

# VERIFICAÇÃO DE FREQUÊNCIA DA PROTEÍNA DUFFY, ALELO FYA E FYB, EM ESTUDOS RELATADOS NA LITERATURA.

## CHECK FREQUENCY OF PROTEIN DUFFY, FYA AND FYB ALLELES, REPORTED IN STUDIES IN THE LITERATURE.

<sup>1</sup> DOS SANTOS, G. A.; <sup>2</sup> GATTI, L. L..

<sup>1,2</sup> Departamento de Ciências Biológicas - Faculdades Integradas de Ourinhos/FIO/FEMM.

### RESUMO

Com a introdução da técnica de antiglobulina indireta por *Coombs*, em meados da década de 40, foram descobertos vários anticorpos antieritrocitários. Seguindo essa descoberta Cutbush e Ikin descobriram no início da década de 50 o antígeno duffy, com isso o grupo sanguíneo Duffy. Correlativamente foi revelado que a proteína Duffy apresenta os antígenos  $Fy^a$ ,  $Fy^b$ ,  $Fy^3$ ,  $Fy^4$ ,  $Fy^5$ ,  $Fy^6$ , entretanto o presente estudo tratar-se-á apenas do  $Fy^a$ ,  $Fy^b$ ; doravante codificados pelos alelos FYA e FYB. Os alelos FYA e FYB são responsáveis pelos fenótipos  $Fy(a+b-)$ ,  $Fy(a+b+)$ ,  $Fy(a+b+)$  e  $Fy(a-b-)$ . O gene *Fy* é constituído por dois éxons e seu *locus* foi mapeado no cromossomo 1q22-q23. São carregados por uma glicoproteína de 336 aminoácidos também DARC (Duffy Antigen/ Receptor for Chemokines), que tem alta afinidade a quimiocinas, sendo também os receptores para *Plasmodium vivax*. Na última década, inúmeras pesquisas têm sido feitas quanto ao real papel biológico dos antígenos de grupos sanguíneos. Nesse estudo iremos revisar o sistema sanguíneo Duffy, em especial alguns estudos de genotipagem em determinados países. Os resultados demonstraram que a Proteína Duffy de maneira geral correlaciona-se com o fator da miscigenação. Foi-se revelado que o alelo  $Fy(a-b-)$ , Duffy negativa, pode ser encontrado fora da população negra.

Palavras-chave: Duffy, Proteína Duffy, Sistema Sanguíneo Duffy, Malária.

### ABSTRACT

With the introduction of the indirect antiglobulin technique for *Coombs*, in the mid-40s, were discovered several antibodies. Following this discovery Cutbush and Ikin discovered in the early 50 antigen anti-duffy, thus the Duffy blood group. The corollary was revealed that the protein has the Duffy antigen  $Fy^a$ ,  $Fy^b$ ,  $Fy^3$ ,  $Fy^4$ ,  $Fy^5$ ,  $Fy^6$ , however this study this is it only the  $Fy^a$ ,  $Fy^b$ , doravente encoded by the alleles FYA and FYB. Alleles FYA and FYB are persons responsible for fenótipos  $Fy(a + b-)$ ,  $Fy(a - b +)$ ,  $Fy(a + b +)$  and  $Fy(ab-)$ . The *Fy* gene consists of two exons and its locus was mapped on chromosome 1q22-q23. Are carried by a glioproteína of 336 amino acids also DARC (Duffy Antigen / Receptor for Chemokines) that has high affinity to chemokines and is also the receptor for *Plasmodium vivax*. In the last decade, much research has been done to determine the real biological role of blood group antigens. In this study we reviewed the Duffy blood, especially studies of genotyping in certain countries. The results showed that the Duffy protein generally correlates with the factor of miscegenation. It was proved that the allele  $Fy(ab-)$ , Duffy negative, can be found outside the black population.

keywords: Duffy, Duffy Protein, Blood system Duffy, Malaria.

## INTRODUÇÃO

Recentemente tem-se notado grandes progressos no entendimento e análise estrutural e funcional dos antígenos de grupos sanguíneos expressos tanto nas hemácias quanto em tecidos não eritróides. (STORY; OLSSON, 2004).

Posteriormente com a introdução da técnica da antiglobulina indireta por *Coombs* em meados da década de 40, vários anticorpos antieritrocitários foram descobertos. (JEANS; PAGLIARINI; NOVARETTI, 2005).

Cutbush et al. (1950), em uma pesquisa realizada detectaram uma aglutina no soro de um paciente hemofílico politransfundido ainda não reconhecido como anticorpo de um grupo sanguíneo, tal anticorpo foi denominado anti-Fy<sup>a</sup> em homenagem ao paciente em questão, Sr. Duffy.

Historicamente o gene Duffy foi o primeiro grupo sanguíneo cujo *locus* genético foi referido a um autossomo específico, o cromossomo 1, e está localizado próximo à região centromérica. (DONAHUE; BIAS; RENWIC et al., 1968).

Contudo o *locus* FY(Duffy) foi localizado na região 1q21-25 por análise de ligação. (DRACOPOLI; O'CONNELL; ELSNER et al., 1968).

Entretanto outra pesquisa revelou, por mapeamento genético, que a posição do gene Duffy é 1q22-q23. (CHAUDHURI; POLYAKOVA; ZBRZEZNA et al., 1993).

Em uma pesquisa feita por Iwamoto et al.(1995) descobriu-se que o gene FY é constituído por dois éxons, os nucleotídeos são numerados utilizando o mRNA *spliced*; assim, o primeiro nucleotídeo do códon de iniciação da tradução (AUG) é o nucleotídeo nº1. Numerando-se dessa forma, evitam-se as inconsistências criadas por diferentes tamanhos de 5' – UT aos diferentes sítios de iniciação da transcrição como descrito por Tournamille et al. (1995) e Iwamoto et al.(1996). Em nível protéico, a Metionina é numerada como nº1.

Ikin et al. (1951), descreveram o anti-Fy<sup>b</sup>, anticorpo que define o par antitético do antígeno Fy<sup>a</sup>.

Os antígenos Fy<sup>a</sup> e Fy<sup>b</sup> são codificados por duas formas alélicas do gene Fy. Os alelos FYA e FYB diferem por uma simples substituição de base no nucleotídeo 125. No alelo FYA, a base é guanina (G) e no alelo FYB a base é adenina (A). Essa substituição de um aminoácido no domínio amino-terminal é

suficiente para definir os dois antígenos antitéticos. (CHAUDHURI et al., 1995; MALLINSON et al., 1995; IWAMOTO et al., 1995).

Essa variação leva à identificação dos fenótipos Fy (a+b-), Fy (a-b+) e Fy (a+b+). (TOURNAMILLE et al., 1995).

Segundo Chown e Lewis (1965 apud Chochian, 1972), descreveu-se outro alelo no *locus* Duffy, FYX, co-dominante com FYA e recessivo para FYB, correlacionado com a expressão fraca do antígeno Fy<sup>b</sup>. Posteriormente demonstraram que o gene FY não produz um antígeno diferente dos outros sistemas, mas os eritrócitos reagem mais fracamente com soros anti-Fy<sup>b</sup>, podendo ser detectado por métodos de adsorção e eluição.

Girello e Kühn (2007) relatam que se pode remover um anticorpo do soro pela adsorção com hemácias que possuam o antígeno correspondente. Posteriormente, podem-se realizar eluição e identificação do referido anticorpo.

Esta técnica é muito útil na separação de anticorpos em casos de misturas, quando um deles tenha sido identificado e esteja prejudicando a identificação dos demais. Além dessa utilidade a mesma é utilizada para confirmar a presença de determinado antígeno na hemácia pela capacidade de remover um anticorpo específico do soro ou detectar antígenos ou anticorpos fracos. Ressalta-se ainda que, a realização de adsorções pode ser realizada a quente ou a frio; ou auto adsorções, dependendo do objetivo do procedimento.

Os antígenos Fy<sup>a</sup> e Fy<sup>b</sup> são os mais importantes do sistema. Expressam-se em células eritróides e não - eritróides, como células endoteliais, epiteliais em vários órgãos como cérebro, rins, baço, coração, pulmão, pâncreas e placenta; não sendo detectados em linfócitos, monócitos e plaquetas. (GIRELLO; KÜHN, 2007).

Mas ainda, conforme Sanger et al. (1955) observaram que o fenótipo Fy (a-b-) era o mais comum em afro-americanos e que provavelmente representava um produto de um alelo silencioso, FY.

Afirma-se que as funções fisiológicas da glicoproteína Duffy, premeditam que esta seja uma quimiorreceptora nas hemácias para diversas substâncias, como quimiocinas (IL-8, Melanoma Growth Stimulation Activity – MGSA), sendo conhecida também como Duffy Antigen Receptor for Chemokines (DARC).(Daniels, 2002).

Contudo, Girello e Kühn (2007) declaram que a glicoproteína Duffy é receptora também para o *Plasmodium vivax* e *P. Knowlesi*, sendo essencial para a invasão desses parasitas.

De acordo com Miller et al. (1975) os eritrócitos Fy (a-b-) mostraram-se resistente à invasão de merozoítas de *P. Knowlesi* que eram cultivadas *in vitro* naquela época.

Já em uma pesquisa feita por Barnwell et al. (1989) confirmou os experimentos com o *P. vivax* anteriormente descritos por Miller et al.(1975).

Em 1971, o antígeno Fy3 foi descrito e os antígenos Fy4 e Fy5 foram reportados em 1973. (ALBREY; VINCENT; HUTCHINSON et al., 1971; BEHZAD; LEE; GAVIN et al., 1973; COLLEDGE et al., 1973).

O antígeno anti-Fy3 pode ser formado em indivíduos brancos, com fenótipo fy (a-b-), geralmente politransfundidos, sendo raro em negros. Age como se fosse uma mistura de anti-Fy<sup>a</sup> e anti-Fy<sup>b</sup>; não é, porém, separado por procedimentos de adsorção e eluição. É resistente ao tratamento enzimático, reage com todas as hemácias que possuem Fy<sup>a</sup> e/ou Fy<sup>b</sup> e não reage com hemácias Fy (a-b-). O anti-Fy4 reage com células Fy(a-b-), com algumas Fy (a+b-) e Fy ( a-b+). O anti Fy5 é semelhante ao anti-Fy3, diferenciando-se deste pelo fato de apresentar reações negativas com células Rh<sub>null</sub> e com células Fy (a-b-) de caucasianos. (GIRELLO ; KÜHN, 2007).

Posteriormente em 1987, o primeiro anticorpo monoclonal murino anti-Fy6 foi obtido e definiu outro antigênico Duffy (Fy6) presente em todas as células Duffy-positivo, mas ausente em células Fy (a-b-). Esse epítopo se revelou importante pelos estudos de estrutura-função do sistema Duffy. (NICHOLS; RUBINSTEIN; BARNWELL et al., 1987).

A partir de 1989 os estudos referentes ao sistema Duffy e a clonagem do cDNA permitiram a abordagem de estudos estruturais e funcionais dessa proteína. (CHAUDHURI et al., 1989; CHAUDHURI et al., 1993).

**Freqüência** – A grande diversidade de distribuição dos determinantes antigênicos Duffy, nos diversos grupos étnicos, é característica desse sistema de grupo sanguíneo.

Os determinantes antigênicos Fya são prevalentes entre chineses, japoneses e melanésios, porém apresenta baixa freqüência entre negros africanos.

(SHIMIZU; KIMURA; SETTHAM-ISHIDA, 1997; SHIMIZU; AO; SOEMANTRI, 2000).

No entanto, o antígeno Fyb é mais abundante na população caucasóide do que em asiáticos e negros africanos e americanos, e o fenótipo Fy(a-b-) é extremamente raro fora da população negra. (MILLER et al., 1975; MOULDS; HAYES; WELLS, 1998).

**Anticorpos** – Szymanski et al. (1982) afirmam que anti-Fya e anti-Fyb são predominantemente anticorpos de subclasse tipo IgG1. Em uma série de estudos, verificou que a maioria dos anticorpos anti-Duffy era composta de IgG1, 18% eram IgG2 e 25% eram IgM.

Contudo Daniels et al. (2002) confirmam que os anticorpos anti-Fya e anti-Fyb podem causar reações transfusionais hemolíticas imediatas e tardias e também podem levar à doença hemolítica do recém-nascido.

O anti-Fya é mais freqüentemente produzido a partir de sensibilização por transfusão sanguínea que por gestação e não é de ocorrência natural. Sua freqüência é aproximadamente três vezes menor que o anti-K. Cerca de 50% dos anti-Fya ativam complemento acima do estágio C3. (MOLLINSON; ENGELFRIET; CONTRERAS, 1997).

Mas ainda, conforme Rios et al. (1997) a importância do estudo por genotipagem de indivíduos com fenótipo Fy (a-b-) se faz necessária em pacientes com anemia falciforme ou cronicamente transfundidos, para melhor seleção de unidades de sangue a serem utilizadas, a fim de propiciar otimização do uso de unidades Fy(a-b-).

**Análise função-estrutura dos antígenos Duffy** – Miller et al. (1975) sugeriram que os determinantes antigênicos Fya ou Fyb poderiam ser receptores para *Plasmodium knowlesi* e *Plasmodium vivax* e que a resistência à invasão do merozoíto em negros devia-se ao fenótipo Duffy negativo.

Em um estudo feito por Aikawa et al. (1978), observaram por microscopia eletrônica, que o mecanismo de entrada no eritrócito pelo *Plasmodium* dá-se início na porção apical do merozoíto que faz o contato inicial com o eritrócito criando uma pequena depressão na membrana. Essa área começa a espessar e forma uma junção com a membrana do merozoíto. Então, o merozoíto entra na superfície do eritrócito por invaginação. Após a entrada completa do *Plasmodium*, o orifício

de entrada fecha-se atrás dele. Essa junção tem importância crucial para a invasão do parasita. (MILLER; AIKAWA; JOHNSON et al., 1979).

**A questão da miscigenação:** ROSENBERG e cols. (2002), mostraram que não há saltos quânticos nas distribuições alélicas entre as diferentes regiões da Terra, mas apenas gradientes.

Em resumo, os estudos filogeográficos realizados com brasileiros brancos revelaram que a imensa maioria das patrilinhagens é européia, enquanto a maioria das matrinhagens (mais de 60%) é ameríndia ou africana. Evidencia-se, assim, um padrão de reprodução assimétrico (homem europeu com mulheres indígenas e africanas), o qual está de acordo com o que sabemos sobre o povoamento “pós-descobrimento” do Brasil. (PENA; BORTOLINI, 2004).

Assim evidencia-se que os progressos revelados pelas pesquisas conduzidas tanto no Brasil como internacionalmente tiveram forte impacto para melhor entendimento desse sistema de grupo sanguíneo, embora muito haja que se desvendar em especial quanto à função biológica dos antígenos do sistema Duffy.

Nessas circunstâncias, o presente estudo tem por objetivo verificar a frequência alélica dos genótipos Duffy (Fy (a+b+), Fy (a+b-), Fy (a-b+), Fy (a-b-)), demonstrando assim as reais proporções dos mesmos dentre as populações estudadas.

## MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho embasou-se na análise de alguns estudos pertinentes ao assunto que datam desde 1955 até o ano de 2008.

- **The Duffy blood groups of the New York negroes: the phenotype Fy(a-b-).** Br J Haematol, 1955.
- **Estudo de grupos sanguíneos em caucasóides e negróides na cidade de São Paulo.** Rev. Bras. hematol. hemoter., 2000.
- **Biologia Molecular de grupos sanguíneos aplicada à medicina transfusível.** Tese (Doutorado). Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, 2001.

- **Duffy Blood Group Genotypes among Malaria Patients in Rondônia, Western Brazilian Amazon.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2001.
- **Duffy blood group gene polymorphisms among malaria *vivax* patients in four areas of the Brazilian Amazon region.** Malar J., 2007.
- **The Duffy Blood Genotypes in Asian Populations.** The Korean Journal of Blood Transfusion., 2007.
- **Genotipagem do Sistema sanguíneo Duffy em uma comunidade endêmica para Malária: Três Boeiras, PA,** resumos do 54<sup>o</sup> Congresso Brasileiro de Genética, 2008.
- **Genotipagem do Sistema sanguíneo Duffy em uma comunidade endêmica para Malária: São Luis, PA,** resumos do 54<sup>o</sup> Congresso Brasileiro de Genética, 2008.
- **Fatores de risco, distribuição espacial e perspectivas de controle da malária: estudo longitudinal em uma comunidade rural Amazônica (Granada, Acre) [Tese de Doutorado].** São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2008.
- **Estudo dos polimorfismos do gene Duffy em pacientes com hipertensão maligna e em doadores de sangue. [dissertação].** São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

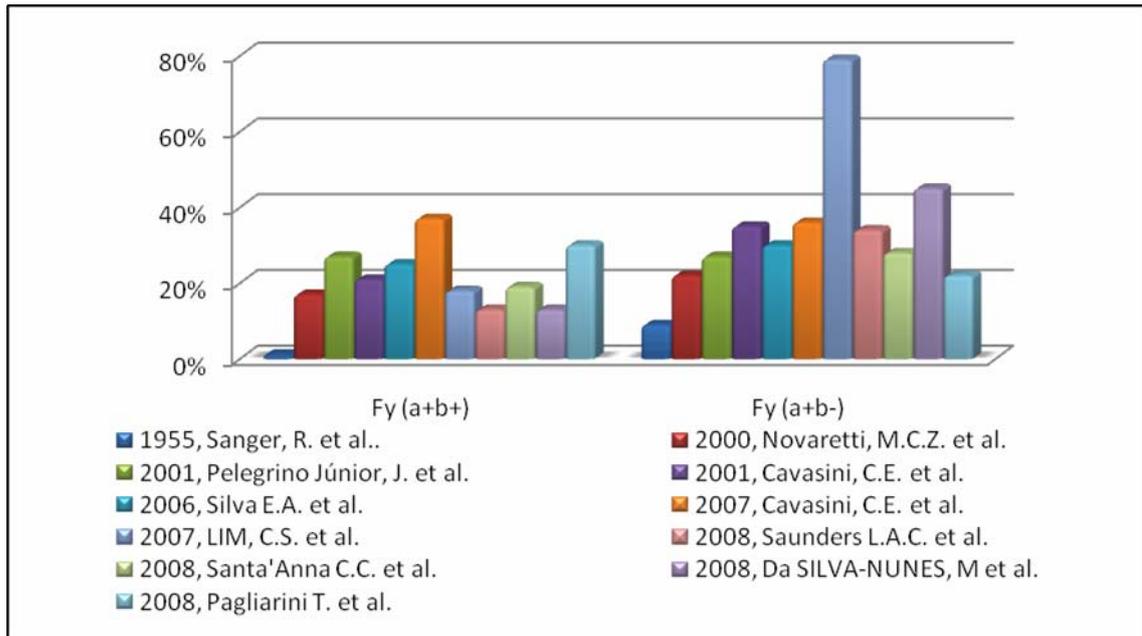
Neste estudo utilizou-se como material de referência científica um total de 11 estudos, dos quais se tratavam relacionadamente sobre a Proteína Duffy; vinculada por seus alelos Fy (a+b+), Fy (a+b-), Fy (a-b+) e Fy (a-b-).

Demonstrou-se que o alelo de maior freqüência na população em geral é o alelo Fy (a+b-), conforme se observa no Figura 1. Também se ressalta que o alelo Fy(a+b+), é extremamente raro em negros, como visto nos estudos de Sanger, et al.(1955).

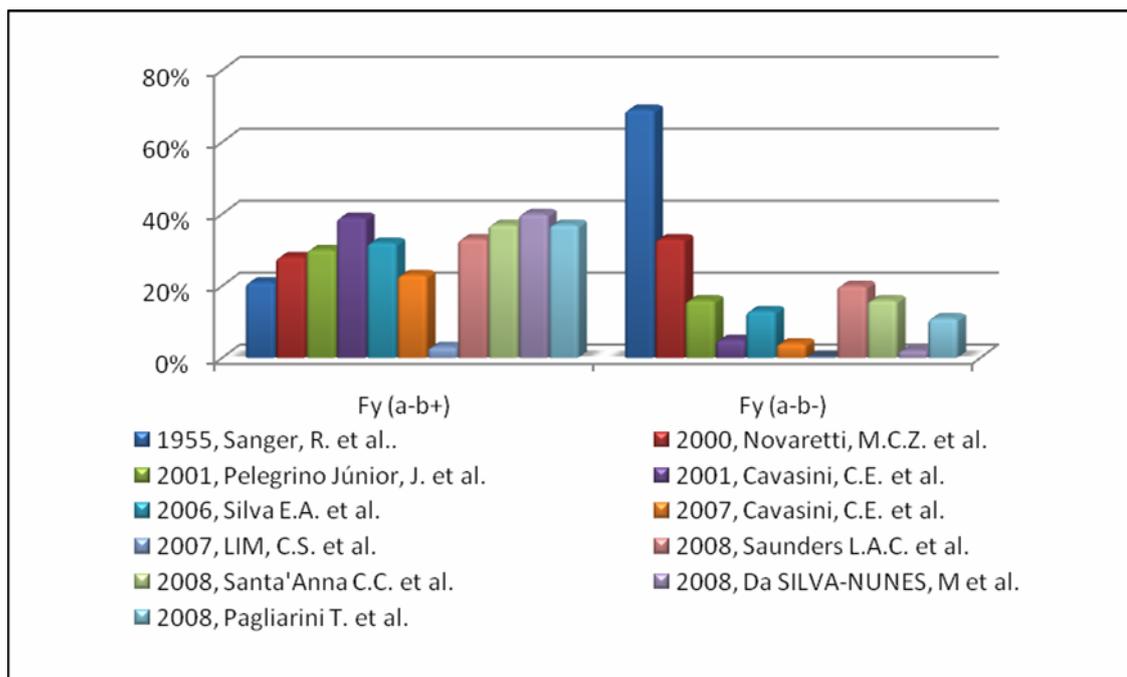
Verificou-se também que o alelo de menor freqüência na população é Fy (a-b-), com exceção da freqüência revelada pelos afro descendentes nos quais este alelo, genótipo Duffy negativo, é comum devido a fatores evolutivos como os

descritos por Penna et al. (2004). Posteriormente observou-se que o alelo Fy (a-) é extremamente raro fora da população negra, como observado no estudo feito por LIM et al. (2007), aonde o público alvo foram os chineses e japoneses. Figura 2.

Verificou-se que nos demais estudos realizados os alelos Fya e Fyb correlacionam-se com o fator da miscigenação, aonde se revela a grande variedade genética entre os povos. Figuras 1 e 2.



**Figura 1: Frequência Alélica dos Alelos Fy(a+b+) e Fy(a+b-) nos 4.854 pacientes estudados.**



**Figura 2: Frequência Alélica dos Alelos Fy(a-b+) e Fy(a-b-) nos 4.854 pacientes estudados.**

## CONCLUSÃO

Verificou-se que a Proteína Duffy de maneira geral correlaciona-se com o fator da miscigenação, posteriormente pelo fato da grande diversidade genética que pode ser encontrada em um mesmo local. Também se revelou que o alelo Fy (a-b-), Duffy negativa, pode ser encontrado fora da população negra; como consequência de cruzamentos involuntários e voluntários entre povos e nações diferentes (viriam a apresentar um alelo específico), que se estendem desde o Império Romano até os dias atuais.

## REFERÊNCIAS

- AIKAWA, M.; MILLER, L.H.; JOHSON, J.; RABBEGE, J.. Erythrocyte entry by malarial parasites. A moving junction between erythrocyte and parasite. **J Cell Biol.** v. 77, n. 1, p. 72-82, 1978.
- ALBREY, J.A.; VINCENT, E.E.; HUTCHINSON, J.; MARSH, W.L.; ALLEN, F.H.Jr.; GAVIN, J.; SANGER, R.. A new antibody, anti-Fy3, in the Duffy blood group system. **Vox Sang.** v. 20, n. 1, p. 29-35, 1971.
- BARNWELL, J.W.; NICHOLS, M.E.; RUBINSTEIN, P.. In vitro evacuation of the role of the Duffy blood group in the erythrocyte invasion by *Plasmodium vivax*. **J Exp Med.** v. 169, n.5, p.802, 1989.
- BAUDUER, F.; FEINGOLD, J.; LACOMBE, D.. The Basques: Review of Population Genetics and Mendelian Disorders. **Human Biology**, n. 5, v. 77, p. 619–637. 2005.
- BEHZAD, O.; LEE, C.L.; GAVIN, J.; MARSH, W.L.. A new anti-erythrocyte antibody in the Duffy system: anti-Fy4. **Vox Sang.** v. 24, p. 337-342, 1973.
- CAVASINI, C.E.; PEREIRA, F.J.T.P.; RIBEIRO, W.L.; WUNDERLICH, G.; FERREIRA, M.U.. Duffy Blood Group Genotypes among Malaria Patients in Rondônia, Western Brazilian Amazon. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** v.34, n.6, p.591-595, 2001.
- CAVASINI, C.E.; DE MATTOS, L.C.; D'ALMEIDA COUTO, A.R.; D'ALMEIDA COUTO, V.S.D.; GOLLINO, X.; MORETTI, L.J.; BONINI-DOMINGOS, C.R.; ROSSIT, A.R.B.; CASTILHO, L.; MACHADO, R.L.D.. Duffy blood group gene polymorphisms among malaria *vivax* patients in four áreas of the Brazilian Amazon region. **Malar J.** v.6, 2007.
- CHAUDHURI, A.; ZBRZEZNA, V.; JOHNSON, C.; NICHOLS, M.; RUBINTEIN, P.; MARSH, W.L.; POGO, A.O.. Purification and characterization of na erythrocyte membrane protein complex carrying Duffy Blood group antigenicity. Possible receptor for *Plasmodium vivax* and *Plasmodium Knowlesi* malarie parasite. **J. Biol Chem.** v.264, n. 23, p. 13770-13774, 1989.
- CHAUDHURI, A.; POLYAKOVA, J.; ZBRZEZNA, V.; WILLIAMS, K.; GULATI, S.; POGO, A.O.. Cloning of glycoprotein D cDNA, wich encodes the major subunit of the Duffy blood group system and the receptor for the *Plasmodium vivax* malaria parasite. **Proc Natl Acad Sci.** v. 90, n. 22, p.10793-10797, 1993.
- CHAUDHURI, A.; POLYAKOVA, J.; ZBRZEZNA, V.; POGO, A.O.. The coding sequence of Duffy blood gene in humans and simians: restriction fragment length

polymorphism, antibody and malarial parasite specificities, and expression in non-erythroid tissues in Duffy-negative individuals. **Blood**. v. 85, n. 3, p. 615-621, 1995.

CHOWN, B.; LEWIS, M.; KAITA, H.. The Duffy blood system in Caucasians: evidence for a new allele. **American Journal of Human Genetics**. v. 14, p.384-389, 1965.

COLLEDGE, K.I.; PEZZULICH, M.; MARSH, W.L.. Anti-Fy5, and antibody disclosing a probable association between the Rhesus and Duffy blood group genes. **Vox Sang**. v. 24, n. 3, p. 193-199, 1973.

CUTBUSH, M.; MOLLISON, P.L.. The Duffy blood group system. **Heredity**. v. 4, p.383-389,1950.

DANIELS, G.; POOLE, J.; DE SILVA, M.. The clinical significance of blood group antibodies. **Transfus Med**. v.12, p. 287-295, 2002.

DANIELS, G.. **Human blood groups**. 2ª ed. Oxford, Blackwell Science LTD, p. 324-341, 2002.

DONAHUE, R.P.; BIAS, W.B.; RENWIC, J.H.; MCKUSICK, V.A.. Probable assignment of the Duffy blood group locus to chromosome 1 in man. **Proc Nat Acad Sci**. v. 61, n. 2, p. 949-955, 1968.

Da SILVA-NUNES, M.; FERREIRA, M.U.;SOARES, I.S.. Fatores de risco, distribuição espacial e perspectivas de controle da malária: estudo longitudinal em um comunidade rural Amazônica(Granada, Acre) [ Tese de Doutorado]. **São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo**; 2008.

DRACOPOLI, N.C.; O'CONNELL, P.; ELSNER, T.I.; LALOUEL, J.M.; WHITE, R.L.; BUETOW, K.H.; NISHIMURA, D.Y.; MURRAY, J.C.; HELMS, C.; MISHRA S.K.. The CEPH consortium linkage map of human chromosome 1. **Genomics**. v.9, n. 4, p. 686-700,1991.

GIRELLO, A.L.; KÜHN, T.I.B.B.. **Fundamentos da imuno-hematologia eritrocitária**. 2ª Ed.. São Paulo: SENAC. 2007. 253 p..

IKIN, E.W.; MOURANT, A.E.; PETTENKOFFER, H.J.; BLUMENTHAL, G.. Discovery of the excepted haemagglutinin anti-Fyb. **Nature**. V. 168, n. 1, p. 77, 1951.

IWAMOTO, S.; OMI, T.; KAJII, E.; IKEMOTO, S.. Genomic organization of the glycoprotein D gene: Duffy blood group Fya/Fyb alloantigen system is associated with a polymorphism at the 44-amino acid residue. **Blood**. v. 85, n. 3, p. 622-626. 1995.

IWAMOTO, S.; LI, J.; OMI, T.; IKEMOTO, S.; KAJII, E.. Identification of a novel exon and spliced form of Duffy mRNA that is the predominant transcript in both erythroid and postcapillary venule endothelium. **Blood**. v. 87, n. 1, p. 378-385, 1996.

JEANS, E.; PAGLIARINI, T.; NOVARETTI, M.C.Z.. Sistema de grupo sanguíneo Duffy: Biologia e prática transfusional. **Rev. bras. hematol. Hemotr**. v. 25, n. 2, p. 110-119, 2005. Revisão.

LEWONTIN, R. C. "The Apportionment of Human Diversity". **Evol. Biol.**, n. 6, p. 381-398, 1972.

LIM, C.S.; KIM, Y.K.;LEE, K.N.. The Duffy Blood Genotypes in Asian Populations. **The Korean Journal of Blood Transfusion**. v. 18, n. 3, p. 145-151, 2007.

MALLINSON ,G.; SOO, K.S.; SCHALL, T.J.; PISACKA, M.; ANSTEF, D.J. Mutations in the erythrocyte chemokine receptor (Duffy) gene: the molecular basis of the Fya/ Fyb antigens and identification of a deletion in the Duffy gene of an apparently healthy individual with the Fy(a-b-) phenotype. **Br J Haematol**, v. 90, n. 4, p. 823-829, 1995.

MATHEW, S.; CHAUDHURI, A.; MURTY, V.V.; POGO, A.O.. Confirmation of Duffy blood group antigen locus (FY) at 1q22-->q23 by fluorescence in situ hybridization. **Cytogenet Cell Genet.** v. 67, n. 1, p. 68, 2004.

MILLER, L.H.; MASON, S.J.; DVORAK, J.A.; MCGINNISS, M.H.; ROTHMAN, I.K.. Erythrocyte receptors for (*Plasmodium knowlesi*) malaria: Duffy blood group determinants. **Science.** v. 189, n. 4202, p. 561-563, 1975.

MILLER, L.H.; MASON, S.J.; CLYDE, D.F.; MCGINNISS, M.H.. The resistance factor to *plasmodium vivax* in blacks. The Duffy-blood-group genotype, FyFy. **N Engl J Med.** v. 295, n. 6, p. 302-304, 1976.

MILLER, L.H.; AIKAWA, M.; JOHNSON, J.G.; SHIROISHI, T.. Interaction between cytochalasin B-treated malarial parasites and erythrocytes. Attachment and junction formation. **J Exp Med.** v. 149, n.1, p. 172-184, 1979.

MOLLINSON, P.L.; ENGELFRIET, C.P.; CONTRERAS, M.; editors. Blood Transfusion in Clinical Medicine. **Great Britain, UK: Blackwell Science.** p. 191, 1997.

MOULDS J.M., HAYES S., WELLS T.D.. DNA analysis of Duffy genes in American blacks. **Vox sang.** v.74, n.4, p. 248-252, 1998.

NICHOLS, M.E.; RUBINSTEIN, P.; BARNWELL, J.; RODRIGUEZ DE CORDOBA, S.; ROSENFELD, R.E.. A new human Duffy blood group specificity defined by a murine monoclonal antibody. Immunogenetics and association with susceptibility to *Plasmodium vivax*. **J Exp Med.** v. 166, n. 3, p. 776-785, 1987.

NOVARETTI, M.C.Z.; DORLHIAC-LLACER, P.E.; CHAMONE, D.A.F.. Estudo de grupos sanguíneos em doadores de sangue caucasóides e negróides na cidade de São Paulo. **Rev. Brás. hematol. hemoter.** v. 22, n. 1, p. 23-32, 2000.

PAGLIARINI, T.; NOVARETTI, M.C.Z.. Estudo dos polimorfismos do gene Duffy em pacientes com hipertensão maligna e em doadores de sangue. [dissertação]. **São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo;** 2008.

PELLEGRINO JÚNIOR, J.; DE SOUZA, C.A.. Biologia Molecular de grupos sanguíneos aplicada à medicina transfusível. Tese (Doutorado). **Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas,** 2001.

PENA, S. D. J.; CARVALHO-SILVA, D. R.; ALVES-SILVA, J.; PRADO, V. F. e SANTOS, F. R. "Retrato molecular do Brasil". **Ciência Hoje,** 27(159), p. 16-25, 2000.

PENA, S.D.J.; BORTOLINI, M.C..Pode a genética definir quem deve se beneficiar das cotas universitárias e demais ações afirmativas? **Estudos Avançados.**n.18, v.50, 2004.

RACE, R.R.; HOLT, H.A.; THOMPSON, J.S.. The inheritance and distribution of the Duffy blood groups. **Heredity.** v.5, p. 103, 1951.

RACE, R.R.; SANGER, R.. The inheritance of the Duffy blood groups: an analysis of 110 English families. **Heredity.** v.6, n. 3, 1952.

ROSENBERG, N. A.; PRITCHARD, J. K.; WEBER, J. L.; CANN, H. M.; KIDD, K. K.; ZHIVOTOVSKY, L. A. e FELDMAN, M. W. "Genetic Structure of Human Populations". **Science,** n. 298, 2002, pp. 2381-2385.

RIOS, M.; REID, M.E.; NAIME, D.. Importance of GATA Box analysis in genotyping for the Duffy blood group system. **Transfusion.** 37 (Suppl 9S): 101S, 1997, Abstract.

SANGER, R.; RACE, R.R.; JACK, J.. The Duffy blood groups of New York negroes: the phenotype Fy (a-b-). **Br J Haematol.** v. 1, n. 4, p. 370-374, 1955.

SANT'ANNA, C.C.; COSTA, L.A.S.; CARDOSO, G.L.; CUNHA, M.G.; GUERREIRO, J.F.. Gentotipagem do sistema sanguíneo Duffy em uma comunidade endêmica

para malária: Três Boeiras, PA. [Resumo]. **54º Congresso Brasileiro de Genético**. p.70, 2008.

SAUNDERS, L.A.C.; SANT'ANNA, C.C.; CARDOSO, G.L.; GUERREIRO, J.F.. Gentotipagem do sistema sanguíneo Duffy em uma região da amazônica endêmica comunidade malária: São Luis, PA. [Resumo]. **54º Congresso Brasileiro de Genético**. p.71, 2008.

SHIMIZU, Y.; KIMURA, M.; SETTHEETHAM-ISHIDA, W.. Genotyping of Duffy blood group in several Thai ethnic groups. **Southeast Asian J Trp Med Public Helth**. v.28, n.1, p.35-35, 1997.

SHIMIZU, Y.; AO, H.; SOEMANTRI, A.. Sero and molecular typing of Duffy blood group in Southeast Asians and Oceanians. **Hum Biol**. v.72, n.3, p.511-518, 2000.

STORRY, J.R.; OLSSON, M.L.. Genetics basics of blood group diversity. **Br J Haematol**. v.126, n. 6, p.759-771, 2004. Revisão.

SZYMANSKI, I.O.; HUFF, S.R.; DELSIGNORE, R.. An autoanalyzer test to determine immunoglobulin class and IgG subclass of blood group antibodies. **Transfusion**. v.22, n.2, p.90-95, 1982.

TOURNAMILLE, C.; COLIN, Y.; CARTRON, J.P.; LE VAN KIM, C.. Disruption of a GATA motif in the Duffy gene promoter abolishes erythroid gene expression in Duffy-negative individuals. **Nat Genet**. v. 10, n. 2, p. 224-228, 1995.

#### **Sites Consultados:**

<<http://www.bireme.br>>. Acesso em 10 Março 2009, 3H: 00Min.

<<http://www.bioc.aecom.yu.edu/bgmut/index.htm>>. Acessado em 14 Março 2009, 15H: 07Min.