

El antígeno Diego alcanza los 60 años de edad: su descubrimiento y desarrollo

Drs. Andrés Soyano¹, Aixa Müller de Soyano^{2,3,4}

e-mail: asoyano@gmail.com

*A la memoria de los académicos Miguel Layrisse (1919-2002
y Tulio Arends (1918-1990), y a la del niño Diego (1953-1953).*

RESUMEN

El antígeno Diego fue descubierto en junio de 1953 por el hematólogo estadounidense Philip Levine (1900-1987) en una muestra de sangre enviada desde Venezuela por el pediatra Miguel Raga Mendoza (1917-1986). El propósius, de nombre Diego, había fallecido a los 3 días de edad por causa de una enfermedad hemolítica del recién nacido. Levine bautizó al nuevo antígeno con el nombre de Diego y lo clasificó como un factor privado o familiar de baja prevalencia. En 1955, los hematólogos Miguel Layrisse (1919-2002) y Tulio Arends (1918-1990), y el obstetra Rafael Domínguez Sisco (1908-1980) llegaron a la conclusión de que el antígeno Diego tenía una mayor frecuencia que la reportada por Levine y que por tanto constituía un grupo sanguíneo de alta prevalencia en poblaciones indígenas venezolanas. Estos resultados fueron extendidos a otras poblaciones indígenas de América, demostrándose también su existencia en personas de origen asiático (mongoloides) y su ausencia en las razas caucasoide y negroide. El antígeno Diego se transformó así en el primer marcador mongoloide de gran valor antropológico, genético y clínico. En la década de 1990 se demostró que el antígeno Diego estaba asociado con la proteína eritrocitaria denominada banda 3; esta funciona como un intercambiador de aniones (AE-1) que se expresa también en células del túbulo renal. Actualmente, el grupo sanguíneo Diego está formado por 22 antígenos o alelos.

SUMMARY

On June 1953, the American hematologist Philip Levine (1900-1987) discovered a new erythrocyte antigen in the blood of a sick child collected in Venezuela by the pediatrician Miguel Raga Mendoza (1917-1986). The propositus, named Diego, was affected by a hemolytic disease of the newborn and died 3 days after delivery. Levine named the antigen Diego (Di^o) and classified it as a private or familial factor of low prevalence. In 1955, the hematologists Miguel Layrisse (1919-2002) and Tulio Arends (1918-1990), and the obstetrician Rafael Domínguez Sisco (1908-1980) concluded that the Diego antigen had a greater frequency than that reported by Levine, constituting a blood group of high prevalence in Venezuelan aboriginal populations. Similar results were obtained in other aboriginal populations of the American continent. The Diego antigen was also present in high frequency in people of asiatic origin (mongoloids), and absent in caucasoid and negroid people. Thus, the Diego antigen became the first mongoloid marker of great anthropological, genetic and clinical importance. In 1992, the Diego antigen was found associated with the erythrocyte protein named band 3, later known to function as an anion exchanger (AE-1). Band 3 is also expressed on cells of the renal tubules. Presently, the Diego blood group is formed by 22 antigens or alleles.

El antígeno o factor Diego ocupa el décimo lugar entre los grupos sanguíneos humanos, ordenados de acuerdo con la fecha de su descubrimiento (1). Los nombres de Miguel Layrisse (1919-2002) y de Tulio Arends (1918-1990) están indisolublemente asociados con las investigaciones iniciales sobre

¹ Centro de Medicina Experimental (Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas), ²Instituto de Hematología y Oncología (UCV, MPPS), ³Cátedra de Obstetricia (Facultad de Medicina, UCV) y ⁴Clínica El Ávila, Caracas.

este antígeno, lo que podría explicar la extendida noción de que el mencionado factor fue descubierto por ellos, con frecuencia citado de esa manera en la literatura respectiva (1-8). Sin embargo, tal noción no es totalmente correcta, sin menoscabo del importante y fundamental papel que jugaron estos investigadores en el desarrollo y consolidación de los conocimientos sobre este grupo sanguíneo. La verdadera historia tuvo otros protagonistas y se desarrolló de manera diferente a como usualmente se suele describir.

Como punto de partida de esta historia podemos utilizar el cuarto embarazo de una dama de Caracas que se inició en 1952; por esa razón la señora Ca acudió a la consulta del obstetra Rafael Domínguez Sisco (1908-1980). Su historia obstétrica indicaba que el primer embarazo se había desarrollado normalmente, el segundo había terminado en un aborto a los 3 meses, y el tercero tuvo como resultado un bebé que desarrolló, durante el primer mes de vida, una anemia que se recuperó espontáneamente (9). Este cuarto embarazo evolucionó en condiciones relativamente normales, pero el recién nacido rápidamente desarrolló un síndrome de anemia hemolítica; para atenderlo se solicitó el concurso del pediatra Miguel Raga Mendoza (1917-1986). Con gran experticia y tino, Raga descartó la existencia de una incompatibilidad de tipo Rh o ABO como causa de la anemia hemolítica, y consideró la posibilidad de una incompatibilidad sanguínea distinta, pero que no pudo precisar. La enfermedad se agravó rápidamente y el bebé –que había sido bautizado Diego– falleció a los 3 días de nacido (9). Para precisar su diagnóstico, en junio de 1953, Raga envió muestras de sangre del bebé, de la

madre y del padre, a los laboratorios de la Fundación Ortho (Ortho Research Foundation) en Raritan (New Jersey, EE.UU) que estaba en ese momento bajo la dirección del conocido hematólogo Joseph Levine (1900-1987). Estudiada la muestra, Levine le informó a Raga que efectivamente el suero de la madre contenía anticuerpos que reconocían un antígeno presente tanto en los eritrocitos del padre como en los eritrocitos de Diego, y que la enfermedad fatal del bebé había sido una consecuencia del paso transplacentario de esos anticuerpos de la madre hacia el feto con la consiguiente destrucción de los glóbulos rojos y el desarrollo de un cuadro grave de anemia hemolítica y eritroblastosis. Levine concluyó que el antígeno del bebé no se correspondía con ninguno de los 9 grupos sanguíneos conocidos para la época; por otra parte, el anticuerpo (isoaglutinina) correspondiente –presente en el suero de la madre– no reaccionaba con ninguna de 200 muestras de personas blancas de Nueva York, lo que parecía indicar que el factor o antígeno Diego (Di^a) –nombre acordado en memoria del bebé– era de naturaleza familiar o privada y de baja prevalencia, estando limitado a un pequeño grupo de personas relacionadas entre sí, y por tanto de poca importancia en estudios poblacionales o antropológicos. Tales resultados, junto con el de otros 5 antígenos similares (privados o familiares), fueron presentados por Levine en el Simposio sobre Metodología de Bancos de Sangre realizado en Chicago en octubre de 1953 y luego incluidos en un artículo publicado en 1954 (10; véase el Cuadro 1). Con esa primera presentación entra el antígeno Diego en la historia de la medicina sin mucho ruido, podríamos decir que por la puerta trasera.

Cuadro 1. Factores sanguíneos “privados” o familiares reportados junto con el antígeno Diego (1954).

Nº.	Nombre del antígeno	Origen	Estímulo	Clínica
1.	Levay	Inglaterra	Transfusión	Ninguna
2.	Graydon	Australia	Desconocido	Ninguna
3.	Miltenberger	Estados Unidos	Embarazo	EHRN*
4.	Becker	Alemania	Embarazo	EHRN*
5.	Berrens	Estados Unidos	Transfusión y embarazo	EHRN*
6.	Diego	Venezuela	Embarazo	EHRN*

*EHRN = enfermedad hemolítica del recién nacido.

(Adaptado y traducido del Cuadro 3 de la referencia 13).

EL ANTÍGENO DIEGO

Enmmmm 1954, la señora madre de Diego sale embarazada por quinta vez, y ante la posibilidad de que se volviera a presentar el mismo problema que afectó a Diego, su obstetra Domínguez Sisco, solicitó el concurso del hematólogo Miguel Layrisse para que evaluara serológicamente el desarrollo del embarazo en cuestión. Layrisse se desempeñaba como director del Centro de Investigaciones del Banco Municipal de Sangre del Distrito Federal, donde contaba con la colaboración de Tulio Arends, como Adjunto del Centro. Este embarazo se desarrolló sin ningún problema, pues el feto no había heredado el ya conocido antígeno Diego (Di^a), como en el caso de su hermanito precedente, y el nuevo bebé nació completamente normal, aunque la madre continuaba expresando y sintetizando los anticuerpos anti-Diego. Layrisse y Arends contaban ahora con una fuente importante de anticuerpos, además de la experticia y curiosidad necesaria, que les permitió, por un lado, estudiar a toda la familia del finado Diego (4 generaciones de la familia Ca), y por otro lado realizar estudios en diversos grupos de la población venezolana. Para sorpresa de los investigadores venezolanos, un primer estudio con muestras sanguíneas provenientes de Caracas y Barcelona arrojó una frecuencia de 2,26 % y 3,28 %, respectivamente, lo que parecía indicar que el factor Diego no era tan limitado como Levine había establecido; por otra parte, visto que

algunos miembros de la familia Ca presentaban rasgos aindiados, Layrisse y Arends decidieron estudiar la frecuencia del factor en algunas poblaciones indígenas venezolanas. Para ello, se dirigieron al Estado Anzoátegui y estudiaron muestras de dos poblados indígenas de la etnia caribe. En este estudio se encontró una prevalencia de 35,54 %, lo que refutaba definitivamente el concepto previamente establecido por Levine, comentado anteriormente. En el mismo estudio se estableció que la frecuencia en indígenas arawacos (goajiros) era de 5,26 % y en negros mezclados de Curiepe de 7,33 %. Un segundo estudio se extendió a otros grupos raciales, de lo cual se concluyó que el factor Diego representaba un polimorfismo propio de ciertas razas indígenas americanas, y que se encontraba ausente en las razas caucasoide y negroide. Los resultados preliminares fueron presentados en julio de 1955 en una sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina y posteriormente en el VI Congreso Nacional de Ciencias Médicas celebrado en noviembre de ese mismo año (11). También fueron publicados en la revista *Acta Médica Venezolana* (12). En 1956 fueron presentados en el Sexto Congreso de la Sociedad Internacional de Hematología celebrado en Boston, donde fue galardonado con el segundo premio, por la calidad de la exposición (13) (Figura 2). Ese mismo año, Layrisse y Arends recibieron el Premio Nacional

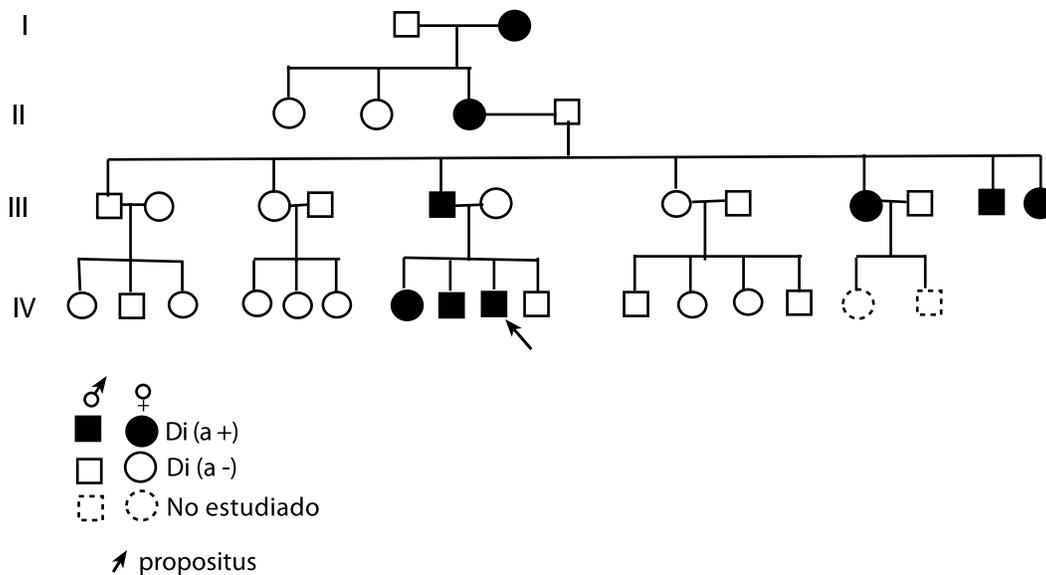


Figura 1. Árbol genealógico de la familia del niño Diego (propósitus), donde se indica la herencia del antígeno o factor Diego (Di^a). (Tomada de la ref. 13).



Figura 2. Fotografía del grupo de venezolanos asistentes al VI Congreso de la Sociedad Internacional de Hematología (Boston, EE.UU, 1956) frente al cartel premiado “The Diego Blood System”. De izquierda a derecha: 1. Tulio Arends. 2. Norma Blumenfeld de Bosch. 3. Miguel Layrisse. 4. Tulio Villalobos Capriles. 5. No identificada. 6. Zulay Elena Pérez de Layrisse. 7. Hilda Josefina Pérez. 8. Rogelio Mora Márquez. 9. No identificado.

de Investigación Científica “José María Vargas”, otorgado por el Ministerio de Educación de Venezuela. Ahora, el factor Diego reentraba en la historia de la medicina por la puerta grande, transformándose en el décimo grupo sanguíneo humano conocido, desde que Landsteiner descubriera el primero en 1901 (1). Luego de los estudios en indígenas, Layrisse, Arends y Domínguez Sisco, considerando que el antígeno Diego parecía ser un marcador genético de razas de indios y por tanto de gran valor antropológico, propusieron que se denominara más apropiadamente con el término descriptivo “Factor Indio” (“Indian Factor”) (12). Tal proposición no prosperó, en parte debido a la demostración, realizada poco tiempo después por los mismos investigadores, de que el factor Diego también estaba presente en individuos de origen asiático (chinos y japoneses) que vivían en Venezuela (14,15). Estos primeros estudios fueron rápidamente confirmados por otros investigadores, incluyendo el grupo de Levine, en Estados Unidos (1,16-21). Estos resultados, aunados a aquellos que indicaban la ausencia del antígeno Diego en poblaciones caucasoides (1,9,10), negroides (22) y en indígenas australianos (1), llevaron a considerar

al factor como un importante marcador genético de poblaciones de origen mongoloide (23-25).

En esta etapa, se unió al grupo de investigación el antropólogo estadounidense Johannes Wilbert (1927-), quien laboraba en la recién creada Fundación La Salle de Ciencias Naturales, en Caracas, junto con quien se ampliaron los estudios en poblaciones indígenas (26-28). Estos primeros estudios fueron recopilados y revisados por Layrisse y Wilbert en una monografía publicada en 1960 (29). En 1958, Arends había dejado el Departamento de Investigaciones del Banco Municipal de Sangre, incorporándose al Instituto Venezolano de Investigaciones Neurológicas y Cerebrales (IVINC), poco tiempo después transformado en Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Allí fundó el laboratorio de Hematología Experimental, donde desarrolló una carrera notable de investigación científica, pero en el campo de estudio de las hemoglobinas anormales y de otros marcadores genéticos de la población venezolana, campo que ya había iniciado en el Banco Municipal de Sangre (30). Por su parte, con la generosa ayuda de la señora Ca, quien dio muestras de un altruismo admirable, Layrisse distribuyó generosamente muestras de suero con anticuerpos anti-Diego a numerosos investigadores de todo el mundo, especialmente de América y Europa, lo que permitió establecer un mapa mundial de la distribución del antígeno y a consolidarlo como un importante marcador de naturaleza mongoloide (24,25).

Como dijimos anteriormente, la prevalencia del antígeno es muy baja en la mayoría de las poblaciones caucasoides (entre 0 % y 0,01 %), a excepción de algunas poblaciones polacas donde la prevalencia gira alrededor de 0,47 %. Este dato llamó poderosamente la atención, lo cual llevó a que se investigara en mayor profundidad desde los puntos de vista antropológico e histórico, concluyéndose que esa excepcionalidad había sido el resultado de la invasión de Polonia durante la Edad Media por grupos de invasores de origen mongoloide, particularmente los tártaros (31).

En 1967, Thompson, Childers y Hatcher identificaron un segundo antígeno en el sistema de grupo sanguíneo Diego, el Di^b , y el correspondiente anticuerpo, anti- Di^b (32). Este anticuerpo, al igual que el anti- Di^a , tenía la capacidad de inducir tanto enfermedad hemolítica del recién nacido como reacción transfusional (32). Nuevos antígenos se descubrieron en los años siguientes hasta formar un conjunto o sistema que en la actualidad, está

EL ANTÍGENO DIEGO

constituido por 22 antígenos o factores (3,8). En la nomenclatura actualizada propuesta por la Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea (ISBT, por sus siglas en inglés) los antígenos se denominan con las letras mayúsculas DI seguida de una cifra: DI 1 corresponde al antiguo Di^a , DI 2 al Di^b , y así sucesivamente (33).

Una importante pregunta que se hicieron Layrisse y Arends en sus primeras investigaciones fue sobre la naturaleza del factor Diego, y aunque pudieron descartar algunas opciones, no pudieron responderla adecuadamente. Tampoco pudieron hacerla otros investigadores que se plantearon ese problema. Como era evidente, solo se sabía que el factor Diego correspondía a una molécula que se encontraba en la superficie de los glóbulos rojos, pero su naturaleza era elusiva. Tal pregunta no sería respondida sino hasta 1992, cuando Spring y col. demostraron la existencia de una estrecha asociación entre la proteína eritrocitaria conocida como banda 3 (anion exchanger 1, AE-1) y los antígenos del sistema Diego (34). Esta observación fue comprobada por Bruce y col. utilizando otros métodos (35). Este investigador también demostró que el polimorfismo Di^a/Di^b es el resultado de una mutación en el nucleótido 2561 (C>T) del ADN genómico, cuya consecuencia es la sustitución del aminoácido en posición 854 de la banda 3 con una prolina en el caso Di^b y una leucina en el caso Di^a . En 1993, Zelinski y col. determinaron que el locus génico correspondiente al antígeno Diego estaba ubicado en el cromosoma 17 (36).

¿QUÉ ES LA PROTEÍNA BANDA 3?

La proteína banda 3, o simplemente banda 3, es la proteína más abundante en la membrana del eritrocito, donde representa alrededor del 25 % de las proteínas de esa membrana (37). Interactúa con proteínas citoplásmicas, tales como la hemoglobina, la ankirina y la espectrina, y también con otras moléculas de la membrana tales como la glicoforina, la proteína portadora de Rh y la CD 233 (38). El término banda 3 le fue asignado al inicio de la década de 1970, por ser la tercera banda que se observa cuando se realiza la electroforesis de proteínas eritrocitarias en geles de poliácridamida (SDS-PAGE). La proteína consta de 911 aminoácidos que forman una cadena que atraviesa la membrana en 14 ocasiones, manteniendo los extremos amino- y carboxiterminal en el citoplasma (3, 4; Figura 3). Además de servir como elemento estructural en el

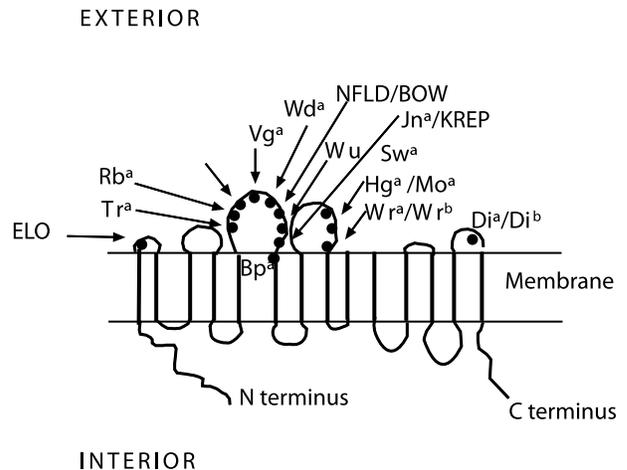


Figura 3. Representación esquemática de la cadena polipeptídica correspondiente a la proteína eritrocitaria banda 3. Nótese que el comienzo (N terminus) y el final (C terminus) de la cadena están en el interior del eritrocito. Los círculos negros indican la localización de los diferentes antígenos del sistema Diego conocidos hasta 1999. (Tomada y adaptada parcialmente de la referencia 3).

mantenimiento de la forma bicóncava del eritrocito, el extremo o dominio N terminal interactúa con la hemoglobina y con ciertas enzimas involucradas en el metabolismo celular, especialmente el relacionado con la utilización de glucosa; por su parte el dominio C-terminal interactúa con la anhidrasa carbónica y es el responsable del intercambio de aniones cloro (Cl^-) por bicarbonato (HCO_3^-), mecanismo importante en el transporte y eliminación de CO_2 y en el mantenimiento del equilibrio ácido-base del organismo. De esa función se deriva el nombre de intercambiador de aniones 1 (AE-1; del inglés, anion exchanger-1) o alternativamente capnoforina (39), con que también se conoce esta proteína. Pertenece por tanto a la familia de los intercambiadores aniónicos (SLC4A1, del inglés *Solute Carrier family 4, Anion exchanger, member 1*). La proteína, identificada originalmente en los glóbulos rojos, se expresa también en los túbulos renales (en la porción basolateral de la membrana de las células intercaladas). La forma eritrocitaria y la forma renal de la banda 3 representan isoformas de una misma proteína (3,4,38). Alteraciones cualitativas o cuantitativas de esta molécula están asociadas con enfermedades tales como la ovalocitosis tipo asiática, la esferocitosis hereditaria y la acidosis tubular renal (40,41), y también se comporta como un autoantígeno en algunos casos de autoinmunidad (42).

CONCLUSIÓN

Desde su descubrimiento en 1953 el antígeno o factor Diego (Di) ha tenido una carrera ascendente, convirtiéndose de un antígeno de baja incidencia en un marcador de poblaciones mongoloides de gran valor genético y antropológico. El verdadero descubridor del antígeno Diego fue el hematólogo estadounidense Philip Levine, quien no supo o no pudo apreciar el potencial que encerraba el nuevo factor. Le correspondió a Miguel Layrisse, Tulio Arends y sus colaboradores reconocer su importancia y potencial y a través de sus investigaciones colocar el grupo sanguíneo Diego en el sitio que le correspondía. Sus primeros estudios estimularon nuevas investigaciones que llevarían al establecimiento definitivo del sistema de grupo sanguíneo Diego. Los avances en los estudios de proteínas de membrana y el advenimiento de la biología molecular permitieron demostrar que el antígeno Diego forma parte de una proteína de membrana, identificada originalmente en los eritrocitos y bautizada con el nombre de banda 3. Esta proteína es denominada también transportador de aniones 1 (AE-1) o capnoforina, en virtud de su participación en los procesos celulares de intercambio de cloro (Cl⁻) por bicarbonato (HCO₃⁻). Diversas alteraciones de la proteína conducen a la aparición de trastornos orgánicos.

REFERENCIAS

- Race RR, Sanger R. Blood Groups in Man. 6ª edición. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1975.
- Briceño Maaz T. Tulio Arends. En: Diccionario de historia de Venezuela. 2ª edición. Caracas: Fundación Polar; 1997; tomo I, p.213-214.
- Poole J. The Diego blood group system – an update. *Immunohematology*. 1999;15(4):135-143.
- Poole J. Red cell antigens on band 3 and glycophorin A. *Blood Rev*. 2000;14(1):31-43.
- Junqueira PC, Castilho L. The history of the Diego blood group. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2002;24(1):15-23.
- García Casal MN. Semblanza del Dr. Miguel Layrisse. *Acta Cient Venezol*. 2002;53(1):1-2.
- Dean L. Blood groups and red cell antigens. Bethesda (MD, EE.UU): National Center for Biotechnology Information; 2005. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2273> (leída el 5.3.2013).
- Reid ME, Lomas-Francis C, Olsson ML. The Blood Group Antigen FactsBook. 3ª edición. San Diego (CA): Academic Press; 2012:414.
- Levine P, Robinson EAV. Some observations of the new human blood factor Di^a. *Blood*. 1957;12:448-453.
- Levine P, Koch EA, McGee RT, Hill GH. Rare human isoagglutinins and their identification. *Am J Clin Pathol*. 1954;24:292-304.
- Layrisse M, Arends T, Domínguez Sisco R. Investigación del factor Diego en indios venezolanos. Importancia clínica y antropológica. Memorias del VI Congreso Venezolano de Ciencias Médicas. Caracas, 1955:773-776.
- Layrisse M, Arends T, Domínguez Sisco R. Nuevo grupo sanguíneo encontrado en descendientes de indios. *Acta Med Venez*. 1955;3:132-138.
- Layrisse M. Las investigaciones sobre el factor Diego. Su importancia. En: Villalobos Capriles T, Quijada Gamboa C, editores. 40 años del Banco Municipal de Sangre. Institución municipal de proyección nacional. Caracas: Talleres de la Imprenta Municipal; 1985.p. 411-426.
- Arends T, Layrisse M. Investigación del factor Diego en japoneses y chinos. *Acta Cientif Venezol*. 1956;7:11-12.
- Layrisse M, Arends T. The Diego blood factor in Chinese and Japanese. *Nature*. 1956;177:1083-1084.
- Levine P, Robinson EA, Layrisse M, Arends T, Dominguez Sisco R. The Diego blood factor. *Nature*. 1956;177:40-41.
- Junqueira PC, Wishart PJ, Ottensooser F, Pasqualin R, Loureiro Fernandez P, et al. H. The Diego blood factor in Brazilian Indians. *Nature*. 1956;177:41.
- Lewis M, Ayukawa H, Chown B, Levine P. The blood group antigen Diego in North American Indians and in Japanese. *Nature*. 1956;177:1083-1084.
- Furuhata T, Yokoyama M, Kuniyuki M. First investigation of the Diego factor in Japanese in Japan, in Tokyo. *Proc Jap Acad*. 1957;33:228.
- Iseki S, Masaki S, Furukawa K, Mohn JF, Lambert RM, Rosamilia HG. Diego and Miltenberger blood factor in Japanese. *J Med Sci*. 1958;2:120-126.
- Layrisse M, Sanger R, Race RR. The inheritance of the antigen Diego: Evidence for its independence of other blood group systems. *Am J Hum Genet*. 1959;11:17-25.
- Layrisse M, Arends T. The Diego blood factor in Negroid populations. *Nature*. 1957;178:478-479.
- Layrisse M. Anthropological considerations of the Diego (Di) antigen. Possible application in the studies

EL ANTÍGENO DIEGO

- of Mongolian and hybrid populations. *Am J Phys Anthropol.* 1958;16:173-186.
24. Mourant AE, Kopec AC, Domanicewska, Sobezak K (Eds). *Distribution of the human blood groups and other polymorphisms.* Londres: Oxford University Press; 1976:608-614.
 25. Layrisse M, Wilbert J. *The Diego Blood Group System and the Mongoloid Realm.* Caracas, Venezuela: Fundación La Salle de Ciencias Naturales, Instituto Caribe de Antropología y Sociología; 1999, Monograph # 44, 333 pp.
 26. Layrisse M, Arends T, Wilbert J. Peculiar distribution of the Diego factor among the Warrau. *Nature.* 1958;181:118-119.
 27. Layrisse M, Wilbert J, Arends T. Frequency of blood group antigens in the descendants of Guayquerí Indians. *Amer J Phys Anthropol.* 1958;76:903-908.
 28. Layrisse M, Wilbert J. Absence of the Diego antigen, a genetic characteristic of early immigrants to South America. *Science.* 1961;134(3485):1077-1078.
 29. Layrisse M, Wilbert J. *El antígeno del sistema sanguíneo Diego.* Caracas: Fundación Creole y Fundación Eugenio Mendoza; 1960.
 30. Arends T. Estructura genética de la población indígena venezolana. Caracas: Universidad de las Naciones Unidas; 1992:252.
 31. Kusnierz-Alejska G, Bochenek S. Haemolytic disease of the newborn due to anti-Di^a and incidence of the Di^a antigen in Poland. *Vox Sang.* 1992;62(2):124-126.
 32. Thompson PR, Childers DM, Hatcher DE. Anti-Di^b – first and second examples. *Vox Sang.* 1967;13(4):314-318.
 33. Daniels GL, Fletcher A, Garratty G, Henry S, Jørgensen J, Judd WJ, et al. Blood group terminology 2004: From the International Society of Blood Transfusion Committee on Terminology for Red Cell Surface Antigens. *Vox Sang.* 2004;87(4):304-316.
 34. Spring FA, Bruce LJ, Anstee DJ, Tanner MJA. A red cell band 3 variant with altered stilbene disulphonate binding is associated with the Diego (Di^a) blood group antigen. *Biochem J.* 1992;288(Pt 3):713-716.
 35. Bruce LJ, Anstee DJ, Spring FA, Tanner MJA. Band 3 Memphis variant II. Altered stilbene disulphonate binding and the Diego (Di^a) blood group antigen are associated with the human erythrocyte band 3 mutation Pro⁸⁵⁴ > Leu. *J Biol Chem.* 1994;269(23):16155-16158.
 36. Zelinski T, Coghlan G, White L, Philips S. Provisional assignment of the Diego blood group locus to chromosome 17. *Transfusion.* 1993;33(Suppl. 1):47(abstract).
 37. Mohandas N, Reid ME. Erythrocyte structure. En: Young SN, Gerson SL, High KA, editores. *Clinical Hematology.* Filadelfia (Pennsylvania, EE.UU): Elsevier Inc., 2006.p.34-42.
 38. Reid ME, Johnson CL, Mohandas N. Red cell antigens and antibodies. En: Young SN, Gerson SL, High KA, editores. *Clinical Hematology.* Filadelfia (Pennsylvania, EE.UU): Elsevier Inc., 2006.p.43-60.
 39. Wieth JO, Bjerrum PJ. Transport and modifier sites in capnophorin, the anion transport protein of the erythrocyte membrane. En: Quagliariello E, Palmieri F, editores. *Structure and function of Membrane Protein.* Amsterdam: Elsevier/North Holland; 1983.p.95-106.
 40. Gallagher PG. Red cell membrane disorders. En: Berliner N, Lee SJ, Linenberger M, Vogelsang GB, editores. *Hematology 2005: American Society of Hematology Education Program Book.* Washington, DC: American Society of Hematology. 2005.p.13-18.
 41. Tanner MJ. Band 3 anion exchanger and its involvement in erythrocyte and kidney disorders. *Curr Opin Hematol.* 2002;9(2):133-139.
 42. Liu H, Fu R, Wang Y, Liu H, Li L, Wang H, et al. Detection and analysis of autoantigens targeted by autoantibodies in immunorelated pancytopenia. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:297678. Publicada online el 31 de enero de 2013; doi: 10.1155/2013/297678.