

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**Assimetria de anticorpos contra os grupo sanguíneos A e B e Gal $\alpha$ 1-3Gal  
desfavorece o grupo sanguíneo B contra infecção por HIV**

Aluno:  
Tor Gunnar Hugo Onsten

Orientadores:  
Dr Luciano Goldani  
Dra Sidia Callegari-Jacques

Tese de Doutorado  
2010



**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**Assimetria de anticorpos contra os grupo sanguíneos A e B e Gal $\alpha$ 1-3Gal  
desfavorece o grupo sanguíneo B contra infecção por HIV**

Aluno:  
Tor Gunnar Hugo Onsten

Orientadores:  
Dr Luciano Goldani  
Dra Sidia Callegari-Jacques

Tese de Doutorado  
2010



**O59a Onsten, Tor Gunnar Hugo**

Assimetria de anticorpos contra os grupos sanguíneos A e B Gal $\alpha$ 1-3Gal desfavorece o grupo sanguíneo B contra infecção por HIV / Tor Gunnar Hugo Onsten ; orient. Luciano Zubaran Goldani ; co-orient. Sidia Maria Callegari-Jacques. – 2010.

130 f. : il. color.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Sistema do grupo sanguíneo ABO 2. Polimorfismo genético 3. Infecções por HIV 4. Anticorpos  
I. Goldani, Luciano Zubaran II. Callegari-Jacques, Sidia Maria III. Título.

NLM: QU477

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

## **Agradecimentos e dedicatórias**

Aos meus orientadores que demonstraram que orientar é conduzir.

A minha família por suportar os momentos de ausência que o presente trabalho causou.

Ao meu pai (in memória) pela expectativa da conclusão do presente trabalho.

À Dra Fani Job (in memória) pelo exemplo da perseverança.

Ao Dr João Pedro Marques Pereira por abrir meus olhos às riquezas de dados que podem ser garimpados no mundo da hemoterapia.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>LISTA DE TABELAS E FIGURAS</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>RESUMO.</b>	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>ABSTRACT</b>	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>INTRODUÇÃO.</b>	<b>11</b>
<b>5</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.</b>	<b>17</b>
5.1	Anticorpos naturais e de ocorrência espontânea.	17
5.2	A família de glicosiltransferase 6 (GT6) e os antígenos glicanos ABH.	20
5.3	Patógenos virais e HIV-1	23
5.4	Co-evolução humana e de HIV, uma corrida armamentista entre o reconhecimento e evasão imune.	26
5.5	Teoria dos Jogos e co-evolução.	29
5.6	Desfecho, frequência de alelos e a lei de Hardy-Weinberg.	35
5.7	Doadores de sangue: um modelo para o estudo da co-evolução hospedeiro-patógeno.	39
<b>6</b>	<b>OBJETIVO DO ESTUDO.</b>	<b>41</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>42</b>
<b>8</b>	<b>ARTIGO.</b>	<b>55</b>
<b>9</b>	<b>CONSIDERAÇÕES GERAIS</b>	<b>70</b>
<b>10</b>	<b>ANEXO</b>	<b>71</b>

## 1. LISTA DE TABELAS E FIGURAS

---

<b>Figura 1</b>	Glicosiltransferases envolvidas na biossíntese dos glicanos ABH.	23
<b>Figura 2</b>	Glicosilação do envoltório (envelope) viral durante o trânsito no aparelho de Golgi.	27
<b>Figura 3</b>	Reconhecimento ou evasão imunológico do vírus coberto por glicano que infecta um novo hospedeiro.	28
<b>Figura 4</b>	Matriz de jogos:	31
<b>Figura 5</b>	Os desfechos para cada jogador, segundo a estratégia deste e a estratégia do oponente	33

---



## 2. RESUMO

A principal hipótese para explicar o polimorfismo do sistema dos grupos sanguíneos ABH humana é a co-evolução com patógenos. Através de modelagem matemática já foi demonstrado que patógenos bacterianos que utilizam os glicanos ABH de superfície como receptores de adesão favorecem os fenótipos A e B enquanto os patógenos virais revestidos por estes glicanos favorecem o fenótipo nulo O que possui anticorpos naturais anti-A e anti-B. Limitações práticas têm impedido demonstrar até o presente momento como a co-evolução entre patógenos e hospedeiro atua sobre os anticorpos naturais contra os glicanos ABH. O presente trabalho demonstra pela primeira vez em uma grande população de doadores de sangue (N: 271.410) que a assimetria dos grupos sanguíneos do sistema ABO e seus respectivos anticorpos associados à reação cruzada do anti- Gal $\alpha$ 1-3Gal pode explicar a frequência significativamente maior de infecção por HIV em doadores de sangue do grupo sanguíneo B. A reação cruzada anti-B causada pela maior capacidade de imunorechecimento do anticorpo anti- Gal $\alpha$ 1-3Gal presente nos grupos sanguíneos A e O comparada ao encontrado no grupo B pode também justificar o predomínio do alelo A sobre o alelo B na maioria das populações humanas.

### **3. ABSTRACT**

Co evolution with pathogens is the principal hypothesis to explain the polymorphism of the ABO blood group system. Mathematic models demonstrate that bacterial pathogens exploring ABH surface glycans as attachment receptors impose selective pressure in favour of A and B phenotypes while glycan covered viruses favor act in favour of the O phenotype who's serum contains natural occurring anti-A and anti-B antibodies. Natural antibodies against ABH glycans acting in co evolution between hosts and pathogens has by practical limitations not been demonstrated until present. The present study demonstrated for the first time in a great population of blood donors (N: 271.410) that the asymmetry of ABO blood group system antigens and antibodies in associated with cross reacting anti- Gal $\alpha$ 1-3Gal antibodies can explain the higher frequency of HIV infection in blood donors of group B and also the higher frequency of the *A* allele compared to the *B* allele in most human populations.

## 4. INTRODUÇÃO

Associação entre grupos sanguíneos e doenças, especialmente infecciosas é observada e estudada há muito tempo. Antígenos eritrocitários são explorados como receptores de adesão ou camuflando os epítomos antigênicos expressos pelos patógenos (Rios e Branco, 2000). Existem claras evidências que o estado secretor e os sistemas ABO, Lewis, P, Duffy, MNSs, Diego e Ii estão associadas a infecção por agentes infecciosos como *E.coli*, *P.vivax*, *P.falciparum*, *Cândida*, *H.pylori*, *V.cholerae*, *HIV*, *Parvovirus B19* e *Influenza vírus* (Moulds JM e Moulds JJ, 2000; Rios M e Bianco C, 2000; Anstee, 2010). A maioria dos trabalhos publicados tem analisado o papel dos antígenos eritrocitários como receptores de adesão para agentes infecciosos (ANEXO).

As evidências recentes que muitos patógenos também exploram antígenos eritrocitários, camuflando epítomos antigênicos evadindo ao imunoreconhecimento do hospedeiro, evidenciam também a importância dos anticorpos naturais e dos anticorpos produzidos sem contato prévio com patógenos especialmente os anticorpos anti-A, anti-B e anti-Galactosil- $\alpha$ 1-3Galactose (Gagneux e Varki, 1999; Seymour e col, 2004; Varki, 2006).

Anticorpos contra a N-acetilgalactosamina (grupo sanguíneo A), a D-galactose (grupo sanguíneo B) e a Galactosil- $\alpha$ 1-3Galactose (Gal $\alpha$ 1-3Gal) são encontrados em todas as populações. Estes anticorpos surgem nos primeiros meses de vida, principalmente pela presença de bactérias que expressam estes antígenos na flora do trato gastro-intestinal. Todos os seres humanos têm anticorpos contra a Gal $\alpha$ 1-3Gal porque o gene da Gal $\alpha$ 1-3Galactosiltransferase é funcionalmente deletado. As frequências dos alelos da N-acetilgalactosamina e da D-galactose difere muito entre as populações. Em muitos seres

humanos, ambos os genes são funcionalmente deletados. A ausência de um ou ambos dos antígenos sempre resulta na produção de um anticorpo correspondente, sem contato prévio com sangue. Os anticorpos que reconhecem Gal $\alpha$ 1-3Galactose, N-acetilgalactosamina e D-galactose aparecem cedo na vida e sem exposição prévia a patógenos e constituem a principal barreira em alo e xeno transfusão e transplantes.

Os antígenos que induzem a produção desses anticorpos são glicanos (carboidratos) sintetizados em epitélios e superfície celular por um grupo de glicosiltransferases estreitamente aparentados evolutivamente e funcionalmente. São encontrados em mamíferos, primatas do Velho Mundo, grandes primatas e seres humanos.

O sistema sanguíneo ABH apresenta um polimorfismo molecular e genético importante. O polimorfismo fenotípico também é observado entre populações humanas, assim como entre tecidos em um mesmo indivíduo. Os glicanos ABH são sintetizados por glicosiltransferases necessitando de moléculas precursoras específicas presentes em superfícies de célula e tecidos. O antígeno H (L-fucose) é a molécula precursora para da 3- $\alpha$ -N Acetilgalactosaminiltransferase que sintetiza o antígeno A e da 3- $\alpha$ -Galactosiltransferase que sintetiza o antígeno B. O antígeno H é sintetizado pela 2- $\alpha$ -Fucosiltransferase (FUT1) que fixa uma fucose à galactose presente na cadeia de carboidrato de tipo 2 encontrada em lipoproteínas na membrana dos eritrócitos. Um segundo tipo de fucosiltransferase, a 2- $\alpha$ -L-Fucosiltransferase (FUT2) fixa fucose à galactose presente na cadeia de carboidrato de tipo 2 encontrada em lipoproteínas na membrana de outros tecidos e órgãos (fenótipo secretor). Indivíduos com o fenótipo secretor expressam também os antígenos A e B sobre os epitélios e endotélios de diferentes tecidos e órgãos.

Indivíduos com ausência de um gene funcional de glicosiltransferase expressam apenas o antígeno H nas suas células sanguíneas e seus tecidos, e constituem o grupo sanguíneo O. A ausência de um antígeno A e/ ou B resulta na produção do respectivo anticorpo anti-A e/ ou anti-B. Indivíduos com deleção funcional do gene FUT1 e FUT2 não expressam o antígeno H e serão fenotipicamente do grupo sanguíneo O, já que as glicosiltransferases que sintetizam os antígenos A e B necessitam dessa molécula precursora. O glicano H é também um antígeno potente e sua ausência resulta na produção de anticorpos naturais anti-H nestes indivíduos (fenótipo Bombaim).

O sistema sanguíneo ABH altamente polimorfo e antigênico não tem função biológica ou fisiológica bem definida. Haldane sugeriu em 1949, que doenças infecciosas favoreceram a evolução do polimorfismo bioquímico de moléculas expressas nas membranas celulares e especialmente de antígenos de determinados grupos sanguíneos humanos. Sabemos agora que um grande número de diferentes patógenos bacterianos explora os glicanos ABH expressos em epitélios humanos como receptores de adesão. Muitos antígenos de outros grupos sanguíneos são explorados por outros patógenos como receptores para invasão e infecção (Reid ME e Yahalom, 2000; Rios M e Bianco C, 2000; Cartron JP e Colin, 2001; Reid e Lomas-Francis, 2004). A ausência de certos antígenos de grupos sanguíneos, tais como P<sup>k</sup>, por exemplo, proporciona proteção contra infecções tais como HIV (Lund et al, 2009).

O polimorfismo intrigante e a resposta imune potente contra os glicanos ABH são pistas importantes para entender sua função biológica. A principal hipótese para explicar o polimorfismo é a co-evolução e a corrida armamentista entre patógenos e hospedeiros. Os patógenos evoluem explorando glicanos de superfície como receptores de adesão e invasão. Os patógenos também exploram as enzimas de glicosilação presentes no aparelho de Golgi

das células hospedeiras ocultando seus epítomos antigênicos com um verdadeiro “escudo de glicano” escapando ao reconhecimento e a neutralização imunológica. As populações hospedeiras desenvolveram ao longo da evolução um polimorfismo de glicanos de superfície para escapar do reconhecimento e da invasão de patógenos. O polimorfismo dos glicanos também é responsável pela existência na população hospedeira de potentes anticorpos que reconhecem glicanos alo-antigênicos expressos no envelope viral (Haldane. 1949; Gagneux P e Varki A. 1999; Seymour e col. 2004; Varki A. 2006; Bishop e Gagneux. 2007). Há fortes argumentos ligando a “co-evolução hospedeiro-patógeno” à conformação do polimorfismo da família glicosiltransferase 6 (GT6) que sintetiza os glicanos de ABH e Gal $\alpha$ 1-3Gal (Haldane 1949; Greenwell 1997, Gagnaux e Varki 1999, Yamamoto 2004, Varki 2006).

Foi demonstrado *in vitro* que as glicoproteínas antigênicas como gp120 do vírus HIV-1 são recobertas pelos antígenos A, B ou H das células mononucleares infectadas. Também foi demonstrado que o vírus HIV é sensível à inativação pelos alo-anticorpos naturais presente em soros humanos normais (Neil e col, 2005). Ainda não foi estudado se há relação entre o sistema ABO e seus respectivos anticorpos e infecção por HIV-1 em populações humanas. As evidências existentes levam a crer que a frequência de infecção por RNA vírus, como HIV deve ser diferente entre os grupos sanguíneos do sistema ABO.

A co-evolução entre organismos unicelulares foi fundamental na evolução de eucariotes. Bactérias endossimbióticas originaram organelas como mitocôndrias e plastídios (Margulis. 1971; Casadevall, 2008.). A co-evolução continua ocorrendo entre organismo multicelulares, simbiontes e patógenos, sendo definido como um processo de mudanças genéticas e adaptativas recíprocas entre duas ou mais espécies, onde os efeitos da

capacidade adaptativa das espécies envolvidas atuam em direções opostas (Woolhouse e col. 2002).

Há dificuldades práticas em demonstrar a co-evolução em ação, especialmente relativa a patógenos em seres humanos, como: a) as abordagens tradicionais são excessivamente limitadas; b) as escalas de tempo são demasiadamente longas (Woolhouse e col. 2002); c) e não existem registros fósseis, especialmente quanto a patógenos virais (Bishop e Gagneux. 2007; Holmes. 2008; Casadevall. 2008).

O objetivo do presente trabalho foi analisar se existem evidências de co-evolução entre HIV-1 e anticorpos contra os glicanos A e B em seres humanos. Nessa situação em particular, enfrentamos um patógeno (HIV-1) que: a) reproduz de forma assexuada; b) apresenta um tempo de replicação muito curto; c) tem uma elevada taxa de mutação, e um hospedeiro humano que: d) reproduz de forma sexuada; e) tem um tempo de replicação muito longo; f) apresenta uma taxa de mutação muito mais baixa. As abordagens estatísticas tradicionais são, portanto, muito limitadas. As altas taxas de mutação do vírus podem gerar importantes mudanças biológicas não percebidas estatisticamente, e o hospedeiro tem um tempo de replicação demasiadamente longo, medido em dezenas a centenas de gerações, para ser percebido algum impacto estatístico. O vírus HIV-1 infecta adultos na maioria das vezes, desenvolvendo uma infecção crônica que não afeta a capacidade reprodutiva e conseqüentemente não causará diferenças significativas na frequência de alelos.

Analisamos no presente trabalho a frequência de HIV nos diferentes grupos sanguíneos do sistema ABO. Calculamos as “chances” (odds) a favor e contra infecção por HIV de acordo com o grupo sanguíneo. Também foi calculada a frequência dos alelos *ABO* nos indivíduos infectados e não infectados e a frequência esperada dos fenótipos ABO de

acordo com a lei de Hardy-Weinberg. Estudamos uma grande população de doadores de sangue uma vez que todos os indivíduos são analisados quanto ao grupo sanguíneo ABO, anticorpos anti-A e anti-B e infecção por HIV.



## 5. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

### 5.1 Anticorpos de ocorrência natural e espontânea.

Anticorpos naturais e de ocorrência espontânea aparecem nos primeiros meses de vida, sem contato prévio com patógenos, e reagem com antígenos filogeneticamente preservados, especialmente glicanos. Pertencem geralmente às classes de imunoglobulina IgM e IgG e são ativadores eficientes do sistema de complemento lítico (Casali e Schettino, 1996).

Os anticorpos mais reativos em seres humanos são contra glicanos produzidos pela família de glicosiltransferase 6 (GT6), entre eles os antígenos do sistema sanguíneo ABH, e o antígeno Gal $\alpha$ 1-3Gal. O antígeno A (N-acetilgalactosamina) é produzido pela  $\alpha$ -3-N-acetil-D-galactosaminiltransferase, o antígeno B (D-galactose) é produzido pela  $\alpha$ -3-D-galactosiltransferase e o antígeno Gal $\alpha$ 1-3Gal é produzido pela  $\alpha$ -1,3-galactosiltransferase (Turcot-Dubois e col. 2008). Os genes da  $\alpha$ -3-N-acetil-D-galactosaminiltransferase e da  $\alpha$ -3-D-galactosiltransferase são funcionais em seres humanos e grande macacos enquanto o gene da  $\alpha$ -1,3-galactosiltransferase foi funcionalmente deletado durante a evolução e especiação catarrina há 28 milhões de anos, e portanto não é expresso em seres humanos, grandes primatas e primatas do Velho Mundo. Anticorpos anti-Gal $\alpha$ 1-3Gal, anti-A e anti-B são os ativadores mais potentes do sistema de complemento lítico conhecidos em seres humanos, e constituem a principal barreira em alo- e xeno-transfusões e transplantes.

A ausência dos antígenos Gal $\alpha$ 1-3Gal e ABH induz, desde cedo na vida, a síntese de anticorpos através de contato com antígenos Gal $\alpha$ 1-3Gal, A e B presentes principalmente em microorganismos não-patogênicos do intestino. Cerca de 1% de IgG e até 5% de IgM

dos anticorpos em seres humanos reagem com o antígeno Gal $\alpha$ 1-3Gal (Rother RP e Squinto SP, 1996). A principal hipótese para explicar a deleção funcional de  $\alpha$ -1,3-galactosiltransferase durante a especiação catarrina foi seleção natural favorecida pelos anticorpos anti- Gal $\alpha$ 1-3Gal conferindo resistência a infecções por patógenos de outras espécies que expressam Gal $\alpha$ 1-3Gal (Galili e col 1988; Galili e col, 1989; Galili e Swanson 1991). Mutações e deleções funcionais dos genes da  $\alpha$ -3-N-acetil-D-galactosaminyltransferase e da  $\alpha$ -3-D-galactosiltransferase são responsáveis pelo polimorfismo dos antígenos e dos anticorpos do sistema ABH em populações humanas.

A especificidade dos anticorpos anti-Gal $\alpha$ 1-3Gal encontrados em seres humanos depende do grupo sanguíneo ABO. Indivíduos dos grupos sanguíneos A e O produzem anticorpos anti-Gal $\alpha$ 1-3Gal com uma capacidade mais ampla de reconhecimento antigênico, identificando e fixando não só o antígeno Gal $\alpha$ 1-3Gal mas também o antígeno B, enquanto que indivíduos dos grupos sanguíneos AB e B produzem anticorpos anti-Gal com uma capacidade de reconhecimento antigênico mais restrita, fixando apenas Gal $\alpha$ 1-3Gal. Essa diferença deve-se a uma maior semelhança antigênica entre os epítomos da Gal $\alpha$ 1-3Gal e da G-galactose (grupo sanguíneo B) que da N-acetilgalactosamina (grupo sanguíneo A) (Galili e col. 1987). Indivíduos do grupo sanguíneo A e O, terão portanto atividade anti-B de anticorpos anti-D-galactose específicos, e atividade anti-B pela reação cruzada do anti-Gal $\alpha$ 1-3Gal. Aparentemente, a maior parte da atividade anti-B encontrada no grupo sanguíneo A e O é causada pela reação cruzada dos anticorpos anti-Gal $\alpha$ 1-3Gal e não pelos anticorpos anti-B específicos. É, portanto, possível que a neutralização de patógenos virais que expressam um “escudo de glicano” B seja mais eficiente em hospedeiros do grupo sanguíneo A e O que a neutralização de patógenos virais que expressam um “escudo de glicano A”. Nossa hipótese é que patógenos capazes de se

camuflar com glicanos hospedeiros do sistema ABO, como o HIV, apresentam frequências diferentes de infecção conforme o grupo sanguíneo infectando provavelmente mais indivíduos que expressam o antígeno B.

A barreira imunológica de primeira linha proporcionada pelos anticorpos naturais e de ocorrência espontânea neutraliza, especialmente patógenos virais rapidamente, prevenindo a invasão intracelular e disseminação aos órgãos vitais (Ochsenbein e col. 1999; Ochsenbein e Zinkernagel, 2000). Essa estratégia é tão bem sucedida que anticorpos produzidos por vacinas resultaram na erradicação da varíola e são as principais ferramentas para erradicar o sarampo e a poliomielite (Karlsson Hedenstam e col. 2008). Anticorpos naturais e de ocorrência espontânea funcionam como vacinas naturais e já existia muito antes da humanidade inventar as vacinas artificiais. Os humanos davam-se conta de que poderia selecionar certos traços de plantas e animais (seleção artificial), muito antes de Darwin demonstrar que a natureza também seleciona.

A frequência dos anticorpos anti-A e anti-B diferem entre populações humanas em consequência direta das diferentes frequências de alelos ABO. Todos os nativos da Amazônia têm anticorpos anti-A e anti-B já que pertencem exclusivamente ao grupo sanguíneo O. A predominância de anticorpos anti-A e/ ou anti-B em outras populações depende de qual grupo sanguíneo ABO é dominante. O grupo sanguíneo O é o mais comum, e o grupo B menos comum na maioria das populações humanas. Como o grupo B apenas tem anticorpos anti-A, esse é o anticorpo anti-ABH menos frequente em todo o mundo.

A atividade imune dos anticorpos anti-A e anti-B diferem entre as populações humanas e entre as faixas etárias. Os anticorpos anti-A e anti-B apresentam títulos mais elevadas em populações do Laos do que em populações japonesas e tailandesas, por

exemplo. Em populações japonesas, é observado um declínio nos títulos de anticorpos desde 1986 (Mazda e col, 2007). Populações africanas apresentam títulos mais elevados de hemolisina anti-A e anti-B que populações caucasianas (Anyanwu e col, 2007).

Como os anticorpos anti-A e anti-B são a principal barreira na transfusão de sangue, testes são feitos de rotina nos bancos de sangue para identificação de antígenos ABO e atividade de anticorpos anti-A e anti-B em doadores e receptores de sangue.

## **5.2 A família glicosiltransferase 6 (GT6) e os antígenos de glicanos ABH**

Karl Landsteiner, estudando o motivo pelo qual a transfusão de sangue geralmente causava reações graves e até mesmo letais, identificou em 1900 a presença de aglutininas nos soros de alguns indivíduos, que causaram a aglutinação de eritrócitos de outras pessoas. Aglutininas são anticorpos anti-A e anti-B, que reconhecem os antígenos A e B presentes na superfície dos eritrócitos. Landsteiner recebeu o Premio Nobel de 1930 pela descoberta do primeiro sistema de antígenos eritrocitários e por identificar o mecanismo imunológico da reação transfusional, dando início à era moderna de transfusão de sangue e transplante de órgãos.

Uma porção importante da biomassa na natureza é formada por carboidratos. Carboidratos livres ou unidos por ligações covalentes são chamados “glicanos”. Muitos deles são encontrados na superfície das células, dos tecidos e em secreções (Bishop e Gagneux, 2007). Os antígenos do sistema sanguíneo ABH e o antígeno Gal $\alpha$ 1-3Gal são glicanos polimorfos produzidos por glicosiltransferases presentes nas membranas do aparelho de Golgi e pertencem à família evolutivamente conservada das glicosiltransferases 6 (GT6) (Koike e col, 2007; Turcot-Dubois e col, 2008). Há evidências que o lócus do

grupo histológico sanguíneo ABH evoluiu sob seleção positiva (Saitou e Yamamoto, 1997; Stajich e Hahn 2005; Calafell e col. 2008).

O antígeno H (L-fucose) é a molécula precursora para os glicanos A e B. O gene FUT1 (se) codifica a 2- $\alpha$ -Fucosiltransferase que sintetiza o antígeno H sobre as hemácias (Larsen e col, 1990) (figura 1). Um segundo gene (FUT2, Se) codifica a 2- $\alpha$ -L-Fucosiltransferase que sintetiza o antígeno H na superfície das células de outros órgãos e tecidos (Kelly e col, 1995). Os genes FUT2 e FUT1 são homólogos e situados no cromossomo 19 banda q13.3 (19q13.3) (Reguigne-Arnould e col, 1995). A deleção funcional de FUT1 e ou FUT2 resulta em deficiência ou ausência do antígeno H sobre eritrócitos e/ ou tecidos e, conseqüentemente, há pouca ou nenhuma expressão de antígenos A e B (Reid e Lomas-Francis, 2004). A ausência do antígeno H resulta na produção de anticorpos anti-H naturais.

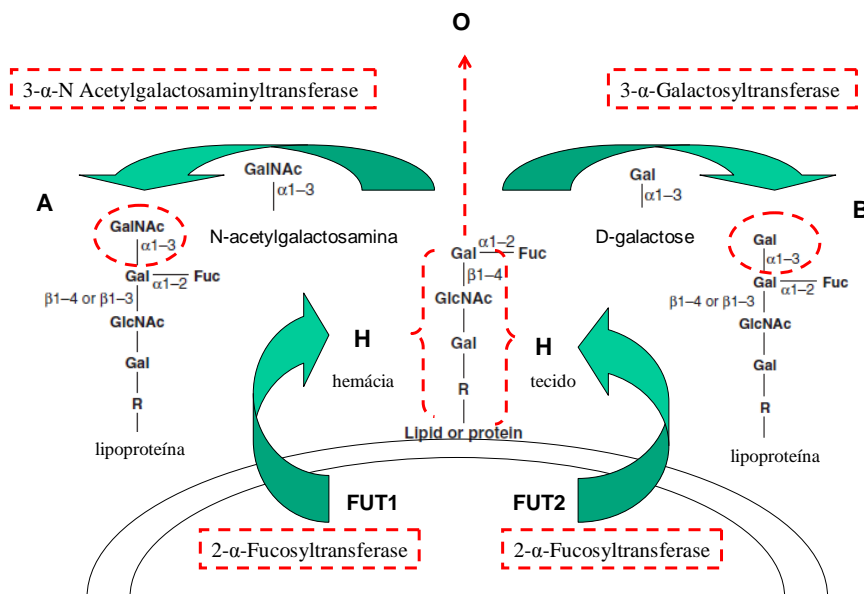
O antígeno A (N-acetilgalactosamina) é sintetizado pela  $\alpha$ -3-N-acetil-D-galactosaminiltransferase e o antígeno B (D-galactose) é produzido pela  $\alpha$ -3-D-galactosiltransferase. O grupo sanguíneo O caracteriza-se pela ausência de expressão dos genes de  $\alpha$ -3-N-acetil-D-galactosaminiltransferase e  $\alpha$ -3-D-galactosiltransferase, e seu glicano imunogênico é a L-fucose (o antígeno H) (figura 1). Os três alelos (A, B e O) responsáveis pelo sistema ABO situam-se num único lócus no cromossomo 9q34.1-q34.2 (Ferguson-Smith, 1976). O gene ABO tem sete exons e seis introns distribuídos em 19.5 kbp de DNA (Yamamoto e col, 1990). Os alelos A e B diferem por sete substituições de nucleotídeos resultando em quatro mudanças de aminoácidos na proteína expressada. O alelo A é o alelo ancestral em seres humanos e grandes macacos. Pelo menos três mutações independentes, levando ao aparecimento do alelo B a partir do alelo A ancestral ocorreram em paralelo durante a evolução dos seres humanos, chimpanzés, gorilas e babuínos (Saitou

e Yamamoto, 1997). O alelo *O* origina-se de um alelo *A* que tenha qualquer mutação que cause a perda funcional total da  $\alpha$ -3-N-acetil-D-galactosaminiltransferase. O alelo *O* mais comum surgiu de forma independente pelo menos em três ocasiões durante a evolução humana (Calafell e col, 2008) e resulta da deleção do nucleotídeo (G261) no exon 6. Mais de cem outras variantes do alelo *O* foram descritos em todo o mundo, sendo a maioria delas rara (Olsson e Chester, 2001).

O antígeno Gal $\alpha$ 1-3Gal está presente na quase totalidade das espécies de mamíferos, com exceção dos seres humanos, chimpanzés, e macacos do Velho Mundo (primatas catarrinos), o que explica a existência de anticorpos anti- Gal $\alpha$ 1-3Gal nestas espécies. O gene  $\alpha$ -1,3-galactosiltransferase sofreu deleção de expressão durante a evolução catarrina (Galili e Swanson, 1991; Gagneux e Varki, 1999). O pseudo gene não-funcional Gal $\alpha$ 1-3Gal está situado no cromossomo humano 9q34, próximo ao locus ABO (Saitou N e Yamamoto F. 1997).

## Figura 1

Glicosiltransferases envolvidas na biossíntese dos glicanos ABH.



### 5.3 Patógenos virais e HIV-1

Os vírus, como qualquer outro patógeno intracelular obrigatório, evoluíram mediante o custo de uma redução genômica extrema contendo apenas os genes essenciais para sua replicação e evasão imunológica (Casadevall, 2008). O principal mecanismo de evasão resulta da ocultação dos epítomos antigênicos virais por um “escudo” de glicano sintetizado pelas glicosiltransferases da célula nucleada infectada (Wendler e col. 1987; Wei e col. 2003). Este “escudo de glicano” é uma eficiente camuflagem contra os anticorpos do hospedeiro infectado.

Os RNA vírus constituem a classe mais comum de patógenos virais em seres humanos, e são caracterizados por uma elevada taxa de mutação que lhes dá a capacidade de gerar rapidamente uma variação genética para evadir a imunidade do hospedeiro, tanto inata como adaptativa (Holms. 2008).

HIV-1 e HIV-2 são agentes causais da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) em seres humanos. HIV tem sua origem na África, e é estreitamente relacionada aos vírus da imunodeficiência simia (VISs) isolados em mais de 20 espécies de primatas africanos. HIV-1 é mais relacionado ao VIScpz, encontrada em sub-espécies de chimpanzé que habitam partes da África Central e Ocidental equatorial. HIV-2 é mais relacionado ao VISsm encontrado com elevada prevalência em macacos *sooty mangabey* (Rambaud e col, 2004). A transmissão de SIV desses primatas ao ser humano ocorreu muitas vezes, provavelmente por abate, preparo e ingestão de carne de primatas (*bushmeat*).

HIV é um RNA-vírus (*Retroviridae*) e pertence ao gênero dos lentivirus de primata. O vírus HIV consiste em um envoltório (envelope) composto de uma dupla camada de lipídios, que expressa duas proteínas antigênicas importantes, gp120 e gp 41 (Gelderblom e col. 1987). O núcleo viral é composto por duas seqüências de RNA de fita única que expressam as proteínas antigênicas p6 e p7 (nucleocapsídeo), p17 (matriz) e p24 (capsídeo) (Geleziunas e Green, 1999).

As formas de transmissão mais comuns do HIV entre seres humanos são a sexual e a parenteral. Quando o HIV é transmitido sexualmente, o vírion adere a células dendríticas teciduais (Células de Langerhans) que, posteriormente, se fundem com linfócitos T CD4+, migrando e drenando para os gânglios linfáticos, causando disseminação hematogênica.

O virion de HIV necessita de receptores específicos de superfície a fim de aderir e invadir uma célula hospedeira. O principal receptor de adesão é CD4, expresso na



superfície de sub-populações de linfócitos T. Os receptores das quimiocinas CCR5 e CXCR4 atuam como co-receptores, permitindo a entrada do vírus. Células que não expressam estes co-receptores são, conseqüentemente, resistentes à infecção por HIV. A expressão de CD4 e dos co-receptores de entrada viral determinam o tropismo celular e tecidual do vírus HIV. O co-receptor CCR5 é mais freqüentemente expresso em células macrófágicas e o co-receptor CXCR4 nos linfócitos T. O virion de HIV expõe o gp41 depois da ligação, a fim de fundir-se com a membrana da célula hospedeira e internalizar-se. No hospedeiro infectado podem ser encontrados cepas do vírus HIV com tropismo para diferentes co-receptores (Dragic e col, 1996; Berger e col, 1998). O antígeno do grupo histológico sanguíneo humano P<sup>k</sup> também proporciona proteção contra a infecção por HIV. Células mononucleares de sangue periférico de pessoas deficientes em P<sup>k</sup>-, ao contrário, são dez mil vezes mais susceptíveis à infecção por HIV-1 (Lund e col, 2009).

Os únicos antígenos de envelope codificados pelo vírus HIV são as glicoproteínas gp120 e gp41 que são geradas no aparelho de Golgi das células infectadas depois de extensa glicosilação e clivagem proteolítica da glicoproteína precursora gp160 (Panthophlet e Burton, 2006). As estruturas antigênicas reconhecidas pelos anticorpos encontram-se na alça variável 3, na gp120 (b12 e 2G12) e na gp41 (2F5 e 4E10) (Karlsson Hedenstam e col. 2008). O HIV-1 escapa à neutralização de anticorpos escondendo estas estruturas antigênicas sob um extenso “escudo de glicano” produzido pelas glicosiltransferases presentes nas membranas do aparelho de Golgi das células hospedeiras. O vírus HIV-1 expressa conseqüentemente os glicanos do hospedeiro anterior quando infecta um novo hospedeiro (Bishop e Gagneux. 2007).

Como o HIV pode ser transmitido por meio de transfusões de sangue, são realizados testes sorológicos de rotina em todos os doadores de sangue.

#### **5.4 Co-evolução humana com o HIV: uma corrida armamentista entre o reconhecimento e evasão imune.**

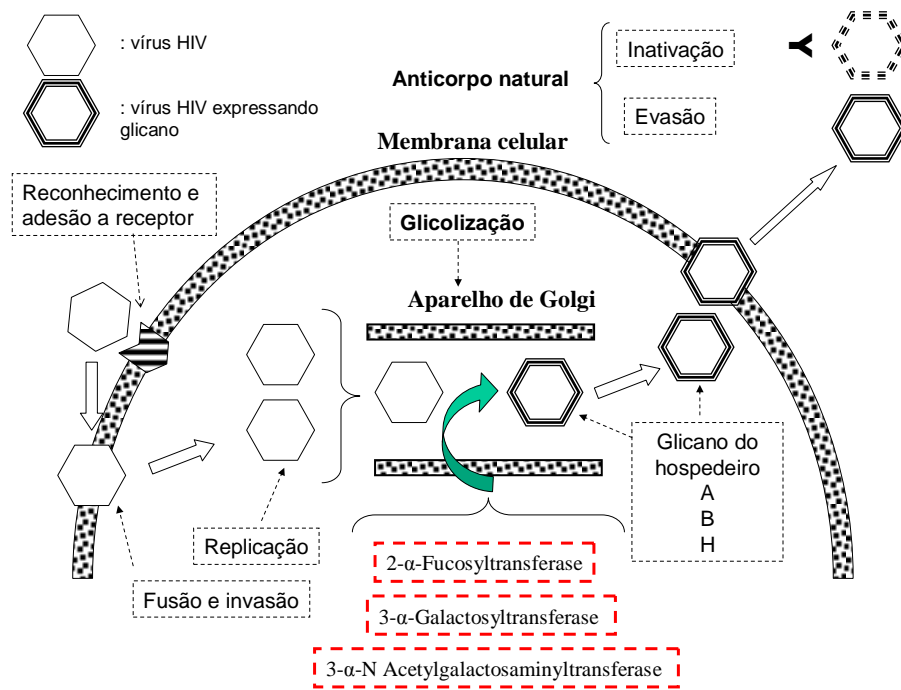
A co-evolução entre organismos unicelulares foi fundamental na evolução dos eucariócitos, e ainda está em curso entre organismos multicelulares, simbioses e patógenos (Margulis, 1971; Casadevall, 2008). É definida como um processo de mudança genética adaptativa recíproca em duas ou mais espécies onde os mecanismos adaptativos do hospedeiro e patógeno atuam em direções opostas (Woolhouse e col. 2002).

Os vírus são patógenos intracelulares obrigatórios. Precisam invadir células nucleadas a fim de replicar e escapar à inativação por anticorpos. Uma boa estratégia de evasão imune é fundamental para garantir o sucesso da replicação. Uma estratégia muito bem sucedida para evadir do reconhecimento imune consiste em esconder os antígenos do patógeno com um “escudo de glicano” do próprio hospedeiro, uma vez que os anticorpos não reconhecem auto-antígenos (Wendler e col, 1987; Wei e col, 2003). A maioria dos anticorpos naturais e de ocorrência espontânea são ativadores eficientes do sistema de complemento lítico capaz de inativar patógenos virais, antes de invadirem células nucleares. Anti-Gal $\alpha$ 1-3Gal, anti-N-acetilgalactosamine e anti-D-galactose são os anticorpos humanos mais comuns e mais potentes. As enzimas que sintetizam esses glicanos estão situadas nas membranas do aparelho de Golgi das células hospedeiras. As glicoproteínas antigênicas gp120 e gp41 do vírus HIV são geradas no aparelho de Golgi, e posteriormente revestidas por um “escudo de glicano” fornecido pelas glicosiltransferases do hospedeiro (figura 2). O vírus, portanto, evade ao reconhecimento imune quando deixa essa célula para invadir outra. (Pantophlet e Burton, 2006). A imunoevasão resultante a

extensa glicosilação do envelope viral associada à diversidade de subgrupos existente de HIV é o problema central no desenvolvimento de uma vacina eficiente (Karlsson Hedestam e col, 2008).

**Figura 2**

Glicosilação do envoltório (envelope) viral durante o trânsito no aparelho de Golgi.

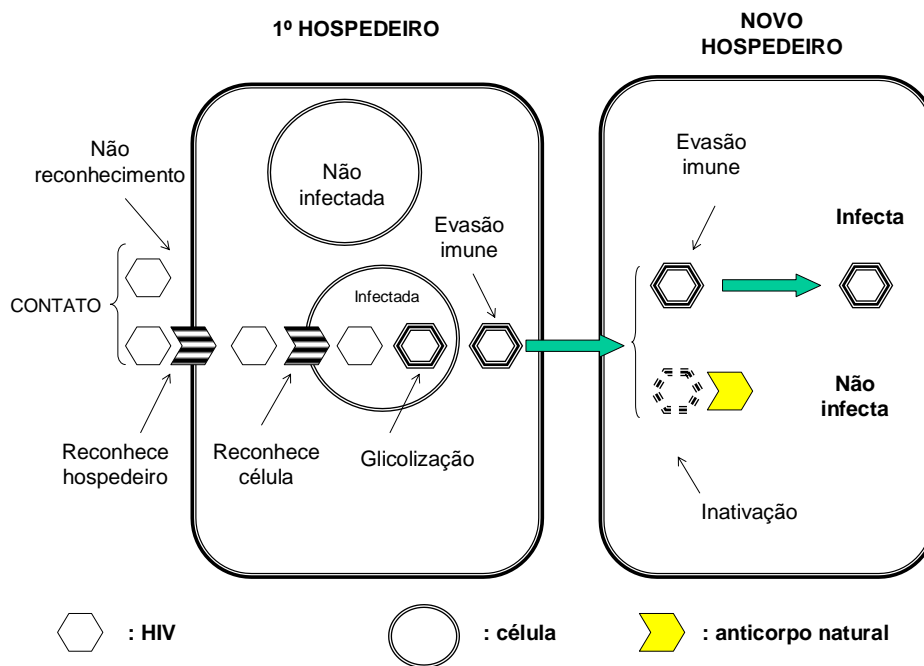


O polimorfismo das moléculas de superfície celular e tecidual exploradas por patógenos como receptores de adesão e invasão é uma importante estratégia do hospedeiro de prevenir infecção. Essa estratégia pode ser observada em nível intra e interindividual, bem como entre espécies. O polimorfismo molecular de superfície é importante: a) entre tecidos a nível individual para proteger órgãos vitais de infecções sistêmicas; b) dentro de

uma população ou espécie para evitar que um patógeno infecte todos os membros; c) entre espécies para evitar infecções cruzadas (Gagneux e Varki, 1999). Outra estratégia imune hospedeira bem sucedida é neutralizar o patógeno antes de entrar nas células de órgãos vitais (figura 3). Anticorpos naturais e de ocorrência espontânea são importantes no reconhecimento e neutralização imune de primeira linha de patógenos, especialmente vírus, prevenindo invasão intracelular e disseminação aos órgãos vitais (Ochsenbein e col. 1999; Ochsenbein e Zinkernagel, 2000).

**Figura 3**

Reconhecimento ou evasão imunológica do vírus coberto por glicano que infecta um novo hospedeiro.



Essas duas estratégias podem operar simultaneamente em uma população de hospedeiros ou em toda a espécie. O patógeno que evade a inativação imune pelo

hospedeiro infectado incorporando uma molécula antigênica polimórfica pode ser reconhecido e neutralizado quando tenta invadir um novo hospedeiro cujos anticorpos reconhecem esse antígeno.

Os glicanos de superfície dos hospedeiros são explorados por patógenos como receptores e/ ou como “escudos” para camuflá-los. Como muitas das enzimas que sintetizam esses glicanos agem conjuntamente e em seqüência podem ser geradas mudanças fenotípicas rapidamente por modificações pós-translacionais (Lowe e Marth, 2003; Bishop e Gagneux, 2007).

A co-evolução entre hospedeiro e patógeno explorando o polimorfismo de glicanos de superfície pode, portanto, explicar o polimorfismo ABO humano.

### **5.5 Teoria dos Jogos e co-evolução.**

A co-evolução é um processo que envolve duas ou mais espécies onde variações recíprocas em fenótipos e genótipos relevantes afetam a capacidade adaptativa das espécies envolvidas. A fim de estudar a co-evolução é importante identificar: (i) as espécies envolvidas; (ii) os fenótipos e genótipos relevantes; (iii) que variações genéticas ocorrem, e (iv) o desfecho a fim de avaliar efeitos sobre a capacidade adaptativa (Woolhouse e col, 2002).

A teoria dos jogos foi inventada por John von Neumann e Oskar Morgenstern para estudar estratégias e desfechos em decisões econômicas humanas. A teoria dos jogos analisa qualquer confronto de dois ou mais jogadores com duas ou mais estratégias onde o desfecho de cada jogador depende das estratégias usadas. A teoria dos jogos demonstrou-se ser mais aplicável à biologia do que ao comportamento econômico (Maynard Smith, 1982).

A co-evolução entre hospedeiro e patógeno é uma situação em que variações recíprocas em estratégias (fenótipos) afetam os desfechos (capacidade adaptativa). É, portanto, um exemplo de um jogo evolucionário.

Em jogos evolutivos queremos saber se e como fenótipos (estratégias) afetam a capacidade adaptativa a fim de compreender e explicar a dinâmica da seleção. Como não há racionalidade nessa situação, usamos a frequência das estratégias. Uma estratégia que aumenta um desfecho favorável aumenta capacidade adaptativa. Uma estratégia que aumenta um desfecho desfavorável diminui a capacidade adaptativa. A teoria de jogos fornece, portanto uma ferramenta muito apropriada para analisar seleção e evolução.

Jogos podem ser representados e analisados sob forma de uma matriz (Webb, 2007). A Figura 4 representa um jogo com dois jogadores e duas estratégias sob forma de matriz permitindo a visualização, a análise e a comparação simultânea das estratégias usadas e seus respectivos desfechos.

#### Figura 4

Matriz de jogos: Os desfechos para cada jogador conforme a estratégia (X ou Y) usada são representados nos quadrados (*a*, *b*, *c* e *d*).

**Jogador II:**

		<i>Estratégia X</i>	<i>Estratégia Y</i>
<b>Jogador I:</b>	<i>Estratégia X</i>	Desfecho jogador II <b>a</b> Desfecho jogador I	Desfecho jogador II <b>b</b> Desfecho jogador I
	<i>Estratégia Y</i>	Desfecho jogador II <b>c</b> Desfecho jogador I	Desfecho jogador II <b>d</b> Desfecho jogador I

Se ambos os jogadores usam a estratégia **X**, o desfecho será *a*. Se ambos os jogadores usam a estratégia **Y**, o desfecho será *d*. Se o jogador I usa a estratégia **X** contra o jogador II que usa a estratégia **Y**, o desfecho será *b*, e se o jogador I usa a estratégia **Y** contra o jogador II que usa a estratégia **X**, o desfecho será *c* (Nowak, 2006).

O desfecho (capacidade adaptativa) de cada uma das estratégias de cada jogador pode agora ser analisado. Há cinco combinações possíveis (Weibull, 1995; Nowak, 2006):

$a \geq c$  e  $b \geq d$ : A estratégia **X** domina a estratégia **Y**. Pelo menos uma desigualdade deve existir. Se um jogador tem uma estratégia dominante, não importa que estratégia o

outro jogador usar, o desfecho da estratégia dominante sempre excederá ao desfecho da estratégia dominada e a seleção favorecerá a estratégia dominante.

$a \leq c$  e  $b \leq d$ : A estratégia **Y** domina a estratégia **X**. Pelo menos uma desigualdade deve existir. Se um jogador tiver uma estratégia dominante, não importa qual estratégia é usada pelo outro jogador. Esse é um espelho da primeira situação. Em ambas as situações o desfecho da estratégia dominante sempre excederá desfecho da estratégia dominada e a seleção favorecerá a estratégia dominante.

$a > c$  e  $d > b$ : Ambas as estratégias são bi-estáveis. Se um jogador usa a estratégia **X** é melhor que o outro jogador use a estratégia **X**. Se um jogador usar a estratégia **Y** é melhor que o outro jogador use a estratégia **Y**. Essa é uma situação de equilíbrio instável onde o desfecho final depende da condição inicial, pois pode convergir apenas para a estratégia **X** ou apenas para a estratégia **Y**.

$a < c$  e  $b > d$ : Ambas as estratégias são estáveis e coexistem. A estratégia oposta é sempre a melhor resposta para cada jogador. As duas populações de jogadores convergirão para um equilíbrio estável.

$a = c$  e  $b = d$ : Ambas as estratégias são neutras. Não importa que estratégia cada jogador use, o resultado desfecho será sempre o mesmo para ambos. Ambas as estratégias estão em equilíbrio para a dinâmica de seleção (Nowak,2006).

Uma estratégia está em equilíbrio de Nash quando nenhum dos dois jogadores consegue melhorar seu desfecho mudando de estratégia. Um equilíbrio rígido de Nash existe quando qualquer mudança de estratégia resulta em um desfecho pior (Weibull, 1995). A Figura 5 será usada como ilustração.



### Figura 5

Os desfechos para cada jogador, segundo a estratégia deste e a estratégia do oponente (jogador I:  $a$ ,  $c$ ,  $e$ ,  $g$ ; jogador II:  $b$ ,  $d$ ,  $f$ ,  $h$ ).

**Jogador II:**

		<i>Estratégia X</i>	<i>Estratégia Y</i>
<b>Jogador I:</b>	<i>Estratégia X</i>	$a$ / $b$	$c$ / $d$
	<i>Estratégia Y</i>	$e$ / $f$	$g$ / $h$

Os desfechos para o jogador X são:  $a$ ,  $c$ ,  $e$  e  $g$  e para o jogador Y:  $b$ ,  $d$ ,  $f$ , e  $h$ .

Um equilíbrio de Nash de estratégia pura existe se (Webb, 2007):

Jogador I:

$$a \geq e \text{ e } b \geq d \text{ ou;}$$

$$e \geq a \text{ e } f \geq h \text{ ou;}$$

$$c \geq g \text{ e } d \geq b \text{ ou;}$$

$$g \geq c \text{ e } h \geq f.$$

Jogador II:

$$b \geq f \text{ e } a \geq c \text{ or;}$$

$$f \geq b \text{ e } e \geq g \text{ or;}$$

$$d \geq h \text{ e } c \geq a \text{ or;}$$

$$h \geq d \text{ e } g \geq e.$$

Não há equilíbrio de Nash de estratégia pura se:

Jogador I:

$$a < e \text{ e } f < h \text{ e } g < c \text{ e } d < b \text{ ou;}$$

$$a > e \text{ e } b < d \text{ e } g > c \text{ e } f > h.$$

Jogador II:

$$b < f \text{ e } e < g \text{ e } h < d \text{ e } c < a \text{ ou;}$$

$$b > f \text{ e } c > a \text{ e } h > d \text{ e } e > g.$$

Maynard Smith e Price (1973) observaram, em jogos evolutivos, estratégias que conseguem resistir à invasão de estratégias alternativas e definiram-nas como estratégias evolutivas estáveis (EEE). A definição de EEE apresenta similaridades com o equilíbrio de Nash no sentido de que, se todos, numa população, estão jogando uma estratégia de Nash ou EEE, então nenhum indivíduo pode beneficiar-se ao mudar unilateralmente a sua estratégia (Vincent e Brown, 2005).

A teoria dos jogos permite analisar a dinâmica de seleção de diferentes estratégias exploradas por espécies em co-evolução. Estratégias dominantes podem levar a uma situação em que toda a população consiste de membros com a estratégia dominante e, conseqüentemente, à extinção da estratégia dominada. Estratégias bi-estáveis dependem da condição inicial e também podem levar a uma situação em que a população toda consista de membros com essa estratégia e, conseqüentemente, à extinção da estratégia dominada. Estratégias que co-existem de maneira estável, ou são neutras, não serão extintas, mas convergirão a um equilíbrio estável (Nowak, 2006). A existência do equilíbrio de Nash em determinada situação de co-evolução identifica o par de estratégias que é o melhor naquele momento. Esta situação configura uma estratégia evolutiva estável (EEE).

### **5.6 Desfecho, frequência de alelos e a lei de Hardy-Weinberg.**

A co-evolução é um jogo evolutivo, envolvendo duas ou mais espécies onde variações recíprocas em fenótipos e genótipos relevantes afetam mutuamente suas capacidades adaptativas. Em evolução, os fenótipos são responsáveis pelas estratégias e a capacidade adaptativa dependerá do desfecho. Os genótipos são responsáveis pelos fenótipos. A seleção favorece o genótipo responsável pelo fenótipo com o melhor desfecho. A capacidade adaptativa pode ser estimada comparando genótipos e frequências de alelos das diferentes estratégias conforme os respectivos desfechos. As chances de vencer, perder ou acabar em empate são uma questão chance.

A análise de “chance” (odds) é uma forma simples e prática para estimar ocorrência de desfechos. Chance a favor de um desfecho é a razão entre a probabilidade de ocorrência do desfecho ( $p$ ) e a probabilidade de não ocorrência ( $1-p$ ), isto é  $p / (1-p)$ . A chance contra um desfecho é a razão entre a probabilidade de não ocorrência do desfecho ( $1-p$ ) e a probabilidade do desfecho, isto é  $(1-p) / p$ .

O presente estudo analisa a co-evolução entre duas espécies (jogadores): o vírus (HIV) e seres humanos (população de doadores de sangue). As estratégias analisadas são: evasão imune pelo vírus HIV e inativação imune pelo hospedeiro humano explorando anticorpos naturais contra os glicanos antigênicos do sistema sanguíneo ABH.

A estratégia viral consiste em evadir ao reconhecimento imune pelos anticorpos anti-A e anti-B do hospedeiro. O vírus camuflado por um “escudo de glicano” A terá mais chance de escapar à inativação e infectar um hospedeiro que não tem nenhum anticorpo ou apenas anticorpos anti-B e vice versa. O vírus que porta um “escudo de glicano” A ou B reconhecido pelos anticorpos anti-A ou anti-B por ocasião da invasão de um novo hospedeiro terá menos chance de escapar à inativação e infectar. Por outro lado, o vírus que apresente um “escudo” de antígeno H (L-fucose) terá as maiores chances de escapar a inativação e infectar uma vez que o anticorpo anti-H é extremamente raro na maioria das populações. As “chances” de sucesso de cada estratégia de evasão podem ser calculadas usando a frequência dos anticorpos anti-A e anti-B nas populações infectadas e não-infectadas de doadores de sangue.

A estratégia do hospedeiro consiste no reconhecimento e na inativação imunológica proporcionada pelos anticorpos anti-A ou anti-B. Um hospedeiro com ambos os anticorpos (anti-A e anti-B) reconhecerá qualquer vírus que porta um glicano A ou B. Um hospedeiro com apenas um tipo de anticorpo, anti-A ou anti-B, reconhecerá apenas vírus camuflado

pelo glicano contra qual tem anticorpo. As chances de sucesso de inativação ou não podem ser calculadas usando a frequência de indivíduos infectados e não infectados de acordo com o grupo sanguíneo ABO.

A frequência de anticorpos anti-A e anti-B na população infectada e não infectada de doadores de sangue depende da frequência de cada um dos grupos sanguíneos ABO nessas populações. Anticorpos anti-A são encontrados nos grupos sanguíneos B e O. Anticorpos anti-B são encontrados nos grupos sanguíneos A e O. O grupo sanguíneo O tem anticorpos anti-A e anti-B, ambos, pois não expressa os glicanos A e B. Os grupos sanguíneos A e O contam também com a reação cruzada anti-B do anticorpo anti-Gal $\alpha$ 1-3Gal (Galili e col. 1987). O grupo sanguíneo AB não tem anticorpos anti-A ou anti-B.

As “chances” a favor de infecção pelo vírus HIV são calculadas dividindo a frequência dos doadores infectados ( $p$ ) pela frequência de portadores não infectados ( $1-p$ ). Esse valor pode ser usado como medida de desfecho favorável ao vírus.

As “chances” contra infecção pelo HIV são calculadas dividindo a frequência de doadores não infectados ( $1-p$ ) pela frequência de doadores infectados ( $p$ ). Este valor pode ser usado como medida de desfecho favorável ao doador.

O desfecho de cada estratégia de evasão é também uma medida direta da capacidade adaptativa do vírus uma vez que se reproduz de forma assexuada. O desfecho de cada estratégia de inativação nas populações hospedeiras é uma medida indireta de capacidade adaptativa já que sua reprodução é sexual. A verdadeira capacidade adaptativa do hospedeiro é mais bem estimada calculando e analisando as frequências dos alelos  $A$ ,  $B$  e  $O$  na população não infectada e na população infectada.

O método modificado de Bernstein (Vogel e Motulsky, 1986) pode ser usada para calcular as frequências dos alelos  $A$ ,  $B$  e  $O$  nas populações de doadores infectados e não infectados pelo HIV.

O número de doadores observados em cada grupo sanguíneo é:  $A$ ;  $B$ ;  $AB$  e  $O$ . O número total de doadores em cada grupo é  $n$ .

As frequências dos grupos sanguíneos  $A$ ,  $B$ ,  $AB$  e  $O$ , segundo as frequências de alelo de  $a$ ,  $b$  e  $o$  em uma população seguem a lei de Hardy-Weinberg (Vogel e Motulsky, 1986):

$$(a + b + o)^2 = a^2 + 2ab + b^2 + 2ao + 2bo + o^2.$$

O passo seguinte é calcular a frequência provisória dos alelos  $a'$ ,  $b'$  e  $o'$ , pelo método de Bernstein:

$$a' = 1 - \sqrt{(A + O)/n}$$

$$b' = 1 - \sqrt{(B + O)/n}$$

$$o' = \sqrt{O/n}$$

As frequências de alelo corrigidas são calculadas com o método melhorado de Bernstein, que usa uma constante “ $D$ ” para corrigir a frequência do alelo provisório. (Vogel e Motulsky, 1986):

$$D = 1 - (a' + b' + o')$$

$$a = a'(1 + D/2)$$

$$b = b'(1 + D/2)$$

$$o = (o' + D/2)(1 + D/2)$$

A frequência de cada genótipo ABO pode então ser calculada:  $a^2 = A$ ;  $2ao = AO$ ;  $b^2 = BB$ ;  $2bo = BO$ ;  $2ab = AB$  e  $o^2 = O$ .

Os métodos manuais e bastante laboriosos descritos a cima vêm sendo substituídos pelo método da máxima verossimilhança. Os cálculos das frequências alélicas e do equilíbrio de Hardy-Weinberg foram confirmadas usando os programas MAXLIK E ARLEQUIN (Reed e Schull. 1968; Laval e Schneider. 2005).

### **5.7 Doadores de sangue: um modelo para o estudo da co-evolução entre hospedeiros e patógenos.**

Uma das dificuldades práticas para estudar a co-evolução em curso entre hospedeiros humanos e patógenos é a identificação das estratégias relevantes (fenótipos) e seus respectivos desfechos.

Uma população de doadores de sangue é ideal para essa finalidade. O sangue coletado de cada doador é submetido a tipagem de grupo sanguíneo ABO, pesquisa de anticorpos anti-A e anti-B, e testes sorológicos para identificar infecções potencialmente transmissíveis por transfusão. Todo o doador deve declarar que não têm qualquer doença ou problema clínico que possa ser prejudicial a ele ou ao paciente que receberá seu sangue. Também responde a um questionário padrão a fim de identificar potenciais fatores de risco de infecção, tais como sexo sem proteção, grande número de parceiros sexuais, uso de

drogas injetadas, transfusões de sangue, e evidência recente de infecção e febre. Todos os doadores também são testados para identificar anemia.

O grupo sanguíneo ABO de cada doador é identificado por tipagem usando anticorpos anti-A e anti-B, e confirmado pela prova reversa identificando presença ou não de anticorpos anti-A e anti-B no soro do doador usando um painel de hemácias que expressam os antígenos A e B.

Todos os doadores de sangue também são testados para doenças infecciosas potencialmente transmissíveis pelo sangue, como HIV. Os testes são muito sensíveis a fim de minimizar o risco de resultados falso-negativos. Doadores de sangue com resultados reagentes para HIV são testados novamente usando testes mais específicos como imunofluorescência, Western blot ou PCR.

As freqüência dos diferentes fenótipos ABO e de indivíduos infectados por HIV em uma população de doadores de sangue apresentam um risco mínimo de viés.

Uma população de doadores de sangue é composta de uma população negativa para HIV e uma população infectada com HIV cujos fenótipos ABO são conhecidos. As freqüências dos grupos sanguíneos ABO em cada grupo de doadores permite determinar a freqüência de anticorpos anti-A e anti-B e calcular a freqüência dos diferentes alelos ABO.



## **6. OBJETIVO DO ESTUDO.**

A fim de testar a hipótese que a frequência de infecção por HIV deve ser diferente entre os grupos sanguíneos do sistema ABO foram definidos os seguintes objetivos:

### **Principal:**

Analisar a prevalência de infecção por HIV de acordo com o grupo sanguíneo ABO.

### **Específicos:**

I - Analisar a frequência dos alelos *ABO* e o equilíbrio de Hardy-Weinberg em indivíduos infectados e não-infectados pelo HIV.

II - Verificar dinâmicas evolutivas exploradas pelo HIV e humanos.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ali S, Awa M, Niang F, N'doye I, Critchlow CW, Hawes SE, Hill AVS, Kiviat NB. Secretory polymorphism and human immunodeficiency virus infection in Senegalese women. *The Journal of Infectious Diseases*. 2000; **181**: 737-739.

Anyanwu RA, Emeribe AO, Igwe CU, Ajayi I, Akpotuzor J, Lele KC, Emelike FO. Occurrence of haemolysin antibodies among sickle cell anaemia patients within Calabar metropolis of Nigeria. *African Journal of Biotechnology*. 2007; **6**: 1217-1220.

Arendrup M, Hansen JE, Clausen H, Nielsen C, Mathiesen LR, Nielsen JO. Antibody to histo-blood group A antigen neutralizes HIV produced by lymphocytes from blood group A donors but not from blood group B or O donors. *AIDS*. 1991; **5**: 441-444.

Berger EA, Doms RW, Fenyö EM, Korber BT, Littman DR, Moore JP, Sattentau QJ, Schuitemaker H, Sodroski J, Weiss RA. A new classification for HIV-1. *Nature*. 1998; **391**: 240.

Bhasin MK, Walter H, Genetic Markers in Human Blood. In (Eds) Bhasin V and Bhasin MK. ANTHROPOLOGY TODAY: Trends, Scope and Applications. (University of Delhi, Delhi, India). Special Volume of *The Anthropologist* 2007. No. **3** (Chapter 25): 297-348.

Bishop DT, Cannings C. Model of animal conflict. *Advanced Applied Probability*. 1976; **8**: 616-621.

Bishop JR, Gagneux P. Evolution of carbohydrate antigens—microbial forces shaping host glycomes? *Glycobiology*. 2007; **17**: 23R–34R.

Bland M. An introduction to medical statistics. Oxford University Press, Oxford, 1995.

Briz V, Poveda E, Soriano V. HIV entry inhibitors: mechanisms of action and resistance pathways. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006; **57**: 619–627.

Calafell F, Roubinet F, Ramírez-Soriano A, Saitou N, Bertranpetit J, Blancher A. Evolutionary dynamics of the human *ABO* gene. *Hum Genet*. 2008; **124**:123-135.

Cartron JP, Colin Y. Structural and functional diversity of blood group antigens. *Transfus Clin Biol*. 2001; **8**: 163-199.

Casadevall A. Evolution of Intracellular Pathogens. *Annu Rev Microbiol*. 2008; **62**:19–33.

Casali P, Schettino EW. Structure and function of natural antibodies. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1996; **210**: 167-179.

Chester MA, Olsson ML. The ABO blood group gene: a locus of considerable genetic diversity. *Transf Med Rev*. 2001; **15**: 177-200.

Dobzhansky T. Nothing in Biology Makes Sense Except in the Light of Evolution. *The American Biology Teacher*. 1973; **35**:125-129.

Dragic T, Litwin V, Allaway GP, Martin SR, Huang Y, Nagashima KA, Cayanan C, Maddon PJ, Koup RA, Moore JP, Paxton WA. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature*. 1996; **81**: 667-73.

Ferguson-Smith MA, Aitken DA, Turleau C, de Grouchy J. Localisation of the human ABO: Np-1: AK-1 linkage group by regional assignment of AK-1-9q34. *Human Genetics*. 1976; **34**: 35-43.

Fisher C, Jock B, Vogel F. Interplay between human and infective agents: a population genetic study. *Human Genetics*. 1998; **102**: 415-422.

Gagneux P, Varki A. Evolutionary considerations in relating oligosaccharide diversity to biological function. *Glycobiology*. 1999; **9**:747-755.

Galili U, Buehler J, Shohet SB, Macher BA. The human natural anti-Gal IgG. III. The subtlety of immune tolerance in man as demonstrated by crossreactivity between natural anti-Gal and anti-B antibodies. *J Exp Med*. 1987; **165**:693-704.

Galili U, Clark MR, Shohet SB, Buehler J, Macher BA. Evolutionary relationship between the natural anti-Gal antibody and the Gal alpha 1-3Gal epitope in primates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987; **84**:1369-1373.

Galili U, Shohet SB, Kobrin E, Stults CL, Macher BA. Man, apes, and Old World monkeys differ from other mammals in the expression of alpha-galactosyl epitopes on nucleated cells. *J Biol Chem.* 1988; **263**:17755-17762.

Galili U, Swanson K, Gene sequences suggest inactivation of  $\alpha$ -1,3-galactosyltransferase in catarrhines after the divergence of apes from monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991; **88**: 7401-7404.

Gelderblom HR, Hausmann EH, Ozel M, Pauli G, Koch MA. Fine structure of human immunodeficiency virus and immunolocalization of structural proteins. *Virology.* 1987; **156**:171-176.

Geleziunas R, Greene WC. Molecular insights into HIV-1 infection and pathogenesis. In: *The Medical Management of AIDS.* Sande M, Volberding P, eds: WB Saunders, Philadelphia, 1999,

Greenwell P. Blood group antigens: molecules seeking a function? *Glycoconjugate Journal.* 1997; **14**: 159-173.

Gustafsson K, Durrbach A, Seymour RM, Pomiankowski A. The role of ABO histo-blood group antigens in viral infections. *Trends in Glycoscience and Glycotechnology.* 2005; **17**: 285-294.

Haldane JBS. Disease and evolution. *La Ricerca Scientifica*. 1949; Supplemento **19**: 1-11.

He J, Neil S, Kulkarni H, Wright E, Agan BK, Marconi VC, Dolan MJ, Weiss RA, Ahuja SK. Duffy antigen receptor for chemokines mediates trans-infection of HIV-1 from red blood cells target cells and affects HIV-AIDS susceptibility. *Cell Host Microbe*. 2008; **4**: 52-62.

Holmes EC. Evolutionary History and Phylogeography of Human Viruses. *Annu Rev Microbiol*. 2008; **62**: 307–328.

Karlsson KA. Meaning and therapeutic potential of microbial recognition of host glycoconjugates. *Molecular Microbiology*. 1998; **29**: 1-11.

Karlsson Hedestam GB, Fouchier RAM, Phogat S, Burton DR, Sodroski J, Wyatt RT. The challenges of eliciting neutralizing antibodies to HIV-1 and to influenza virus. *Nature Reviews Microbiology*. 2008; **6**:143-155.

Kelly RJ, Rouquier S, Giorgi D, Lennon GG, Loew JB. Sequence and expression of a candidate for the human secretor blood group a (1,2) fucosyltransferase gene (FUT2). *Journal of Biological Chemistry*. 1995; **270**: 4640-4649.

Koike C, Uddin M, Wildman DE, Gray EA, Trucco M, Starz TE, Goodman M. Functionally important glycosyltransferase gain and loss during catarrhine primate emergence. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; **104**: 559–564.

Kukowska-Latallo JF, Larsen RD, Nair RP, Lowe JB. A cloned human cDNA determines expression of a mouse stage specific embryonic antigen and the Lewis blood group (a<sub>1,3/1,4</sub>) fucosyltransferase. *Genes and Development*. 1990; **4**: 1288-1303.

Larsen RD, Ernst LK, Nair RP, Lowe JB. Molecular cloning, sequence and expression of a human GDP-l-fucose: b-d-galactoside a<sub>2</sub>-l-fucosyltransferase cDNA that can form the H blood group antigen. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; **87**: 6674-6678.

Laval LG and Schneider S. Arlequin ver. 3.0: An integrated software package for population genetics data analysis. *Evolutionary Bioinformatics Online*. 2005; **1**:47-50.  
(<http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin3/>)

Lawlor RL, Maynard Smith J. The coevolution and stability of competing species. *American Naturalist*. 1976; **110**: 76-99.

Lowe JB, Marth JD. A genetic approach to mammalian glycan function. *Annu Rev Biochem*. 2003; **72**: 643-691.

Lund N, Olsson ML, Ramkumar S, Sakac D, Yahalom V, Levene C, Hellberg A, M X-Z, Binnington B, Jung D, Lingwood CA, Branch DR. The human P<sup>k</sup> histo-blood group antigen provides protection against HIV-1 infection. *Blood*. 2009; **113**: 4980-4991.

Margulis L. Symbiosis and Evolution. *Sci Am.* 1971; **225**: 48-57.

Marionneau S, Cailleau-Thomas A, Rocher J, Le Moullac-Vaidye B, Ruvoen N, Clement M, Le Pendu J. ABH and Lewis histo-blood group antigens, a model for the meaning of oligosaccharide diversity in the face of a changing world. *Biochimie.* 2001; **83**: 565-573.

Maynard Smith J, Price GR. The logic of animal conflicts. *Nature.* 1973; **246**: 15-18.

Maynard Smith J. Evolution and the theory of games. Cambridge University Press. Cambridge, 1982.

Mazda T, Yabe R, Nathalang O, Thammavong T, Tadokoro K. Differences in ABO antibody levels among blood donors: a comparison between past and present Japanese, Laotan and Thai populations. *Immunohematology.* 2007; **23**: 38-41.

Mourant AE, Kopec AC. Domaniewska-Sobczak. K. The ABO Blood Groups; Comprehensive Tables and Maps of World Distribution. Blackwell. Oxford, 1958.

Neil SJ, McKnight A, Gustafsson K, Weiss RA. HIV-1 incorporates ABO histo-blood group antigens that sensitize virions to complement-mediated inactivation. *Blood.* 2005; **105**:4693-4699.

Nowak MA. Evolutionary dynamics. Exploring the equations of life. Harvard University Press. Cambridge, Massachusetts, 2006.



Ochsenbein AF, Fehr T, Lutz C, Suter M, Brombacher F, Hengartner H, Zinkernagel RM. Control of early viral and bacterial distribution and disease by natural antibodies. *Science*. 1999; **286**: 2156-2159.

Ochsenbein AF, Zinkernagel RM. Natural antibodies and complement link innate and acquired immunity. *Immunology Today*. 2000; **21**: 624-630.

Ogasawara K, Bannai M, Saitou N, Yabe R, Nakata K, Takenaka M, Fujisawa K, Uchikawa M, Ishikawa Y, Juji T, Tokunaga K. Extensive polymorphism of ABO blood group gene: three major lineages of the alleles for the common ABO phenotypes. *Hum Genet*. 1996; **97**: 777-783.

Olsson ML, Santos SE, Guerreiro JF, Zago MA, Chester MA. Heterogeneity of the O alleles at the blood group ABO locus in Amerindians. *Vox Sanguinis*. 1998; **74**: 46-50.

Olsson ML, Chester MA. Polymorphism and recombination events at the ABO locus: a major challenge for genomic ABO blood grouping strategies. *Transf Med*. 2001; **11**: 295-313.

Pantophlet R, Burton DR. GP120: Target for neutralizing HIV-1 antibodies. *Annu Rev Immunol*. 2006; **24**: 739-769.

Pfennig KS. Evolution of pathogen virulence: the role of variation in host phenotype. *Proc R Soc London*. 2001; **268**: 755-760.

Preece AF, Strahan KM, Yamamoto F, Gustafsson K. Expression of ABO or related antigenic carbohydrates on viral envelopes leads to neutralization in the presence of serum containing specific natural antibodies and complement. *Blood*. 2002; **99**:2477-2482.

Puissant B, Roubinet F, Dellacasagrande J, Massip P, Abbal M, Pasquir C, Izoper J, Blancher A. Decrease of Lewis frequency in HIV-infected patients: possible competition of fucosylated antigens with HIV binding to DC-SIGN. *AIDS*. 2005; **19**: 627-630.

Rambaut A, Posada D, Crandall KA, Holmes EC. The causes and consequences of HIV evolution. *Nature Reviews Genetics*. 2004; **5**: 52-61.

Reed TE e Schull WT (1968). A general maximum likelihood estimation program. *American Journal of Human Genetics*. 1968; **20**: 579-580.

Reguigne-Arnould I., Coullin P, Mollicone R, Faure S, Candelier JJ, Kelly RJ, Lowe JB, Oriol R. Relative positions of two clusters of human  $\alpha$ -L-fucosyltransferases in 19q (FUT1 and FUT2) and 19p (FUT3, FUT5, and FUT6) within the microsatellite genetic map of chromosome 19. *Cytogenet Cell Genetics*. 1995; **71**:158-162.

Reid ME, Lomas-Francis C. The Blood Group Antigen Factsbook. Elsevier Ltd. 2004.

Reid ME, Yahalom V. Blood groups and their function. *Baillière's Clin Haematol.* 2000;**13**: 485-509.

Rios M, Bianco C. The role of blood group antigens in infectious diseases. *Seminars in Hematology.* 2000; **37**: 177-185.

Rother RP, Squinto SP, The alfa-galactosyl epitope: a sugar coating that makes virus and cells unpalatable. *Cell.* 1996; **86**: 185-188.

Roubinet F, Kermarrec N, Despiau S, Apoil P-A, Dugoujon JM, Blancher A. Molecular polymorphism of O alleles in five populations of different ethnic origins. *Immunogenetics.* 2001; **53**: 95-104.

Saitou N, Yamamoto F. Evolution of Primate ABO blood group genes and their homologous genes. *Mol Biol Evol.* 1997; **14**: 399-411.

Sasieni PD. From genotypes to genes: doubling the sample size. *Biometrics.* 1997, **53**;1253-1261.

Seymour`RS, Allan MJ, Pomiankowski A, Gustafsson K. Evolution of the human ABO polymorphism by two complementary selective pressures. *Proc R Soc Lond B.* 2004;**271**: 1065–1072.

Stajich JE, Hahn MW. Disentangling the effects of demography and selection in human history. *Mol Biol Evol.* 2005; **22**: 63–73

Thomas Bruss F. Sum the odds to one and stop. *Annals of Prob.* 2000; **28**: 1384-1391.

Thompson E. Rates of change of world ABO blood-group frequencies. *Ann Hum Genet.* 1972; **35**: 357-361.

Turcot-Dubois AL, Le Moullac-Vaidye B2, Despiau S, Roubinet F, Bovin N, Le Pendu J, Blancher A. Long-term evolution of the CAZY glycosyltransferase 6 (ABO) gene family from fishes to mammals—a birth-and-death evolution model. *Glycobiology.* 2007; **17**: 516–528.

Varki A. Nothing in Glycobiology Makes Sense, except in the Light of Evolution. *Cell.* 2006; **126**: 841-845.

Vincent L, Brown JS. Evolutionary game theory, natural selection, and Darwinian dynamics. Cambridge University Press. Cambridge, 2005.

Vogel F, Motulsky AG. Human genetics, Problems and Approaches. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1986.

Watkins WM. The ABO blood group system: historical background. *Transfusion Medicine*. 2001; **11**: 243-265.

Webb JN. Game theory. Decisions interaction and evolution. Springer-Verlag, London 2007.

Wei X, Decker JM, Wang S, Hui H, Kappes JC, Wu X, Salazar-Gonzalez JF, Salazar MG, Kilby JM, Saag MS, Komarova NL, Nowak MA, Hahn BH, Kwongk PD, Shaw GM. Antibody neutralization and escape by HIV-1. *Nature*. 2003; **422**: 307-312.

Weibull JW. Evolutionary Game Theory. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts. 1995.

Weir BS. Genetic data abalysis. Methods for discrete population genetic data. Sinauer Associates, Inc. Publishers. Sunderlan, Massachusetts . 1990. First Edition.

Wendler I, Bienzle U, Hunsmann G. Neutralizing antibodies and the course of HIV-induced disease. *AIDS Res Hum Retrovirus*. 1987, **3**: 157-163.

Woolhouse MEJ. Webster JP, Domingo E, Charlesworth B, Levin BR. Biological and biomedical implications of the co-evolution of pathogens and their hosts. *Nature Genetics*. 2002; **32**: 569-577.

Yamamoto F, Clausen H, White T, Marken J, Hakomori S. Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. *Nature*. 1990; **345**: 229-233.

Yamamoto E. Review:ABO blood group system—ABH oligosaccharide antigens, anti-A and anti-B,A and B glycosyltransferases, and *ABO* genes. *Immunohematology*. 2004; **1**: 3-22.

Zago MA, Tavella MH, Simdes BP, Franco RF, Guerreiro JF, Santos SB. Racial heterogeneity of DNA polymorphisms linked to the A and the O alleles of the ABO blood group gene. *Ann Hum Genet*. 1996; **60**: 67-72.

## 8. ARTIGO

### **Antibody asymmetry against polymorphic ABH histo-blood group glycans and Gal $\alpha$ 1-3Gal can explain higher frequency of HIV infection in blood group B.**

Tor Gunnar Hugo Onsten <sup>a</sup>, Sidia Maria Callegari-Jacques <sup>b</sup>, Luciano Z. Goldani <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Department of Internal Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcellos 2350, 90035-003 Porto Alegre, RS, Brazil.  
[tonsten@hcpa.ufrgs.br](mailto:tonsten@hcpa.ufrgs.br), telephone: 0055-51-33597650

<sup>b</sup> Department of Statistics and Graduate Program in Genetics and Molecular Biology ~~Genetics~~, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Bento Gonçalves 9500, Caixa Postal 15053, 91501-970 Porto Alegre, RS, Brazil. [sidia.jacques@ufrgs.br](mailto:sidia.jacques@ufrgs.br)

<sup>c</sup> Department of Internal Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcellos 2350, 90035-003 Porto Alegre, RS, Brazil.  
[lgoldani@hcpa.ufrgs.br](mailto:lgoldani@hcpa.ufrgs.br)

Corresponding author:

Tor Gunnar Hugo Onsten

Department of Internal Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcellos 2350, 4<sup>o</sup> andar  
90035-003 Porto Alegre, RS, Brazil.

telephone: 0055-5133598322

[tonsten@hcpa.ufrgs.br](mailto:tonsten@hcpa.ufrgs.br),

**Abstract**

The Env gp120 of HIV is covered during its transit through the Golgi apparatus with the infected host cell's ABH blood group glycans. First line immune neutralization by lytic complement activating antibodies is important to prevent infections. The principal hypothesis to explain the polymorphism of the highly antigenic human ABH histo-blood group is co-evolution with pathogens. Mathematical modeling demonstrates that bacterial pathogens exploring ABH surface glycans as attachment receptors favor the A and B phenotypes while viruses shielded with these glycans favor the "null" O phenotype which has natural anti-A and anti-B antibodies. The present report indicates that the asymmetry of anti-A, anti-B and anti-Gal $\alpha$ 1,3-Gal antibodies is associated with a higher proportion of HIV infection in blood donors with the B phenotype. It also suggests that the dominant host immune strategy is the "null" O phenotype counting simultaneously with both natural anti-A and anti-B antibodies and the dominant pathogen strategy to infect the B phenotype counting only with anti-A antibodies. The immune activity against the B glycan is superior than against the A glycan in consequence of the anti-Gal $\alpha$ 1,3-Gal antibodies present in the A and O phenotypes that cross-react with the B glycan and can therefore also explain the higher prevalence of the A allele over the B allele in the majority of populations.

**Keywords:** HIV, ABO blood group, antibodies, Co-evolution, polymorphism



## 1. Introduction

Polymorphic blood group antigens expressed on surfaces of epithelia and cells explored as attachment receptors by HIV are associated with resistance against infection [1] [Blackwell et al. 1991](#); [2] [Ali et al. 2000](#); [3] [Puissant et al. 2005](#); [4] [Lund et al. 2008](#)). First-line immune recognition and neutralization of pathogens by natural and spontaneous antibodies are also important in resistance against infection [5] ([Ochsenbein et al. 1999](#)). Most of high-titer antibodies in humans recognize glycan antigens of the ABO histo-blood group and Galactosyl- $\alpha$ 1-3Galactose (Gal $\alpha$ 1-3Gal) which represents one percent of the total IgG [6] ([Galili et al. 1985](#)). Antibodies against Gal $\alpha$ 1-3Gal are found in all humans, great apes and monkeys of the old world while antibodies against, N-acetylgalactosamine (blood group A) and D-galactose (blood group B), are present in a polymorphic manner. The antigens that induce the production of these strong reacting antibodies are glycans synthesized on epithelia and cell surfaces by related glycosyltransferases localized in the Golgi apparatus [7] ([Koike et al. 2007](#), [8] [Turcot-Dubois et al. 2008](#)). The lack of Gal $\alpha$ 1-3Gal and ABO antigens induce early in life biosynthesis of potent complement activating neutralizing antibodies. The anti-Gal $\alpha$ 1-3Gal antibodies found in individuals of blood groups A and O have a broader and cross-reacting antigen recognition capacity identifying and binding also B antigens whereas AB and B type individuals produce anti- Gal $\alpha$ 1-3Gal antibodies with a more restricted antigen recognition capacity binding only to Gal $\alpha$ 1-3Gal [13] ([Galili et al. 1987](#)).

The glycosylation patterns in HIV Env are defined during passage through the Golgi apparatus [28] ([Zhang et al. 2004](#)) and are responsible for the immune evasion of the virus ([Karlsson Hedenstam et al. 2008](#)). The ABO glycosyltransferases present in HIV infected cells add ABO blood group glycans to gp120 [29] ([Neil et al. 2005](#)). Anti ABO blood

group antibodies present in normal human sera are able to neutralize ABO expressing RNA viruses as HIV [30] (Arendrup et al. 1991, [29] Neil et al. 2005) and measles virus [31](Preece et al. 2002) in a complement-dependent manner. The successful virus strategy to avoid host immune recognition hiding the viral envelope with host glycans would theoretically be lost when invading a new host without this glycan profile who would have antibodies against the virus. Modeling the evolution of ABH polymorphism by two different types of pathogen strategies acting simultaneously: (i) bacterial pathogens exploring surface glycans as receptors; and (ii) intracellular viruses exploring the hosts ABO glycan profile to evade the action of natural anti-ABH antibodies explains both selection in favor of rare *ABO* alleles and the frequency distribution of the ABO phenotypes [21] (Seymour et al. 2004).

Our hypothesis is that the frequency of infection by HIV is expected to be different between ABO phenotypes. The aim of the present study was to analyze the frequency of HIV infection and odds to be infected in a sample of blood donors according to the ABO blood group antigen and antibody profile. Blood donors are ideal for this purpose as all donors are routinely submitted to ABO blood group, antibody typing and laboratory tests to detect infection by HIV.

## **2. Methods**

We analyzed all blood-donors attended between January 1994 and October 2010 at the Blood Bank of Hospital de Clínicas of Porto Alegre, a 700-bed teaching hospital located in southern Brazil. The hospital attends patients and blood donors from the state of Rio Grande do Sul (present population: 10 500 000 inhabitants). All candidates to donate blood were submitted to a clinical evaluation excluding individuals with higher risk of sexual transmitted diseases, drug consumption, anemia, infection, fever or chronic diseases.

Blood donors having two positive different ELISA antibody tests and one positive Western Blot test or one positive immune fluorescent test for HIV-1 or 2 were considered infected. The ABO-blood-group of each donor was identified by direct-test on slides and in tube using donor red blood cells and anti-A and anti-B antibodies and confirmed testing anti-A and anti-B antibodies in the blood donors serum using A and B reagent cells.

Comparisons among blood group donors were done using Kruskal –Wallis for age, and  $\chi^2$  for categorical variables. Odds ratio (OR) of HIV infection and respective 95% confidence interval (CI) for blood groups were also estimated. Statistical analyzes were performed using the commercial program SPSS v. 15. The frequencies of *ABO* alleles were calculated by maximum likelihood estimation (Reed and Schull, 1968). Frequencies of blood groups were calculated for the total, HIV negative and HIV positive samples of donors. Probability (p) of infection according to ABO blood group was calculated dividing the number of infected donors by the total number of donors. Probability to not be infected was calculated by 1-p. The odds of infection was calculated by p/(1-p) and against infection by (1-p)/p.

### **3. Results**

The total number of blood donors during this period was 271,410 of which 271,021 were not HIV infected and 389 (0.143%) were infected with HIV (males: 279; females: 110; mean age: 32,6 years. There were no differences in age and gender among the ABO blood groups. The highest frequency of HIV-infected donors was observed in blood group B (0.206 %), followed by A (0.138%), O (0.137%) and AB (0.113%). As shown in Table 1,

the odds to find a HIV-infected blood donor was highest in blood group B (0,00206) and consequently to not find a HIV-infected donor was also lowest in this blood group (485,2).

### **Table 1**

The frequency of HIV was different between the blood groups ( $\chi^2$ :  $p= 0,041$ ). The overall chi-square statistic for a contingency table can always be partitioned into as many components as the table has degrees of freedom (Everitt, 1992). In the present investigation we compared (HIV(+)) prevalences between blood group B and non-B, between AB and non-AB, and between O and A (Table 2). A higher frequency of HIV infection was observed in blood donors of blood group B compared with non-B blood groups (Fisher's Exact Test:  $p= 0,006$ ; Odds Ratio of HIV+ for B individuals when compared to non-B: 1.506; 95% Confidence Interval: 1.130 – 2.008. If, as a further precaution, the p-values are multiplied by 3 to allow for multiple comparisons (Bonferroni correction), and in this case totally ignoring prior knowledge,  $p$  is 0.018, which still supports the conclusion of excess of HIV(+) individuals among B persons at a statistical significant level (Table 2).

### **Table 2**

Immune evasion and recognition are important in co-evolution between pathogens and host populations. The simultaneous analysis of odds in favor or against to find an HIV infected donor according relevant phenotypes estimates expected outcomes and consequently success of the adopted immune strategies. An odds matrix (using the values previously presented in table 1) was constructed to analyze the outcomes for the HIV (odds of infected) and donors (odds of not infected) according to donor blood group: B (anti-A), A (anti-B), O (anti-A and anti-B) and AB (no anti-A or anti-B).

### **Table 3**

According to game theory, the HIV strategy with best outcome was invading hosts of blood group B and the donor strategy with best outcome of not be infected was belonging to a non-B blood group [36] (Nowak, 2006).

### **Discussion**

The infection frequency by the HIV according to antigens and antibodies against the polymorphic ABH histo-blood group was analyzed in a sample of 271.021 blood donors. The highest proportion of individuals infected with HIV was observed in blood group B, which have only anti-A antibodies and the lowest proportion was observed in blood group O and A where anti-B and cross reacting anti-Gal1,3-Gal antibodies are present but surprising also in blood group AB where anti-A and anti-B antibodies are absent. This in part can be explained by the fact that we studied clinically asymptomatic blood donors where the diagnosis of HIV infection was done after blood donation. Some other infectious diseases, as Chagas disease and dengue fever have a more aggressive and symptomatic course in individuals with blood group AB [37] Teixeira et al, 1987 [38] Kalayanarooj et al, 2007. Infection by HTLV1 is also observed to be more frequent in blood group AB [39] (Ayatollahi et al, 2008). A higher proportion HIV infected individuals of blood group AB could therefore be symptomatic earlier and consequently exclude them to donate blood. A second possibility may be that the simultaneously expression of A and B glycans on epithelia reduce receptor recognition or attachment.

Blood group B donors with only anti-A antibodies had the lowest odds against infection by HIV (473,4), which can be explained by the superiority of the anti-B activity in

hosts with anti-B antibodies [13] (Galili et al. 1987). The anti-B activity of cross reacting natural anti-Gal $\alpha$ 1,3-Gal antibodies present in blood groups A and O is fourfold the activity of the specific anti-B antibodies. Anti-Gal $\alpha$ 1-3Gal antibodies present in blood group B do not cross react with the A antigen. Specific anti-A antibodies bind weaker A antigens than specific anti-B antibodies bind B antigens because of the greater antigenic heterogeneity of blood group A [40] (Hurflejt et al. 2009). This superior anti-B activity may also explain why the *ABO\*B* allele is less frequent than the *ABO\*A* allele in most populations.

Antibodies against the ABH glycans and the related Gal $\alpha$ 1-3Gal appear early in life, without previous exposure to pathogens. These antibodies are the most potent activators of the lytic complement system in humans and the principal barrier in allo- and xeno-transfusion and transplantation. Host antibodies recognize and neutralize viral pathogens expressing non-self antigens preventing intracellular invasion and dissemination to vital organs [5] (Ochsenbein et al. 1999). This is an important innate immune-strategy as it is independent of a previous exposure to pathogens. The HIV strategy using the infected host's glycan profile to evade immune recognition and neutralization is so successful that 100 % of infected individuals develop a chronic and potential lethal disease. It is also the principal obstacle to produce an efficient vaccine against HIV [42] (Karlsson-Hedenstam et al. 2008). The immune barrier constituted by pre existing anti-glycan antibodies is therefore important to prevent infections that the host is unable to recover from.

The odds to succeed infecting a new host is influenced by the glycan profile expressed on the viral envelope and the host's repertoire of anti-glycan antibodies. The antibody asymmetry of a host population will consequently result in a transmission asymmetry.

The more restricted antigen recognition capacity of anti-Gal $\alpha$ 1-3Gal found in blood group AB and B and the weaker antigenic binding capacity of anti-A antibodies [40] (Hurflejt et al. 2009) can contribute to the higher frequency of HIV infection in blood group B blood donors. The anti-B activity of cross-reacting natural anti-Gal $\alpha$ 1-3Gal antibodies present in blood group A and O and the weaker binding capacity of natural anti-A antibodies may explain why the *ABO\*B* allele is less frequent than the *ABO\*A* allele in most populations. The asymmetry of natural antibodies against ABH glycans and the consequent transmission asymmetry of pathogens expressing them can potentially affect the dynamic of viral epidemics according the frequency of the ABO phenotypes in a population.

**Declaration:**

The study was approved by our local ethic committee and complies with current laws in Brazil.

No financial support was used during the research and preparation of the article.

Tor Gunnar Hugo Onsten is the main author responsible for the idea and conduction of the research, discussion and conclusions. Sidia M. Callegari-Jacques organized the presentation of results and analyzed critically the mathematical formulas and statistical results. Luciano Z. Goldani contributed in the discussion and conclusions of the article. All authors have approved the final article.

The authors declare no conflict of interest exists.



## References

Ali S, Niang MAF, N'doye I, Critchlow CW, Hawes SE, Hill AVS, Kiviat NB. Secretor Polymorphism and Human Immunodeficiency Virus Infection in Senegalese Women. *The Journal of Infectious Diseases* 2000; **181**:737–739.

Arendrup M, Hansen JE, Clausen H, Nielsen C, Mathiesen LR, Nielsen JO. Antibody to histo-blood group A antigen neutralizes HIV produced by lymphocytes from blood group A donors but not from blood group B or O donors. *AIDS* 1991; **5**: 441-444.

Ayatollahi H, Rafatpanah H, Khayyami ME, Sayyadpour D, Ravarian M, Sadeghian MH, Izadi N, Khoob MK. Association between ABO and Rhesus blood group systems among confirmed human T lymphotropic virus type 1-infected patients in Northeast Iran. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; **24**:1155-1158.

Blackwell CC, James VS, Davidson S, Wyld R, Brettle RP, Robertson RJ, Weir DM. Secretor status and heterosexual transmission of HIV. *BMJ* 1991;**303**:825-826.

Everitt BS. *The Analysis of Contingency Tables*. 2 ed. London, Chapman & Hall, 1992

Galili U, Macher BA, Buehler J, Shohet SB. Human natural anti-alpha-Galactosyl IgG II. The specific recognition of  $\alpha(1-3)$ -linked Galactose residues. *J. Exp. Med* 1985; **162**: 573-582.

Galili U, Buehler J, Shohet SB, Macher BA. 1987. The human natural anti-Gal IgG. III. The subtlety of immune tolerance in man as demonstrated by crossreactivity between natural anti-Gal and anti-B antibodies. *J Exp. Med* 1987; **165**: 693-704.

Hurflejt ME, Vuskovic M, Vasiliu D, Xu H, Obukhova P, Shilova N, Tuzikov A, Galanina O, Arun B, Lu K, Bov N. Anti-carbohydrate antibodies of normal sera: Findings, surprises and challeng. *Mo. Immun* 2009; **46**: 3037–3049.

Kalayanarooj S, Gibbons RV, Vaughn D, Green S, Nisalak A, Jarman RG, Mammen MP Jr, Perng GC. Blood group AB is associated with increased risk for severe dengue disease in secondary infections. *J Infect Dis* 2007; 195:1014.

Karlsson-Hedestam GB, Fouchier RAM, Phogat S, Burton DR, Sodroski J, Wyatt RT. The challenges of eliciting neutralizing antibodies to HIV-1 and to influenza virus. *Nature Rev Microbiol* 2008; **6**: 43-155.

Koike C, Uddin M, Wildman DE, Gray EA, Trucco M, Starz TE, Goodman M. Functionally important glycosyltransferase gain and loss during catarrhine primate emergence. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; **104**: 559–564.

Lund N, Olsson ML, Ramkumar S, Sakac D, Yahalom V, Levene C, Hellberg A, M X-Z, Binnington B, Jung D, Lingwood CA, Branch DR. The human P<sup>k</sup> histo-blood group antigen provides protection against HIV-1 infection. *Blood* 2009; **113**: 4980-4991.

Neil SJ, McKnight A, Gustafsson K, Weiss RA. 2005. HIV-1 incorporates ABO histo-blood group antigens that sensitize virions to complement-mediated inactivation. *Blood* 2005; **105**: 4693-4699.

Nowak MA.. *Evolutionary dynamics. Exploring the equations of life*. Cambridge Massachusetts: Harvard University Press; 2006.

Ochsenbein AF, Fehr T, Lutz C, Suter M, Brombacher F, Hengartner H, Zinkernagel RM. 1999. Control of early viral and bacterial distribution and disease by natural antibodies. *Science* 1999; **286**: 2156-2159.

Preece AF, Strahan KM, Yamamoto F, Gustafsson K. Expression of ABO or related antigenic carbohydrates on viral envelopes leads to neutralization in the presence of serum containing specific natural antibodies and complement. *Blood* 2002; **99**: 2477-2482.

Puissant B, Roubinet F, Dellacasagrande J, Massip P, Abbal M, Pasquir C, Izoper J, Blancher A. Decrease of Lewis frequency in HIV-infected patients: possible competition of fucosylated antigens with HIV binding to DC-SIGN. *AIDS* 2005; **19**: 627-630.

Reed TE and Schull WT (1968). A general maximum likelihood estimation program. *American Journal of Human Genetics* 1968; **20**(6): 579-580.

Seymour RS, Allan MJ, Pomiankowski A, Gustafsson K. Evolution of the human ABO polymorphism by two complementary selective pressures. *Proc R Soc Lond* 2004; **271**: 1065–1072.

Teixeira Vde P, Martins E, Almeida Hde O, Soares S, de Souza HM, de Morais CA. [The ABO system and anatomoclinical forms of chronic Chagas disease][Article in Portuguese] *Rev Soc Bras Med Trop* 1987; **20**:163-7.

Turcot-Dubois AL, Le Moullac-Vaidye B, Despiau S, Roubinet F, Bovin N, Le Pendu J, Blancher A. Long-term evolution of the CAZY glycosyltransferase 6 (ABO) gene family from fishes to mammals—a birth-and-death evolution model. *Glycobiology* 2007; **17**: 516–528.

Zhang M., Gaschen B., Blay W., Foley B., Haigwood N., Kuiken C., and Korber B. Tracking global patterns of N-linked glycosylation site variation in highly variable viral glycoproteins: HIV, SIV, and HCV envelopes and influenza hemagglutinin. *Glycobiology* vol. 14 no. 12 pp. 1229–1246, 2004

**Table 1**

Number and frequency of blood donors and probability and odds of and against HIV infection according to ABO blood group (January 1994 to October 2010)

	All donors		HIV-Negative		HIV-positive		Probability		Odds	
	N	frequency	N	frequency	N	frequency	Infected	Not infected	Infected	Not infected
A	106757	0,39334	106610	0,39336	147	0,37789	0,00138	0,99862	0,00138	725,2
AB	8855	0,03263	8845	0,03264	10	0,02571	0,00113	0,99887	0,00113	884,5
B	26255	0,09674	26201	0,09668	54	0,13882	0,00206	0,99794	0,00206	485,2
O	129543	0,47730	129365	0,47732	178	0,45758	0,00137	0,99863	0,00138	726,8
	271410	1,00000	271021	1,00000	389	1,00000	0,00143	0,99857	0,00144	696,7

**Table 2**

Association between HIV infection and blood groups: partition of the overall  $\chi^2$  test

Comparison	$\chi^2$	DF	p	Corrected (Bonferroni) p value
Overall (A vs AB vs O vs B)	8.257	3	0,041	
B vs Non-B	7.895	1	0,006	0.016
AB vs Non-AB	0.591	1	0,442	1.000
O vs A	0.0004	1	0,985	1.000

**Table 3**

Odds of HIV infection (superior right corner in each square) ( $B^{HIV} > A^{HIV} = \geq O^{HIV} \geq AB^{HIV}$ ) and odds against HIV infection (inferior left corner in each square) ( $AB^{donor} \geq O^{donor} \geq A^{donor} > B^{donor}$ ) according to blood groups

	$B^{HIV}$	$A^{HIV}$	$O^{HIV}$	$AB^{HIV}$
$B^{donor}$	0.00206 485,2	0.00138 485,2	0.00138 485,2	0.00113 485,2
$A^{donor}$	0.00206 725,2	0.00138 725,2	0.00138 725,2	0,00113 725,2
$O^{donor}$	0.00206 726,8	0.00138 726,8	0.00138 726,8	0,00113 726,8
$AB^{donor}$	0.00206 884,5	0.00138 884,5	0.00138 884,5	0,00113 884,5

## 9. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Foram analisados todos doadores e sangue (N= 271.410) atendidos entre Janeiro de 1994 a Outubro de 2010 no Serviço e Hemoterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre quanto infecção por HIV e grupo sanguíneo ABO. A frequência de doadores infectados por HIV difere entre os grupos sanguíneos do sistema ABO sendo maior no grupo B (Fisher's Exact Test:  $p= 0,006$ ; Odds Ratio para B/ não-B: 0,664; IC 95%: 0,498-0,885). A atividade anti-B adicional causada pela reação cruzada de anticorpos anti-Gal $\alpha$ 1,3-Gal presentes nos grupos sanguíneos A e O, associada à menor capacidade de ligação do anticorpo anti-A pode contribuir para este achado. A baixa frequência de doadores infectados do grupo AB que não possuem anticorpos anti-A e anti-B pode ser explicado por exclusão maior na triagem uma vez que foi observada uma evolução mais agressiva e sintomática de outras doenças infecciosas, como doença de Chagas, HTLV1/2 e Dengue hemorrágica neste grupo sanguíneo. A expressão dos glicanos A e B simultaneamente em superfícies epiteliais podem teoricamente dificultar a adesão do vírus a receptores celulares. O presente trabalho não permite verificar estas possibilidades.

O presente trabalho demonstra pela primeira vez que o polimorfismo dos glicanos antigênicos do sistema sanguíneo ABH humanos e seus respectivos anticorpos influenciam na resistência a infecção pelo HIV em uma população humana. O polimorfismo ABO pode potencialmente afetar a dinâmica de epidemias virais de acordo com a frequência de fenótipos ABO na população, gerando uma assimetria de transmissão que pode ter consequência no planejamento de estratégias de prevenção, vacinação isolamento preventivo e até de quarentenas durante epidemias.

## **10. ANEXO**

### **Risco de infecção e os sistemas de grupos sanguíneos ABO, Lewis e estado secretor.**

(trabalho de revisão)

Tor Gunnar Hugo Onsten

### **INTRODUÇÃO**

A associação entre grupos sanguíneos como ABO, Lewis, Duffy e estado secretor (Se/se), com doenças infecciosas vem sendo observada há quase um século. Os grupos sanguíneos dos sistemas ABO(H), Lewis e Se/se se caracterizam pelo polimorfismo de glicanos sintetizados pela família das glicosiltransferases 6 (GT6) expressos na superfície de hemácias, tecidos e epitélios. Está comprovado que bactérias, parasitas e vírus utilizam glicanos específicos destes grupos como receptores de adesão e invasão. Certos grupos sanguíneos estão associados a risco maior de infecção por determinados patógenos enquanto outros podem conferir resistência à infecção. Também está comprovado que muitos patógenos, especialmente os intracelulares, utilizam o perfil dos glicanos do hospedeiro infectado a fim de cobrir epítomos antigênicos e por consequência evadir ao imunoreconhecimento e a neutralização por anticorpos.

A presente revisão teve por objetivo analisar os artigos publicados na PubMed sobre infecção e grupo sanguíneo ABO. Pelo grande número de publicações encontradas e analisadas, apresenta-se a revisão sob forma de um anexo a presente tese.

## **MATERIAL E MÉTODO**

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica sistemática na PubMed usando as palavras chaves “infecção”, “grupo sanguíneo” e “ABO”. Seleccionamos os artigos que de forma objetiva analisaram a relação entre infecção e o sistema ABO. Os artigos foram classificados conforme: tipo de artigo (observação clínica, trabalho experimental, artigo de revisão e trabalho teórico), tipo de infecção, patógeno estudado, topografia das infecções, existência ou não de associação entre infecção e grupo sanguíneo, tipo de associação (risco ou proteção contra a infecção). Os artigos estão enumerados em ordem cronológica (Referências bibliográficas).



## RESULTADOS

Foram encontrados 532 artigos publicados entre 1960 e outubro de 2010, sendo selecionados 236 artigos que de forma objetiva analisaram a relação entre infecção e o sistema ABO. Como muitos artigos também estudaram estado secretor e sistema Lewis, optamos por incluí-los na presente revisão. A maioria dos trabalhos publicados é de observações clínicas (80,1%), seguido de trabalhos experimentais e teóricos (20% respectivamente) e de revisão (7%) (tabela 1).

### Tabela 1.

Artigos que analisam a relação entre o sistema ABO e infecção conforme o tipo de artigo (observação clínica, trabalho experimental, artigo de revisão ou teórico).

	N	%	Referências
Observação clínica	189	80,1	2,5,7,8,9,10,11,13,14,18,20,22,23,25,26,27,29,30,32,35,38,39,40,41,42,43,46,47,49,50,51,52,54,55,57,58,59,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,72,73,74,76,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,111,112,114,115,117,118,119,120,121,122,123,126,127,128,129,130,131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,141,142,143,145,146,147,148,149,150,151,152,153,154,155,156,157,158,159,160,161,162,163,164,165,166,168,169,170,171,172,173,175,176,178,179,180,181,182,185,186,187,188,189,190,191,192,193,194,195,196,197,198,200,201,202,205,206,207,209,210,211,212,214,215,217,218,219,220,221,222,223,224,225,226,227,228,229,230,231,232,233,235
Experimental	20	8,5	17,28,34,36,44,48,53,56,71,78,110,113,116,125,177,183,184,213,216,236
Revisão	7	3,0	77,124,174,199,203,204,208
Teórico	20	8,5	1,3,4,6,12,15,16,19,21,24,31,33,37,45,60,75,92,144,167,234
Total	236	100,0	

Na tabela 2 foram classificados os artigos conforme tipo de patógeno (bactéria, vírus, parasita, fungo, vírus e fungo) analisado. A maioria dos trabalhos analisou patógenos bacterianos (111/236), seguidos de vírus (43/236), parasitas (34/236) e fungos (15/236).

Trinta e um artigos analisaram a relação entre o sistema ABO e infecção sem considerar um patógeno em particular.

**Tabela 2.**

Artigos que analisam a relação entre o sistema ABO e infecção conforme o tipo de patógeno.

Tipo de patógeno	N	%
Bactérias	111	47
Vírus	43	18,2
Parasitas	34	14,5
Fungos	15	6,4
Vírus e Bactéria	2	0,8
não especificado	31	13,1
Total	236	100

Na tabela 3 foram classificados os artigos conforme o sistema infectado (digestivo, sangue, urinário, genital, respiratório, pele e sistema nervoso central (SNC)). Em quarenta artigos não foi analisado um sistema específico. Artigos sobre infecções do sistema digestivo foram os mais frequentes (75/236). Infecções envolvendo o sistema sanguíneo foram analisadas em 46/236 dos artigos seguidas por infecções do sistema urinário (29/236), genital e respiratório (15/236 respectivamente).

**Tabela 3.**

Artigos que analisam a relação entre o sistema ABO e infecção conforme o sistema infectado

Sistema	N	%
Digestivo	75	31,8
Sangue	46	19,9
Não especificado	40	16,9
Urinário	29	12,3
Genital	15	6,4
Respiratório	15	6,4
Pele	10	4,2
SNC	5	2,1
Total	236	100

Na tabela 4 foram classificados os artigos conforme tipo (observação clínica, experimental, revisão e teórico) e achados ou evidências de associação (não, sim) entre o grupo sanguíneo estudado com infecção. A maioria dos artigos (173/236) encontrou associação entre o sistema ABO e infecção. A frequência maior de artigos apontando para a existência de relação foram os artigos de revisão, teóricos e experimentais, sugerindo um viés de publicação de achados a favor de associação. A frequência de artigos clínicos demonstrando associação entre infecção e grupos sanguíneos são menores, mas mesmo assim ela foi observada na maioria deles (130/189).

**Tabela 4.**

Artigos classificados conforme tipo e existência de evidências ou não de associação entre o grupos sanguíneo estudado e infecção.

Tipo artigo	Associação com infecção		
	Não	Sim	Total
Observação clínica	59	130	189
Experimental	2	18	20
Revisão	0	7	7
Teórico	1	19	20
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>174</b>	<b>236</b>

(Pearson Chi-Square: 12,287; df: 3; p = 0,006)

Na tabela 5 foram classificados os artigos conforme o patógeno estudado. O patógeno mais estudado foi *H.pylori* (19,9% dos artigos) seguidos de malária (8,9%), *Norovirus* (5,5%), *E.coli* (4,7%) e *N.gonorrhoeae* (4,2%). Dos oito artigos analisando HIV: três analisaram relação com fenótipo secretor e sistema Lewis; um co-infecção com *H.pylori*; dois glicolização do envelope viral envolvendo antígenos ABO e um o grupo sanguíneo ABO em 480 doadores de sangue (100,155,165,182,183,197,198,236).

**Tabela 5.**

Artigos que analisam a relação entre o sistema ABO e infecção quanto ao patógeno estudado.

Patogeno	N	%	Patogeno	N	%
H.pylori	47	19,9	Stafilococos	2	0,8
Malária	21	8,9	Adenovirus	1	0,4
IU	20	8,5	Campylobacter jejuni	1	0,4
não especificados	16	6,8	Chikunguya virus	1	0,4
Norovirus	13	5,5	Coccidioides immitis	1	0,4
E.coli	11	4,7	Coronavirus	1	0,4
N.gonorrhoeae	10	4,2	Dengue	1	0,4
Influenza	8	3,4	Diphylbotum	1	0,4
HIV	8	3,4	Enterobacteraceas	1	0,4
Influenza	8	3,4	Epstein-Barr-Virus	1	0,4
Dermatophytos	5	2,1	H.influenza	1	0,4
Candida	4	1,7	Hematoparasitas	1	0,4
Hepatite C	4	1,7	Hepatites	1	0,4
N.meningitidis	4	1,7	HTLV	1	0,4
Filaria	3	1,3	Lepra	1	0,4
Schistosomiasis	3	1,3	Leptospira agglutinins	1	0,4
Streptococos	3	1,3	Mycetoma	1	0,4
V.cholerae	3	1,3	Mycobacterium tuberculosis	1	0,4
F Tifoide	2	0,8	Onchocerca volvulus	1	0,4
Giardia	2	0,8	Rubeola	1	0,4
Helminthiasis	2	0,8	Sífilis	1	0,4
Hepatite B	2	0,8	Syncytial virus SIDS	1	0,4
Pseudomonas aeruginosa	2	0,8	Outros	28	11,9
<b>Total</b>				<b>236</b>	<b>100</b>

A seguir são analisados os 189 artigos clínicos conforme presença ou não de evidencias de associação entre infecção e grupos sanguíneo (Tabela 6). Em 130 artigos (68,8%) foi encontrada associação entre algum grupo sanguíneo e infecção (2,5,7,8,9,10,11,13,14,18,20,22,23,25,26,27,29,30,32,35,38,40,41,42,43,46,47,49,50,51,52,54,55,57,61,62,63, 65,66,67,72,73,76,79,80,81,82,83,86,87,88,89,90,91,96,97,100,101,102,105,106,107,109,114,115,117,120,121,122,123,126,131,132,133,134,135,141,142,143,145,148,149,150,153,154,155,156,157,158,159,160,161,168,169,170,173,175,176,178,179,181,182,185,186,187,188,191,192,193,194,195,200,201,202,205,206,207,209,214,215,217,218,224,225,226,227,231,232,233,235).

**Tabela 6**

Artigos clínicos que analisam a relação entre o sistema ABO e evidência a favor ou contra associação com infecção quanto ao patógeno estudado.

Patogeno	Total	Não	%	Sim	%
H.pylori	43	22	51,2	21	48,8
IU	19	4	21,1	15	78,9
Malária	17	5	29,4	12	70,6
Norovirus	12	2	16,7	10	83,3
E.coli	10	0	0	10	100
Influenza	8	1	12,5	7	87,5
N.gonorrhoeae	8	5	62,5	3	37,5
HIV	6	3	50	3	50
Dermatophytos	4	1	25	3	75
Hepatite C	4	2	50	2	50
Candida	3	1	33,3	2	66,7
Filaria	3	2	66,7	1	33,3
Schistosomiasis	3	1	33,3	2	66,7
F Tifoide	2	0	0	2	100
Giardia	2	1	50	1	50
Helminthiasis	2	1	50	1	50
Hepatite B	2	1	50	1	50
N.meningitidis	2	0	0	2	100
Pseudomonas aeruginosa	2	2	100	0	0
Stafilococo	2	0	0	2	100
Streptococo	2	1	50	1	50
V.cholerae	2	0	0	2	100
Adenovirus	1	0	0	1	100
Campylobacter jejuni	1	0	0	1	100
Chikunguya virus	1	0	0	1	100
Coccidioides immitis	1	0	0	1	100
Dengue	1	0	0	1	100
Diphylobotum	1	0	0	1	100
Epstein-Barr-Virus	1	0	0	1	100
H.influenza	1	0	0	1	100
Hematoparasitas	1	0	0	1	100
Hepatites	1	0	0	1	100
HTLV	1	0	0	1	100
Lepra	1	1	100	0	0
Mycetoma	1	1	100	0	0
Mycobacterium tuberculosis	1	0	0	1	100
Não	1	1	100	0	0
Onchocerca volvulus	1	0	0	1	100
Rubeola	1	0	0	1	100
Syncytial virus SIDS	1	0	0	1	100
Outros	13	1	7,7	12	92,3
Total	189	59	31,2	130	68,8

Na tabela 7 são analisados os artigos onde o grupo A isoladamente ou em associação com outros grupos sanguíneos apresentavam maior risco de infecção (8, 22, 38, 43, 57, 73, 101, 102, 107, 117, 122, 126, 132, 134, 135, 145, 156, 161, 170, 187, 188, 195, 206, 207, 209, 218, 227, 235). Maior risco de infecção associado ao grupo A isoladamente foi identificada em 16/28 dos artigos. Bactérias foram os patógenos mais analisados (16/28).

**Tabela 7**

Número de artigos onde o grupo A, isoladamente ou em associação com outros grupos sanguíneos apresentou maior risco de infecção (conforme patógeno).

Patogeno	Total	A	A e AB	A e B	A e O	A, B e AB	A e N-Se
<b>Bactérias</b>							
H.pylori	8	4		1	2		1
E.coli	4	3	1				
F Tifoide	2	1	1				
IU bacteriana	1	1					
Stafilococo	1	1					
Total	16	10	2	1	2	0	1
<b>Fungos</b>							
Dermatophytos	3	3					
<b>Parasitas</b>							
Malária	2	1		1			
Helminthiasis	1			1			
Schistosomiasis	1	1					
Total:	4	2	0	2	0	0	0
<b>Vírus</b>							
Norovirus	1	1					
Adenovirus	1				1		
Chikunguya vírus	1		1				
Total:	3	1	1	0	1	0	0
Outros	2				1	1	
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>16</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

Na tabela 8 são analisados os artigos onde o grupo O isoladamente ou em associação com outros grupos sanguíneos apresentavam maior risco de infecção (8, 35, 76, 109, 114, 123, 131, 132, 141, 142, 143, 148, 149, 150, 154, 158, 159, 160, 161, 188, 232, 233). Maior risco de infecção associado ao grupo O isoladamente foi identificada em 15/23 dos artigos. Bactérias foram os patógenos mais analisados (15/23).

### **Tabela 8**

Número de artigos onde o grupo sanguíneo O apresentou maior risco de infecção (conforme patógeno).

<b>Patógeno</b>	<b>Total</b>	<b>O</b>	<b>O e B</b>	<b>A e O</b>	<b>H</b>
<b>Bacterias</b>					
H.pylori	11	9		2	
V.cholerae	2	2			
Campylobacter jejuni	1				1
Mycobacterium tuberculosis	1		1		
Total:	15	11	1	2	1
<b>Parasitas</b>					
Malária	1		1		
<b>Vírus</b>					
Norovirus	2	2			
Influenza	1		1		
Hepatite C	1	1			
Adenovirus	1			1	
Total:	5	3	1	1	0
Outros	2	1		1	
<b>Total:</b>	<b>23</b>	<b>15</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>1</b>

Na tabela 9 são analisados os artigos onde o grupo B isoladamente ou em associação com outros grupos sanguíneos apresentava maior risco de infecção (35, 40, 46, 47, 49, 50, 51, 55, 57, 63, 65, 81, 82, 91, 101, 121, 149, 170, 179, 215, 218, 233). Maior risco de infecção associado ao grupo B isoladamente foi identificada em 11/22 dos artigos. Bactérias foram os patógenos mais analisados (10/22).

**Tabela 9**

Número de artigos onde o grupo sanguíneo B apresentou maior risco de infecção (conforme patógeno).

<b>Patógeno</b>	<b>Total</b>	<b>B</b>	<b>B e AB</b>	<b>B, AB, N-Se</b>	<b>A, B e AB</b>	<b>O e B</b>	<b>A e B</b>
<b>Bactérias</b>							
IU	2		1	1			
E.coli	2	1	1				
N.gonorrhoeae	2	2				0	
H.pylori	1						1
Mycobacterium tuberculosis	1					1	
Strepto	1	1					
Coccidioides immitis	1	1					
Total:	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Parasitas</b>							
Malária	3		1			1	1
Schistosomiasis	1	1					
Giardia	1	1					
Helminthiasis	1						1
Hematoparasitas	1	1					
Total:	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Vírus</b>							
Influenza	3	2				1	
Hepatite B	1	1					
Outros	1				1		
Total:	<b>22</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>3</b>

Na tabela 10 analisamos os artigos que encontraram relação entre grupo AB isoladamente ou em associação com outros grupos sanguíneos apresentava maior risco de infecção (57, 63, 81, 82, 121, 186, 205, 217). Maior risco de infecção associado ao grupo AB isoladamente foi identificada em 3/8 dos artigos. Bactérias foram os patógenos mais analisados (3/8).



**Tabela 10**

Número de artigos onde o grupo sanguíneo AB apresentou maior risco de infecção (conforme patógeno).

<b>Patógeno</b>	<b>Total</b>	<b>AB</b>	<b>B e AB</b>	<b>B, AB, N-Se</b>	<b>A, B e AB</b>
<b>Bacterias</b>					
IU	2		1	1	
E.coli	1		1		
Total	3	0	2	1	0
<b>Parasitas</b>					
Malária	2	1	1		
<b>Vírus</b>					
Dengue	1	1			
HTLV	1	1			
Total	2	2	0	0	0
outros	1				1
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

Na tabela 11 analisamos os artigos que encontraram relação entre grupo Lewis, fenótipo secretor e não isoladamente ou em associação com outros grupos sanguíneos apresentava maior risco de infecção (63, 79, 80, 83, 86, 87, 89, 90, 97, 105, 115, 133, 134, 157, 173, 181, 194, 224, 225, 231).

**Tabela 11**

Artigos onde o grupo sanguíneo Lewis e fenótipo secretor ou não secretor apresentaram maior risco de infecção.

<b>Patógeno</b>	<b>Total</b>	<b>N-Se</b>	<b>Se</b>	<b>Le(a) e Le(x)</b>	<b>Le(a-b-)</b>	<b>A e N-Se</b>	<b>B, AB, N-Se</b>
<b>Bactérias</b>							
IU bacteriana	8	7					1
H.pylori	3		1	1		1	
E.coli	1				1		
Total	12	7	1	1	1	1	1
<b>Fungo</b>							
Candida	2	2					
<b>Vírus</b>							
Norovirus	4	1	3				
H.influenza	1	1					
Total							
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

A Tabela 12 (de forma detalhada) e 13 (apenas os grandes grupos de patógenos) resumem os resultados das tabelas 7, 8, 9, 10 e 11 conforme patógeno e grupo de patógenos.

### Tabela 12

Análise dos artigos onde os grupos sanguíneo (A, O, B, AB, Lewis e fenótipo secretor ou não secretor) foram associados à maior risco de infecção. A tabela foi compilada a partir dos dados das tabelas 7 a 11.

		A	O	B	AB	Se/se/Lewis
<b>Patogeno</b>	<b>Total geral</b>	<b>Total</b>	<b>Total</b>	<b>Total</b>	<b>Total</b>	<b>Total</b>
<b>Bacterias</b>						
H.pylori	23	8	11	1		3
IU bacteriana	13	1		2	2	8
E.coli	8	4		2	1	1
F Tifoide	2	2				
M.tuberculosis	2		1	1		
N.gonorrhoeae	2			2		
V.cholerae	2		2			
C.immitis	1			1		
C.jejuni	1		1			
Stafilococcus	1	1				
Streptococcus	1			1		
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>16</b>	<b>15</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>12</b>
<b>Fungos</b>						
Dermatophytos	3	3				
Candida	2					2
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
<b>Parasitas</b>						
Malária	8	2	1	3	2	
Schistosomiasis	2	1		1		
Helminthiasis	2	1		1		
Giárdia	1			1		
Hematoparasitas	1			1		
<b>Total:</b>	<b>14</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>Vírus</b>						
Noro vírus	10	1	2	3		4
Influenza	2		1			1
Adenovirus	2	1	1			
Dengue	1				1	
HTLV	1				1	
Hepatite B	1			1		
Hepatite C	1		1			
Chikunguya virus	1	1				
<b>Total:</b>	<b>19</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>5</b>
outros	6	2	2	1	1	
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>28</b>	<b>23</b>	<b>22</b>	<b>8</b>	<b>19</b>

A Tabela 13 resume os resultados das tabelas 7, 8, 9, 10 e 11 conforme os grupos de patógenos. A maioria dos artigos associando o grupo A a risco maior de infecção identificaram patógenos bacterianos (57,1% dos artigos), seguido de parasitas (14,3%), vírus e fungos (10,7%). A maioria dos artigos associando o grupo O a risco maior de infecção identificaram patógenos bacterianos (65,2% dos artigos), seguido de vírus (21,7%), parasitas (4,3%) e nenhum artigo associando com fungo. Os artigos associando o grupo B a risco maior de infecção identificaram patógenos bacterianos (45,5% dos artigos), seguido de parasitas (31,8%), vírus (18,2%) e nenhum com fungos. A maioria dos artigos associando os grupos Se/se e Lewis a risco maior de infecção identificaram patógenos bacterianos (63,2% dos artigos), seguido de vírus (26,3%), fungos (10,5%) e nenhum artigo associando parasitas. Os artigos associando o grupo AB a risco maior de infecção identificaram patógenos bacterianos (37,5% dos artigos), seguido de parasitas (25%), vírus (25%) e nenhum com fungos.

### **Tabela 13**

Artigos onde os grupos sanguíneos (A, O, B, AB, Lewis e fenótipo secretor ou não secretor) foram associados a risco de infecção conforme o tipo de patógeno (bactérias, fungos, parasitas, vírus e outros). A tabela foi compilada a partir dos dados das tabelas 7 a 11.

	<b>Total</b>	<b>Bacterias</b>	<b>%</b>	<b>Fungos</b>	<b>%</b>	<b>Parasitas</b>	<b>%</b>	<b>Vírus</b>	<b>%</b>	<b>Outros</b>	<b>%</b>
<b>A</b>	<b>28</b>	16	57,1	3	10,7	4	14,3	3	10,7	2	7,1
<b>O</b>	<b>23</b>	15	65,2	0	0,0	1	4,3	5	21,7	2	8,7
<b>B</b>	<b>22</b>	10	45,5	0	0,0	7	31,8	4	18,2	1	4,5
<b>Se/se e Lewis</b>	<b>19</b>	12	63,2	2	10,5	0	0,0	5	26,3	0	0,0
<b>AB</b>	<b>8</b>	3	37,5	0	0,0	2	25,0	2	25,0	1	12,5
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>56</b>	56,0	<b>5</b>	5,0	<b>14</b>	14,0	<b>19</b>	19,0	<b>6</b>	6,0

## ANÁLISE CONFORME PATÓGENO OU GRUPO DE PATÓGENOS.

### Patógenos bacterianos

Conforme a tabela 12 observa-se que cinquenta e seis por cento dos artigos analisaram encontrando maior risco de infecção por patógenos bacterianos. Todos os grupos sanguíneos foram associados à pelo menos um patógeno. Os grupos A, B, Se/se e Lewis foram associados à maior risco de infecção por *H.pylori* em 22/23 artigos enquanto o grupo B apenas em um. O fenótipo Se/se e Lewis foram os grupos mais associados a infecção urinária bacteriana (8/13). O grupo menos associado a infecção por patógenos bacterianos foi AB (3/56 artigos).

### *Helicobacter pylori*

Foram encontrados 47 artigos que analisaram a relação entre infecção por *H.pylori* grupo sanguíneo (Tabela 4). A maioria dos artigos foi de estudos clínicos analisando populações de diferentes regiões geográficas (91,5%). Um pouco menos da metade dos artigos (48,9%) encontram relação entre grupos sanguíneos e infecção por *H.pylori*. O grupo sanguíneo O foi identificado como principal fator de risco isolado (9/11 artigos) (Tabela 7), seguido do grupo A (4/8) (Tabela 6). Os grupos O e A foram simultaneamente identificados como fator de risco de infecção em 2 artigos. Estado secretor e sistema Lewis foram associados como fator de risco em 6/21 artigos. Chama atenção que o grupo B isoladamente não foi identificado como fator de risco

### *Escherichia coli*

Foram encontrados 11 artigos sobre infecção por *Escherichia coli* e grupo ABO, sendo 10 artigos de observação clínica das quais todas encontraram associação com grupos sanguíneos (Tabela 4 e 5). Maior prevalência ou risco de infecção foi associado ao grupo A, grupo B e fenótipo secretor e não secretor (Tabelas 6, 8 e 9). A associação entre infecção urinária, especialmente por determinadas cepas de *Escherichia coli* e grupos sanguíneos vem sendo observada de longa data (5, 31,42, 63,, 72, 81, 83, 87, 88, 90, 96, 97, 102, 105). Já foi demonstrada existência de cepas que aderem exclusivamente aos antígenos do grupo A (102, 156). Em outro estudo foi verificado risco maior de infecção urinário no fenótipo Lewis Le(a-b-) (115). Relação de infecção por *Escherichia coli* enteropatogênica e grupo sanguíneo também tem sido encontrada. A prevalência de diarreia causada por este patógeno foi maior em crianças dos grupos A e AB e menor no grupo O (209). Incidência maior de septicemia por *Escherichia coli* foi observada em pacientes de grupos sanguíneos que não tem anti-B (grupo B e AB) (82).

### *Neisseria gonorrhoeae*

Foi encontrada uma prevalência maior de indivíduos negros do grupo B em pacientes infectados por *Neisseria gonorrhoeae* em 1976 (40) gerando uma série de artigo que não encontraram esta associação ou identificaram associação com outros grupos sanguíneos (47, 56, 66, 68, 69, 70, 71, 84).

### *Vibrio cholerae*

Foram encontrados 8 artigos sobre infecção por *Vibrio cholerae* e grupo ABO, sendo 2 de observação clínica, ambos encontrando associação com grupos sanguíneos (Tabela 4 e 5). O grupo sanguíneo O apresenta maior risco de infecção e infecção agressiva (114, 123). Epidemias por cólera podem justificar a baixa frequência do grupo O em populações que vivem em regiões endêmicas (75).

#### *Campylobacter jejuni*

Foi demonstrado que o *C.jejuni* utiliza o glicano H expresso na mucosa do intestino delgado como receptor de adesão (168).

#### *Febre tifóide*

O grupo sanguíneo A foi associado como fator de risco para febre tifóide e infecção crônica (22, 43).

#### *Filariasis*

Foi observado na Índia que indivíduos infectados por filaria do grupo AB desenvolvem menos elefantíases que infectados não AB (226). O grupo sanguíneo B demonstrou maior risco de apresentar microfilaria na circulação sanguínea que os demais grupos (91).

### *Schistosomiasis mansoni*

Os grupos sanguíneos A e B apresentaram risco maior para infecção por *S.mansoni* (50, 135).

### **Patógenos parasitários**

Conforme a tabela 12 observa-se que quatorze por cento dos artigos analisaram encontrando maior risco de infecção por patógenos parasitário. O grupo B foi o mais associado a este tipo de infecção (7/14 artigos) seguido pelo grupo A (4/14 artigos) e AB (2/14 artigos). Nenhum artigo observou associação com fenótipo Se/se e Lewis e apenas um com grupo O. Estes dados sugerem que Se/se, Lewis e grupo O são menos suscetíveis que os grupos B, A e AB a infecção pelos parasitas estudados nestes artigos. Cabe destacar que o parasita mais estudado foi da malária, principalmente o *P.falciparum* onde os grupos A, B e AB apresentam maior risco de formação de rosetas de hemácia e por consequência maior morbidade. O grupo sanguíneo B foi associado a risco maior em todos os artigos (7/7).

### *Malária*

Foram encontrados 21 artigos sobre infecção por malária e grupo ABO, sendo 17 artigos de observação clínica das quais 12 encontraram associação com grupos sanguíneos A, B e O (Tabelas 4 e 5). Não foi encontrada nenhuma associação com sistema Lewis ou

fenótipo secretor ou não secreto (Tabela 9). O fenótipo ABO está associado a evolução clínica da malária causada por *Plasmodium falciparum*. Indivíduos do grupo A apresentam evolução mais grave enquanto indivíduos do grupo O apresentam doença mais benigna. Mulheres grávidas primíparas do grupo O apresentam maior risco, enquanto as multíparas têm menor risco de malária placentária que os demais grupos ABO (208). O grupo O protege contra as formas mais agressiva de infecção por *Plasmodium falciparum* por formar menos rosetas entre as hemácias que os demais grupos ABO (200). A proteção do grupo O contra *Plasmodium falciparum* pode ter contribuído para o predomínio deste fenótipo em regiões endêmicas para malária (203).

### **Patógenos virais**

Conforme a tabela 12 observa-se que dezenove por cento dos artigos analisaram encontrando maior risco de infecção por patógenos parasitário. O grupo de Noro vírus foi o mais estudado (10 artigos), sendo que risco de infecção foi associado principalmente ao fenótipo Se/se (4 artigos), grupo B (3 artigos) e grupo O (2 artigos).

#### *Norovirus*

Foram encontrados 13 artigos sobre infecção por *Norvírus* e grupo ABO, sendo 12 artigos de observação clínica das quais 10 encontraram associação com grupos sanguíneos (Tabela 4 e 5). Maior prevalência ou risco de infecção foi associado ao grupo A, grupo O e fenótipo secretor e não secretor (Tabelas 6,7 e 9). Não foi identificado risco maior no grupo B (tabela 8). A relação entre o grupo O e maior risco de infecção por Norvirus vem sendo observada desde 202 (158). Estes grupos de vírus utilizam freqüentemente a molécula H



expresso na mucosa do trato gastro-intestinal como receptor de adesão (160). O risco e a incidência de infecção por Norvírus têm sido observados principalmente em indivíduos secretores do grupo O, sendo o estado não-secretor fator de proteção (174). Cepas diferentes de Norvírus podem, entretanto apresentar diferenças quanto ao antígeno ABO expresso na mucosa (169). Em certas populações tem sido observado risco maior de infecção em indivíduos de grupos sanguíneos diferentes do O (185, 187).

### *Influenza vírus e Coronavírus*

Foram encontrados 8 artigos sobre infecção por *Influenza vírus* e um artigo sobre infecção por *Coronavírus* (Síndrome Respiratória Severa Aguda) e grupo ABO, sendo todos de observação clínica das quais 8 encontraram associação com grupos sanguíneos (Tabela 4 e 5). O grupo sanguíneo B foi associado risco de infecção em 3 artigos e grupo O e fenótipo não secretor em um artigo respectivamente (Tabelas 7, 8 e 9). Nenhum artigo encontrou risco maior de infecção no grupo A. Indivíduos dos grupos O e B foram mais suscetíveis que do grupo A á influenza tipo A/ Hong Kong (H3N2) em uma população estudada 1975 (29). Já em 1979 e 1978 foi demonstrada em outra população uma freqüência maior de indivíduos do grupo B previamente infectado pela influenza vírus A (46, 49). Indivíduos do grupo B foram mais suscetíveis a novas variantes antigênicas da influenza tipo A na Rússia no período de 1974 a 1980 (62). O anticorpo anti-A parece proteger contra infecção por *Coronavírus* bloqueando a adesão do vírus a seu receptor na superfície celular (216).

### *Hepatite B e C*

Behal e colaboradores (232) encontraram uma prevalência maior de hepatite C em doadores de sangue do grupo O. Em pacientes com hepatite C crônica foi observada fibrose hepática mais severa em grupos sanguíneos não O (193). Em outra população de doadores de sangue foi observada prevalência maior de HBsAg em indivíduos do grupo B (215).

### *HIV*

Em 1991 foi observado pela primeira vez que o estado secretor constitui fator de risco para transmissão heterossexual do HIV (100). Esta associação foi também observada em prostitutas Senegalesas em 2000 (155). Encontrou-se uma frequência menor do antígeno Lewis em uma população francesa infectados por HIV (236). Estes resultados sugerem que o polimorfismo destes glicanos em nível de superfície epitelial interfere na capacidade de adesão e/ ou invasão pelo HIV. A capacidade do HIV se cobrir com os antígenos ABO da célula infectada foi demonstrada em vitro por Arendrup e col (236) e Neil e col (183). Nestes dois trabalhos experimentais também foi demonstrado que anticorpos contra antígenos do sistema ABO de soro de doadores de sangue foram capaz de neutralizar pela via do complemento lítico o vírus que expressasse antígenos ABO.

### *HTLV*

Foi observado que o grupo A+ constitui fator de proteção enquanto o grupo AB+ fator de risco para infecção HTLV (217).

### *Chikunguya vírus*

O vírus é transmitido pelo *Aedes aegypti*, sendo encontrado principalmente na África e no sudeste asiático. Os três primeiros casos de no Brasil foram diagnosticados agora em 2010. Transmissão do vírus de Chikunguya por transfusão sanguínea vem sendo observada recentemente. Os grupos sanguíneos A+ e AB+ foram observados como fator de risco (235).

### **Fungos**

Conforme a tabela 12 observa-se que cinco por cento dos artigos analisaram encontrando maior risco de infecção por fungo. Risco de infecção por *Cândida* em mucosa genital e urinária foi associado a estado secretor (Se/se) e Lewis em dois artigos (89, 173) e infecção por dermatófitos ao grupo A em três artigos (73, 117, 126). Nenhum dos cinco artigos encontrou associação com grupos O, B e AB.

### *Cândida*

Foram encontrados 3 artigos sobre infecção por *Vibrio cholerae* e grupo ABO, sendo 2 de observação clínica, ambos demonstrando risco maior de candidiase vaginal e oral em indivíduos não secretores (89,173). Glicanos do sistema ABO(H) são explorados como receptores pela *Cândida* (125).

## CONCLUSÃO

A associação entre grupos sanguíneos do sistema ABO, Lewis e estado secretor com diferentes agentes infecciosos vem sendo observada em um número crescente de artigos, tanto observacionais como experimentais. Estes achados vêm confirmando que o polimorfismo de muitos sistemas de grupos sanguíneos resulta da pressão seletiva de diferentes patógenos. Exemplos que vem se consolidando é a alta frequência do grupo O em áreas endêmicas para o *P.falcíparum* e o predomínio dos grupos A e B sobre o grupo O em áreas endêmicas para o *V.cholerae*.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vogel F, Pettenkofer HJ, Helmbold W. [On the population genetics of ABO blood groups. 2. Gene frequency and epidemic diseases.] [Article in German] Acta Genet Stat Med. 1960;10:267-94.
2. Kaipainen WJ, Vuorinen YV. ABO blood groups in pernicious anaemia and pernicious tapeworm anaemia. Ann Med Exp Biol Fenn. 1960;38:212-3.
3. Helmbold W, Vogel F. Correlations between ABO blood groups and epidemic diseases and their anthropological significance. Bibl Haematol. 1962;13:279-80.
4. Ogata T, Matuhasi T. Further Observations On The Problems Of Specific And Cross Reactivity Of Blood Group Antibodies. Bibl Haematol. 1964;19:528-31.
5. Cruz-Coke R, Paredes L, Montenegro A, Munita G. [correlation of blood groups with urinary microorganisms. Preliminary communication.] [Article in Spanish] Rev Med Chil. 1964; 92:706-15.
6. Dougherty L. The interactions between blood types and disease. Nurs Forum. 1964;14:46-55.
7. Zuckerman A J, Miller D L, Mcdonald J C. ABO blood groups and staphylococcal infection. Br Med J. 1964; 1 (5375):101.

8. Shedden WI, Potter CW. Comparative susceptibility to adenovirus infection of children of blood groups A and O. *Nature*. 1964; 202:505-6.
9. Ginannicorradini S, Martinelli M, Gabrielli G, Aiuti F. [spontaneous variations of titer of natural anti A and anti B isoagglutinins in patients affected by various infectious diseases.] *G Mal Infett Parassit*. 1965;17:75-6.
10. Vosti KL, Monto AS, Rantz LA. Host-parasite interaction in patients with infections due to *Escherichia coli*. II. Serologic response of the host. *J Lab Clin Med*. 1965; 66(4):613-26.
11. Fagerhol MK, Harboe A, Hartmann O. Lack of ABO isoagglutinin response to influenza A2 infection. *Bibl Haematol*. 1965; 23:526-8.
12. Vogel F. Blood groups and natural selection. *Bibl Haematol*. 1965; 23:268-79.
13. Schofield CB. ABO and rhesus blood group distribution among patients attending venereal diseases clinics. *J Med Genet*. 1966; 3 (2):101-3.
14. Salazar Mallén M, Escobar Gutiérrez A, Calderón Manes S. [Relationship between blood group antigens (ABO system) and infection by *Onchocerca volvulus*] [Article in Spanish] *Rev Invest Salud Publica*. 1966; 26 (1):27-30.

15. Chakravartti MR. A statistical appraisal on the relationship between non-ABO blood group systems and diseases. *Humangenetik*. 1967; 5 (1):1-27.
16. Athreya BH, Coriell LL. Relation of blood groups to infection. I. A survey and review of data suggesting possible relationship between malaria and blood groups. *Am J Epidemiol*. 1967;86 (2):292-304.
17. Bonvini E, Cresseri A, Morganti G, Rosaschino F. [On the relationship between blood groups of the ABO system and rheumatic disease. Modifications of the susceptibility to experimental infection with beta-hemolytic streptococcus of group A in the mouse through pretreatment with human red blood cells of the different blood groups] [Article in Italian] *Riv Emoter Immunoematol*. 1967; 14(3):69-79.
18. Tyrrell DA, Sparrow P, Beare AS. Relation between blood groups and resistance to infection with influenza and some picornaviruses. *Nature*. 1968; 220 (5169): 819-20.
19. Moody MP, Young VM, Faber JE. Relationship of blood group antigens of the Enterobacteriaceae to infections in humans. *Antimicrob Agents Chemother* (Bethesda). 1969; 9:424-31.
20. Lewkonja RM, Finn R. ABO blood group distribution in serum hepatitis. *Br Med J*. 1969; 3 (5665): 268-9.

21. Marcus DM. The ABO and Lewis blood-group system. Immunochemistry, genetics and relation to human disease. *N Engl J Med.* 1969; 280 (18):994-1006.
22. Diena BB. Blood group A and typhoid infection. *Br Med J.* 1969; 2 (5655):515.
23. Paciorkiewicz M. [Blood groups and certain infectious diseases in children] [Article in Polish] *Pediatr Pol.* 1970; 45 (8): 943-50.
24. Vogel F. Controversy in human genetics. ABO blood groups and disease. *Am J Hum Genet.* 1970; 22 (4): 464-75.
25. Drach GW. Antigens common to human and bacterial cells: tolerance or resistance to urinary and surgical infections. *Surg Forum.* 1971; 22:67-8.
26. Paciorkiewicz M. [The ABO system and Rh factors and some infectious diseases in adults] [Article in Polish] *Przegl Epidemiol.* 1971; 25 (1):73-9.
27. Evans AS, Niederman JC, Sawyer RN. Prospective studies of a group of Yale University freshmen. II. Occurrence of acute respiratory infections and rubella. *J Infect Dis.* 1971; 123 (3):271-8.
28. Drach GW, Reed WP, Williams RC Jr. Antigens common to human and bacterial cells: urinary tract pathogens. *J Lab Clin Med.* 1971; 78 (5):725-35.



29. Frolov VK, Sokhin AA, Sotnik AIa, Morozova LI. [Influenza A2 (Hong Kong) and ABO and Rh system blood groups] [Article in Russian] *Vopr Virusol.* 1972; 17 (6):701-3.
30. Evans AS, Shepard DA, Richards VA. ABO blood groups and viral diseases. *Yale J Biol Med.* 1972; 45(2):81-92.
31. Sokhin AA, Sotnik IuP, Denisov KA, Sotnik AIa, Svechkin VN. [Effect of ABO and Rh blood group factors on the frequency, nature of the course and outcome of certain infectious diseases][Article in Russian] *Vrach Delo.* 1973; 12:127-30.
32. Drach GW. Antigens common to human and bacterial cells: increased risk of wound infection in group AB persons. *Surg Forum.* 1973; 24:35-7.
33. Ross CA, Wallace J. Letter: Blood-groups and susceptibility to infection with respiratory agents. *Lancet.* 1974; 1 (7852):314.
34. [No authors listed] Acute and chronic biological false positive reactors to serological tests for syphilis. ABO blood groups and other investigations. *Br J Vener Dis.* 1974; 50 (6): 428-34.
35. Frolov VK, Sokhin AA, Sotnik AY, Frolov AK, Lebedinsky AP, Potapova NA, Lapina LM. Polymorphism of human blood groups and incidence of influenza A/Hong Kong (H3N2). *Acta Virol.* 1975; 19 (5): 406-12.

36. Shekatkar AB, Chaphekar PM. Changes in isoagglutinin titres following non-specific immunological stimuli. *J Postgrad Med.* 1975; 21(1):30-5.
37. Sokhin AA. [Systematization of factors conditioning the relation between susceptibility to infectious diseases and the antigenic polymorphism of human blood groups][Article in Russian] *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1975; (4):23-8.
38. Wolfish NM, Wassef N, Gonzalez H, Acharya C. Immunologic parameters of children with urinary tract infection: effects of trimethoprim-sulfamethoxazole. *Can Med Assoc J.* 1975; 112(13 Spec No):76-9.
39. Watkin IJ, Tills D, Heath RB. Studies of the genetic susceptibility of individuals to infection with influenza viruses. *Humangenetik.* 1975; 30(1):75-9.
40. Foster MT Jr, Labrum AH. Relation of infection with *Neisseria gonorrhoeae* to ABO blood groups. *J Infect Dis.* 1976; 133 (3): 329-30.
41. Waller M. Antirat erythrocyte agglutinins. *Transplantation.* 1976; 21 (3):255-9.
42. Günther M, Klinger G, Möller U. [Problem of the relationship between pyelonephritis in pregnancy and ABO blood-group system] [Article in German] *Zentralbl Gynakol.* 1976; 98 (12): 751-2.

43. Nevskii MV, Lerenman MIa, Iusupov Klu, Aminzada ZM, Vedenskaia VA. [Blood groups of the ABO system of chronic carriers of typhoid bacteria and typhoid patients in Uzbekistan] [Article in Russian] *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1976; (8):66-9.
44. Tandon OP. Leucocyte phagocytic response in relation to abo blood groups. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1977; 21 (3):191-4.
45. Naeye RL. The sudden infant death syndrome: a review of recent advances. *Arch Pathol Lab Med.* 1977; 101 (4):165-7.
46. Mackenzie JS, Wetherall JD, Fimmel PJ, Hawkins BR, Dawkins RL. Host factors and susceptibility to influenza A infection: the effect of ABO blood groups and HL-A antigens. *Dev Biol Stand.* 1977; 39:355-62.
47. Miler JJ, Novotny P, Walker PD, Harris JR, MacLennan IP. Neisseria gonorrhoeae and ABO isohemagglutinins. *Infect Immun.* 1977; 15(3):713-9.
48. Matthews TG, O'Herlihy C. Significance of raised immunoglobulin M levels in cord blood of small-for-gestational-age infants. *Arch Dis Child.* 1978; 53(11):895-8.
49. Mackenzie JS, Fimmel PJ. The effect of ABO blood groups on the incidence of epidemic influenza and on the response to live attenuated and detergent split influenza virus vaccines. *J Hyg (Lond).* 1978; 80(1):21-30.

50. Trangle KL, Goluska MJ, O'Leary MJ, Douglas SD. Distribution of blood groups and secretor status in schistosomiasis. *Parasite Immunol.* 1979; 1(2):133-40.
51. Deresinski SC, Pappagianis D, Stevens DA. Association of ABO blood group and outcome of coccidioidal infection. *Sabouraudia.* 1979; 17(3):261-4.
52. Shapkin VI. [Phenotypic polymorphism of the blood by the ABO system in the clinical picture of meningococcal infection in children] [Article in Russian] *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1979; 10:116-7.
53. Young E, Roth FJ. Immunological cross-reactivity between a glycoprotein isolated from *Trichophyton mentagrophytes* and human isoantigen A. *J Invest Dermatol.* 1979; 72(1):46-51.
54. Boyer KM, Sumaya CV, Cherry JD, Spencer MJ, Mickey MR, Terasaki PI. Histocompatibility antigens and humoral immunity to Epstein-Barr virus. *Tissue Antigens.* 1980; 15(2):105-11.
55. Jokipii L, Jokipii AM. Is predisposition to giardiasis associated with the ABO groups? *Am J Trop Med Hyg.* 1980; 29(1):5-7.
56. Motavkina NS, Prokhorenko GG, Eliseeva LG. "[Immunoglobulins in urethral discharge in acute gonorrhoeal urethritis in men of different blood groups and age] [Article in Russian] *Vestn Dermatol Venerol.* 1980; 1:12-5.

57. Kaslick RS, West TL, Chasens AI. Association between ABO blood groups, HL-A antigens and periodontal diseases in young adults: a follow-up study. *J Periodontol.* 1980; 51(6):339-42.
58. Pasnick M, Mead PB, Philip AG. Selective maternal culturing to identify group B streptococcal infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 138(5):480-4.
59. Roberts-Thomson IC, Mitchell GF, Anders RF, Tait BD, Kerlin P, Kerr-Grant A, Cavanagh P. Genetic studies in human and murine giardiasis. *Gut.* 1980; 21(5):397-401.
60. Jörgensen G. [Human genetics and infectious diseases (author's transl)] [Article in German] *MMW Munch Med Wochenschr.* 1981; 123(39):1447-52.
61. Karpova LS, Popova TL, Oleinikova EV, Popova RP, Karpukhin GI. [Significance of persons with different blood groups in the influenza type A epidemic process] [Article in Russian] *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 1981; 81(2):18-21.
62. Karpova LS, Popova TL, Oleinikova EV, Popova RP, Karpukhin GI. [Significance of persons with different blood groups in the influenza type A epidemic process] [Article in Russian] *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1982; 11:86-91.

63. Kinane DF, Blackwell CC, Brettle RP, Weir DM, Winstanley FP, Elton RA. ABO blood group, secretor state, and susceptibility to recurrent urinary tract infection in women. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; 285(6334):7-9.
64. Kassim OO, Ejezie GC. ABO blood groups in malaria and schistosomiasis haematobium. *Acta Trop*. 1982; 39 (2):179-84.
65. Regan JA. Epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy. *Isr J Med Sci*. 1983; 19 (10): 906-9.
66. Kinane DF, Blackwell CC, Winstanley FP, Weir DM. Blood group, secretor status, and susceptibility to infection by *Neisseria gonorrhoeae*. *Br J Vener Dis*. 1983; 59(1):44-6.
67. Artemov VG, Zamotin BA, Kondrakhina OK. [Hereditary blood factors and infectious diseases in children in the 1st 7 years of life] [Article in Russian] *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 1983; 4:89-92.
68. Johnson AP, Osborn MF, Hanna NF, Dawson SG, McManus TJ, Taylor-Robinson D. A study of the relationship between ABO blood groups, secretor status and infection with *Neisseria gonorrhoeae*. *J Infect*. 1983; 6(2):171-4.
69. Blackwell CC, Kowolik M, Winstanley FP, Kinane DF, Weir DM, Law JA, Ho Wang Chok YL. ABO blood group and susceptibility to gonococcal infection. I. Factors affecting phagocytosis of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Lab Immunol*. 1983; 10(4):173-8.

70. Kinane DF, Blackwell CC, Weir DM, Winstanley FP, Elton RA. ABO blood groups and susceptibility to gonococcal infection. III. Role of isohemagglutinins in increased association of *Neisseria gonorrhoeae* to monocytes from blood group B individuals. *J Clin Lab Immunol.* 1983; 12(2):83-6.
71. Winstanley FP, Blackwell CC, Weir DM, Kinane DF. Blood groups and susceptibility to gonococcal infection. II. The relationship of lipopolysaccharide type to gonococcal sensitivity to the bactericidal activity of normal human serum. *J Clin Lab Immunol.* 1983; 11(1):27-32.
72. Mulholland SG, Mooreville M, Parsons CL. Urinary tract infections and P blood group antigens. *Urology.* 1984; 24(3):232-5.
73. Gamborg Nielsen P. Immunological aspects of dermatophyte infections in hereditary palmo-plantar keratoderma. *Acta Derm Venereol.* 1984; 64(4):296-301.
74. Blackwell CC, Andrew S, May SJ, Weir DM, MacCallum C, Brettle RP. ABO blood group and susceptibility to urinary tract infection: no evidence for involvement of isohaemagglutinins. *J Clin Lab Immunol.* 1984; 15(4):191-4.
75. Glass RI, Holmgren J, Haley CE, Khan MR, Svennerholm AM, Stoll BJ, Belayet Hossain KM, Black RE, Yunus M, Barua D. Predisposition for cholera of individuals with O blood group. Possible evolutionary significance. *Am J Epidemiol.* 1985; 121(6):791-6.

76. Eid AM. Acute haematogenous osteomyelitis and ABO blood groups and secretor status. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1985; 104(2):106-8.
77. Winstanley FP, Blackwell CC, Weir DM. Factors influencing host susceptibility to meningococcal disease. *Biomed Pharmacother.* 1985; 39(4):167-70.
78. Deviatkina NP, Demina AA. [Antigenic affinity of meningococci and human A- and B-group erythrocytes] [Article in Russian] *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1985; (12):3-5.
79. Blackwell CC, Jónsdóttir K, Hanson M, Todd WT, Chaudhuri AK, Mathew B, Brettle RP, Weir DM. Non-secretion of ABO antigens predisposing to infection by *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*. *Lancet.* 1986; 2(8501):284-5.
80. Blackwell CC, Jonsdottir K, Hanson MF, Weir DM. Non-secretion of ABO blood group antigens predisposing to infection by *Haemophilus influenzae*. *Lancet.* 1986; 2(8508):687.
81. Ratner JJ, Thomas VL, Forland M. Relationships between human blood groups, bacterial pathogens, and urinary tract infections. *Am J Med Sci.* 1986; 292(2):87-91.
82. Wittels EG, Lichtman HC. Blood group incidence and *Escherichia coli* bacterial sepsis. *Transfusion.* 1986; 26(6):533-5.



83. Blackwell CC, May SJ, Brettle RP, MacCallum CJ, Weir DM. Secretor state and immunoglobulin levels among women with recurrent urinary tract infections. *J Clin Lab Immunol.* 1987; 22(3):133-7.
84. Matzkin H. Epidemiology of gonorrhoea among men in the Israel Defense Forces. *Isr J Med Sci.* 1987; 23(4):249-51.
85. Lamey PJ, Darwaza A, Fisher BM, Samaranayake LP, Macfarlane TW, Frier BM. Secretor status, candidal carriage and candidal infection in patients with diabetes mellitus. *J Oral Pathol.* 1988; 17(7):354-7.
86. May SJ, Blackwell CC, Brettle RP, MacCallum CJ, Weir DM. Non-secretion of ABO blood group antigens: a host factor predisposing to recurrent urinary tract infections and renal scarring. *FEMS Microbiol Immunol.* 1989; 1(6-7):383-7.
87. Lomberg H, Hellström M, Jodal U, Svanborg Eden C. Secretor state and renal scarring in girls with recurrent pyelonephritis. *FEMS Microbiol Immunol.* 1989; 1(6-7):371-5.
88. May SJ, Rahat A, Blackwell CC, MacCallum CJ, Brettle RP, Weir DM. Characterization of *Escherichia coli* strains isolated from urine of secretors and non-secretors. *FEMS Microbiol Immunol.* 1989; 1(6-7):377-81.

89. Thom SM, Blackwell CC, MacCallum CJ, Weir DM, Brettle RP, Kinane DF, Wray D. Non-secretion of blood group antigens and susceptibility to infection by *Candida* species. *FEMS Microbiol Immunol.* 1989; 1(6-7):401-5.
90. Sheinfeld J, Schaeffer AJ, Cordon-Cardo C, Rogatko A, Fair WR. Association of the Lewis blood-group phenotype with recurrent urinary tract infections in women. *N Engl J Med.* 1989; 320(12):773-7.
91. Emeribe AO, Ejezie GC. Haemoparasites of blood donors in Calabar. *Trop Geogr Med.* 1989; 41(1):61-5.
92. Banfi E, Castagnari L, Cinco M. Serosurvey of *Leptospira* agglutinins among railway employees in the National Railway Compartments of Bologna and Venice. *Eur J Epidemiol.* 1989; 5(4):468-73.
93. Kumar H, Santhanam S. Blood groups and filariasis. *Folia Parasitol (Praha).* 1989; 36(2):163-7.
94. Carme B, Mamboueni JP, Copin N, Noireau F. Clinical and biological study of *Loa loa* filariasis in Congolese. *Am J Trop Med Hyg.* 1989; 41(3):331-7.
95. Abel L, Demenais F, Baule MS, Blanc M, Muller A, Raffoux C, Millan J, Bois E, Babron MC, Feingold N. Genetic susceptibility to leprosy on a Caribbean Island: linkage analysis with five markers. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1989; 57(2):465-71.

96. Sheinfeld J, Cordon-Cardo C, Fair WR, Wartinger DD, Rabinowitz R. Association of type 1 blood group antigens with urinary tract infections in children with genitourinary structural abnormalities. *J Urol*. 1990; 144(2 Pt 2):469-73; discussion 474.
97. Jacobson SH, Lomberg H. Overrepresentation of blood group non-secretors in adults with renal scarring. *Scand J Urol Nephrol*. 1990; 24(2):145-50.
98. Höök-Nikanne J, Sistonen P, Kosunen TU. Effect of ABO blood group and secretor status on the frequency of *Helicobacter pylori* antibodies. *Scand J Gastroenterol*. 1990; 25(8):815-8.
99. Mulherin D, Coffey MJ, Keogan MJ, O'Brien P, FitzGerald MX. *Pseudomonas* colonization in cystic fibrosis: lack of correlation with secretion of ABO blood group antigens. *Ir J Med Sci*. 1990; 159(7):217-8.
100. Blackwell CC, James VS, Davidson S, Wyld R, Brettle RP, Robertson RJ, Weir DM. Secretor status and heterosexual transmission of HIV. *BMJ* 1991; 303:825-826.
101. Gabr NS, Mandour AM. Relation of parasitic infection to blood group in El Minia Governorate, Egypt. *J Egypt Soc Parasitol*. 1991; 21(3):679-83.

102. Lindstedt R, Larson G, Falk P, Jodal U, Leffler H, Svanborg C. The receptor repertoire defines the host range for attaching *Escherichia coli* strains that recognize globo-A. *Infect Immun.* 1991; 59(3):1086-92.
103. Loffeld RJ, Stobberingh E. *Helicobacter pylori* and ABO blood groups. *J Clin Pathol.* 1991; 44(6):516-7.
104. Lurie S, Sigler E, Fenakel K. The ABO, Lewis or P blood group phenotypes are not associated with recurrent pelvic inflammatory disease. *Gynecol Obstet Invest.* 1991; 31(3):158-60.
105. Lomberg H, Jodal U, Leffler H, De Man P, Svanborg C. Blood group non-secretors have an increased inflammatory response to urinary tract infection. *Scand J Infect Dis.* 1992; 24(1):77-83.
106. Blackwell CC, Saadi AT, Raza MW, Stewart J, Weir DM. Susceptibility to infection in relation to SIDS. *J Clin Pathol.* 1992; 45(11 Suppl):20-4.
107. Beuth J, Ko HL, Tunggal L, Pulverer G. [Urinary tract infections caused by *Staphylococcus saprophyticus*. Increased incidence depending on the blood group][Article in German] *Dtsch Med Wochenschr.* 1992; 117(18):687-91.
108. Emeribe AO, Ejezie GC. ABO blood groups distribution in relation to hepatitis B surface antigen and the presence of lipoidophil antibodies. *East Afr Med J.* 1992; 69(3):146-8.

109. Henriksson K, Uribe A, Sandstedt B, Nord CE. Helicobacter pylori infection, ABO blood group, and effect of misoprostol on gastroduodenal mucosa in NSAID-treated patients with rheumatoid arthritis. *Dig Dis Sci*. 1993; 38(9):1688-96.
110. Girón JA, Ho AS, Schoolnik GK. Characterization of fimbriae produced by enteropathogenic Escherichia coli. *J Bacteriol*. 1993; 175(22):7391-403.
111. Dickey W, Collins JS, Watson RG, Sloan JM, Porter KG. Secretor status and Helicobacter pylori infection are independent risk factors for gastroduodenal disease. *Gut*. 1993; 34(3):351-3.
112. Cooper PJ, Guevara A, Guderian RH. Intestinal helminthiases in Ecuador: the relationship between prevalence, genetic, and socioeconomic factors. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1993; 26(3):175-80.
113. Navas EL, Venegas MF, Duncan JL, Anderson BE, Chmiel JS, Schaeffer AJ. Blood group antigen expression on vaginal and buccal epithelial cells and mucus in secretor and nonsecretor women. *J Urol*. 1993; 149(6):1492-8.
114. Sanchez JL, Vasquez B, Begue RE, Meza R, Castellares G, Cabezas C, Watts DM, Svennerholm AM, Sadoff JC, Taylor DN. Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. *Lancet*. 1994; 344(8932):1273-6.

115. Jantusch BA, Criss VR, O'Donnell R, Wiedermann BL, Majd M, Rushton HG, Shirey RS, Luban NL. Association of Lewis blood group phenotypes with urinary tract infection in children. *J Pediatr.* 1994; 124(6):863-8.
116. Schaeffer AJ, Navas EL, Venegas MF, Anderson BE, Kanerva C, Chmiel JS, Duncan JL. Variation of blood group antigen expression on vaginal cells and mucus in secretor and nonsecretor women. *J Urol.* 1994; 152(3):859-64.
117. Nielsen PG. Hereditary palmoplantar keratoderma and dermatophytosis in the northernmost county of Sweden (Norrbotten). *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1994;188:1-60.
118. Navas EL, Venegas MF, Duncan JL, Anderson BE, Kanerva C, Chmiel JS, Schaeffer AJ. Blood group antigen expression on vaginal cells and mucus in women with and without a history of urinary tract infections. *J Urol.* 1994; 152(2 Pt 1):345-9.
119. Montoya F, Restrepo M, Montoya AE, Rojas W. Blood groups and malaria. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1994; 36(1):33-8.
120. Lichodziejewska-Niemierko M, Topley N, Smith C, Verrier-Jones K, Williams JD. P1 blood group phenotype, secretor status in patients with urinary tract infections. *Clin Nephrol.* 1995; 44(6):376-9.

121. Singh N, Shukla MM, Uniyal VP, Sharma VP. ABO blood groups among malaria cases from district Mandla, Madhya Pradesh. *Indian J Malariol.* 1995; 32(2):59-63.
122. Li DG, Gao XH, Guan HW. [Relationship between *Helicobacter pylori* infection other factors and diffuse-and intestinal type stomach carcinomas] [Article in Chinese] *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 1995; 16(5):299-302.
123. Albert MJ. Epidemiology & molecular biology of *Vibrio cholerae* O139 Bengal. *Indian J Med Res.* 1996; 104:14-27.
124. Skripal' IG. ABO system of blood groups in people and their resistance to certain infectious diseases (prognosis). *Mikrobiol Z.* 1996; 58(2):102-8.
125. Cameron BJ, Douglas LJ. Blood group glycolipids as epithelial cell receptors for *Candida albicans*. *Infect Immun.* 1996; 64(3):891-6.
126. Balajee SA, Menon T, Ranganathan S. ABO blood groups in relation to the infection rate of dermatophytosis. *Mycoses.* 1996; 39(11-12):475-8.
127. Kopański Z, Golec E, Witkowska B, Slowakiewicz E, Migas-Nirska A, Cienciala A. The relationship between the frequency of the appearance of IgG against *Helicobacter pylori* and the main blood groups among patients with ulcer sickness and stomach cancer. *Eur J Med Res.* 1996; 1(6):280-2.

128. Umlauft F, Keefe EB, Offner F, Weiss G, Feichtinger H, Lehmann E, Kilga-Nogler S, Schwab G, Propst A, Grussnewald K, Judmaier G. Helicobacter pylori infection and blood group antigens: lack of clinical association. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91(10):2135-8.

129. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, Stergachis A, Stamm WE. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med.* 1996; 335(7):468-74.

130. Fahal AH, Sadig ME, Suliman SH, el Razig SA. Lack of association between ABO blood groups and Rh factor and the tendency to develop mycetoma. *East Afr Med J.* 1996; 73(11):771.

131. Lin CW, Chang YS, Lai PY, Cheng KS. Prevalence and heterogeneity of Helicobacter pylori in gastric biopsies of patients with gastroduodenal diseases. *Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi.* 1997; 30(2):61-71.

132. Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Genetic markers for peptic ulcer. A study of 3387 men aged 54 to 74 years: the Copenhagen Male Study. *Scand J Gastroenterol.* 1997; 32(1):16-21.

133. Klaamas K, Kurtenkov O, Ellamaa M, Wadström T. The Helicobacter pylori seroprevalence in blood donors related to Lewis (a,b) histo-blood group phenotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997; 9(4):367-70.



134. Torrado J, Ruiz B, Garay J, Asenjo JL, Tovar JA, Cosme A, Correa P. Blood-group phenotypes, sulfomucins, and *Helicobacter pylori* in Barrett's esophagus. *Am J Surg Pathol*. 1997; 21(9):1023-9.
135. Ndamba J, Gomo E, Nyazema N, Makaza N, Kaondera KC. Schistosomiasis infection in relation to the ABO blood groups among school children in Zimbabwe. *Acta Trop*. 1997; 65(3):181-90.
136. Oberhuber G, Kranz A, Dejaco C, Dragosics B, Mosberger I, Mayr W, Radaszkiewicz T. Blood groups Lewis(b) and ABH expression in gastric mucosa: lack of inter-relation with *Helicobacter pylori* colonisation and occurrence of gastric MALT lymphoma. *Gut*. 1997; 41(1):37-42.
137. Leivonen MK, Haglund CH, Nordling SF. *Helicobacter pylori* infection after partial gastrectomy for peptic ulcer and its role in relapsing disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997; 9(4):371-4.
138. Romshoo GJ, Bhat MY, Malik GM, Rather AR, Naikoo BA, Basu JA, Hussain T, Rashid S. *Helicobacter pylori* Infection in Various ABO Blood Groups of Kashmiri Population. *Diagn Ther Endosc*. 1997; 4(2):65-7.
139. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelstein H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 1997; 40(3):297-301.

140. Albarus MH, Salzano FM, Goldraich NP. Genetic markers and acute febrile urinary tract infection in the 1st year of life. *Pediatr Nephrol.* 1997; 11(6):691-4.
141. Lin CW, Chang YS, Wu SC, Cheng KS. *Helicobacter pylori* in gastric biopsies of Taiwanese patients with gastroduodenal diseases. *Jpn J Med Sci Biol.* 1998; 51(1):13-23.
142. Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. [Genetic markers for stomach ulcer. A study of 3,387 men aged 54-74 years from The Copenhagen Male Study] [Article in Danish] *Ugeskr Laeger.* 1998; 160(35):5045-9.
143. Heneghan MA, Moran AP, Feeley KM, Egan EL, Goulding J, Connolly CE, McCarthy CF. Effect of host Lewis and ABO blood group antigen expression on *Helicobacter pylori* colonisation density and the consequent inflammatory response. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1998; 20(4):257-66.
144. Fischer C, Jock B, Vogel Interplay between humans and infective agents: a population genetic study. *Hum Genet.* 1998; 102(4):415-22.
145. Fischer PR, Boone P. Short report: severe malaria associated with blood group. *Am J Trop Med Hyg.* 1998; 58(1):122-3.

146. Martín de Argila C, Boixeda D, Valdezate S, Mir N, Bárcena R, Gisbert JP, García Plaza A, Cantón R. ABO blood groups, rhesus factor and *Helicobacter pylori*. [Article in English, Spanish] *Rev Esp Enferm Dig.* 1998; 90(4):263-8.

147. Hopkins WJ, Heisey DM, Lorentzen DF, Uehling DT. A comparative study of major histocompatibility complex and red blood cell antigen phenotypes as risk factors for recurrent urinary tract infections in women. *J Infect Dis.* 1998; 177(5):1296-301.

148. Kuyvenhoven JP, Veenendaal RA, Vandenbroucke JP. Peptic ulcer bleeding: interaction between non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori* infection, and the ABO blood group system. *Scand J Gastroenterol.* 1999; 34 (11):1082-6.

149. Sybirna RI, Platonova IL, Sakhelashvili MI. [The immunological changes caused by *Mycobacterium tuberculosis* in patients with different blood groups] [Article in Ukrainian] *Mikrobiol Z.* 1999; 61(4):54-8.

150. Klaamas K, Kurtenkov O, Covacci A, Lipping A, Wadström T. Immune response to a recombinant fragment of the CagA protein of *Helicobacter pylori* in blood donors and patients with gastric cancer: relation to ABO(H) blood group phenotype, stage of the disease and tumor morphology. *Med Microbiol Immunol.* 1999; 187(4):227-32.

151. McKeown I, Orr P, Macdonald S, Kabani A, Brown R, Coghlan G, Dawood M, Embil J, Sargent M, Smart G, Bernstein CN. *Helicobacter pylori* in the Canadian arctic:

seroprevalence and detection in community water samples. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(7):1823-9.

152. Vilani-Moreno FR, Arruda MS, Claro SG, Marcos EV, Ura S. Dermatophytosis: association between ABO blood groups and reactivity to the trichophytin. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1999; 41(5):285-9.

153. Migot-Nabias F, Mombo LE, Luty AJ, Dubois B, Nabias R, Bisseye C, Millet P, Lu CY, Deloron P. Human genetic factors related to susceptibility to mild malaria in Gabon. *Genes Immun.* 2000; 1(7):435-41.

154. Gonzáles Flores PA, Díaz Ferrer JO, Monge Salgado E, Watanabe Varas T LIC. [ABO blood groups as risk factor in *Helicobacter pylori* infection][Article in Spanish] *Rev Gastroenterol Peru.* 2000; 20(4):370-375.

155. Ali S, Niang MAF, N'doye I, Critchlow CW, Hawes SE, Hill AVS, Kiviat NB. Secretor Polymorphism and Human Immunodeficiency Virus Infection in Senegalese Women. *The Journal of Infectious Diseases* 2000; 181:737–739.

156. Shimazu T, Shimaoka M, Sugimoto H, Taenaka N, Hasegawa T. Does blood type B protect against haemolytic uraemic syndrome? An analysis of the 1996 Sakai outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 (VTEC O157) infection. The Osaka HUS Critical Care Study Group. *J Infect.* 2000; 41(1):45-9.

157. Ishitoya S, Yamamoto S, Mitsumori K, Ogawa O, Terai A. Non-secretor status is associated with female acute uncomplicated pyelonephritis. *BJU Int.* 2002; 89(9):851-4.
158. Hutson AM, Atmar RL, Graham DY, Estes MK. Norwalk virus infection and disease is associated with ABO histo-blood group type. *J Infect Dis.* 2001; 185(9):1335-7.
159. de Mattos LC, Rodrigues Cintra J, Sanches FE, Alves da Silva Rde C, Ruiz MA, Moreira HW. ABO, Lewis, secretor and non-secretor phenotypes in patients infected or uninfected by the *Helicobacter pylori* bacillus. *Sao Paulo Med J.* 2002; 120(2):55-8.
160. Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, Ruvoen N, Jiang X, Lindblad L, Stewart P, LePendu J, Baric R. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat Med.* 2003; 9(5):548-53.
161. Brigić E, Terzić S, Iljazović E, Cickusić E. [Association between chronic gastritis in childhood, *Helicobacter pylori* and ABO blood groups] [Article in Croatian] *Med Arh.* 2002; 56(3 Suppl 1):57-8.
162. Keller R, Dinkel KC, Christl SU, Fischbach W. Interrelation between ABH blood group O, Lewis(B) blood group antigen, *Helicobacter pylori* infection, and occurrence of peptic ulcer. *Z Gastroenterol.* 2002; 40(5):273-6.
163. Ławniczak M, Starzyńska T. [*Helicobacter pylori* CagA(+) infection in gastric cancer patients][Article in Polish] *Pol Merkur Lekarski.* 2002; 13(75):216-20.

164. Aguiar DC, Corvelo TC, Araújo M, Cruz EM, Daibes S, Assumpção MB. [Expression of ABH and Lewis antigens in chronic gastritis and pre-neoplastic alterations in gastric mucosa][Article in Portuguese] *Arq Gastroenterol.* 2002; 39(4):222-32.
165. Kyriakides T, Eleftheriou A, Michaelides N, Papantoniou L. Surveillance of HIV in the army of the Republic of Cyprus (SHARC); rationale, design, and implementation of an inexpensive system. *Sex Transm Infect.* 2002; 78(1):50-2.
166. Yuan ZK, Zhou XJ, Zheng HL, Liu HQ, Yan T, Chen NG, Gu XN, Wang WZ, Li GH.[A case-control study on risk factors for advanced schistosomiasis japonica][Article in Chinese] *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi.* 2002; 20(1):21-4.
167. Chen MH, Wu MS, Lee WC, Wang HP, Lin JT. A multiple logistic regression analysis of risk factors in different subtypes of gastric ulcer. *Hepatogastroenterology.* 2002; 49(44):589-92.
168. Ruiz-Palacios GM, Cervantes LE, Ramos P, Chavez-Munguia B, Newburg DS. *Campylobacter jejuni* binds intestinal H(O) antigen (Fuc alpha 1, 2Gal beta 1, 4GlcNAc), and fucosyloligosaccharides of human milk inhibit its binding and infection. *J Biol Chem.* 2003; 278(16):14112-20.

169. Huang P, Farkas T, Marionneau S, Zhong W, Ruvoën-Clouet N, Morrow AL, Altaye M, Pickering LK, Newburg DS, LePendou J, Jiang X. Noroviruses bind to human ABO, Lewis, and secretor histo-blood group antigens: identification of 4 distinct strain-specific patterns. *J Infect Dis.* 2003; 188(1):19-31.
170. Shibata A, Hamajima N, Ikehara Y, Saito T, Matsuo K, Katsuda N, Tajima K, Tatematsu M, Tominaga S. ABO blood type, Lewis and Secretor genotypes, and chronic atrophic gastritis: a cross-sectional study in Japan. *Gastric Cancer.* 2003; 6(1):8-16.
171. Robertson MS, Cade JF, Savoia HF, Clancy RL. *Helicobacter pylori* infection in the Australian community: current prevalence and lack of association with ABO blood groups. *Intern Med J.* 2003; 33(4):163-7.
172. Wu TC, Chen LK, Hwang SJ. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in school-aged Chinese in Taipei City and relationship between ABO blood groups. *World J Gastroenterol.* 2003; 9(8):1752-5.
173. Kulkarni DG, Venkatesh D. Non-secretor status; a predisposing factor for vaginal candidiasis. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2004; 48(2):225-9.
174. Le Pendou J. Histo-blood group antigen and human milk oligosaccharides: genetic polymorphism and risk of infectious diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2004; 554:135-43.

175. Meyer E, Ebner W, Scholz R, Dettenkofer M, Daschner FD. Nosocomial outbreak of norovirus gastroenteritis and investigation of ABO histo-blood group type in infected staff and patients. *J Hosp Infect.* 2004; 56(1):64-6.

176. Hsu PI, Li CN, Tseng HH, Lai KH, Hsu PN, Lo GH, Lo CC, Yeh JJ, Ger LP, Hsiao M, Yamaoka Y, Hwang IR, Chen A. The interleukin-1 RN polymorphism and *Helicobacter pylori* infection in the development of duodenal ulcer. *Helicobacter.* 2004; 9(6):605-13.

177. Bäckström A, Lundberg C, Kersulyte D, Berg DE, Borén T, Arnqvist A. Metastability of *Helicobacter pylori* bab adhesin genes and dynamics in Lewis b antigen binding. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101(48):16923-8.

178 Doroudchi M, Dehaghani AS, Ghaderi A. Preferential placental transfer of *Helicobacter pylori* specific IgG. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004; 16 (5):297-301.

179. Ziegler T, Jacobsohn N, Fünfstück R. Correlation between blood group phenotype and virulence properties of *Escherichia coli* in patients with chronic urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2004; 24 Suppl 1:S70-5.

180. Lin CW, Chang YS, Lai PY, Cheng KS. Prevalence and heterogeneity of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies of patients with gastroduodenal diseases. *Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi.* 1997; 30(2):61-71.



181. Hutson AM, Airaud F, LePendu J, Estes MK, Atmar RL. Norwalk virus infection associates with secretor status genotyped from sera. *J Med Virol.* 2005; 77(1):116-20.
182. Puissant B, Roubinet F, Dellacasagrande J, Massip P, Abbal M, Pasquier C, Izopet J, Blancher A. Decrease of Lewis frequency in HIV-infected patients: possible competition of fucosylated antigens with HIV for binding to DC-SIGN. *AIDS.* 2005; 19(6):627-30.
183. Neil SJ, McKnight A, Gustafsson K, Weiss RA. HIV-1 incorporates ABO histo-blood group antigens that sensitize virions to complement-mediated inactivation. *Blood.* 2005; 105(12):4693-9.
184. Gustafsson A, Kacs Kovics I, Breimer ME, Hammarström L, Holgersson J. Carbohydrate phenotyping of human and animal milk glycoproteins. *Glycoconj J.* 2005; 22(3):109-18.
185. Rockx BH, Vennema H, Hoebe CJ, Duizer E, Koopmans MP. Association of histo-blood group antigens and susceptibility to norovirus infections. *J Infect Dis.* 2005; 191(5):749-54.
186. Pathirana SL, Alles HK, Bandara S, Phone-Kyaw M, Perera MK, Wickremasinghe AR, Mendis KN, Handunnetti SM. ABO-blood-group types and protection against severe, *Plasmodium falciparum* malaria. *Ann Trop Med Parasitol.* 2005; 99(2):119-24.

187. Miyoshi M, Yoshizumi S, Sato C, Okui T, Ogawa H, Honma H. [Relationship between ABO histo-blood group type and an outbreak of norovirus gastroenteritis among primary and junior high school students: results of questionnaire-based study] [Article in Japanese] *Kansenshogaku Zasshi*. 2005; 79(9):664-71.
188. Kanbay M, Gür G, Arslan H, Yilmaz U, Boyacioglu S. The relationship of ABO blood group, age, gender, smoking, and *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci*. 2005; 50(7):1214-7.
189. Yei CJ, Chang JG, Shih MC, Lin SF, Chang CS, Ko FT, Lin KY, Liu TC. Lewis blood genotypes of peptic ulcer and gastric cancer patients in Taiwan. *World J Gastroenterol*. 2005; 11(31):4891-4.
190. Fretz R, Svoboda P, Schorr D, Tanner M, Baumgartner A. Risk factors for infections with Norovirus gastrointestinal illness in Switzerland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005; 24(4):256-61.
191. Cavasini CE, De Mattos LC, Alves RT, Couto AA, Calvosa VS, Domingos CR, Castilho L, Rossit AR, Machado RL. Frequencies of ABO, MNSs, and Duffy phenotypes among blood donors and malaria patients from four Brazilian Amazon areas. *Hum Biol*. 2006; 78(2):215-9.

192. Loscertales MP, Brabin BJ. ABO phenotypes and malaria related outcomes in mothers and babies in The Gambia: a role for histo-blood groups in placental malaria? *Malar J.* 2006; 5:72.

193. Poujol-Robert A, Boëlle PY, Wendum D, Poupon R, Robert A. Association between ABO blood group and fibrosis severity in chronic hepatitis C infection. *Dig Dis Sci.* 2006; 51(9):1633-6.

194. Lee HS, Choe G, Kim WH, Kim HH, Song J, Park KU. Expression of Lewis antigens and their precursors in gastric mucosa: relationship with *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinogenesis. *J Pathol.* 2006; 209(1):88-94.

195. Sharara AI, Abdul-Baki H, ElHajj I, Kreidieh N, Kfoury Baz EM. Association of gastroduodenal disease phenotype with ABO blood group and *Helicobacter pylori* virulence-specific serotypes. *Dig Liver Dis.* 2006; 38(11):829-33.

196. Martins LC, de Oliveira Corvelo TC, Oti HT, do Socorro Pompeu Loiola R, Aguiar DC, dos Santos Barile KA, do Amaral RK, Barbosa HP, Fecury AA, de Souza JT. ABH and Lewis antigen distributions in blood, saliva and gastric mucosa and *H pylori* infection in gastric ulcer patients. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(7):1120-4.

197. Ukaejiofo EO, Nubila T. Association between ABO, Rhesus blood group systems and haemoglobin genotype among confirmed HIV/AIDS-TB co-infected patients in Enugu Urban, Nigeria. *West Afr J Med.* 2006; 25(1):61-4.

198. Moges F, Kassu A, Mengistu G, Adugna S, Andualem B, Nishikawa T, Ota F. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients and its relationship with HIV infection, ABO blood groups and life style in a university hospital, Northwest Ethiopia. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(12):1957-61.
199. Uneke CJ. *Plasmodium falciparum* malaria and ABO blood group: is there any relationship? *Parasitol Res.* 2007; 100(4):759-65.
200. Rowe JA, Handel IG, Thera MA, Deans AM, Lyke KE, Koné A, Diallo DA, Raza A, Kai O, Marsh K, Plowe CV, Doumbo OK, Moulds JM. Blood group O protects against severe *Plasmodium falciparum* malaria through the mechanism of reduced rosetting. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104(44):17471-6.
201. Adam I, Babiker S, Mohammed AA, Salih MM, Prins MH, Zaki ZM. ABO blood group system and placental malaria in an area of unstable malaria transmission in eastern Sudan. *Malar J.* 2007; 6:110.
202. Senga E, Loscertales MP, Makwakwa KE, Liomba GN, Dzamalala C, Kazembe PN, Brabin BJ. ABO blood group phenotypes influence parity specific immunity to *Plasmodium falciparum* malaria in Malawian women. *Malar J.* 2007; 6:102.
203. Cserti CM, Dzik WH. The ABO blood group system and *Plasmodium falciparum* malaria. *Blood.* 2007; 110(7):2250-8.

204. Tan M, Jiang X. Norovirus-host interaction: implications for disease control and prevention. *Expert Rev Mol Med*. 2007; 9(19):1-22.
205. Kalayanarooj S, Gibbons RV, Vaughn D, Green S, Nisalak A, Jarman RG, Mammen MP Jr, Pong GC. Blood group AB is associated with increased risk for severe dengue disease in secondary infections. *J Infect Dis*. 2007; 195(7):1014-7.
206. Sakallioğlu O, Sakallioğlu AE. The effect of ABO-Rh blood group determinants on urinary tract infections. *Int Urol Nephrol*. 2007; 39(2):577-9.
207. Jafarzadeh A, Ahmedi-Kahanali J, Bahrami M, Taghipour Z. Seroprevalence of anti-*Helicobacter pylori* and anti-CagA antibodies among healthy children according to age, sex, ABO blood groups and Rh status in south-east of Iran. *Turk J Gastroenterol*. 2007; 18(3):165-71.
208. Loscertales MP, Owens S, O'Donnell J, Bunn J, Bosch-Capblanch X, Brabin BJ. ABO blood group phenotypes and *Plasmodium falciparum* malaria: unlocking a pivotal mechanism. *Adv Parasitol*. 2007; 65:1-50.
209. Qadri F, Saha A, Ahmed T, Al Tarique A, Begum YA, Svennerholm AM. Disease burden due to enterotoxigenic *Escherichia coli* in the first 2 years of life in an urban community in Bangladesh. *Infect Immun*. 2007; 75(8):3961-8.

210. Liou JM, Lin JT, Wang HP, Huang SP, Lee YC, Chiu HM, Shun CT, Wu MS. IL-1B-511 C-->T polymorphism is associated with increased host susceptibility to Helicobacter pylori infection in Chinese. *Helicobacter*. 2007; 12(2):142-9.

211. Seyda T, Derya C, Füsün A, Meliha K. The relationship of Helicobacter pylori positivity with age, sex, and ABO/Rhesus blood groups in patients with gastrointestinal complaints in Turkey. *Helicobacter*. 2007; 12(3):244-50.

212. Perry HE, Franklin RA, Bray SJ, Lo MK, Svensson LA, Henry SM. A novel study of association between Neisseria gonorrhoeae and the human carbohydrate blood groups. *Immunohematology*. 2007; 23(3):100-4.

213. Lindén S, Mahdavi J, Semino-Mora C, Olsen C, Carlstedt I, Borén T, Dubois A. Role of ABO secretor status in mucosal innate immunity and H. pylori infection. *PLoS Pathog*. 2008; 4(1):e2.

214. Banik SD, Jana A, Purkait P, Das S. Age-sex variation and association of OAB blood groups with haemoglobin level among the adult Dhimals at Naxalbari in West Bengal, India. *Anthropol Anz*. 2008; 66(4):379-84.

215. Behal R, Jain R, Behal KK, Bhagoliwal A, Aggarwal N, Dhole TN. Seroprevalence and risk factors for hepatitis B virus infection among general population in Northern India. *Arq Gastroenterol*. 2008; 45(2):137-40.

216. Guillon P, Clément M, Sébille V, Rivain JG, Chou CF, Ruvoën-Clouet N, Le Pendu J. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology*. 2008; 18(12):1085-93.
217. Ayatollahi H, Rafatpanah H, Khayyami ME, Sayyadpour D, Ravarian M, Sadeghian MH, Izadi N, Khoob MK. Association between ABO and Rhesus blood group systems among confirmed human T lymphotropic virus type 1-infected patients in Northeast Iran. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008; 24(9):1155-8.
218. Fry AE, Griffiths MJ, Auburn S, Diakite M, Forton JT, Green A, Richardson A, Wilson J, Jallow M, Sisay-Joof F, Pinder M, Peshu N, Williams TN, Marsh K, Molyneux ME, Taylor TE, Rockett KA, Kwiatkowski DP. Common variation in the ABO glycosyltransferase is associated with susceptibility to severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Hum Mol Genet*. 2008; 17(4):567-76.
219. Vafa M, Troye-Blomberg M, Anchang J, Garcia A, Migot-Nabias F. Multiplicity of *Plasmodium falciparum* infection in asymptomatic children in Senegal: relation to transmission, age and erythrocyte variants. *Malar J*. 2008; 7:17.
220. Jeremiah ZA, Koate B, Buseri F, Emelike F. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in apparently healthy Port Harcourt blood donors and association with blood groups and other risk indicators. *Blood Transfus*. 2008; 6(3):150-5.

221. Fowkes FJ, Michon P, Pilling L, Ripley RM, Tavul L, Imrie HJ, Woods CM, Mgone CS, Luty AJ, Day KP. Host erythrocyte polymorphisms and exposure to *Plasmodium falciparum* in Papua New Guinea. *Malar J.* 2008; 7:1.
222. Halperin T, Vennema H, Koopmans M, Kahila Bar-Gal G, Kayouf R, Sela T, Ambar R, Klement E. No association between histo-blood group antigens and susceptibility to clinical infections with genogroup II norovirus. *J Infect Dis.* 2008; 197(1):63-5.
223. Jeremiah ZA, Koate B, Buseri F, Emelike F. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in apparently healthy Port Harcourt blood donors and association with blood groups and other risk indicators. *Blood Transfus.* 2008; 6(3):150-5.
224. Bucardo F, Kindberg E, Paniagua M, Grahn A, Larson G, Vildevall M, Svensson L. Genetic susceptibility to symptomatic norovirus infection in Nicaragua. *J Med Virol.* 2009; 81(4):728-35.
225. Carlsson B, Kindberg E, Buesa J, Rydell GE, Lidón MF, Montava R, Abu Mallouh R, Grahn A, Rodríguez-Díaz J, Bellido J, Arnedo A, Larson G, Svensson L. The G428A nonsense mutation in FUT2 provides strong but not absolute protection against symptomatic GII.4 Norovirus infection. *PLoS One.* 2009; 4(5):e5593.
226. Dixit V, Pati AK, Gupta AK, Bisen PS, Prasad GB. Filarial infection is resisted differentially by subjects having different blood group phenotypes. *J Clin Lab Anal.* 2009; 23(3):186-91.



227. Bhuiyan TR, Qadri F, Saha A, Svennerholm AM. Infection by *Helicobacter pylori* in Bangladeshi children from birth to two years: relation to blood group, nutritional status, and seasonality. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(2):79-85.
228. Sasidharan S, Uyub AM. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among asymptomatic healthy blood donors in Northern Peninsular Malaysia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009; 103(4):395-8.
229. Adam I, Adamt GK, Mohammed AA, Salih MM, Ibrahuim SA, Ryan CA. Placental malaria and lack of prenatal care in an area of unstable malaria transmission in eastern Sudan. *J Parasitol*. 2009; 95(3):751-2.
230. Taylor-Cousar JL, Zariwala MA, Burch LH, Pace RG, Drumm ML, Calloway H, Fan H, Weston BW, Wright FA, Knowles MR; Gene Modifier Study Group. Histo-blood group gene polymorphisms as potential genetic modifiers of infection and cystic fibrosis lung disease severity. *PLoS One*. 2009; 4(1):e4270.
231. Vildevall M, Grahn A, Oliver SL, Bridger JC, Charpilienne A, Poncet D, Larson G, Svensson L. Human antibody responses to bovine (Newbury-2) norovirus (GI.2) and association to histo-blood group antigens. *J Med Virol*. 2010; 82(7):1241-6.

232. Behal R, Jain R, Behal KK, Dhole TN. Variation in the host ABO blood group may be associated with susceptibility to hepatitis C virus infection. *Epidemiol Infect.* 2010; 138(8):1096-9.

233. Jeremiah ZA, Jeremiah TA, Emelike FO. Frequencies of some human genetic markers and their association with *Plasmodium falciparum* malaria in the Niger Delta, Nigeria. *J Vector Borne Dis.* 2010; 47(1):11-6.

234. Olofsson A, Vallström A, Petzold K, Tegtmeyer N, Schleucher J, Carlsson S, Haas, R, Backert S, Wai SN, Gröbner G, Arnqvist A. Biochemical and functional characterization of *Helicobacter pylori* vesicles. *Mol Microbiol.* 2010; 77(6):1539-55.

235. Kumar NC, Nadimpalli M, Vardhan VR, Gopal SD. Association of ABO blood groups with Chikungunya virus. *Virology.* 2010; 7:140.

236. Arendrup M, Hansen JE, Clausen H, Nielsen C, Mathiesen LR, Nielsen JO. Antibody to histo-blood group A antigen neutralizes HIV produced by lymphocytes from blood group A donors but not from blood group B or O donors. *AIDS.* 1991; 5: 441-444.