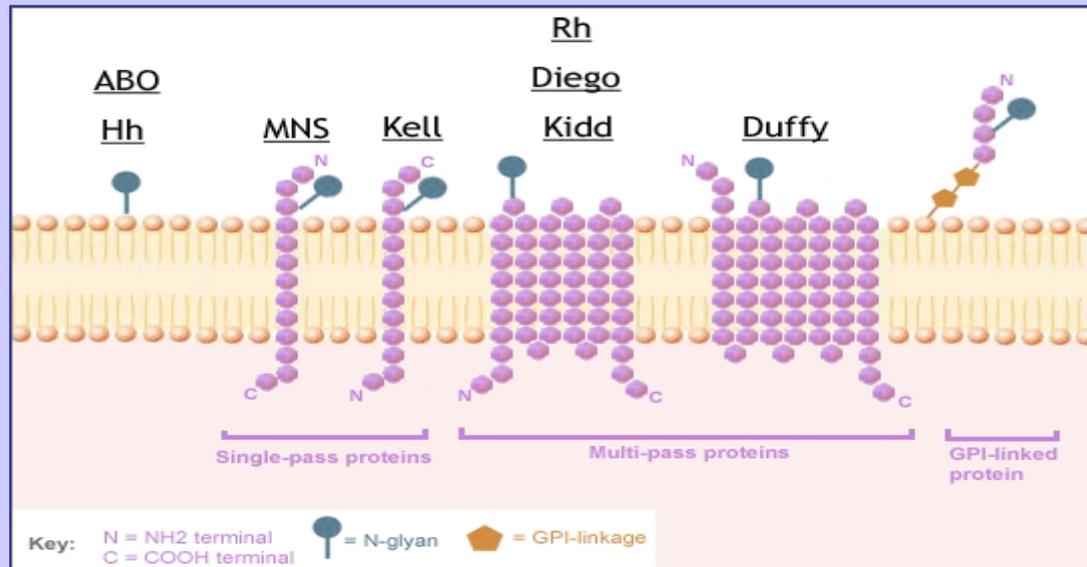


Revisión de los Sistemas Antigénicos Eritrocitarios



Sistema Antigénico Duffy

Reacción Hemolítica Transfusional

El 15% (n=8) fueron graves y con grado de imputabilidad alto (17 en 2011). Son los reflejados en la tabla 8:

	Sexo	Edad	Componente	Tipo	G	I
1	H	23	Hematies	Otro aloanticuerpo (?)	2	2
2	H	38	Hematies	Incompatibilidad ABO	2	3
3	H	67	Hematies	Incompatibilidad ABO	2	3
4	H	71	Hematies	Otro aloanticuerpo (Fya)	2	3
5	M	77	Hematies	Incompatibilidad ABO	2	3
6	H	80	Hematies	Incompatibilidad ABO	4	2
7	H	82	Hematies	Incompatibilidad ABO	2	3
8	H	82	Hematies	No inmune	2	2

Tabla 8. N° de casos graves de RHT (I≥2)



Revisión de los Sistemas Antigénicos Eritrocitarios

No.	Name	System symbol and ISBT ^a gene name ^b	No. of antigens	HUGO ^c gene symbols(s)	Chromosome
001	ABO	ABO	4	<i>ABO</i>	9
002	MNS	MNS	46	<i>GYPA, GYPB, GYPE</i>	4
003	P	P1	1	<i>P1</i>	22
004	Rh	RH	50	<i>RHD, RHCE</i>	1
005	Lutheran	LU	19	<i>BCAM</i>	19
006	Kell	KEL	31	<i>KEL</i>	7
007	Lewis	LE	6	<i>FUT3</i>	19
008	Duffy	FY	6	<i>DARC</i>	1
009	Kidd	JK	3	<i>SLC14A1</i>	18
010	Diego	D1	21	<i>SLC4A1</i>	17
011	Yt	YT	2	<i>ACHE</i>	7
012	Xg	XG	2	<i>XG, CD99</i>	X/Y
013	Scianna	SC	7	<i>ERMAP</i>	1
014	Dombrock	DO	6	<i>ART4</i>	12
015	Colton	CO	3	<i>AQP1</i>	7
016	Landsteiner–Wiener	LW	3	<i>ICAM4</i>	19
017	Chido/Rodgers	CH/RG	9	<i>C4A, C4B</i>	6
018	H	H	1	<i>FUT1</i>	19
019	Kx	XK	1	<i>XK</i>	X
020	Gerbich	GE	8	<i>GYPC</i>	2
021	Cromer	CROM	15	<i>CD55</i>	1
022	Knops	KN	9	<i>CR1</i>	1
023	Indian	IN	4	<i>CD44</i>	11
024	Ok	OK	1	<i>BSG</i>	19
025	Raph	RAPH	1	<i>CD151</i>	11
026	John Milton Hagen	JMH	5	<i>SEMA7A</i>	15
027	I	I	1	<i>GCNT2</i>	6
028	Globoside	GLOB	1	<i>B3GALT3</i>	3
029	Gill	GIL	1	<i>AQP3</i>	9
030	RHAG	RHAG	3	<i>RHAG</i>	6

The molecular genetics of blood group polymorphism

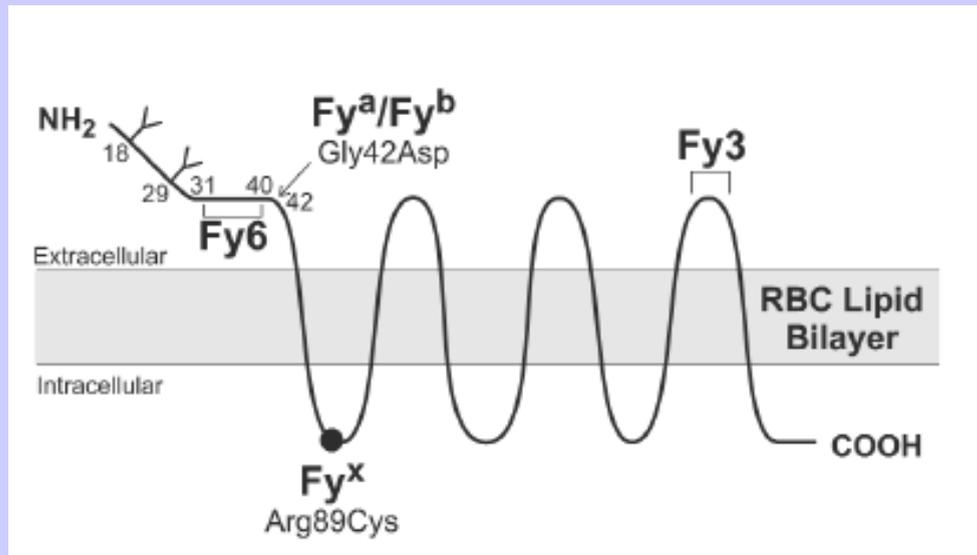
Revisión de los Sistemas Antigénicos Eritrocitarios

System	Gene	Polymorphism	SNP ^a	Amino acid change ^b
ABO	<i>ABO</i>	A/B	526C>G, 703G>A, 796C>A, 803G>C	R176G, G235S, L266M, G268A
MNS	<i>GYP A</i> <i>GYP B</i>	M/N	59C>T, 71G>A, 72T>G	S20L, G24E (S1L, G5E ^c)
		s/S	143C>T	T48M (T29M ^c)
RH	<i>RHCE</i>	C/c	48C>G, 178A>C, 203G>A, 307T>C	C16W, I60L, S68N, S103P
		e/E	676G>C	A226P
LU	<i>LU</i>	Lu ^b /Lu ^a	230G>A	R77H
		Au ^a /Au ^b	1615A>G	T539A
KEL	<i>KEL</i>	k/K	578C>T	T193M
		Kp ^b /Kp ^a	841C>T	R281W
		Js ^b /Js ^a	1790T>C	L597P
FY	<i>FY</i>	Fy ^a /Fy ^b	125G>A	G42D
		Fy ^b /Fy	-67T>C	Not coding
JK	<i>SLC14A1</i>	Jk ^a /Jk ^b	838G>A	D280N
DI	<i>SLC4A1</i>	Di ^b /Di ^a	2561C>T	P854L
YT	<i>ACHE</i>	Yt ^a /Yt ^b	1057C>A	H353N
SC	<i>ERMAP</i>	Sc1/Sc2	169G>A	G57R
DO	<i>DO</i>	Do ^b /Do ^a	793G>A	D265N
CO	<i>AQP1</i>	Co ^a /Co ^b	134C>T	A45V
LW	<i>ICAM4</i>	LW ^a /LW ^b	299A>G	Q100R (Q70R ^c)
CROM	<i>DAF</i>	Tc ^a /Tc ^b	155G>T	R52L (R18L ^c)
KN	<i>CR1</i>	Kn ^a /Kn ^b	4681G>A	V1561M
		McC ^a /McC ^b	4768A>G	K1590E
		SP/Vil	4801A>G	R1601G
IN	<i>CD44</i>	In ^b /In ^a	137G>C	R46P

The molecular genetics of blood group polymorphism

Sistema Antigénico Duffy

Bioquímica



Sistema Antigénico Duffy

- Número de antígenos : 6

- Antígenos débiles:

- **Fy^b; Fy³, Fy⁶**

Debido al alelo

FYB (WK)

- Terminología ISBT

- Símbolo ISBT: **FY**

- Número: **008**

- Expresión:

- No forma soluble

- Células sanguíneas: Sólo en **hematíes**, no en granulocitos, ni linfocitos, ni monocitos ni plaquetas

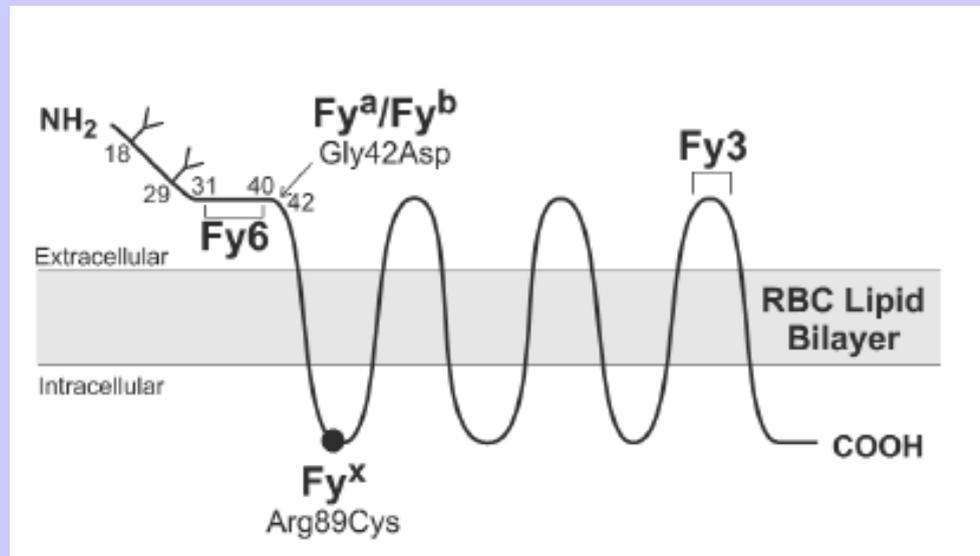
- Tejidos: **Cerebro, colón, endotelio, pulmones, bazo, tiroides, timo y riñón**. Pero no el hígado ni placenta.

Table 2. Duffy antigens⁷

Antigen	ISBT symbol	ISBT no.
Fy ^a	FY1	008001
Fy ^b	FY2	008002
Fy ³	FY3	008003
Fy ⁴	FY4	008004
Fy ⁵	FY5	008005
Fy ⁶	FY6	008006

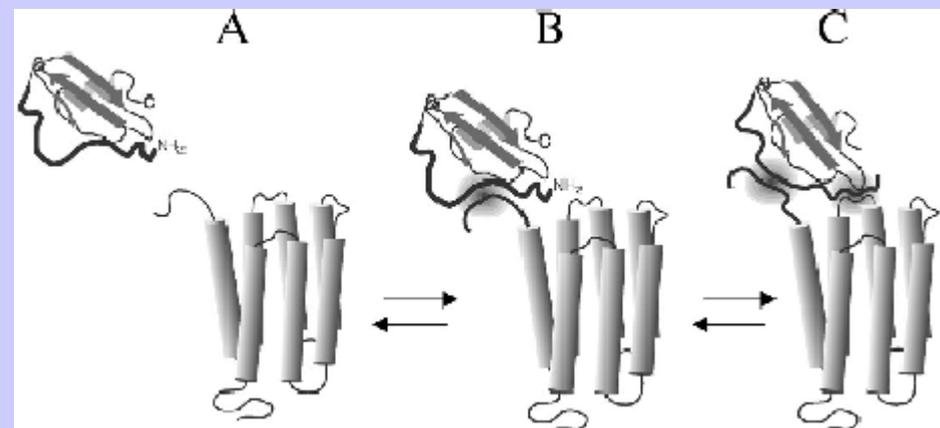
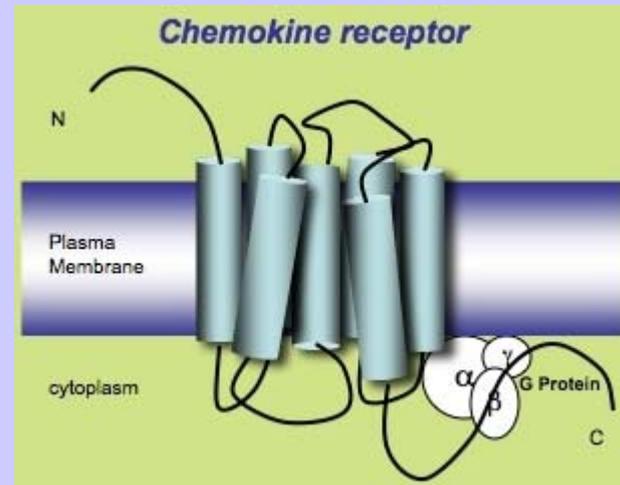
Sistema Antigénico Duffy

- Localización cromosómica:
 - **Cromosoma 1**
 - Nombre del gen: *FY*
 - Número de exones: 1 (en hematíes)
 - Nombre del producto del gen: glicoproteína Fy (GPFY)
- Descripción de la molécula:
 - **Glicoproteína de membrana** con 7 pases transmembrana con homología a la familia de receptores conectados con la proteína-G



Sistema Antigénico Duffy

- Función:
 - *DARC* (*Duffy antigen receptor for chemokines*)
 - Es el receptor para quimocinas involucradas en el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria aguda y crónica
 - Se cree que actúa como un **receptor señuelo** que liga estas sustancias para limitar la activación de los leucocitos en el sistema circulatorio
 - Al contrario que otros receptores de *chemokines* análogos el DARC **no se halla asociado a la proteína G**



Sistema Antigénico Duffy

- Fenotipos:

Table 1. Duffy phenotypes, prevalence, and inherited alleles

Red cell phenotype	Prevalence %		Allele
	Caucasians	Blacks	
Fy(a+b-)	20 [†]	10 [†]	<i>FY*01/FY*01</i> or <i>FY*A/FY*A</i>
Fy(a-b+)	32	20	<i>FY*02/FY*02</i> or <i>FY*B/FY*B</i>
Fy(a+b+)	48	3	<i>FY*A/FY*B</i>
Fy(a-b-)	Very rare	67	<i>FY*/N.01-05,</i> <i>FY*/N.01-02[‡]</i>

[†]Present in 70–90% of some Asian populations.

[‡]Nomenclature pending approval by the ISBT Working Party on Terminology for Red Cell Surface Antigens

Table modified from Daniels.^{6,7}

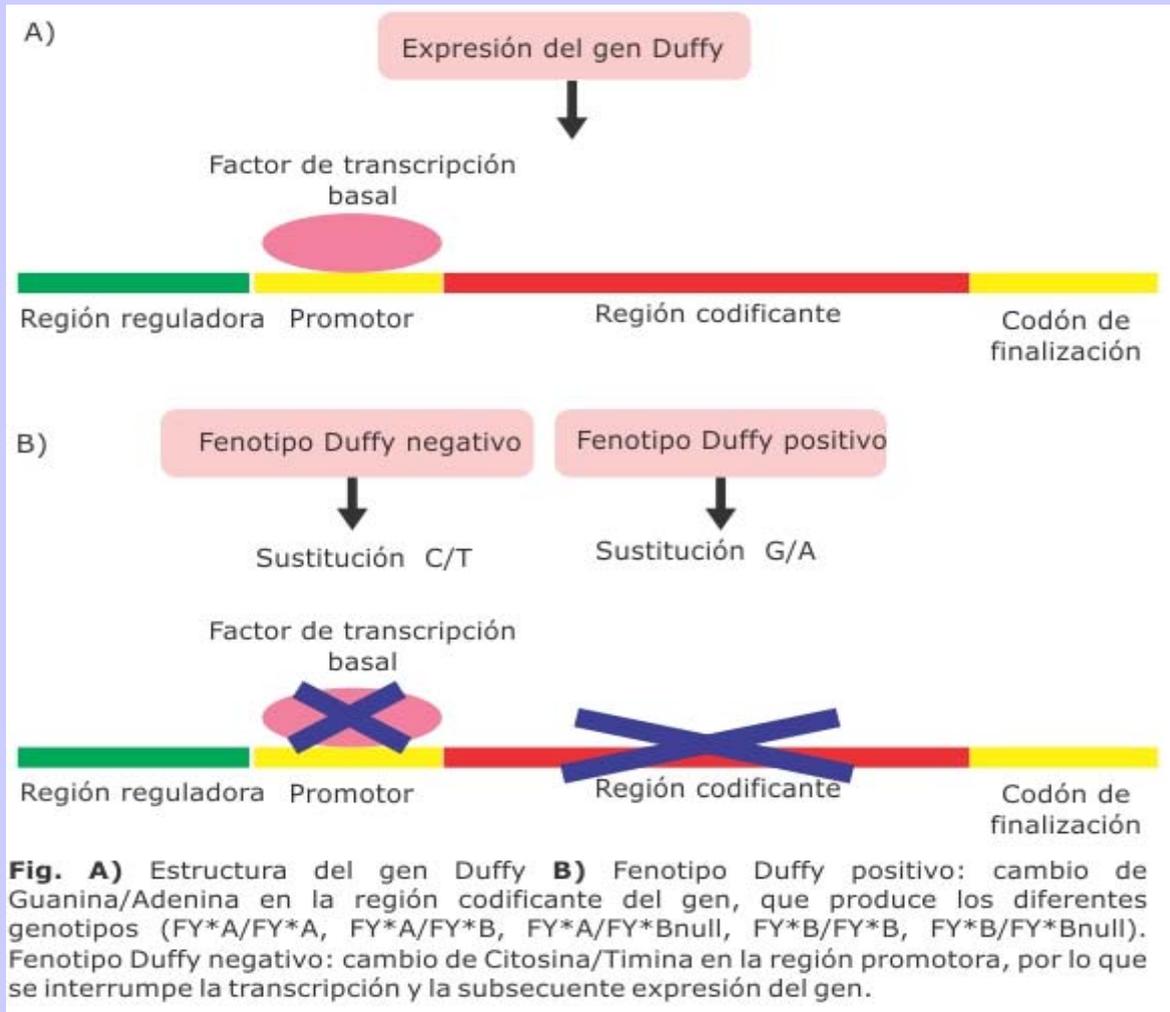
Fy (a- b+^w) en 3,5 % de caucasianos asociado al alelo FYB (WK)

Working Guidelines for Duffy* blood group nomenclature[†]

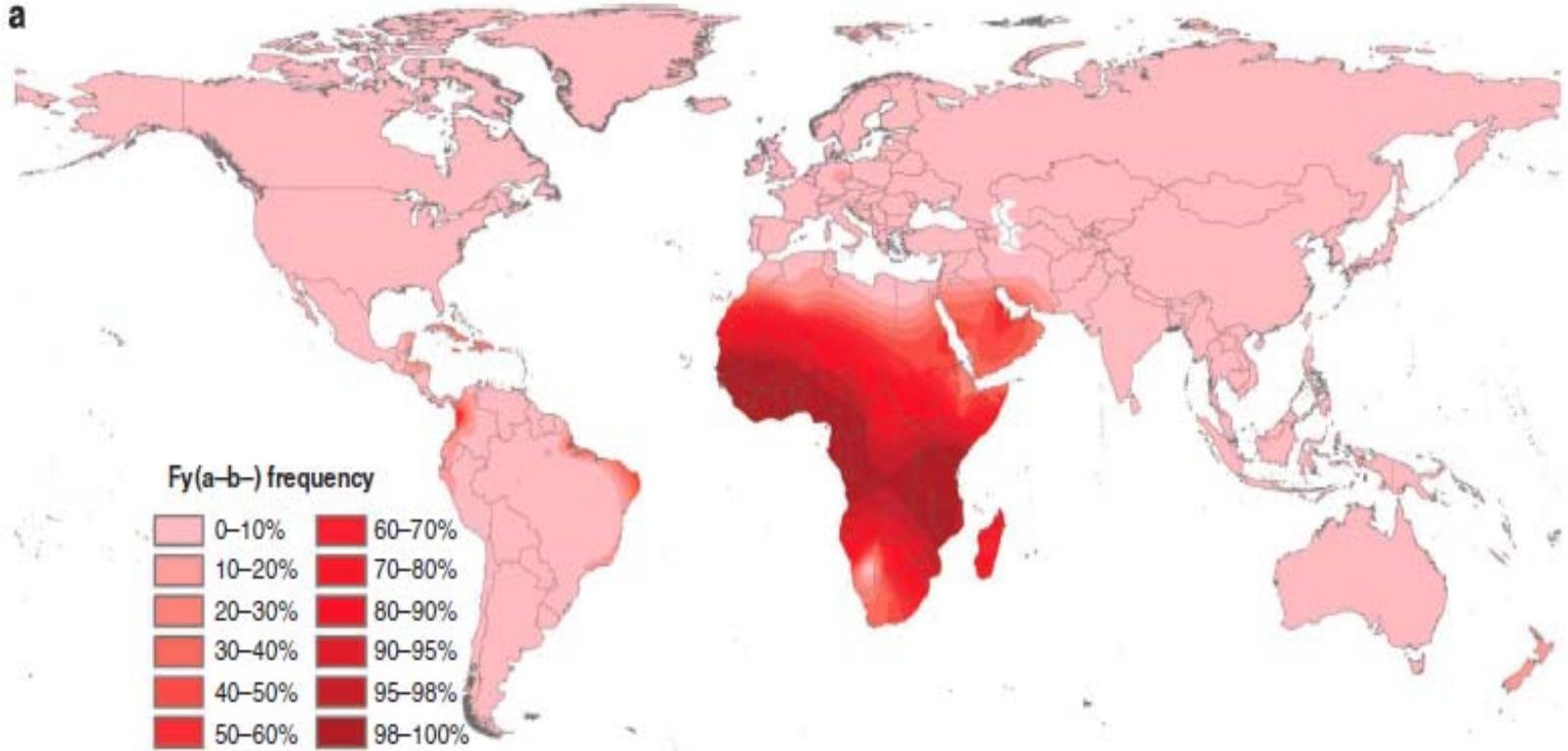
Allele	Antigen	Genotype [‡]	Phenotype	
			Serologic	Expression [§]
<i>FY*A</i>	Fy ^a	<i>FY*A/FY*A</i>	Fya+/b-	2×Fy ^a , 0×Fy ^b
<i>FY*B</i>	Fy ^b	<i>FY*A/FY*^{ES}A</i>	-	1×Fy ^a , 0×Fy ^b
<i>FY*X</i>	Fy ^{bweak}	<i>FY*A/FY*^{ES}B</i>	-	1×Fy ^a , 0×Fy ^b
<i>FY*^{ES}A</i>	-	<i>FY*B/FY*B</i>	Fya-/b+	0×Fy ^a , 2×Fy ^b
<i>FY*^{ES}B</i>	-	<i>FY*B/FY*X</i>	-	0×Fy ^a , 1.1×Fy ^b
-	-	<i>FY*B/FY*^{ES}A</i>	-	0×Fy ^a , 1×Fy ^b
-	-	<i>FY*B/FY*^{ES}B</i>	-	0×Fy ^a , 1×Fy ^b
-	-	<i>FY*X/FY*X</i>	Fya-/b+weak	0×Fy ^a , 0.2×Fy ^b
-	-	<i>FY*X/FY*^{ES}A</i>	-	0×Fy ^a , 0.1×Fy ^b
-	-	<i>FY*X/FY*^{ES}B</i>	-	0×Fy ^a , 0.1×Fy ^b
-	-	<i>FY*A/FY*B</i>	Fya+/Fyb+	1×Fy ^a , 1×Fy ^b
-	-	<i>FY*A/FY*X</i>	-	1×Fy ^a , 0.1×Fy ^b
-	-	<i>FY*^{ES}A/FY*^{ES}A</i>	Fya-/Fyb-	0×Fy ^a , 0×Fy ^b
-	-	<i>FY*^{ES}A/FY*^{ES}B</i>	-	0×Fy ^a , 0×Fy ^b
-	-	<i>FY*^{ES}B/FY*^{ES}B</i>	-	0×Fy ^a , 0×Fy ^b

* Alternate gene name = Duffy antigen/receptor for chemokines (DARC)

Sistema Antigénico Duffy



a



Sistema Antigénico Duffy

Antígenos	Genética	Bioquímica	Técnicas	Fenotipos (Que pueden hacer anticuerpos)	Anticuerpo
Fy^a 008.001	Alelo codominante FYA	GLY (42), dominio Extracelular	Sensible papaína Ficina NO Tripsina	Fy (a-, b+) Fy (a-, b-) Raza negra .caucasiana	Anti-Fy^a IgG ₁ 50% liga complemento
Fy^b 008.002	Alelo codominante FYB	ASP (42), dominio Extracelular	Sensible papaína Ficina NO Tripsina	Fy (a+, b-) Fy (a-, b-) caucasiana	Anti-Fy^b IgG ₁ 20% menos frecuente
Fy³ 008.003 Fy ^{ab}		3º bucle extracelular Antígeno alta incidencia	Resistente enzimas	Fy (a-, b-) Raza negra .caucasiana	Anti-Fy³
Fy⁴ 008.004			No concluyente		Anti-Fy⁴
Fy⁵ 008.005			Resistente enzimas	Fy (a-, b-) Raza negra	Anti-Fy⁵
Fy⁶ 008.006		Extremo N-terminal Antígeno alta incidencia	Sensible papaína Ficina	No descritos casos en humanos	Anti-Fy⁶ Anticuerpo murino

Sistema Antigénico Duffy

Anticuerpos	Tipo Ig	Técnica óptima	Ligar C	Reacc. TX	EHRN
Anti-Fy^a	IgG, raro IgM	Inmunogl. indirecta	50%	Leve a grave Inmediata o retardada	Leve a moderada raro
Anti-Fy^b	IgG, raro IgM	Inmunogl. indirecta	raro	Leve a grave Retardada Inmediata raro	Leve raro
Anti-Fy ³	IgG	Inmunogl. indirecta enzimas	raro	Leve a moderado retardada	Leve raro
Anti-Fy ⁴			Sin datos		
Anti-Fy ⁵	IgG	Inmunogl. Indirecta enzimas	Sin datos	Leve Retardada en un caso	Sin datos
Anti-Fy ⁶	Ig murina		Sin datos	No casos en humanos	No casos en humanos

Sistema Antigénico Duffy

- DARC en relación con otras enfermedades:
 - DARC y enfermedades renales
 - DARC y el cáncer de próstata
 - DARC y enfermedad cardiovascular por arterioesclerosis
 - DARC y malaria

Sistema Antigénico Duffy

CXC	CXCL1	CXCR1	Ec, Mc/Mp, NK, F
	CXCL2	CXCR2	Ec
	CXCL3	CXCR2	Mc/Mp
	CXCL4	CXCR2	Tc, P, Mc/Mp
	CXCL5	CXCR3	N
	CXCL6	CXCR1, CXCR2	Ec
	CXCL7	CXCR2	Megakaryocytes
	CXCL8	CXCR1, CXCR2	Tc, Mc/Mp, Ec, Dc, N, SMC, F
	CXCL9	CXCR3	Ec, Mc/Mp, N, SMC, F
	CXCL10	CXCR3	Tc, Ec, Mc/Mp, DC
	CXCL11	CXCR3, CXCR7	Ec, Mc/Mp, SMC, mast cells, F
	CXCL12	CXCR4, CXCR7	Ec, SMC, Mc/Mp, Dc,
	CXCL13	CXCR5	Mc/Mp, Dc
	CXCL14	Unknown	F
	CXCL15	Unknown	Epithelial cells
	CXCL16	CXCR6	Mc/Mp, Dc
	CXCL17	Unknown	Dc

CXC (or α) chemokines have a single amino acid separating the two amino-terminal cysteine residues of the protein. They are further distinguished by the presence or absence of an amino acid sequence, glutamic acid-leucine arginine (ELR motif), which precedes the CXC sequence. ELR motif CXC chemokines are chemotactic *in vitro* for neutrophils but not for mononuclear cells. ELR negative CXC chemokines exhibit chemotactic activity toward monocytes and lymphocytes.

C	XCL1	XCR1	NK, Tc
	XCL2	XCR1	NK, Tc

C chemokines lack two of the four conserved cysteines in the mature protein. They recruit Tc and NK cells.

CX3C	CX3CL1	CX3CR1	Ec, Mc/Mp, SMC, Dc
------	--------	--------	--------------------

Include an amino-terminal domain with a novel arrangement of three amino acids separating their first two cysteines. It exists as membrane-bound and in soluble form acting both as a chemoattractant and as an adhesion molecule mainly for Mc/Mp and Tc.

Sistema Antigénico Duffy

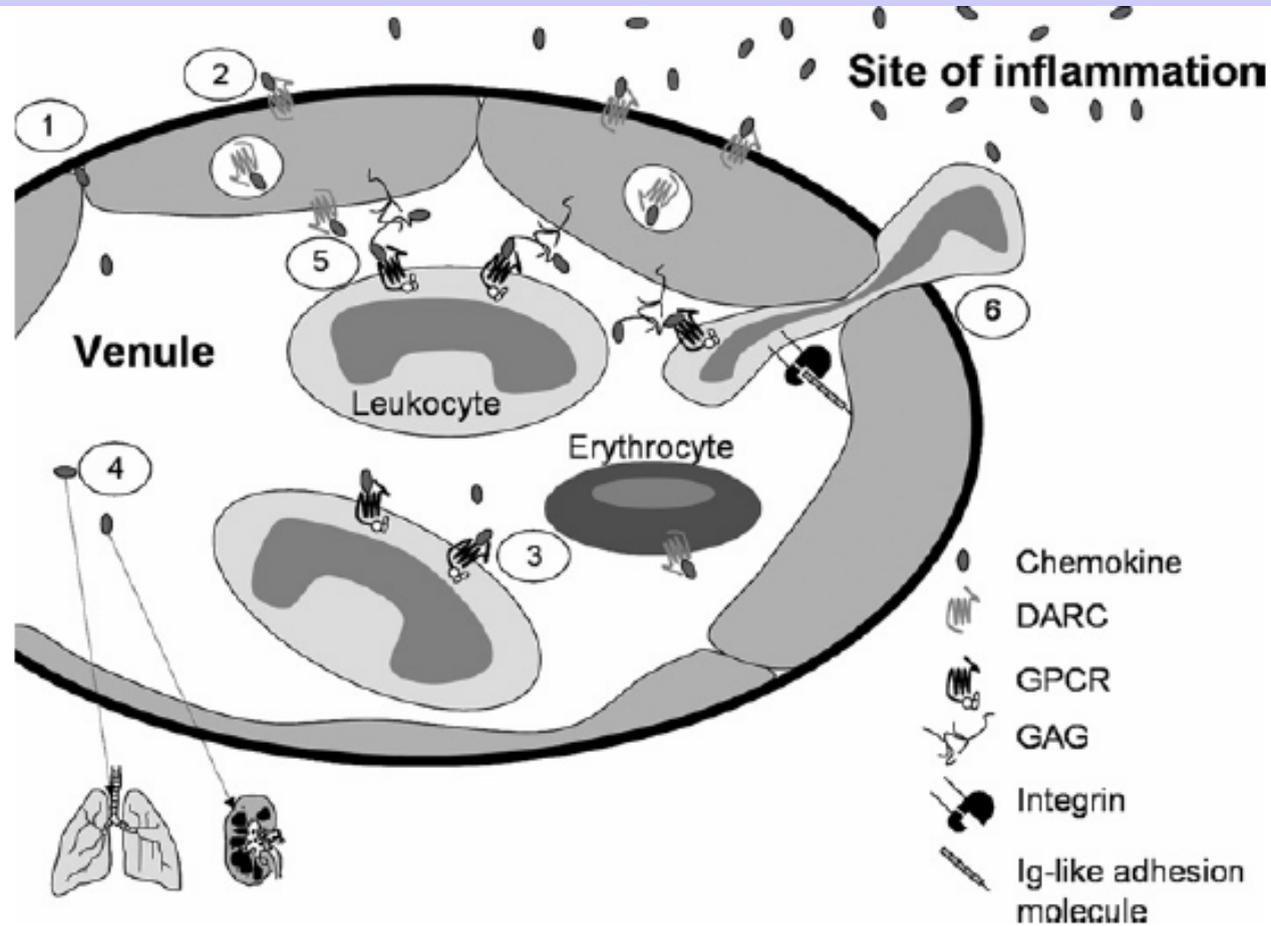
Family	Chemokine	Chemokine receptor	Main cellular sources	Comments	Ref
CC	CCL1	CCR8	Tc, Ec	CC (or β) chemokines have no amino acid separating the amino-terminal cysteines. Twenty seven ligands have been identified up to now. (CCL9 is the same as CCL10). They mainly induce the migration of Mc, Tc, and NK cells.	28-33
	CCL2	CCR2	Ec, Mc/Mp, NK, SMc, Dc, F		
	CCL3	CCR1, CCR5	Ec, NK, T, Mc/Mp, N, Dc, mast cells		
	CCL4	CCR5	Ec, Tc, Mc/Mp, N, NK, Dc		
	CCL5	CCR1, CCR3, CCR5	Tc, Ec, Mc/Mp, SMc, N, Dc, P		
	CCL6	CCR1	Mc/Mp, F		
	CCL7	CCR1, CCR2, CCR3	Tc, Ec, Mc/Mp, F		
	CCL8	CCR1, CCR2, CCR3	F		
	CCL9	CCR1	Mc/Mp, DC		
	CCL10	CCR1	Mc/Mp, DC		
	CCL11	CCR3	SMc		
	CCL12	CCR2	Mast cells		
	CCL13	CCR1, CCR2, CCR3	Mc/Mp, Ec, Tc		
	CCL14	CCR1	Eepithelial cells		
	CCL15	CCR1, CCR3	Mc/Mp, Dc		
	CCL16	CCR1, CCR2, CCR5	Mc/Mp, Dc		
	CCL17	CCR4	Mc/Mp, Dc		
	CCL18	Unknown	Mc/Mp, Dc		
	CCL19	CCR7, CCR10	Mc/Mp, SMc, Dc		
	CCL20	CCR6	N, Mc/Mp, Dc		
	CCL21	CCR7, CCR10	Dc		
	CCL22	CCR4	Mc/Mp, Dc		
	CCL23	CCR1	EC, Mc/Mp		
	CCL24	CCR3	Eepithelial cells		
	CCL25	CCR9	Dc		
	CCL26	CCR3	Ec, F		
	CCL27	CCR10	K		
	CCL28	CCR3, CCR10	K, epithelial cells, Mc/Mp		

Sistema Antigénico Duffy

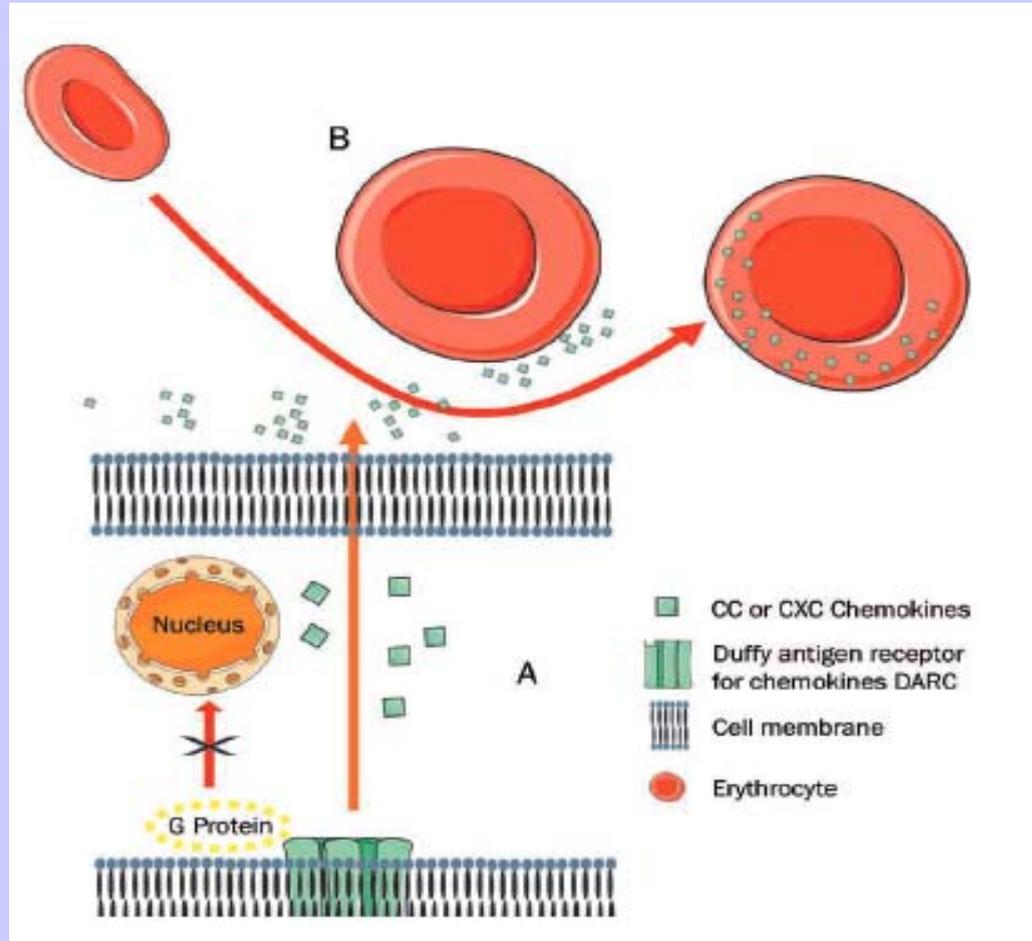
Family	Chemo- kine	Chemokine receptor	Main cellular sources	Comments	Ref
Interceptors		D6		A chemokine scavenger for pro-inflammatory CC chemokines.	31
		DARC		Decoy receptor for both CC and CXC motif chemokines.	21, 22
		CCX-CKR		A scavenger of CCR7 ligand chemokines.	31

Tc, T lymphocytes; NK, natural killer cells; Ec, endothelial cells; N, neutrophils; Mc/Mp, monocytes/macrophages; P, platelets; F, fibroblasts; Dc, dendritic cells; K, keratinocyte; DARC, Duffy antigen receptor for chemokines.

Sistema Antigénico Duffy



Sistema Antigénico Duffy



Sistema Antigénico Duffy

- DARC en relación con otras enfermedades:
 - **DARC y enfermedades renales**
 - DARC y el cáncer de próstata
 - DARC y enfermedad cardiovascular por arterioesclerosis
 - DARC y malaria

Sistema Antigénico Duffy

- DARC al ser un receptor señuelo de las *chemokines* y podría contribuir a limitar la respuesta inflamatoria:
 - **En algunas enfermedades renales (nefropatía por VIH y SHU) con daño agudo inflamatorio se ha evidenciado un aumento de la expresión de la molécula DARC.**
 - **Pudiera ser un intento del riñón de frenar la respuesta inflamatoria**
 - **Quizá la alta incidencia de nefropatía por VIH en individuos de raza negra Fy (a-, b-) podría ser explicado por este hecho**

Sistema Antigénico Duffy

- DARC en relación con otras enfermedades:
 - **DARC y enfermedades renales**
 - **DARC y el cáncer de próstata**
 - DARC y enfermedad cardiovascular por arterioesclerosis
 - DARC y malaria

Sistema Antigénico Duffy

- DARC en los hematíes actúa como una “esponja que absorbe el exceso de *chemokines*” y reduce la angiogénesis , pudiendo evitar la diseminación de cánceres con conocida activada angiogénica, como es el cáncer de próstata
 - **La progresión del cáncer de próstata podría reducirse por la eliminación de las *chemokines* promotoras de la angiogénesis.**
 - **Ello podría explicar la elevada incidencia de cáncer de próstata y de mortalidad por esta causa en hombres de raza negra.**

Sistema Antigénico Duffy

- DARC en relación con otras enfermedades:
 - DARC y enfermedades renales
 - DARC y el cáncer de próstata
 - **DARC y enfermedad cardiovascular por arterioesclerosis**
 - DARC y malaria

Sistema Antigénico Duffy

- DARC en los hematíes actúa como una “esponja que absorbe el exceso de *chemokines*” que participan en la cascada inflamatoria que está involucrada en la formación de la placa aterosclerótica
 - **Se han identificado hematíes en el interior de la placa de ateroma y su papel en el crecimiento de la misma ha sido ya establecido.**
 - **Son necesarios más estudios para dilucidar el papel de DARC en la formación y crecimiento de la placa aterosclerótica**

Sistema Antigénico Duffy

- En resumen, la glicoproteína *Duffy* funciona como receptor señuelo de las sustancias que promueven la movilización de los leucocitos en el marco de una respuesta inflamatoria (*chemokines*).
- Se cree que el DARC en los hematíes (*Duffy antigen receptor for chemokines*) podría ser un interceptor de la acción de estas sustancias limitando su acción, de ahí su papel en la modulación de sus efectos en ciertas enfermedades renales, tumores, patología cardiovascular etc.

Sistema Antigénico Duffy

- DARC en relación con otras enfermedades:
 - DARC y enfermedades renales
 - DARC y el cáncer de próstata
 - DARC y enfermedad cardiovascular por arterioesclerosis
 - **DARC y malaria**

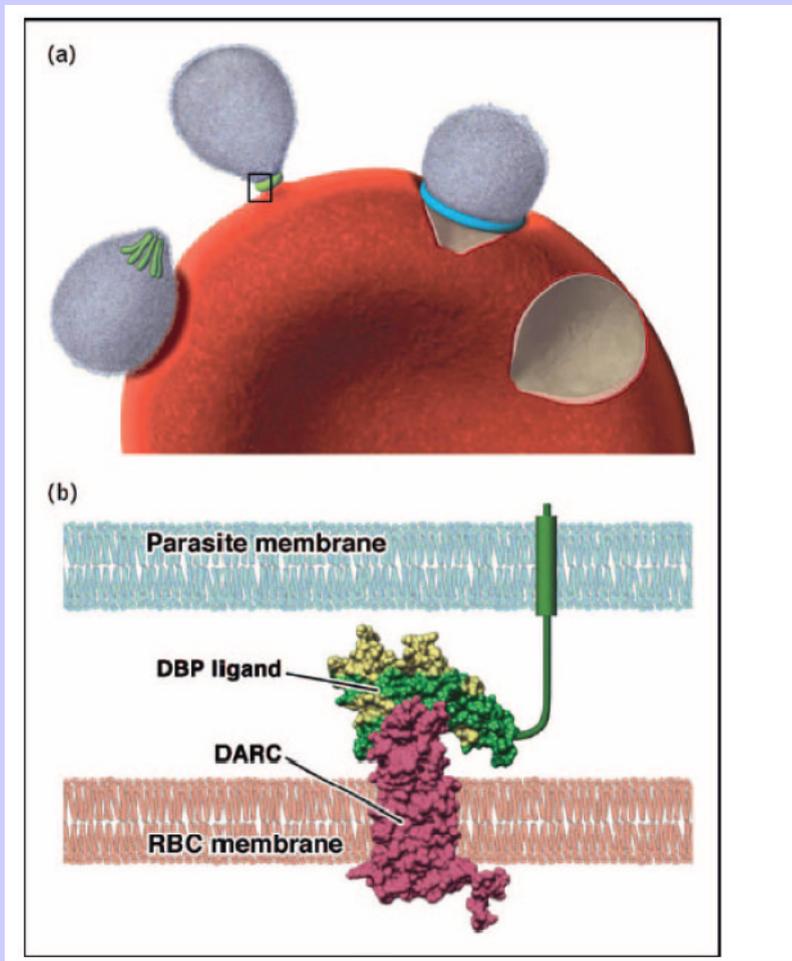


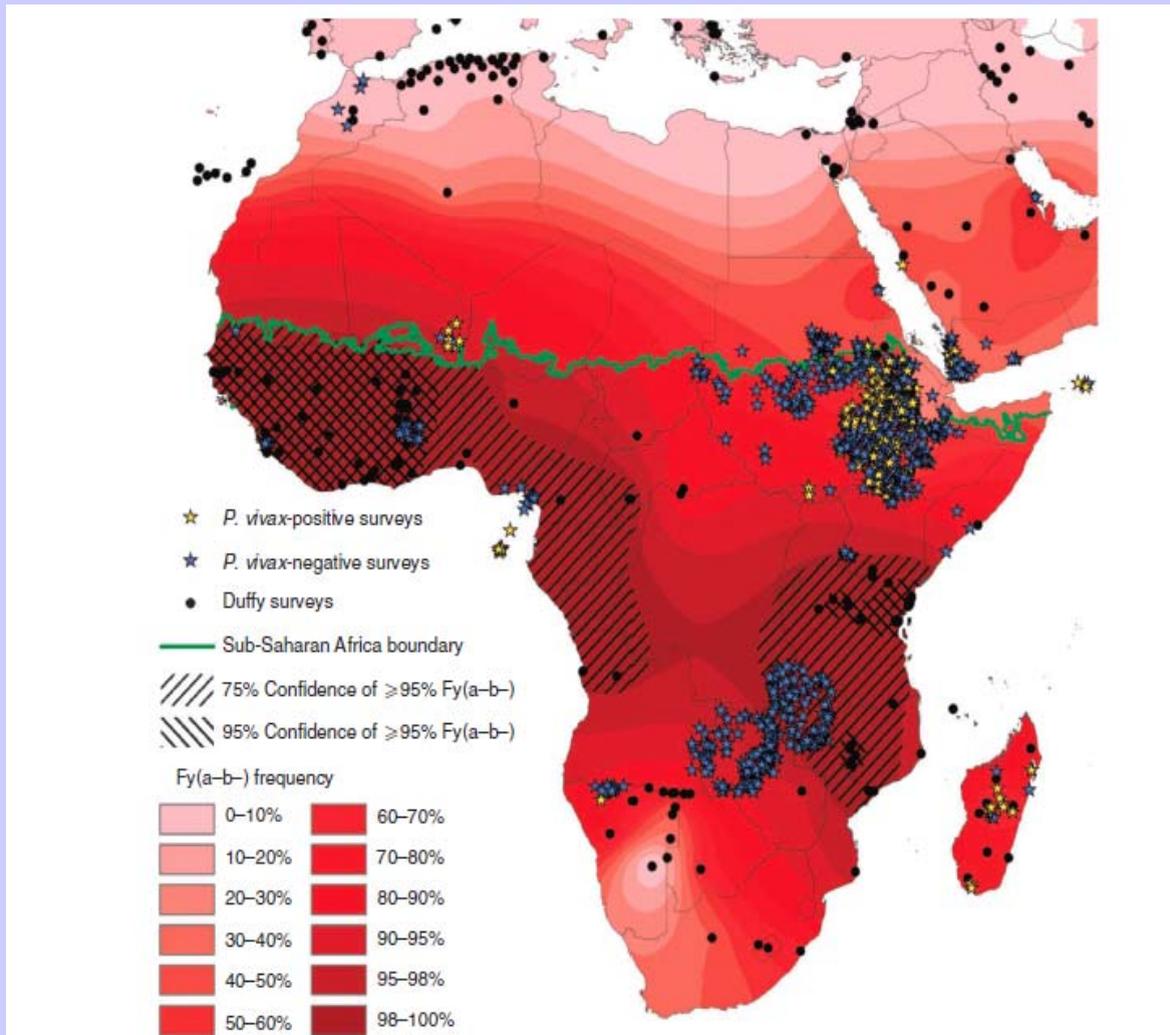


Figure 2.1. *Plasmodium knowlesi* invasion of *Macaca mulatta* red blood cells

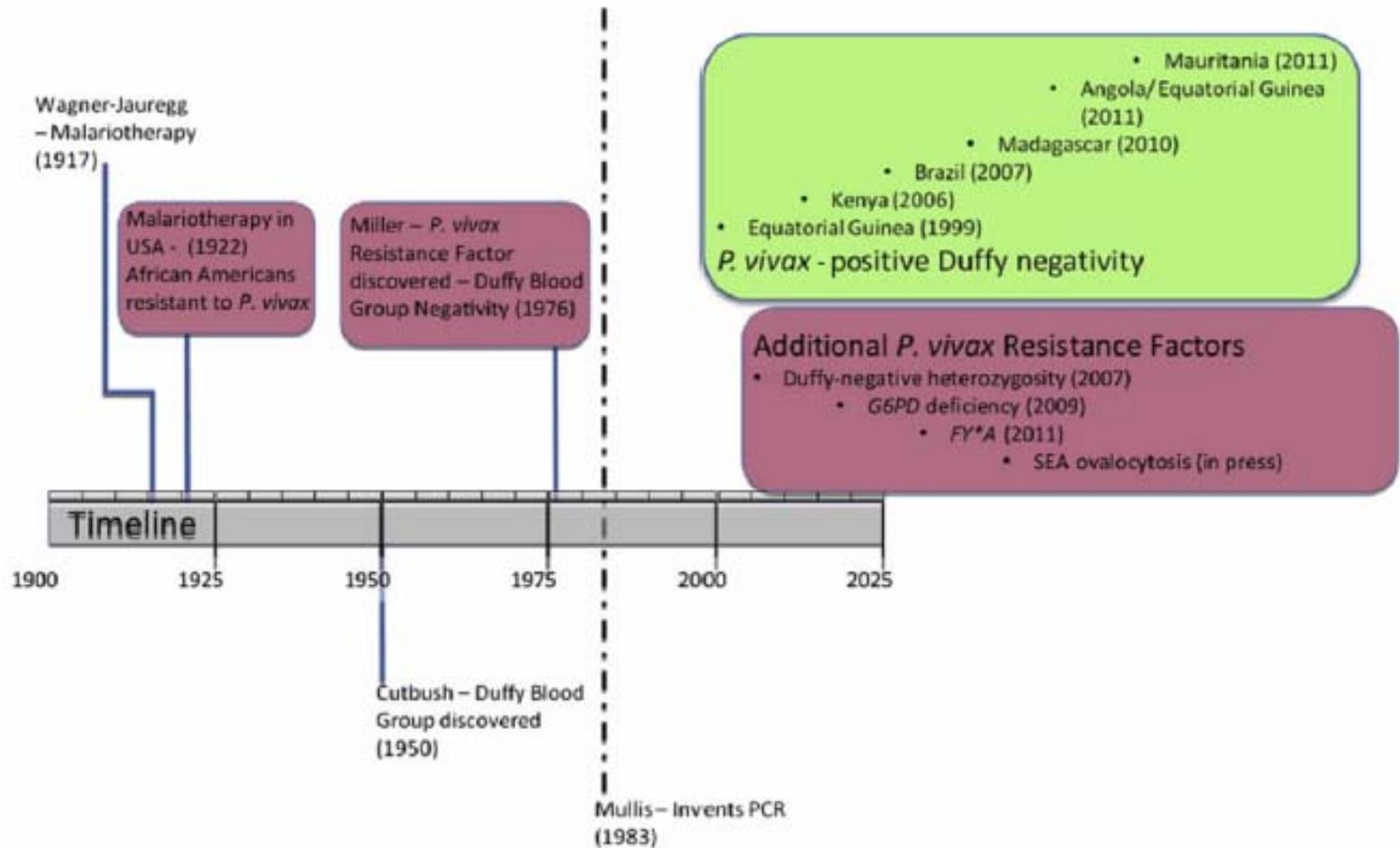
Aikawa M, Miller LH, Johnson J, Rabbege J. Erythrocyte entry by malarial parasites. A moving junction between erythrocyte and parasite. *J Cell Biol.* 1978; 77:72–82. [PubMed: 96121]

Sistema Antigénico Duffy

- La glicoproteína Duffy en los hematíes actúa como un receptor de los parásitos de la malaria, *Plasmodium vivax* y *Plasmodium Knowlesi*
- Es por ello que los individuos Fy (a-, b-) son resistentes a la penetración del parásito en sus hematíes.
- Sin embargo, recientes investigaciones matizan esta afirmación, ya que existe evidencia de que el parásito podría haber encontrado una vía alternativa para la infestación de los hematíes



Summary of major events providing insight on resistance to *P. vivax*.



Conclusiones

- Los individuos con **fenotipo Fy (a-, b-) de raza negra** son homocigotos para el alelo FYB
- La expresión del antígeno Duffy esta bloqueada en los hematíes pero no en el resto de tejidos.
- Ese el motivo por el cual estas personas **no hacen anti-Fy^b**, pero sí anti-Fy^a seguidos de anti-Fy3 y anti-Fy5.
- Por lo tanto, ante la carencia de donantes Fy (a-, b-) en nuestro entorno, es recomendable evitar transfundir sangre Fy (a+), **preferiblemente transfundir Fy (a-, b+)**

Conclusiones

- A la hora de solicitar sangre fenotipada es recomendable detallar el motivo



Bibliografía

The molecular genetics of blood group polymorphism

Geoff Daniels

Hum Genet (2009) 126:729–742

The Duffy blood group system: a review

G.M. Meny

IMMUNOHEMATOLOGY, Volume 26, Number 2, 2010

Bibliografía

Shedding light on DARC: the role of the Duffy antigen/receptor for chemokines in inflammation, infection and malignancy

K. Horne · Ian J. Woolley

Inflamm. Res. (2009) 58:431–435

Duffy antigen/receptor for chemokines (DARC) attenuates angiogenesis by causing senescence in endothelial cells

Lili Xu · Annette Ashkenazi · Asok Chaudhuri

Angiogenesis (2007) 10:307–318

Erythrocyte Duffy antigen receptor for chemokines (DARC): diagnostic and therapeutic implications in atherosclerotic cardiovascular disease

Stavros APOSTOLAKIS, Georgios K CHALIKIAS, Dimitrios N TZIAKAS*, Stavros KONSTANTINIDES

Acta Pharmacologica Sinica (2011) 32: 417–424

Bibliografía

WAGNER-JAUREGG AND FEVER THERAPY

Medical History, 1990, **34**: 294-310.

The global distribution of the Duffy blood group

Rosalind E. Howes¹, Anand P. Patil¹, Frédéric B. Piel¹, Oscar A. Nyangiri², Caroline W. Kabaria³, Peter W. Gething¹, Peter A. Zimmerman⁴, Céline Barnadas⁵, Cynthia M. Beall⁶, Amha Gebremedhin⁷, Didier Ménard⁸, Thomas N. Williams², David J. Weatherall⁹ & Simon I. Hay¹

NATURE COMMUNICATIONS | 2:266 | DOI: 10.1038/ncomms1265 | www.nature.com/naturecommunications

Red Blood Cell Polymorphism and Susceptibility to *Plasmodium vivax*

Peter A. Zimmerman^{*,1}, Marcelo U. Ferreira[†], Rosalind E. Howes[‡], and Odile Mercereau-Puijalon[§]

Adv Parasitol. 2013 ; 81: 27–76.

Muchas gracias

