

Mecanismos moleculares responsables de la expresión de grupos sanguíneos

**XXI Congreso Chileno de Hematología y XI
Congresso de Medicina Transfusional
Puerto Varas, 8 al 11 de Agosto de 2018**



Lilian Castilho, PhD

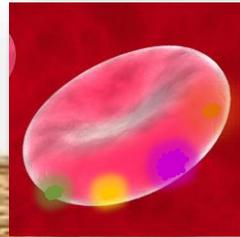


Los antígenos de grupos sanguíneos

- Un antígeno de grupo sanguíneo es un carbohidrato o una proteína que induce una respuesta inmune y, el anticuerpo producido reacciona con un antígeno de alguna forma demostrable
- Las diferencias en los carbohidratos y proteínas de la superficie externa de la membrana eritrocitaria forman la base de los antígenos de grupos sanguíneos– el principal aspecto de la Inmunohematología
- El conocimiento de las principales variaciones en la membrana eritrocitaria es utilizado para detectar e identificar anticuerpos, lo que asegura que la sangre correcta será transfundida al paciente correcto

Diversidad de antígenos de grupos sanguíneos

323 antígenos



36 sistemas

361 antígenos

**45 genes
> 1914 alelos**

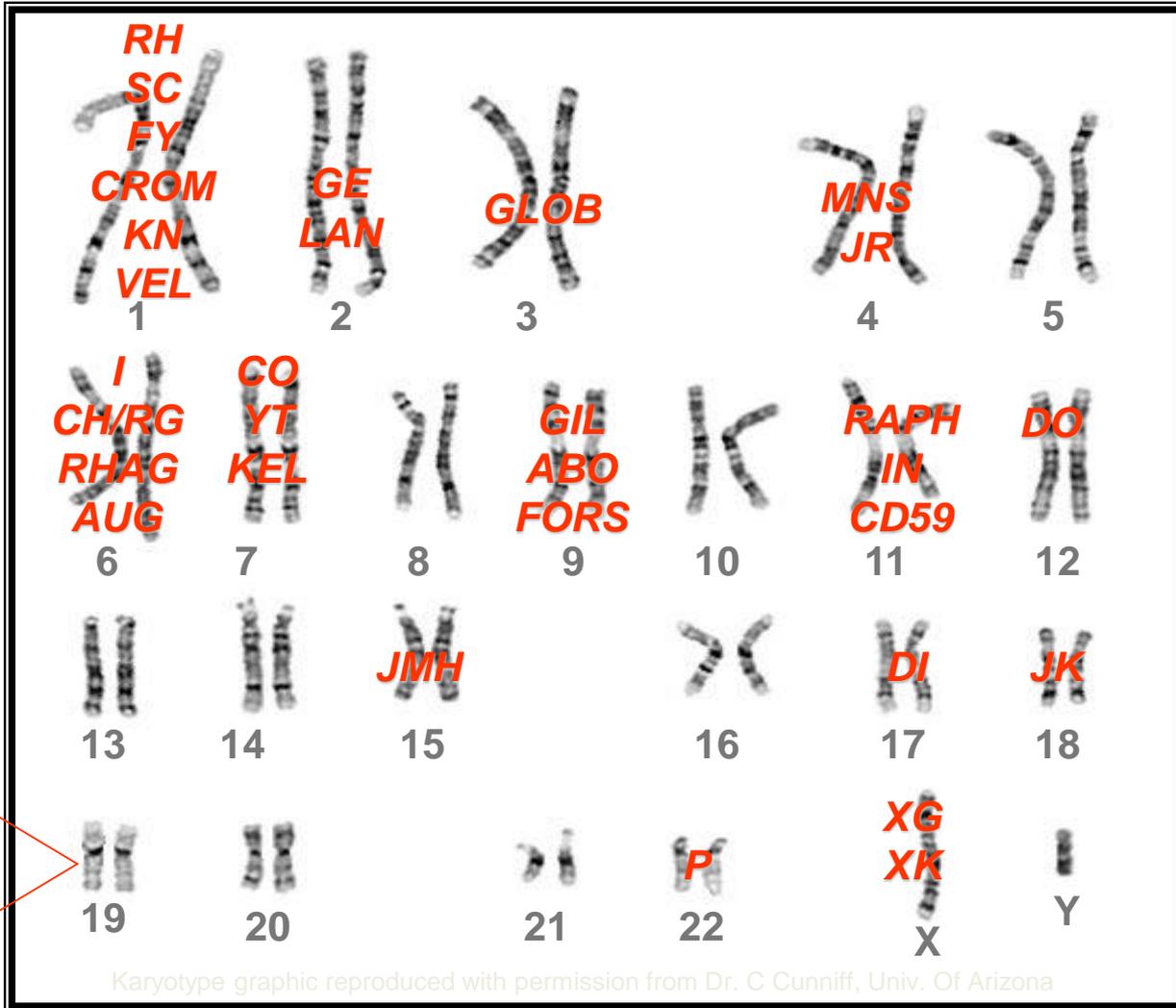
**ABO >380 alelos
RHD > 491 alelos**

International society of blood transfusion working party on
red cell immunogenetics and terminology

J. R. Storry, L. Castilho, Q. Chen, G. Denomme, W. A. Flegel, C. Gassner,
M. de Haas, C. Hyland, M. Keller, C. Lomas-Francis, N. Nogues, M. L.
Olsson, T. Peyrard, C. E. van der Schoot, Y. Tani, N. Thornton, F. Wagner,
S. Wendel, C. Westhoff & V. Yabelem

Los grupos sanguíneos se heredan

- Los genes que codifican los 36 sistemas de grupos sanguíneos se asignan en sus cromosomas específicos y se localizan en 14 autosomas y el cromosoma X



LE
OK
LW
LU
H

Biología molecular de grupos sanguíneos

- 🔴 El conocimiento sobre los principales cambios de los genes que codifican los antígenos de los grupos sanguíneos y el cambio de su composición de aminoácidos se está utilizando actualmente para identificar antígenos, que también puede asegurar que la sangre correcta será transfundida al paciente correcto
- 🔴 Los métodos moleculares han demostrado ser herramientas útiles
- 🔴 Esta práctica puede conducir a un sistema eficiente que reduzca al mínimo los riesgos inmunológicos asociados con la transfusión de sangre

Es importante comprender los mecanismos moleculares asociados con la expresión de los antígenos de grupos sanguíneos

Mecanismos moleculares responsables de la expresión de los antígenos de grupos sanguíneos

Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)

Las inserciones y deleciones de nucleótidos (Indels)

Las deleciones de genes

La conversión de genes

Genes reguladores

Mecanismos moleculares responsables de la expresión de los antígenos de los grupos sanguíneos

Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)

Las inserciones y deleciones de nucleótidos (Indels)

Las deleciones de genes

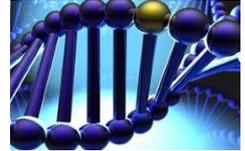
La duplicación de genes

La conversión de genes

Genes reguladores y modificadores

Mecanismos moleculares responsables de la expresión de los antígenos de grupos sanguíneos

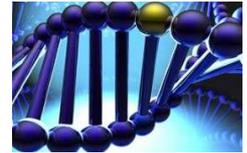
Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)



- Regiones codificantes (exones)
 - **SNPs missenses:** cambio de un nucleótido que resulta en cambio de un aminoácido
 - **SNPs nonsense:** cambio de un nucleótido que resulta en un "codón de parada" (TAA,TAG,TGA)
 - **SNPs silenciosos:** no cambian la secuencia de aminoácidos pero pueden activar los sitios de "splices" críticos

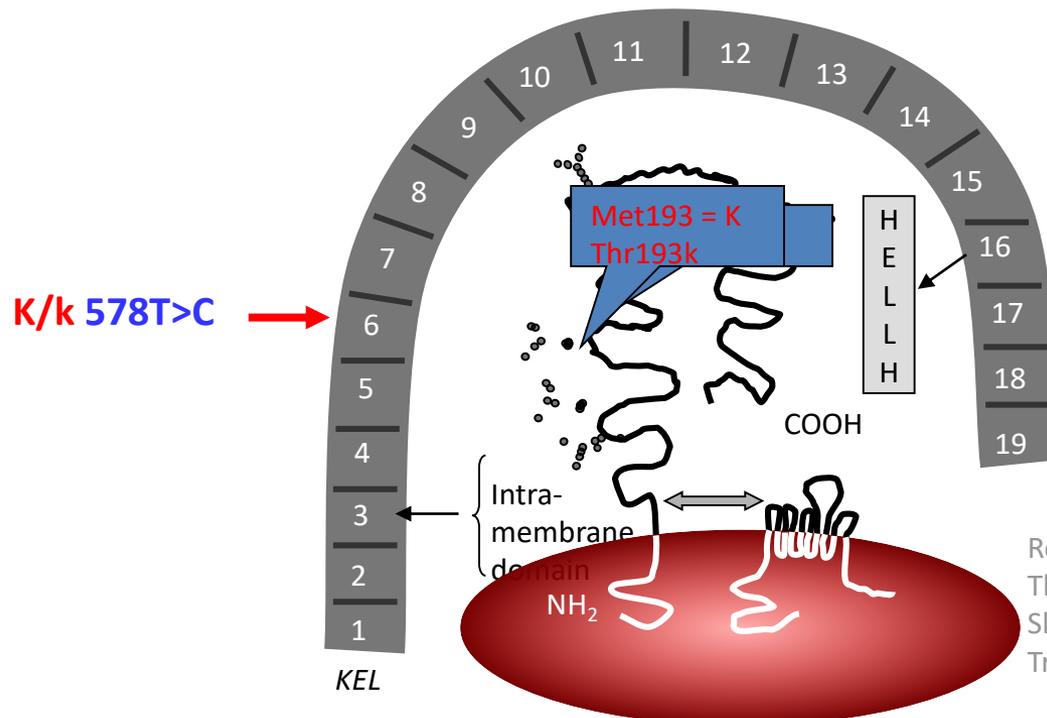
Mecanismos moleculares responsables de la expresión de los antígenos de grupos sanguíneos

Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)



🔥 Regiones codificantes (exones)

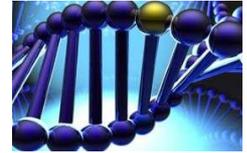
SNPs missenses: los antígenos más comunes



Reid & Lomas-Francis
The blood group antigen factsbook, 2^o ed.
Slide modified from ES Wester et al.
Transfusion 2005,45:545

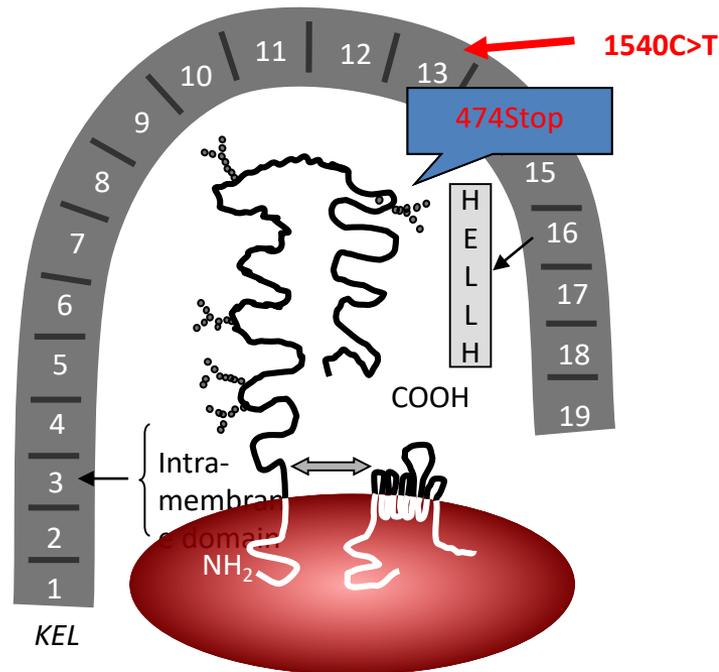
Mecanismos moleculares responsables de la expresión de los antígenos de grupos sanguíneos

Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)



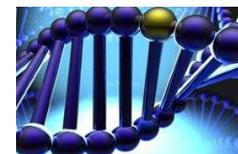
🔥 Regiones codificantes (exones)

SNPs nonsense: un cambio de nucleótido que resulta en un "codón de parada" (TAA, TAG, TGA)



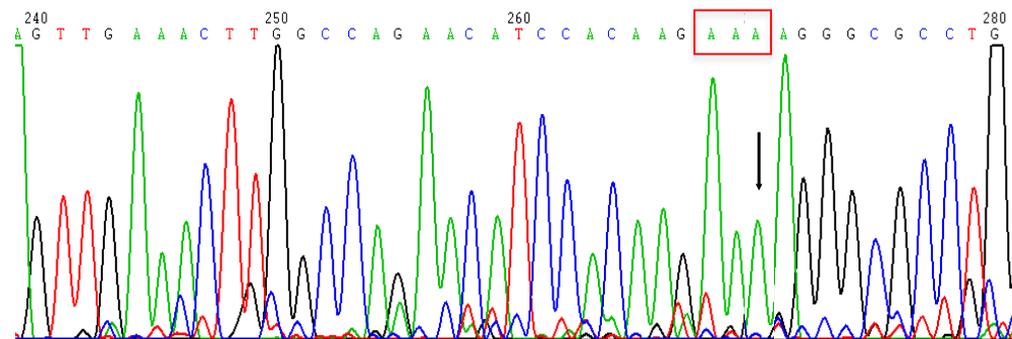
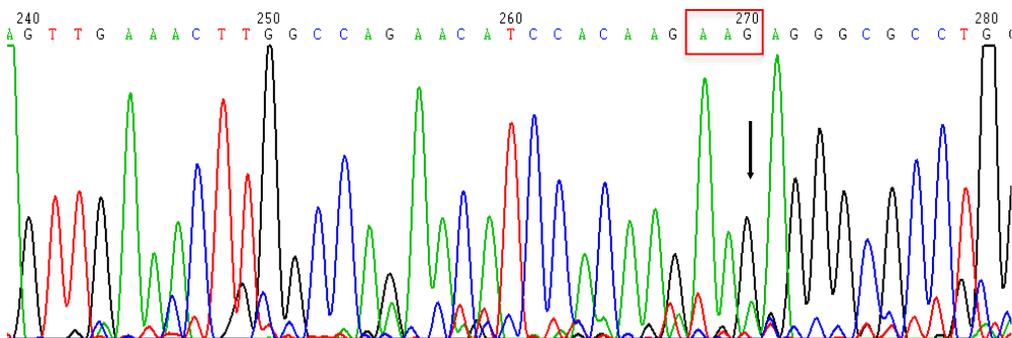
Mecanismos moleculares responsables de la expresión de los antígenos de grupos sanguíneos

Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)

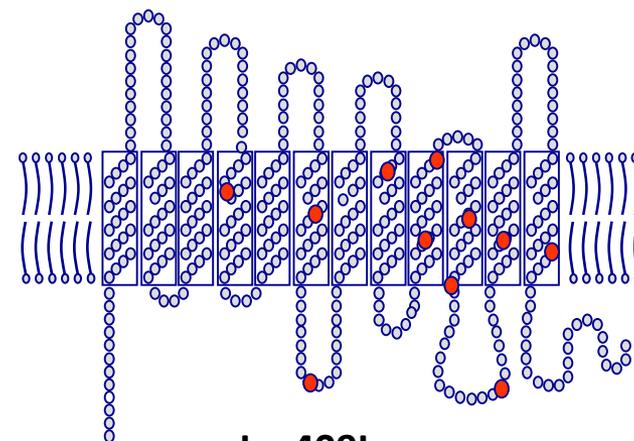


● Regiones codificantes (exones)

SNPs silenciosos: no alteran la secuencia de aminoácidos, pero pueden afectar a los sitios de “splice” críticos. Ex: *RHD*DEL1227G>A* (K409K)



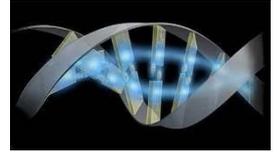
expressão



Lys409Lys

Mecanismos moleculares responsables de la expresión de los antígenos de grupos sanguíneos

Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)

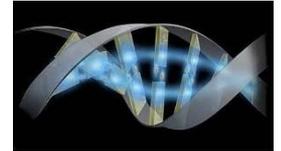


🔴 Regiones no codificantes

- 🔴 SNPs en secuencias conservadas de los sitios de “splice” (gt, ag): lo que resulta en “splicing” alterados con la eliminación de exones
- 🔴 SNPs en regiones **reguladoras**: pueden afectar a la transcripción de genes
- 🔴 SNPs en **intrones**

Mecanismos moleculares responsables de la expresión de los antígenos de grupos sanguíneos

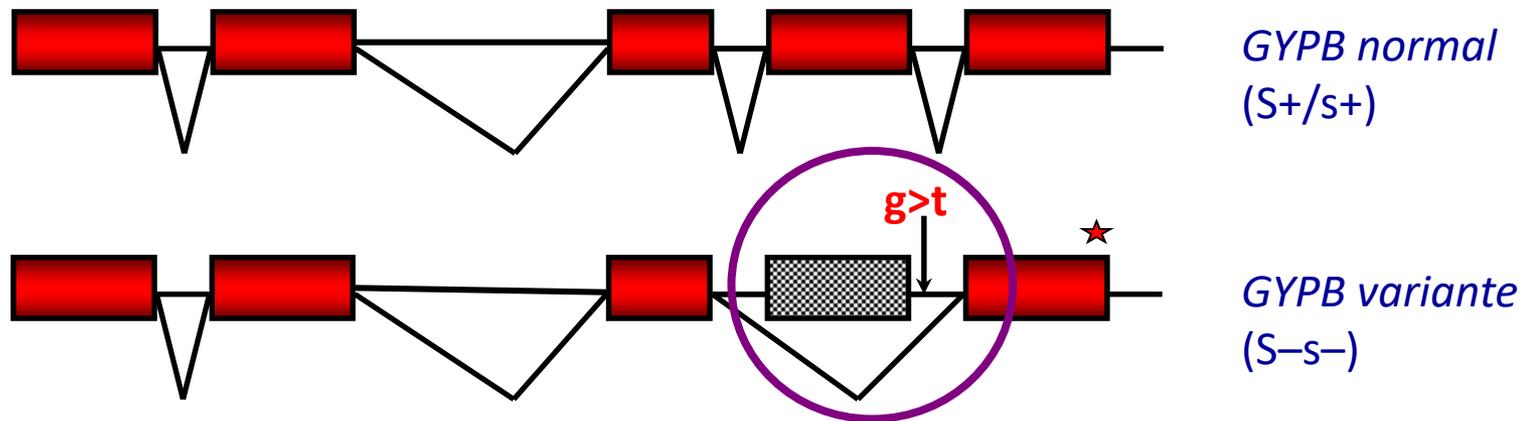
Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)



Regiones no codificantes

SNPs en secuencias conservadas de los sitios de “splice” (gt, ag): lo que resulta en “splicing” alterados con la eliminación de exones

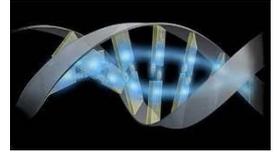
Ex: S-s-U^{var}



La eliminación completa del exon 5 del gene *GYPB* :
No antígeno presente en la superficie de los eritrocitos

Mecanismos moleculares responsables de la expresión de los antígenos de grupos sanguíneos

Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)

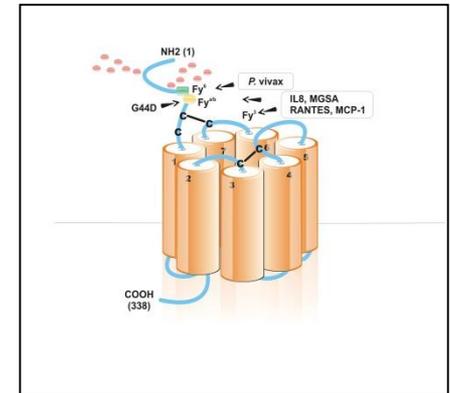
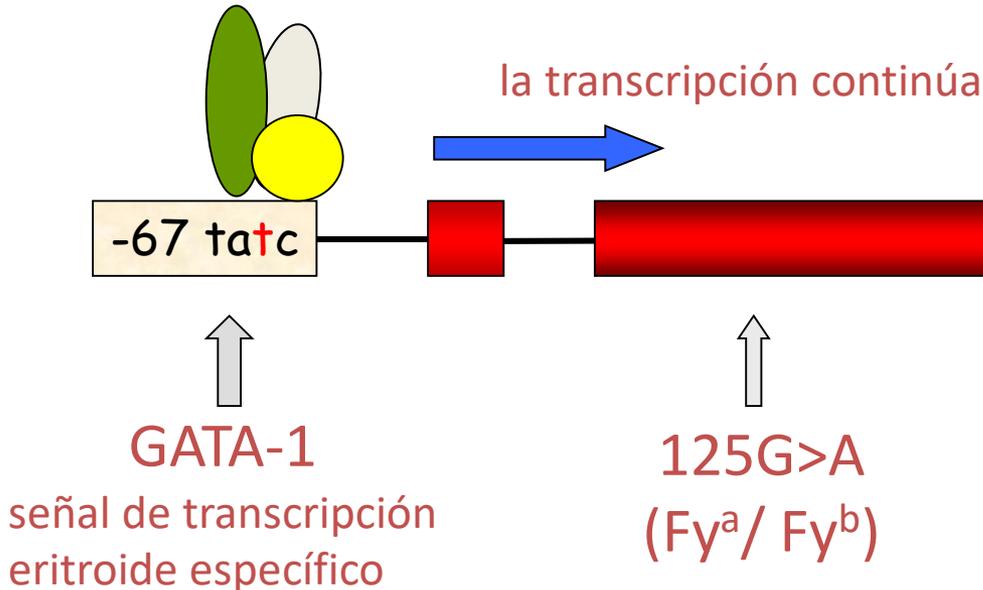


Regiones no codificantes

SNPs en regiones **reguladoras**: pueden afectar a la transcripción de genes.

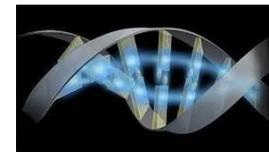
Ex: Fy(a-b-) en Africanos

complejo de transcripción reconoce el motivo GATA



Mecanismos moleculares responsables de la expresión de los antígenos de grupos sanguíneos

Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)

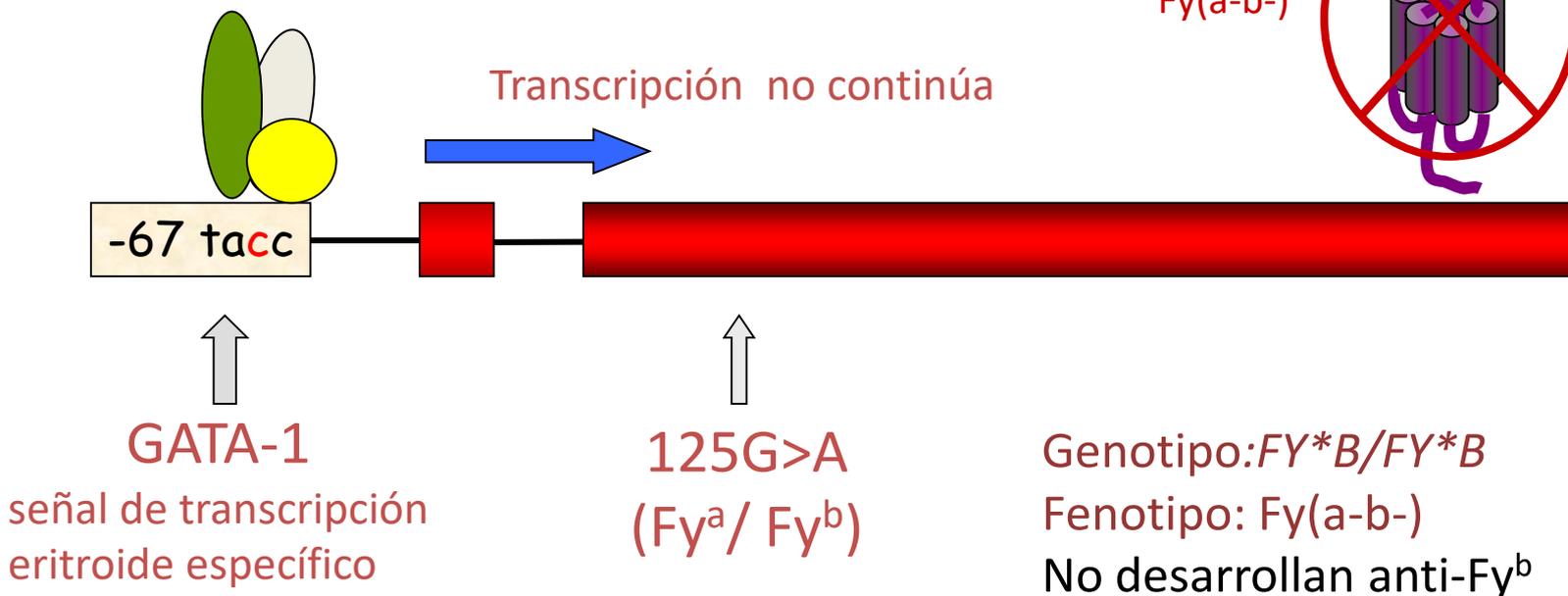


Regiones no codificantes

SNPs en regiones **reguladoras**: pueden afectar a la transcripción de genes.

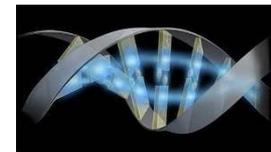
Ex: (Fy(a-b-)) en Africanos

complejo de transcripción
no reconoce el motivo GATA



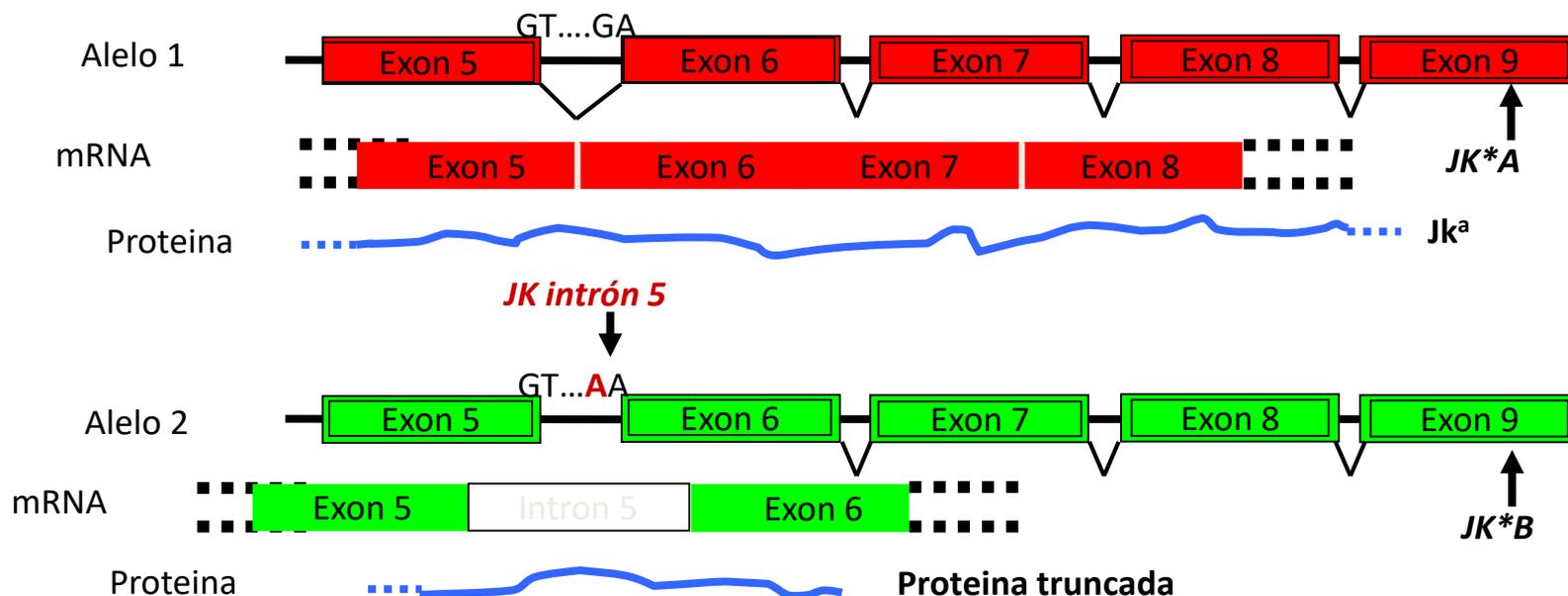
Mecanismos moleculares responsables de la expresión de los antígenos de grupos sanguíneos

Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)



Regiones no codificantes

SNP en el **intrón** que conduce a la falta de reconocimiento de un sitio de “splice”



DNA: JK^{*A}/JK^{*B}
Hemacias: Jk(a+b-)

Puede hacer anti-Jk^b

Mecanismos moleculares responsables de la expresión de los antígenos de grupos sanguíneos

Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)

Las inserciones y deleciones de nucleótidos (Indels)

Las deleciones de genes

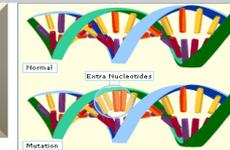
La duplicación de genes

La conversión de genes

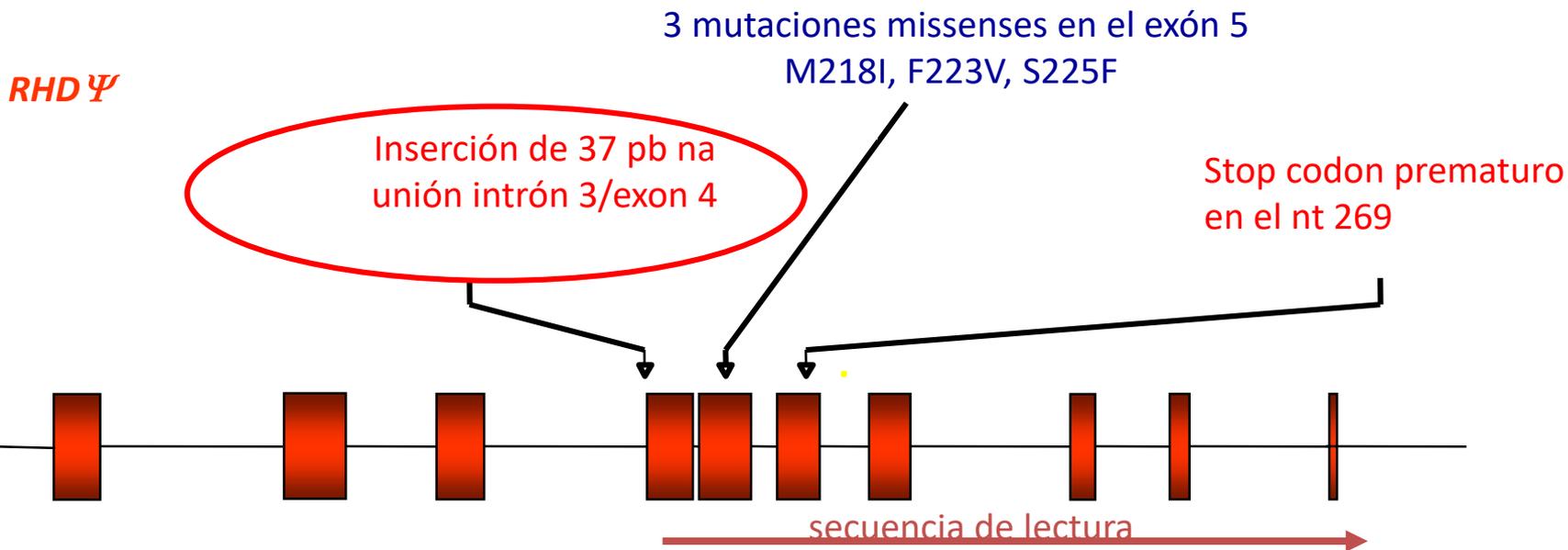
Genes reguladores y modificadores

Mecanismos moleculares responsables de la expresión de los antígenos de grupos sanguíneos

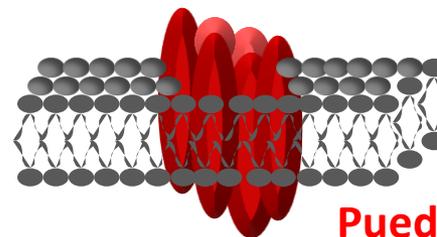
Las inserciones y deleciones de nucleótidos (Indels)



La inserción de nucleótidos



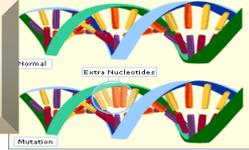
No transcripción
No RhD en la superficie de las hemacias



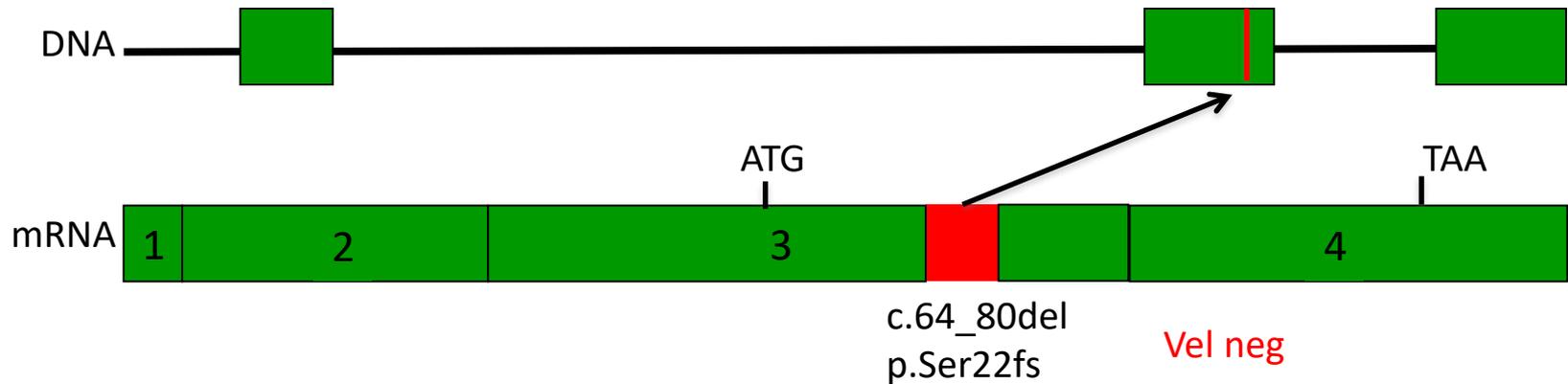
Puede hacer anti-D

Mecanismos moleculares responsables de la expresión de los antígenos de grupos sanguíneos

Las inserciones y deleciones de nucleótidos (Indels)



🔴 La deleción de nucleotídeos



Mecanismos moleculares responsables de la expresión de los antígenos de grupos sanguíneos

Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)

Las inserciones y deleciones de nucleótidos (Indels)

Las deleciones de genes

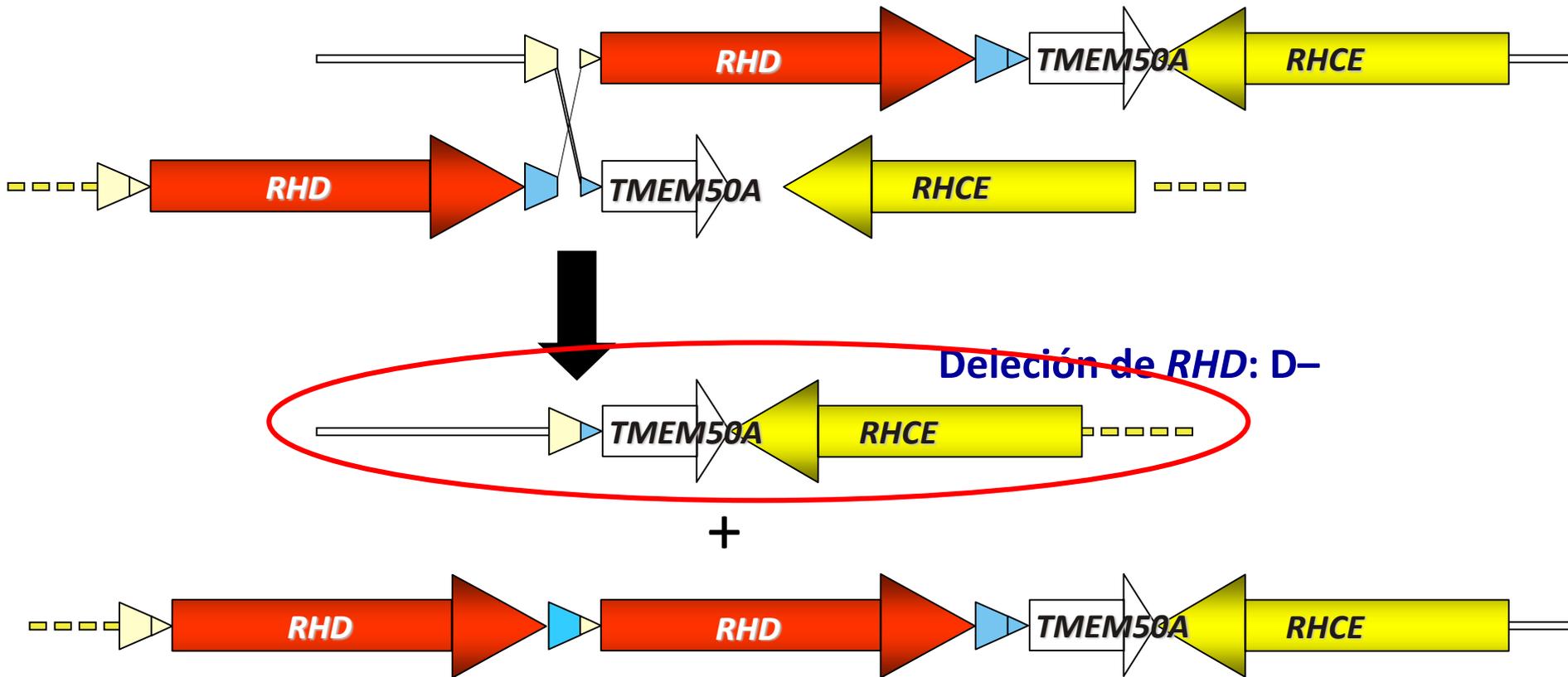
La duplicación de genes

La conversión de genes

Genes reguladores y modificadores

Mecanismos moleculares responsables de la expresión de los antígenos de grupos sanguíneos

Las deleciones de genes



Mecanismos moleculares responsables de la expresión de los antígenos de grupos sanguíneos

Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)

Las inserciones y deleciones de nucleótidos (Indels)

Las deleciones de genes

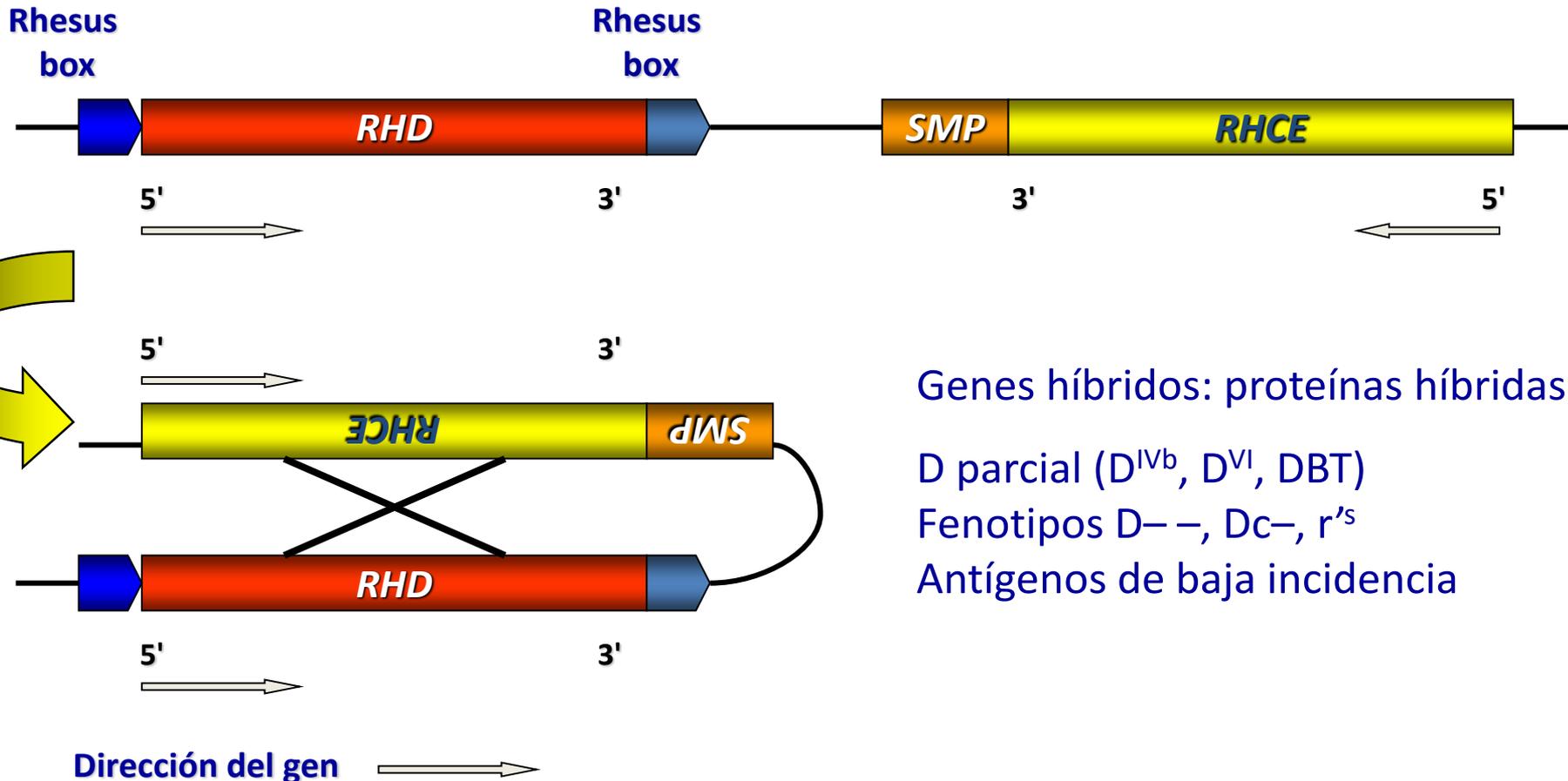
La duplicación de genes

La conversión de genes

Genes reguladores y modificadores

Mecanismos moleculares responsables de la expresión de los antígenos de grupos sanguíneos

La conversión de genes



Mecanismos moleculares responsables de la expresión de los antígenos de grupos sanguíneos

Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)

Las inserciones y deleciones de nucleótidos (Indels)

Las deleciones de genes

La duplicación de genes

La conversión de genes

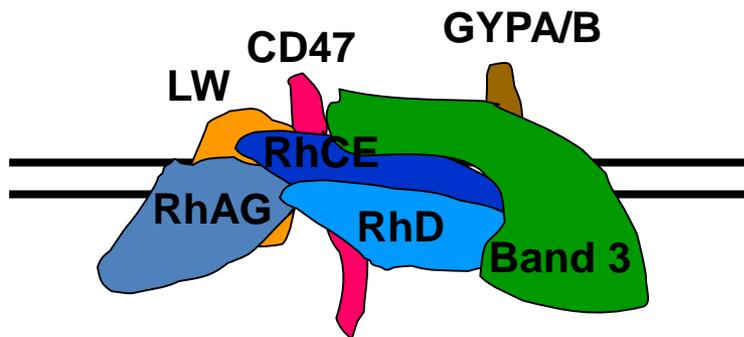
Genes reguladores

Mecanismos moleculares responsables de la expresión de los antígenos de grupos sanguíneos

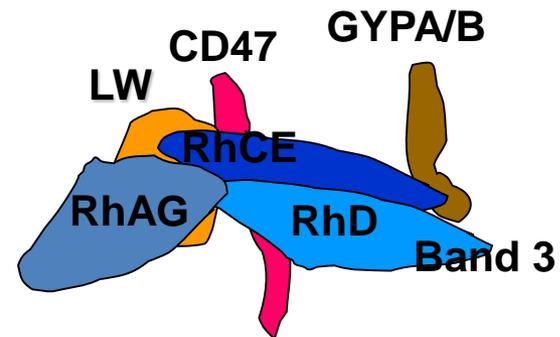
Genes reguladores



🔴 Ex: Rh_{null} tipo regulador



D+, C+, c+, E+, e+

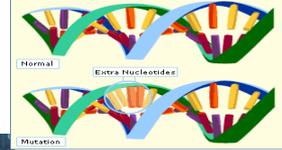
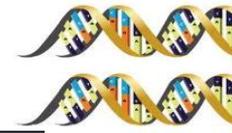
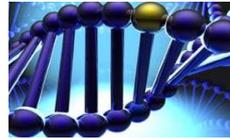


D-, C-, c-, E-, e-

Se requiere el producto del gen *RHAG* para la expresión de las proteínas Rh

Mecanismos moleculares responsables de la expresión de los antígenos de grupos sanguíneos

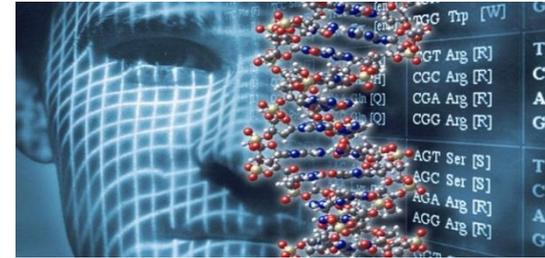
Resumen



- Los SNPs son los cambios de nucleótidos más comunes responsables de la expresión de los antígenos de los grupos sanguíneos
- Los errores en la replicación del ADN pueden generar nuevos antígenos de grupos sanguíneos
- Los cambios de nucleótidos son heredados y son responsables de la expresión de los antígenos
- Este conocimiento facilita el desarrollo de ensayos para el genotipado de grupos sanguíneos

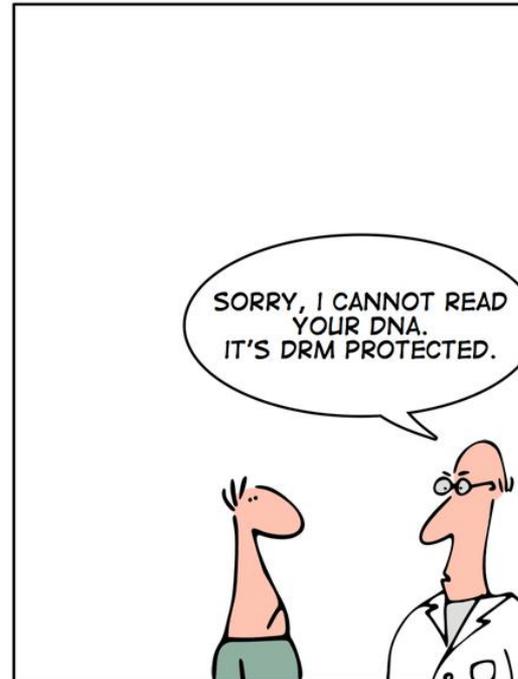
Mecanismos moleculares responsables de la expresión de los antígenos de grupos sanguíneos

Conclusiones



- El uso de métodos moleculares en Inmunohematología requiere el conocimiento de las bases moleculares de antígenos de grupos sanguíneos, la formación del personal técnico adecuado y los controles externos para asegurar resultados confiables y asegurar que la sangre correcta será transfundida al paciente correcto
- Las plataformas de genotipificación son un gran avance actual
- Una de las grandes promesas para el futuro es la técnica de "secuenciación de próxima generación", que tiene la capacidad de secuenciar muchas regiones del genoma en un único ensayo para varios individuos

Mecanismos moleculares responsables de la expresión de los antígenos de grupos sanguíneos



*IN A FEW YEARS MEDICAL SCIENCE
WILL HAVE MADE MUCH PROGRESS*

geek and poke

**Obrigado. Gracias.
castilho@unicamp.br**