

---

## Genética de grupos sanguíneos ABH e LEWIS: revisão da literatura

---

LIGIA MAIA CARNEIRO(UNINGÁ)<sup>1</sup>  
FÁBIO BRANCHES XAVIER(UNINGÁ)<sup>1</sup>

### RESUMO

Os antígenos ABH e Lewis são oligossacarídeos, e estão relacionados bioquimicamente, pois são produzidos a partir das mesmas substâncias precursoras. A biossíntese de cadeias oligossacarídicas implica a participação de várias glicosiltransferases, produtos dos genes do sistema ABO, Hh, Sese e Lele. Estes antígenos são expressos nos eritrócitos, tecidos e fluidos corporais. A via biosintética ocorre de maneira diferenciada nas hemácias e em células de outros tecidos. Muito tem se questionado a respeito da relação entre os antígenos de grupos sanguíneos ABH e Lewis e as doenças. Esses antígenos são receptores de inúmeros microorganismos.

**Palavras-chave:** Genética. Biossíntese. Antígenos de grupos sanguíneos. ABH e Lewis.

### INTRODUÇÃO

#### Biossíntese dos Antígenos de Grupos Sanguíneos Abh e Lewis

Os antígenos ABH e Lewis são oligossacarídeos, e estão relacionados bioquimicamente, pois são produzidos a partir das mesmas substâncias precursoras. A biossíntese de cadeias oligossacarídicas implica a participação de várias glicosiltransferases, produtos dos genes do sistema ABO, Hh, Sese e Lele, que adicionam moléculas de açúcar

---

<sup>1</sup> Professores Mestres Faculdade Ingá – UNINGÁ

específicas em substâncias precursoras (LE PENDU,1989). Estes antígenos são expressos nos eritrócitos, tecidos e fluidos corporais como o muco vaginal. A via biosintética ocorre de maneira diferenciada nas hemácias e em células de outros tecidos, devido a natureza bioquímica e genética (ORIOL et al. 1986)

Quatro tipos principais dos antígenos ABH tem sido encontrados nas secreções e/ou eritrócitos, classificados de acordo com a estrutura terminal da cadeia (CLAUSEN,1987):

Tipo 1: Gal  $\beta$ 1 $\rightarrow$ 3 Glc NAc  $\beta$ 1 $\rightarrow$ R

Tipo 2: Gal  $\beta$ 1 $\rightarrow$ 4 Glc NAc  $\beta$ 1 $\rightarrow$ R

Tipo 3: Gal  $\beta$ 1 $\rightarrow$ 3 Gal NAc  $\alpha$ 1 $\rightarrow$ R

Tipo 4: Gal  $\beta$ 1 $\rightarrow$ 3 Gal NAc  $\beta$ 1 $\rightarrow$ R

Essas cadeias precursoras tem capacidade de se transformar em antígeno H pela adição de uma L-fucose à ligação  $\alpha$  (1 $\rightarrow$ 2 ) da galactose terminal, sendo esta adição papel das  $\alpha$ -2-fucosiltransferases. É observada uma frequência maior de cadeias do tipo 1 e do tipo 2 nas secreções e/ou eritrócitos.

As mudanças na estrutura das cadeias precursoras dependerão da constituição genética de cada indivíduo em relação aos genes dos loci polimórfico ABO, Hh e Se/se e Le/le (WATKINS; GREENWELL, 1987).

Os genes Se e H dirigem a produção de distintas  $\alpha$ -fucosiltransferases, que trabalham em diferentes cadeias precursoras. Nestas cadeias, pela ação das enzimas produto dos genes Se e H, um monossacarídeo de L-fucose é transferido à galactose terminal, determinando a substância precursora H a partir da qual atuam enzimas codificadas pelos genes do locus ABO. Por outro lado, o gene Lewis é responsável pela síntese de uma  $\alpha$ 3/4 – fucosiltransferase que determina a adição de uma fucose ao resíduo N-acetilglucosamina do precursor de cadeia tipo 1 e 2 respectivamente. Assim, o antígeno Le<sup>a</sup> é sintetizado em cadeias tipo 1 e o antígeno Le<sup>b</sup> a partir da interação com o gene Se. Em precursores tipo 2, os isômeros destes antígenos são denominados Le<sup>x</sup> e Le<sup>y</sup>.(HENRY et al. 1995).

Nos indivíduos secretores, o gene secretor dominante (Se) é a forma ativa no epitélio glandular, onde ele determina a produção de antígenos H pelo tecido, enquanto que o gene recessivo (se) é incapaz de fazê-lo. O estado secretor modula a produção do antígeno H nas células

epiteliais, liberando-o nas secreções e plasma. O gene secretor Se dirige a produção de uma fucosiltransferase específica para a cadeia do tipo 1, levando a produção do antígeno H de cadeia do tipo 1. O gene H está intimamente ligado com o gene secretor no cromossomo 19, e codifica um outro tipo de  $\alpha$ 2-fucosiltransferase a qual transfere uma L-fucose para a cadeia precursora do tipo 2, que é expressada predominantemente nos tecidos de origem ectodermal e mesodermal como nos eritrócitos, determinando a formação do antígeno H de cadeia do tipo 2. (WATKINS et al. 1988)

O locus ABO está localizado no braço longo do cromossomo 9. Um resíduo de N-acetil-galactosamina e/ou um resíduo de galactose é acrescentado ao antígeno H determinando os antígenos A e/ou B respectivamente. Os alelos mais importantes do locus ABO são: A, B e O. O alelo O é desprovido de atividade enzimática e seus portadores só expressam o antígeno H, em concentrações máximas nas hemácias e secreções do organismo. O gene O apresenta uma seqüência de nucleotídeos quase idêntica ao do gene A, exceto pela simples deleção da base guanina na posição 261, alterando o quadro de leitura do código genético com o estabelecimento de um códon de parada, levando à síntese de uma enzima truncada e inativa incapaz de modificar o antígeno H. Por isso é considerado um gene silencioso ou amorfo (SZULMA, 1980).

Nos indivíduos com fenótipo A, o gene A produz uma enzima chamada  $\alpha$ -3-N-acetil-D-Galactosaminiltransferase que transporta o açúcar N-acetil Galactosamina para a galactose terminal na posição 1 $\rightarrow$ 3 da cadeia precursora H. Nos indivíduos com fenótipo B, o gene B codifica a enzima  $\alpha$ -3-D-Galactosiltransferase, que adiciona uma molécula de galactose à posição 1 $\rightarrow$ 3 da galactose terminal da cadeia precursora. Os fenótipos eritrocitários são definidos pelo antígeno presente na membrana e pelo anticorpo sérico natural correspondente ao antígeno ausente (SZULMA, 1980)

Os antígenos Lewis são formados a partir dos mesmos precursores utilizados no sistema ABO, pois existe uma interação entre o locus Lewis e secretor na expressão destes antígenos. Le<sup>a</sup> e Le<sup>b</sup> são os dois principais antígenos do sistema Lewis. O indivíduo portador do genótipo sese Le<sup>+</sup> forma o antígeno monofucosilado Le<sup>a</sup> devido a ausência do produto do gene secretor. A associação do Le<sup>a</sup> com o determinante antigênico Le<sup>d</sup> ou H tipo 1, em pessoas com o gene Se, determina o tipo de antígeno Le<sup>b</sup>, produto da interação entre os locis Secretor e Lewis. O antígeno Le<sup>b</sup> consiste de uma cadeia difucosilada resultante da ação da enzima do gene

Se que adiciona uma fucose na  $\beta$  Gal da cadeia precursora tipo 1 e da enzima do gene Le, que adiciona uma fucose na  $\beta$ GlcNac da mesma cadeia.

O termo Le<sup>c</sup> foi designado para determinantes antigênicos específicos de indivíduos Lewis negativo e não secretores dos antígenos ABH (lele, sese). Da mesma forma, o Le<sup>d</sup> para designar os determinantes antigênicos presentes nos indivíduos Lewis negativos e secretores de ABH (lele, Se). Deste modo, o antígeno Le<sup>c</sup>, que é o tipo 1 não fucosilado, pode ser referido como um precursor do antígeno Le<sup>a</sup>, enquanto que o antígeno Le<sup>d</sup>, como um antígeno monofucosilado,  $\alpha(1\rightarrow 2)$  do tipo 1, precursor do antígeno Le<sup>b</sup>.

Estudos demonstram certas discrepâncias na expressão fenotípica dos antígenos Lewis. Foi observado que alguns indivíduos que são Le(a-b-) nas hemácias, mostram atividade Le<sup>b</sup> em suas secreções. Nestes casos, foi também verificado que Le<sup>a</sup> frequentemente não está presente junto com Le<sup>b</sup>. Isto pode sugerir que a conversão do precursor disponível H tipo 1 (ou Le<sup>d</sup>) em Le<sup>b</sup> e a conversão do precursor de H do tipo 1 (precursor tipo 1 ou Le<sup>c</sup>) em Le<sup>a</sup> tornou-se tão ineficiente, que produz epítomos Lewis fenotipicamente indetectáveis, sugerindo que estes indivíduos apresentem um gene Lewis fraco (Le<sup>w</sup>) (HENRY et al. 1995; MAKNI, 1987).

São descritos dois subgrupos de Le(a-b-): genuíno, que não apresenta antígenos nos eritrócitos e na saliva, e também não apresenta atividade enzimática na saliva, e não genuíno, que não apresenta antígeno nos eritrócitos, mais os expressa na saliva, acompanhados da enzima Lewis ou FUT III. Estudos propuseram que o caráter Le(a-b-) genuíno seria resultante do genótipo homozigoto recessivo lele, e o caráter não genuíno seria derivado do genótipo heterozigoto Lele, cujo efeito de dosagem gênica proporcionaria uma expressão variável dos antígenos que em certas condições fisiológicas ou patológicas passariam a ser sintetizados em quantidades indetectáveis sorologicamente, ou seja, os indivíduos Lewis(a-b-) não genuínos mudariam de Lewis positivo para Lewis negativo no sangue, mas continuariam a expressar Lewis na saliva (ØRNTOFT et al. 1991).

## REFERÊNCIAS

- CLAUSEN, H. et al. Blood group ABH antigens: A new series of Blood Group A-associated structures ( Genetics regulation and tissue distribution ) .*Transplantation proceedings*. v. 19, p. 4408-4412, 1987.
- HENRY, S; ORIOL, R; SAMUELSSON, B. Lewis histo blood group system and associated secretory phenotypes. *Vox. Sang*, v. 69, p. 166-182, 1995.
- LE PENDU, J. A hypoteis on the dual significance of ABH, Lewis and related antigens. *Journal of Immunogenetics*, v.16, p.53-61, 1989.
- MAKINI, S. et al. Discordance between red cell and saliva Lewis phenotypes in patientes with hydatidic cysts. *Expl.Clin.Immunogenet*, v.4, p.136-143, 1987.
- ORIOL, R; PENDU, J.L; MOLLICONE, R. Genetics of ABO ,H , Lewis , X and related antigens. *Vox Sang*, v5, p.161-171, 1986.
- ØRNITOF, T.F et al. Blood group ABO and Lewis antigens in fetal and normal adult bladder urothelium: Immunohistochemical study of type I chain structures. *J Urol*. v 138, p. 171-76, 1987.
- ØRNITOF, T.F; WOLF H; CLAUSEN, H. Blood group ABO and antigens Lewis in bladder tumours: correlation between glicosiltransferase activity and antigen expression. *APMIS*. v 4, p. 126-33,1988.
- ØRNITOF, T.F; HOLMES, E.H; JOHNSON, P; HAKOMORI, S.I; CLAUSEN, H. Differential tissue expression of the Lewis blood group antigens: Enzimetic immunohistologic and immunochemical evidence for Lewis antigen expression in Le(a-b-) individuals. *Blood*, v.77, p.1389-1396, 1991.
- SZULMAM A E. The ABH Blood Groups and developmental Biology. *Academic press* New York , v. 14, p. 127, 1980.

WATKINS, W.M; GREENWELL, P. Biosynthesis of blood group ABH antigens: Genetic regulation and tissue distribution. *Transplantation proceedings*, v. 19, p. 4413-4415, 1987.

WATKINS, W.M; GREENWELL, P; YATES, A.D; JOHNSON, P.H. Regulation of Expression of Carbohydrate Blood Group Antigens. *Biochime*. v. 70, p. 1597-1611,1988.