood group systems. **Advances in Human Genetics 10**, p. 1–136, 1980.

WESTHOFF, C. M. The Rh blood group system in review: a new face for the next decade. **Transfusion**, v. 44, n. 11, p. 1663–1673, 2004.

WIGGINS, K. L. et al. ABO genotype and risk of thrombotic events and hemorrhagic stroke. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 7, n. 2, p. 263–269, 2009.

WILLIAMSON, R. C.; TOYE, A. M. Glycophorin A: band 3 aid. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 41, n. 1, p. 35–43, 2008.

YAWATA, Y. **Cell membrane: the red blood cell as a model.** [s.l.] John Wiley & Sons, 2006.