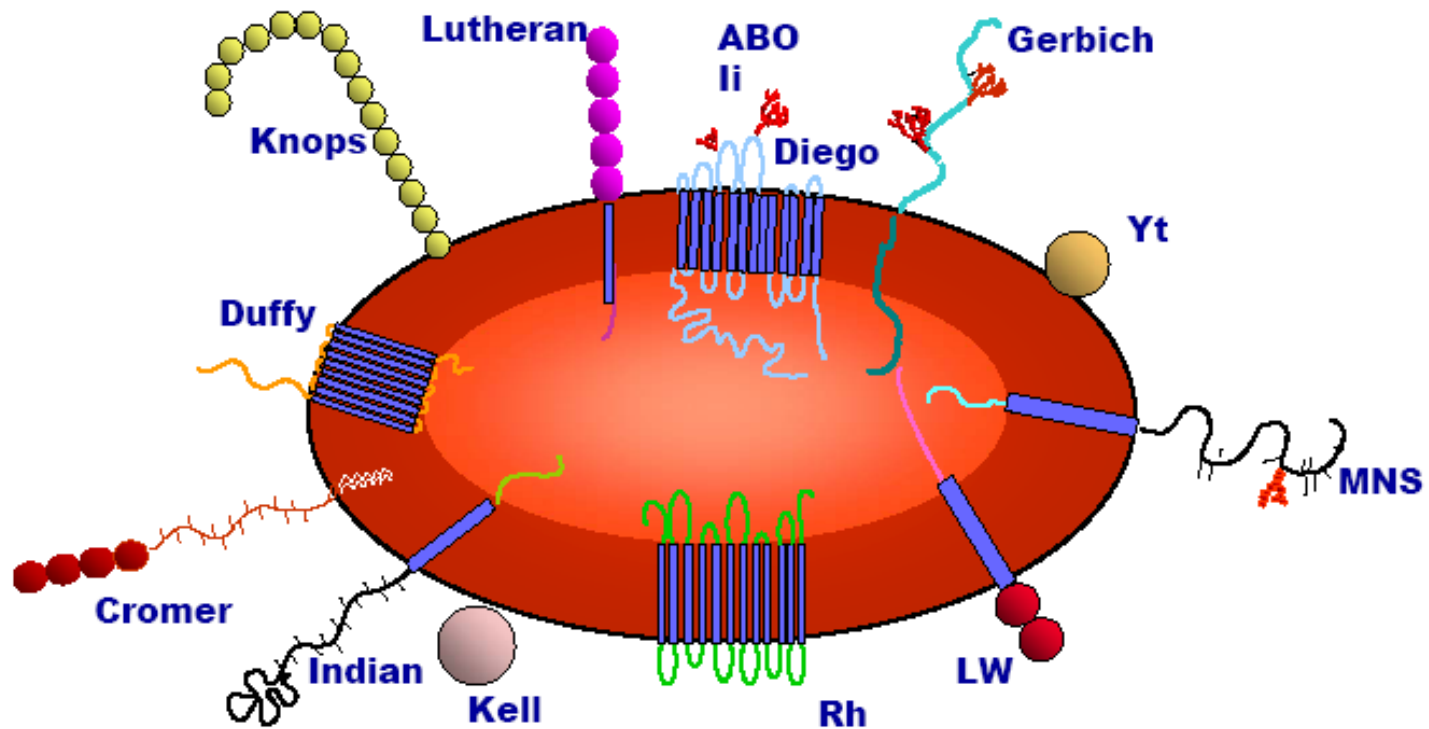


# Krevní skupiny erytrocytů

# Blood Groups on the RBC



# Krevní skupiny

- Antigeny na povrchu membrány erytrocytů
- Produkty jednoho genu nebo komplexu vzájemně souvisejících genů
- Krevní polymorfizmy odlišující jedince
- Bialelické systémy
- Podléhají pravidlům mendeliánské dědičnosti
- Dnes cca 350 antigenů uspořádaných do systémů, kolekcí, sérií LFA/HFA

# Krevní skupiny

- Vznikají
  - přímo na erytrocytech (nerozpustná forma)
  - v plazmě nebo tělních tekutinách (rozpustná forma)
  - adsorpce z plazmy nejen na erytrocyty, ale také na jiné buňky (nejen krevní, ale i ostatní tkáně)
- Některé skupiny jsou histokompatibilní (ABO)
- Sloučeniny proteinové nebo sacharidové s biologickými funkcemi
- Detekovatelné různými metodami / sérologicky, precizně DNA analýzou
- Aloantigeny, vznikají proti nim protilátky

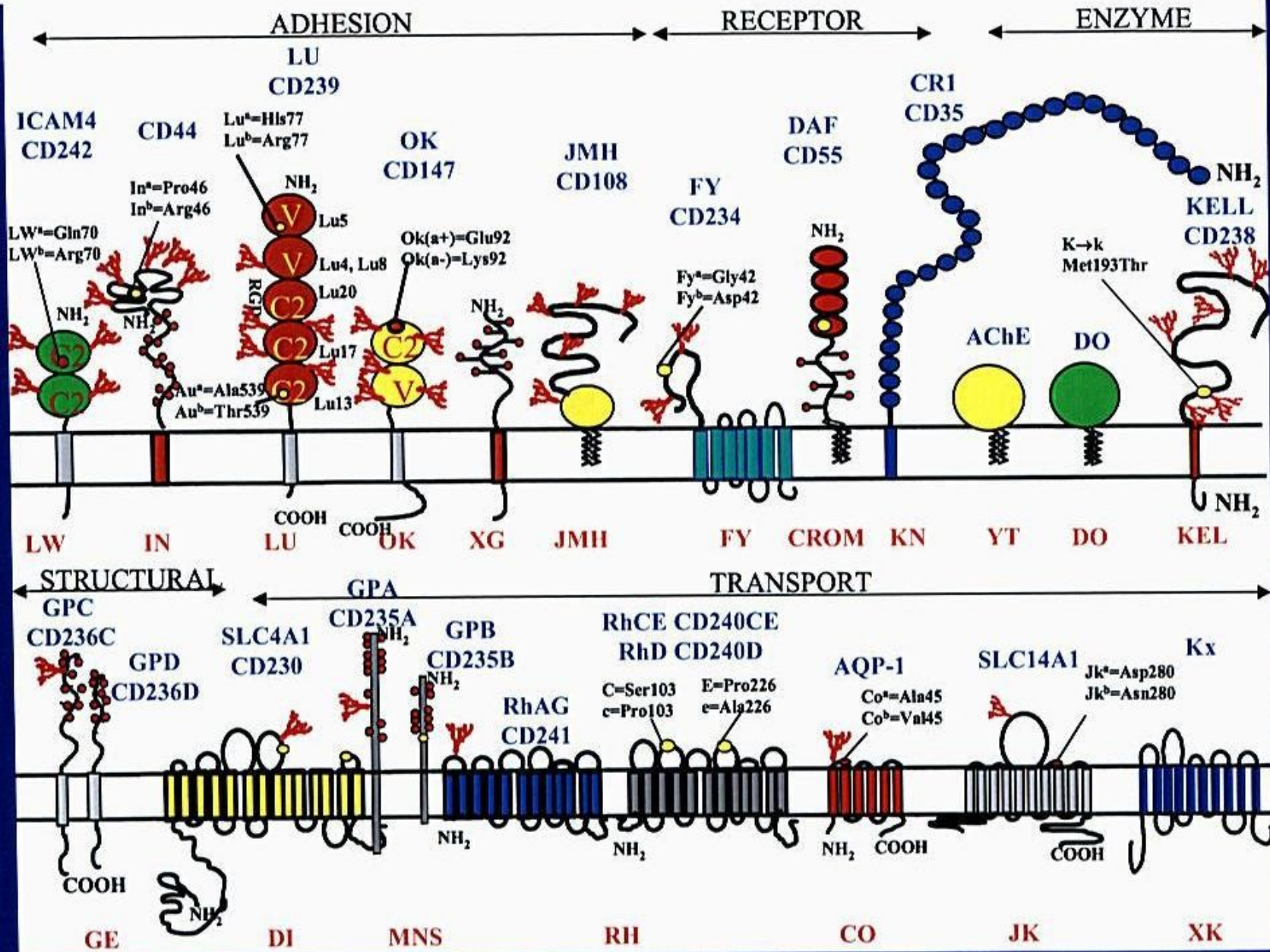
# Krevní skupiny a funkce v erytrocytu

## 1. Strukturální skupiny

- Integrální membránové proteiny (traverzují x-krát membránou nebo mají extracelulární N-nebo C-zakončení)

## 2. Funkční skupiny

- Udržují integritu buňky
- Transportéry
- Aktivní enzymy
- Receptory pro ligandy, adhezivní funkce



# Terminologie

- Klasická: písmena A, B, C, e, M...
- ISBT: antigenní systém (ABO=001, KEL=006) + číslo antigenu (005001  $Lu^a$ )

Fenotyp: výsledek vyšetření antigenu ( $Lu^{a+}$ ) = manifestní znak dominantní

Genotyp: antigen zapsaný kurzívou ( $Lu^a$ ) nebo LU\*01 = znaky dominantní i recesivní

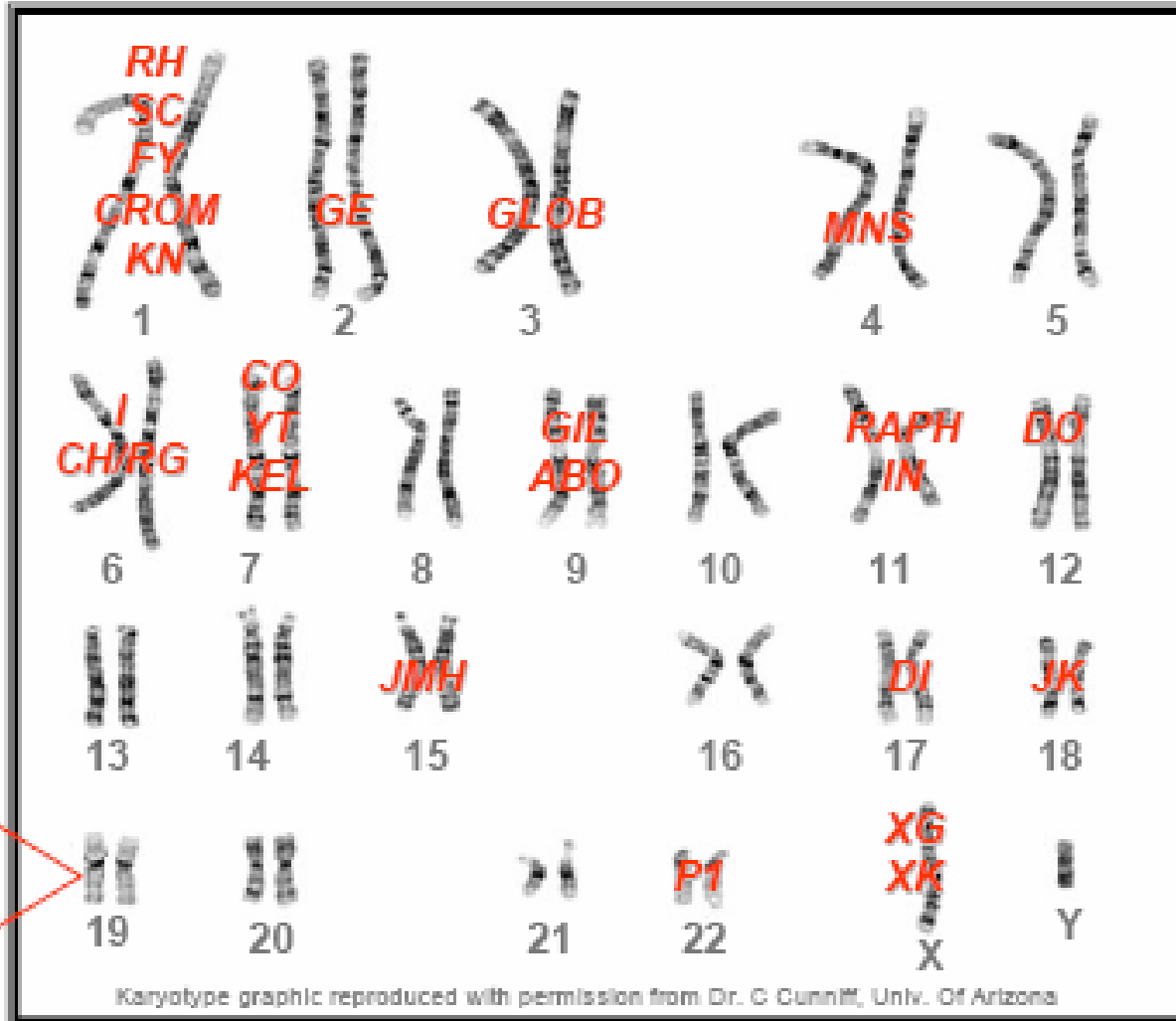
Haplotyp: kombinace společně děděných alel (u Rh např. cde)

# Dědičnost krevních skupin

- Dědičné znaky jsou řízeny párem genů (mateřský/otcovský)
- Každý gen kóduje vznik specifického proteinu (antigenu), který je typický uspořádáním aminokyselin
- Varianty genu na molekulární úrovni = alely
- Obvykle dvě alely pro určitý gen, může být i více alel v genu (genový polymorfismus)
  - Alela dominantní – recesivní – kodominantní
  - Homozygotní jedinec: shodné alely v genu (A/A , B/B, 0/0)
  - Heterozygotní jedinec: různé alely v daném lokusu (A/0, B/0, A/B)



# Blood Groups Are Inherited As The Products of Genes

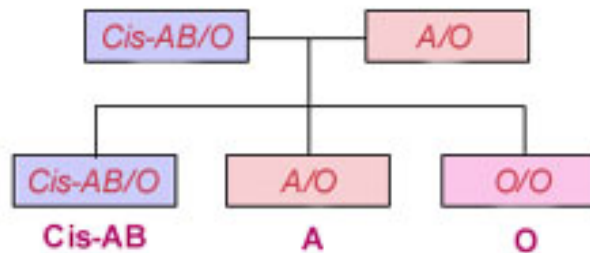
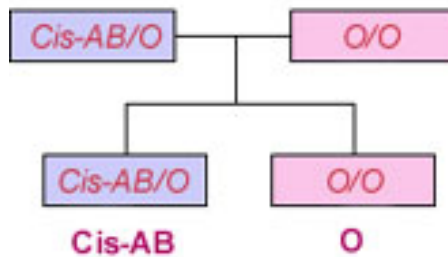
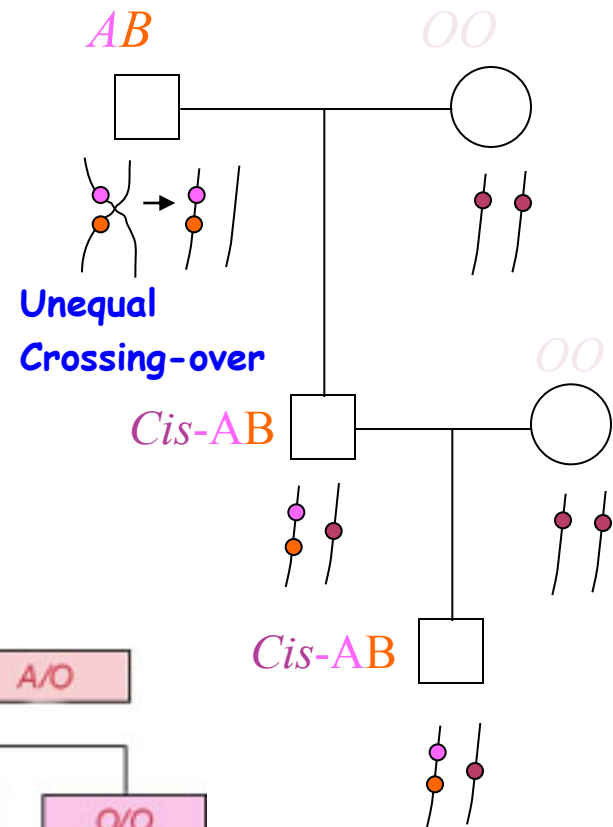
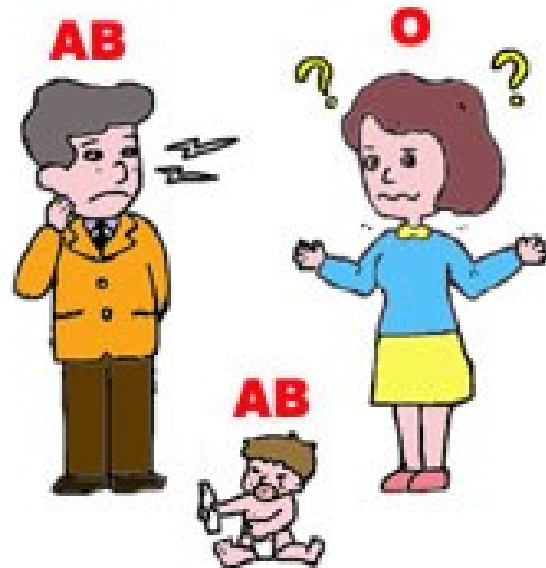


LE  
OK  
LW  
LU  
H  
JK Storry

## AB0 systém - dědičnost

Matka/otec Fenotyp/genotyp	00 0	AA,A0 A	BB,B0 B	AB AB
00 0	00 0	A0,00 A,0	B0,00 B,0	A0,B0 A,B
AA,A0 A	A0,00 A,0	AA,A0, 00 A,0	AB,A0, B0,00 AB,A,B,0	AA,AB, A0,B0 A,AB,A,B
BB,B0 B	B0,00 B,0	AB,A0, B0,00 AB,A,B,0	BB,B0, 00 B,0	AB,BB, A0,B0 AB,B,A
AB AB	A0,B0 A,B	AA,AB, A0,B0 A,AB,B	AB,A0, BB,B0 AB,A,B	AA,AB, BB A,AB,B

# Cis-AB

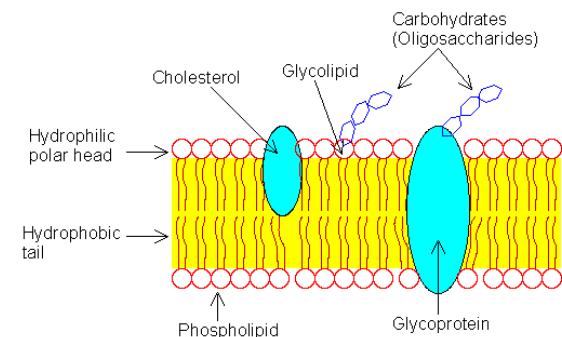


# Fenotyp a souvislost s laboratorním vyšetřením

- Větší množství antigenu (efekt dávky) u některých homozygotů proti heterozygotům
  - Různá síla aglutinační reakce při sérologickém vyšetření (křížkování - silnější reakce u homozygotních typů)
- U některých krevních skupin: Rh, Duffy, MNSs, Kidd

# AB0 systém

- nejvýznamnější skupinový systém
  - r.1900 Karl Landsteiner
- AB0 gen na 9. chromozomu → alela A a/nebo B a/nebo žádná z nich u krevní skupiny 0
- Produkt genu: antigeny A a/nebo B (jejich průkaz definuje AB0 skupinu)
- Skupina 0 (chybí geny A,B) → antigen H
- Antigeny = terminální oligosacharidy glykoproteinů nebo glykolipidů
- 4 fenotypy A ,B, AB, 0

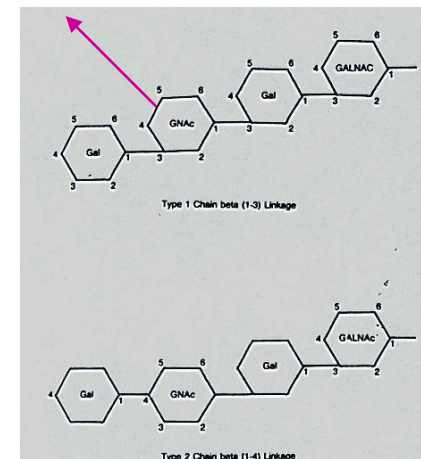
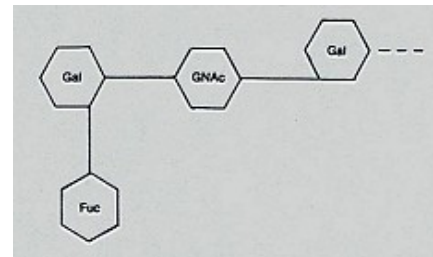


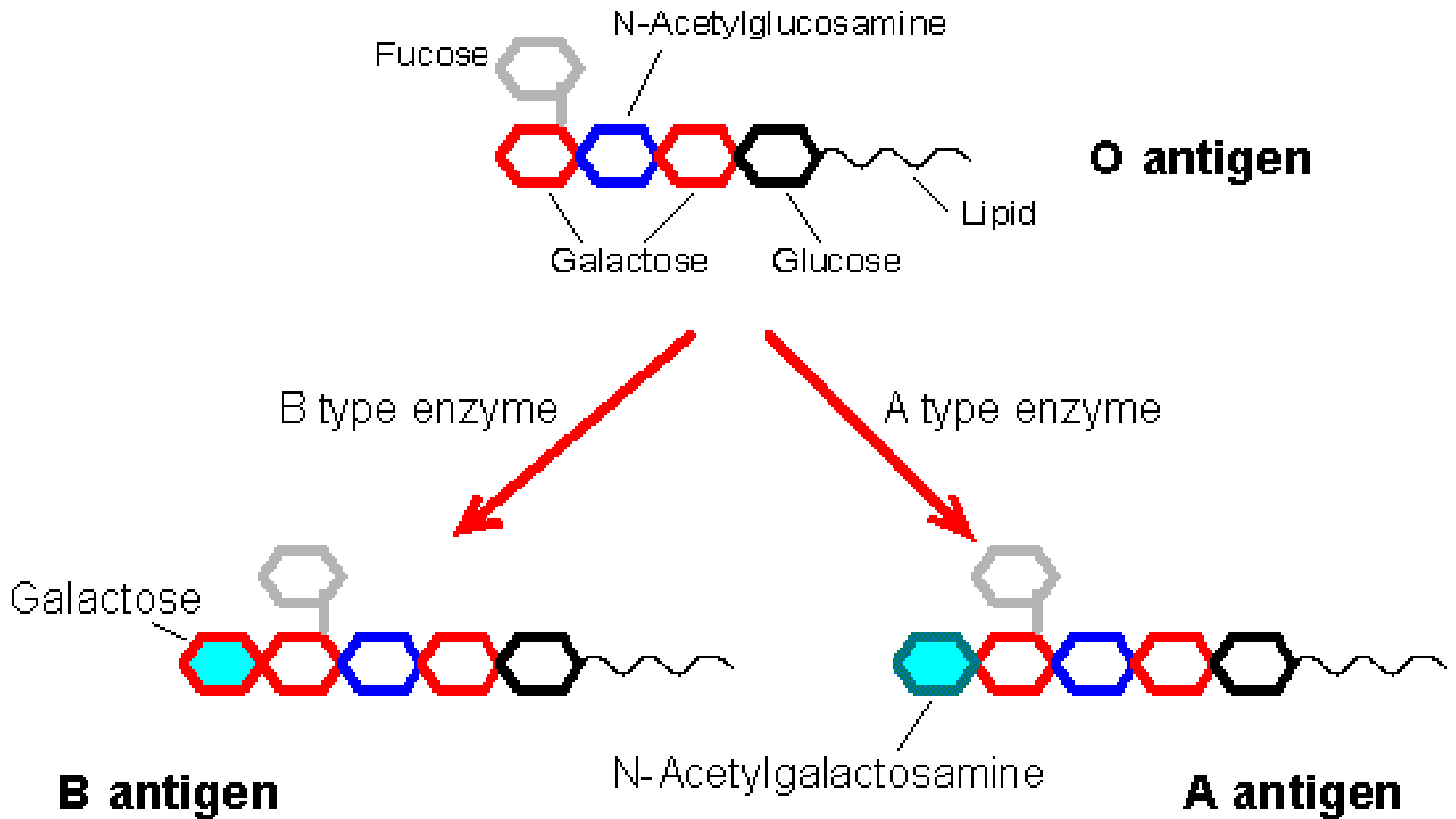
# Výskyt AB0 skupin

Krevní skupina	Výskyt v populaci	Frekvence
A	kavkazská	32-53 %
	Skandinávie, Laponsko	50-60 %
	Japonko	77%
	ČR	40-44 %
0	kavkazská	30-56 %
	Indiáni Jižní Amerika	100 %
	ČR	30-34 %
B	Asie	40 %
	kavkazská	7-24 %
	ČR	15-18 %
AB	Indie	16 %
	kavkazská	1-8 %
	ČR	8-9 %

# H antigen = základ pro A,B antigeny

- ABO antigeny = terminální oligosacharidy glykosylující glykoproteiny a glykolipidy
  - Vznikají při součinnosti genů FUT1(H), FUT2(Se), FUT3(Lewis)
- Geny kódují glykosyltransferázy → enzymy syntetizují antigeny H,A,B, tj. navazují terminální imunodominantní monosacharidy k prekurzorové substanci
  - Skupina 0: H prekurzor = H antigen: terminální L-fukóza
  - Skupina A: terminální N-acetyl-D-galaktosamin
  - Skupina B: terminální D-galaktóza







# AB0 sekretorství (vylučovatelství)

- Solubilní ABH antigeny/glykoproteiny v tělních tekutinách
- Vyžadují přítomnost sekretorského genu FUT2(Se)
- Nonsekretor se/se nevylučuje ABH antigeny
- 80% osob jsou sekretoři: podle AB0 skupiny mají stejné antigeny v sekretech (A+H, B+H nebo H)
- 20% osob jsou nonsekretoři: v sekretech nemají H ani A nebo B antigeny
- Stanovení sekretorství: detekce **ABH substancí** (rozpustné antigeny) ve slinách nebo genetickou metodou

# Podskupiny A1 a A2

## Kvantitativní rozdíly

- A1 nejfrekventovanější
- A1(A1B) silná exprese A antigenu (více aktivní enzym)
  - Počet Ag míst/ery pro A1:  $8-12 \times 10^5$   
pro A2:  $1-4 \times 10^5$

## Kvalitativní rozdíly

- A1 ery obsahují antigen A + A1
  - A2 ery obsahují pouze antigen A
- ⇒ Vznik anti-A1 protilátky u osob A<sub>2</sub> nebo A<sub>2</sub>B

# Slabé skupiny

- Fenotypové změny- zeslabení A a B antigenu
- Také změny antigenů v sekretech
- Příčina: genové mutace, vzácné alely provázené změnou fenotypu

např.  $A_3, A_x, A_m, A_{el}, A_{end}$  /  $B_3, B_x, B_m, B_{el}$

- Způsobují problémy při určení skupiny
- Provází je nález nepravidelných AB0 protilátek

# Získané změny antigenů

## Získaný antigen B u osob skupiny A

- slabší reakce získaného antigenu B
- provází onemocnění GIT – deacetylace A sacharidu pomocí bakteriálních enzymů – zůstává sacharid podobný B antigenu – cross reakce s dg. sérem anti-B

## Zeslabení antigenů (obvykle A antigen)

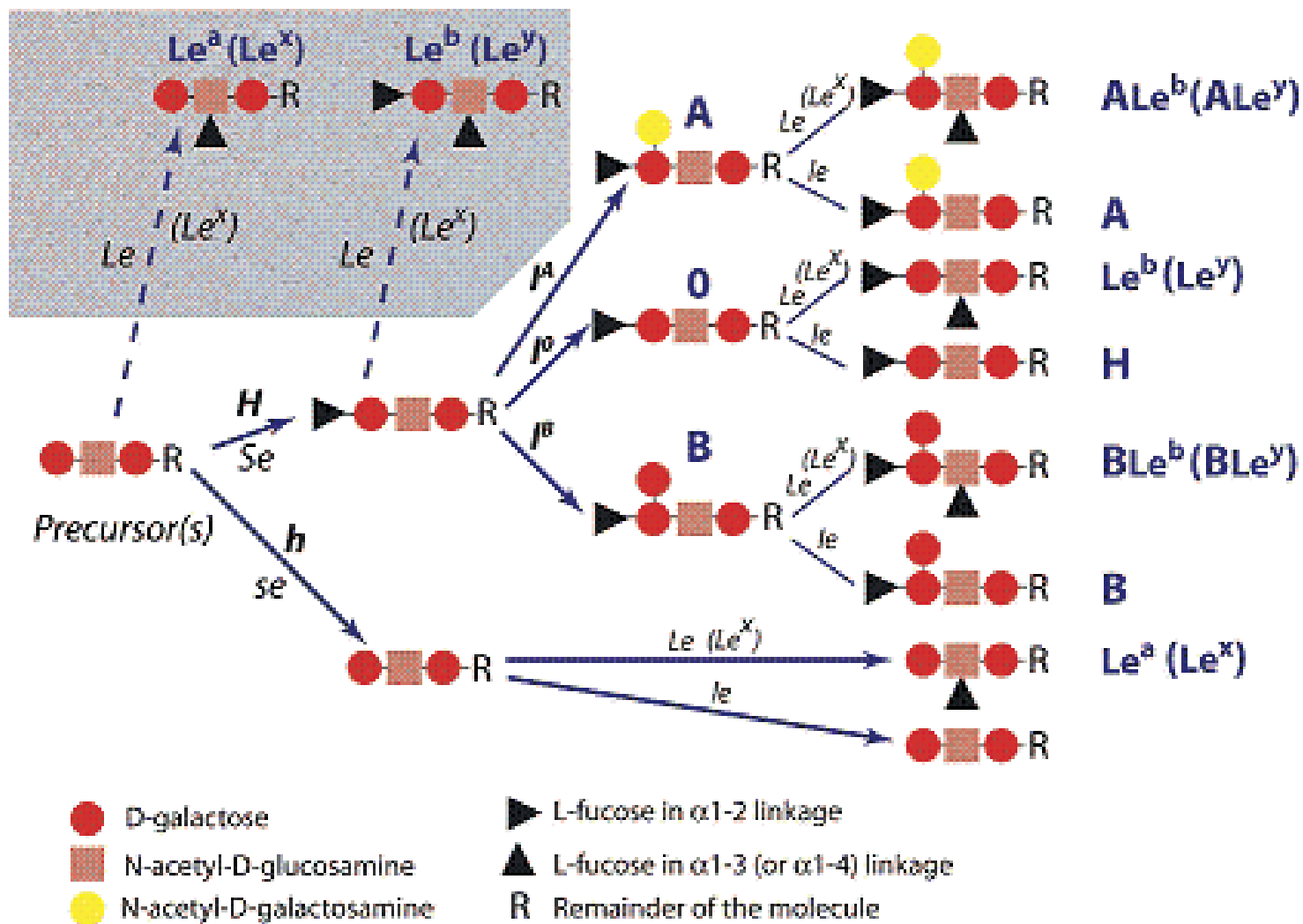
- leukemie (inaktivace transferáz), malignity (neutralizace dg.séra solubilními A,B substancemi)

## Chimérické antigeny

- potransfuzní, potransplantační, fetomaternální hemoragie, genetická chiméra

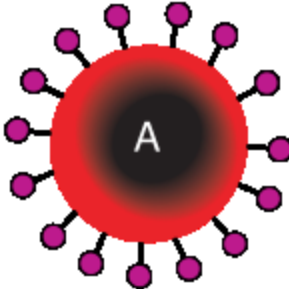
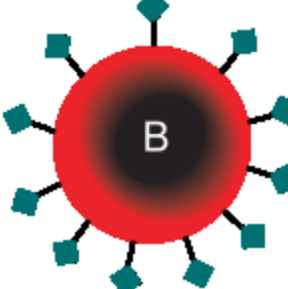
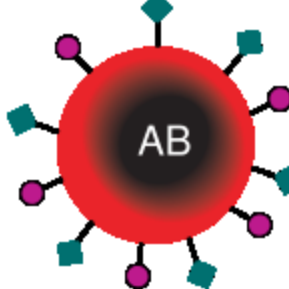
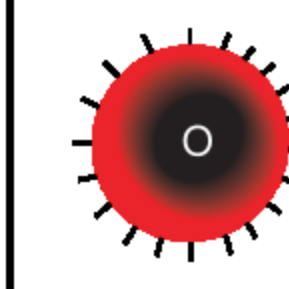
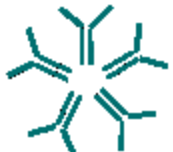

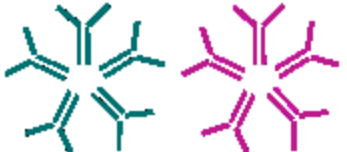



# H - deficitní fenotypy

- Homozygotní forma inaktivního FUT1 genu pro syntézu H antigenu (gen h/h)
- Nevzniká H transferáza a H antigen, chybí prekurzor pro A a B antigeny
- Fenotypově skupina 0, ale chybí antigen H a má navíc přirozenou protilátku anti-H
- Dva typy
  - nonsekretoři/**typ Bombay** (nemají antigeny H,A,B na erys ani v sekretech + v plazmě mají protilátku anti-H)
  - sekretoři/**typ paraBombay** (mají slabý antigen H event. A,B na erys i v sekretech + mají protilátku anti-HI)
- Výskyt: cca 1 na 1 milion jedinců (Indie 1 na 10 000)



# AB0 protilátky

- Odlišují AB0 systém od všech ostatních skupin – vyskytují se pravidelně a korespondují s AB0 antigeny
- Přirozené protilátky při kolonizaci organismu mikroby (substancemi podobnými A,B antigenům)
- Protilátky třídy IgM, ale i IgG nebo IgA
- Dvě protilátky: anti-A a anti-B, u osob 0 také anti-A,B
- Od 4. měsíce věku dostatečný titr, stacionární během života
- Vzácně jiný nález: malé děti (novorozenci), slabé skupiny, některé nemoci

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type	 <p>A</p>	 <p>B</p>	 <p>AB</p>	 <p>O</p>
Antibodies present	 <p>Anti-B</p>	 <p>Anti-A</p>	<p>None</p>	 <p>Anti-A and Anti-B</p>
Antigens present	 <p>A antigen</p>	 <p>B antigen</p>	 <p>A and B antigens</p>	<p>No antigens</p>

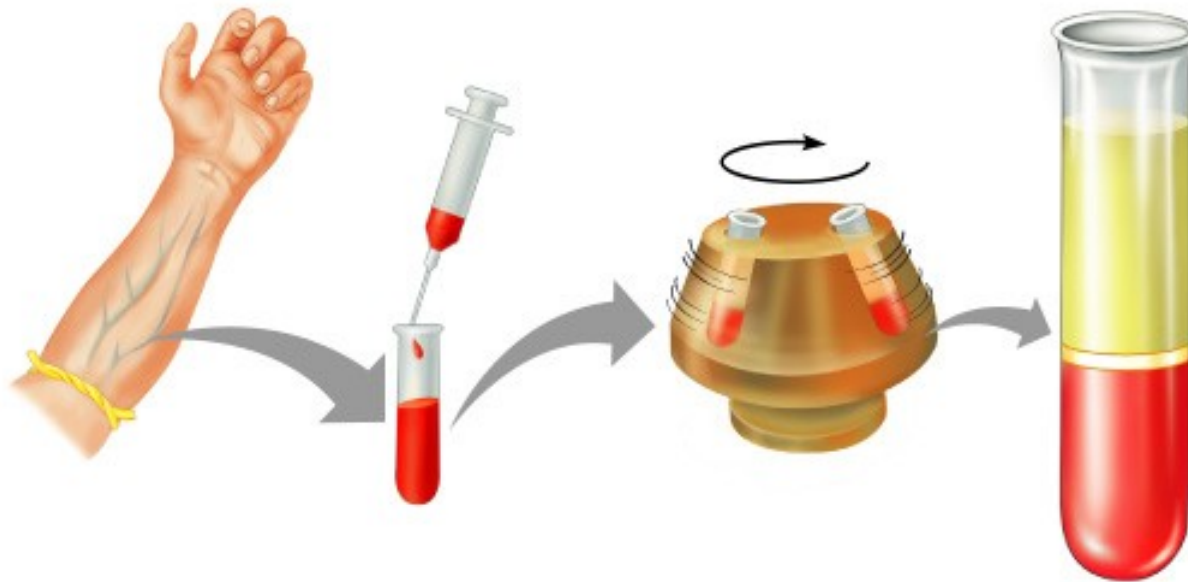


## Slabé A podskupiny - sérologie

Skupina	Anti-A sérum	Anti-AB sérum	Anti-A protilátka	Anti-A1 protilátka	Antigeny sliny sekret.
A <sub>3</sub>	mf	mf	ne	někdy	A H
A <sub>end</sub>	mf	mf	ne	někdy	H
A <sub>x</sub>	-/w	+	-/+	často	H (A <sub>x</sub> )
A <sub>m</sub>	-/w	-/+	ne	ne	A H
A <sub>y</sub>	-	-	ne	ne	A H
A <sub>el</sub>	-	-	někdy	ano	H

mf = smíšené slabé reakce, w = zeslabené reakce,

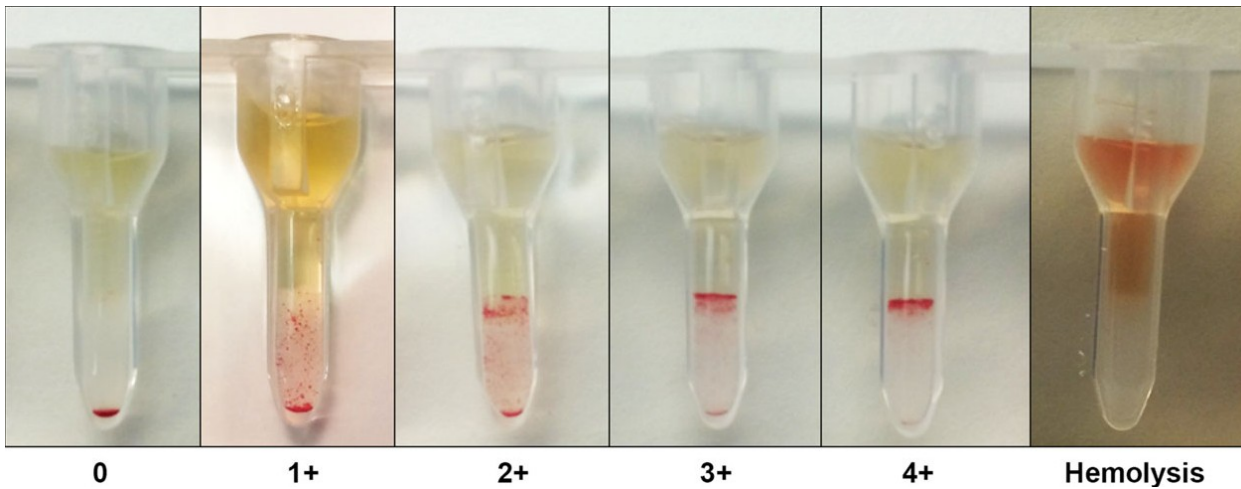
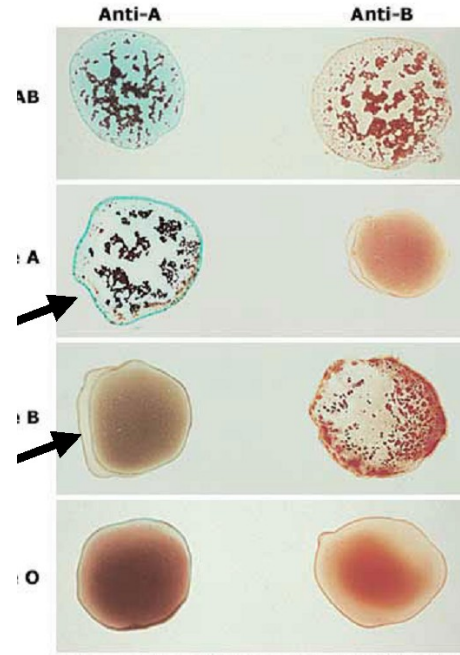
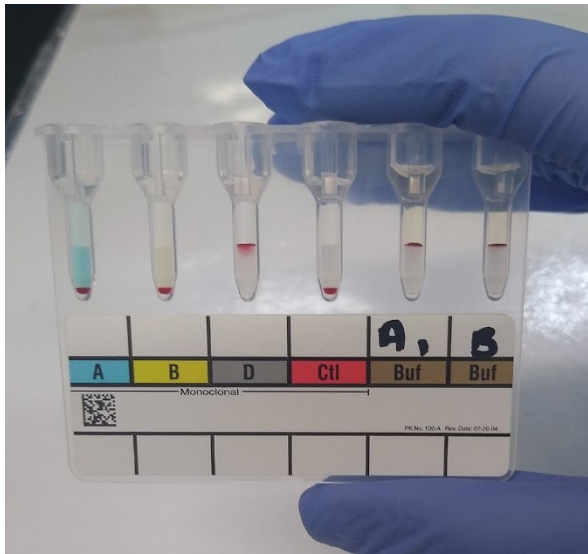
# Laboratorní vyšetření ABO skupiny



- Průkaz A,B antigenu na erythrocytech
- Průkaz protilátek anti-A, anti-B v plazmě/séru  
viz Doporučení STL pro imunohematologická vyšetření

# 1. Laboratorní vyšetření AB0 skupiny: A,B(0) antigeny na erytrocytech

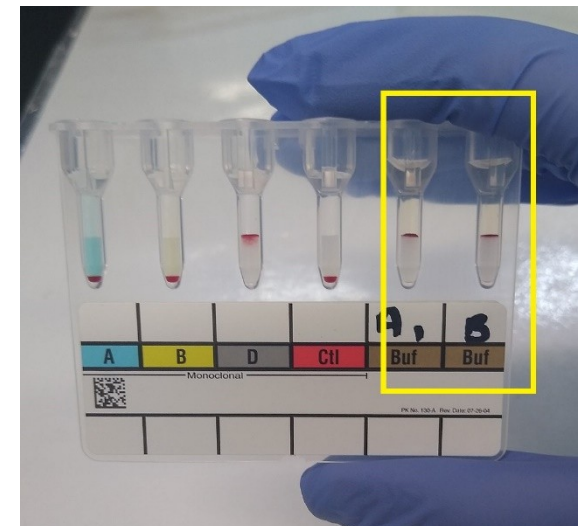
- Dg. sérum anti-A, anti-B
- Monoklonální séra pro přímou aglutinaci/solný test/laboratorní teplota (polyklonální séra -A,-B,-A,B)
- Metoda zkumavková, sloupcová aglutinace, pevná fáze, na skle, mikrotitrační desce
- Rostlinné lektiny (monoklonální séra) pro odlišení A1 podskupiny
- Rutinně prováděná kontroly kvality (kontrola dg. sér a dg. erytrocytů + funkčnost přístrojů) = při nesouhlasu v kontrole nelze uzavřít výsledek krevní skupiny



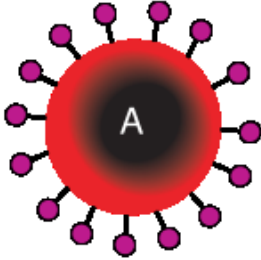
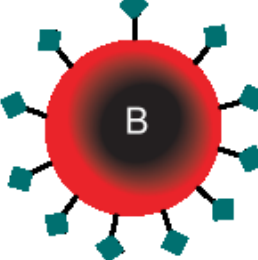
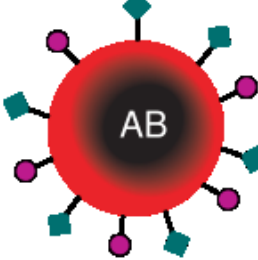

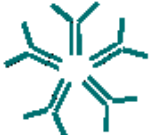

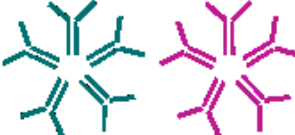



## 2. Laboratorní vyšetření AB0 skupiny: pravidelné protilátky anti-A,-B

- detekce pomocí dg. erytrocytů A<sub>1</sub>, B (ery 0 nebo autoctl.)
- testy pro přímou aglutinaci /solný test/laboratorní teplota
- do 4. měsíce věku se nevyšetřují (chybí, mateřské Ig)

Vyšetřovaná plazma/sérum	0 (anti-A,B v séru)	A (anti-B v séru)	B (anti-A v séru)	AB (žádné protilátky)
Dg. ery A1	+	0	+	0
Dg. ery B	+	+	0	0



# Krevní skupina kompletně

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type	 <p>A</p>	 <p>B</p>	 <p>AB</p>	 <p>O</p>
Antibodies present	 <p>Anti-B</p>	 <p>Anti-A</p>	None	 <p>Anti-A and Anti-B</p>
Antigens present	 <p>A antigen</p>	 <p>B antigen</p>	 <p>A and B antigens</p>	No antigens

### 3. Nepravidelné AB0 protilátky

- anti-A1 u osob A2, anti-H u osob A1
- chladový typ, vzácně anti-A1 při 37°C
- nebývá klinický význam, vedlejší nález při vyšetření skupiny

	anti-A1	anti-H
Ery 0	0	+
Ery A1	+	0
Ery A2	0	+
Ery B	+++	+++

- Princip sérologického vyšetření všech krevních skupin je stejný: antigeny na vyšetřovaných erythrocytech detekujeme pomocí specifických diagnostických protilátek (dg. sér) v testu a technikou, které umožňují jejich průkaz. Je to naprosto dostačující pro běžné diagnostikování. U AB0 skupiny se prokazují také pravidelné AB0 protilátky
- Molekulárně-biologické metody umožní precizní diagnostikování antigenů, je zvláště přínosné u abnormálních forem antigenů, u transplantovaných a transfundovaných jedinců.



# AB0 diskrepance

- Při vyšetření antigenů nebo protilátek

Příčiny např.: technické chyby, získané x slabé x variantní antigeny, polyaglutinabilita, nadbytek substancí, chimérismus,

Nepravidelné protilátky chladového typu – aloprotilátky, autoprotilátky.  
Imunodeficitní stavy.

- Diskrepance je nutné vyřešit před uzavřením výsledku

Opakovat vyšetření, provést vyšetření z nového vzorku, použít jiné reagensie spolu s kontrolami, jiné teploty, promytí erytrocytů k odstranění navázaných protilátek apod. dle typu problému

- Pokud nelze určit AB0 skupinu – podávat 0 erytrocyty, AB plazmu (tzv. univerzální transfuzní přípravky)

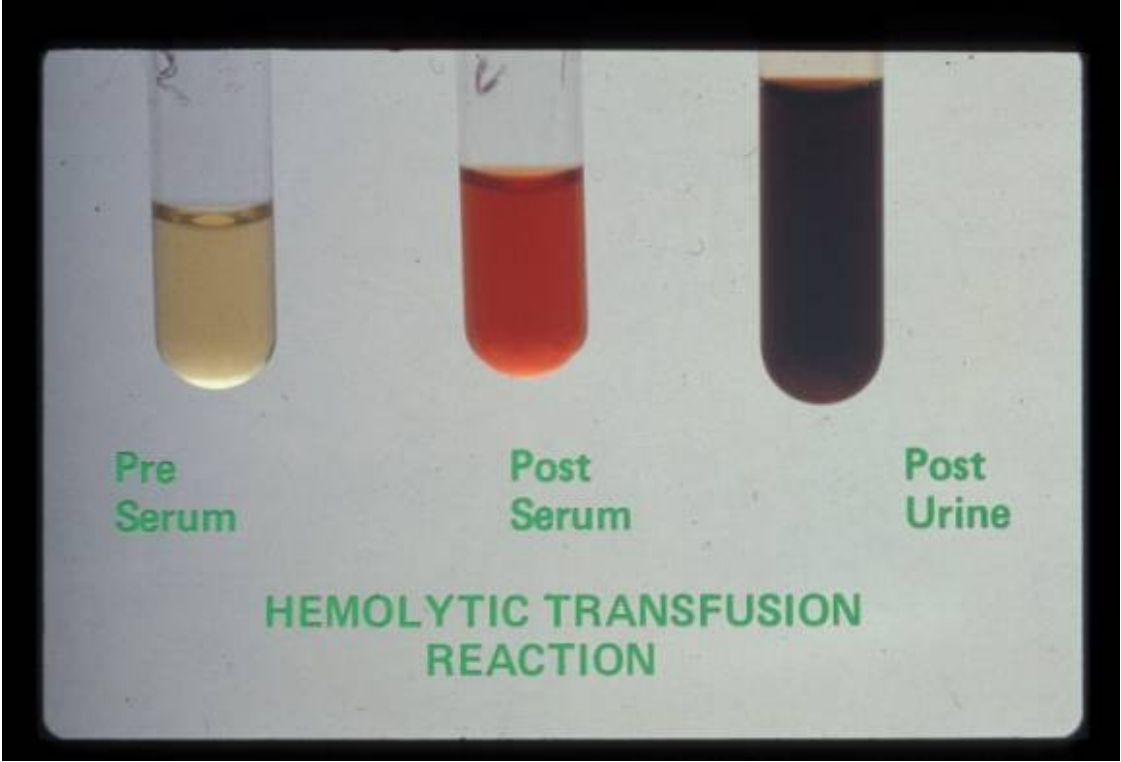
# Klinické souvislosti

Asociace s nemocemi vzácně

- H antigen: pouze v souvislosti s hyperakutní rejekcí transplantovaného orgánu u osob typu Bombay a paraBombay, u kongenitální poruchy glykosylace

Asociace s transfuzí často

- ABO inkompatibilní transfuze vede k hemolytické reakci a dalším komplikacím
- velká (nové antigeny dárcovské dárce A/příjemce 0 ) nebo malá inkompatibilita (nové protilátky dárcovské příjemce A/dárce 0)
- **velká inkompatibilita (jinoskupinové erytrocyty) je zcela nepřijatelná**



## Asociace s transplantacemi

- periferních hematopoetických kmenových bb.(PBSCT) nebo kostní dřeně (BMT)
- solidních orgánů (ledviny, srdce, játra vs. rohovka, kost)
- časně a pozdní hemolytické komplikace a rejekce graftu při velké a malé nebo oboustranné inkompatibilitě

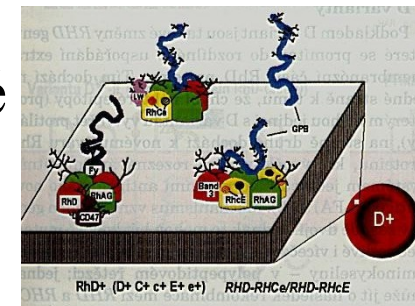
## Asociace s HON

- Při AB0 typu neshody matky vs. plod (typicky matka 0)
- IgG protilátky v etiologii HON

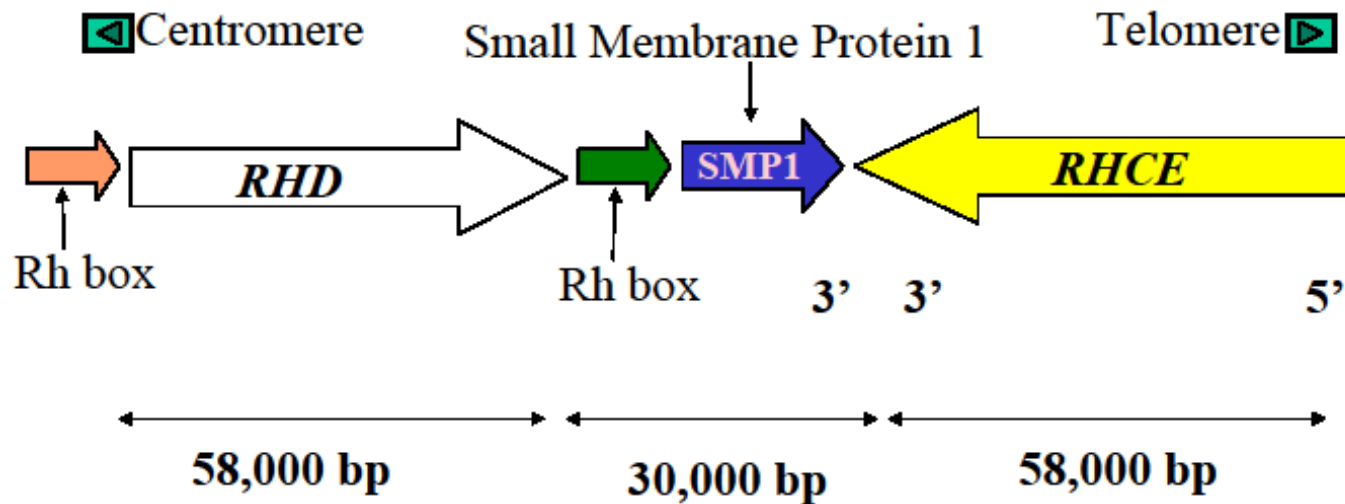
## Uplatnění ve forenzní medicíně

# Rh systém

- dva vzájemně spojené homologní geny RHCE a RHD na 1. chromozomu
- RHD gen kóduje RhD protein (antigen D)
- RHCE gen kóduje RhCcEe protein (kombinace antigenů Ce, ce, cE, CE)
- RHAG gen je nutný pro Rh aktivitu: tetramerické komplexy Rh glykoproteinu s Rh proteiny
- každý gen 10 exonů
- opozitní orientace RhD a RHCE - Rh boxy – gen SMP1



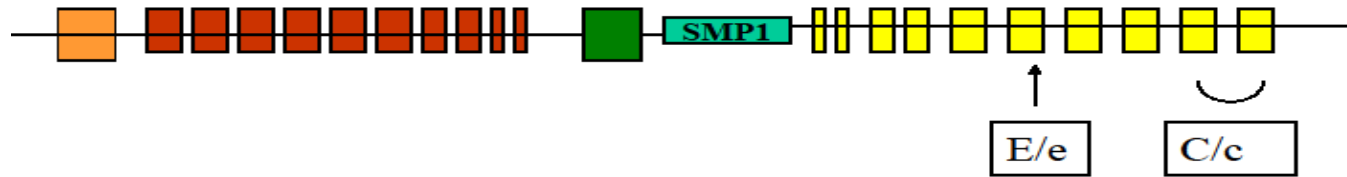
# *D* and *CE*



**Chromosome 1p34.1-1p36 (short arm). Opposing orientation.**

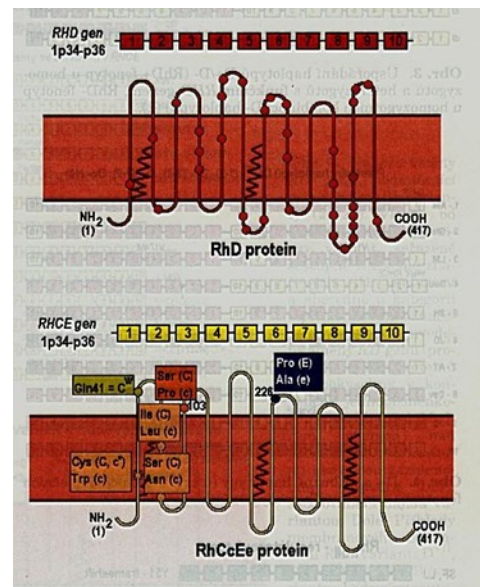
Wagner and Flegel. ISBT Vienna 2000

# Organisation of genes encoding RhD and CcEe



10 exons encoding the D protein plus 2 Rh boxes

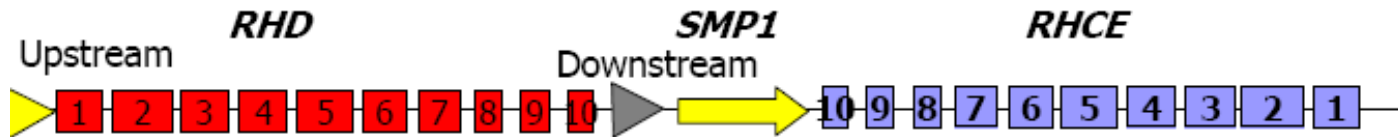
10 exons encoding the CcEe protein



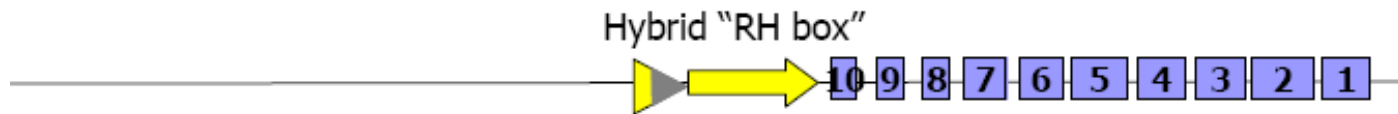
- D antigen je exprimován na membráně erytrocytu = RhD+
- D antigen chybí na membráně erytrocytu = RhD-
  - delece celého genu (naše populace)
  - mutace genu
  - hybridní gen
  - inaktivní RHD pseudogen
- D antigen je fenotypově odlišný = variantní antigen (různé změny genu - mutace, hybridní alely, rekombinace genu - vedou ke vzniku vzácných alel, navenek se projeví změnou v expresi antigenu RhD)



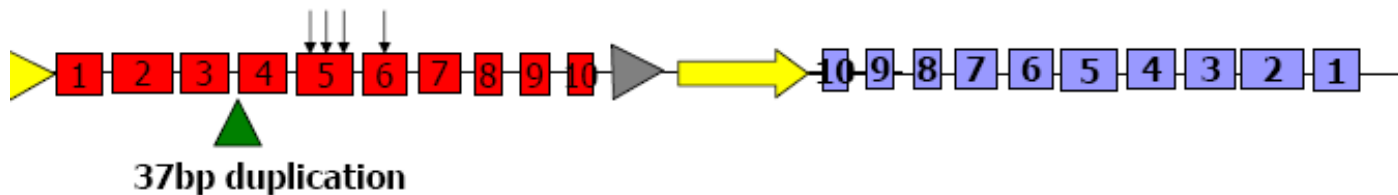
**1. Rh D Pos genome**



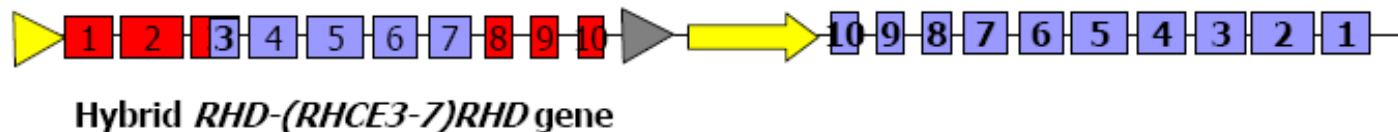
**2. Rh D Neg genome (Caucasian)**



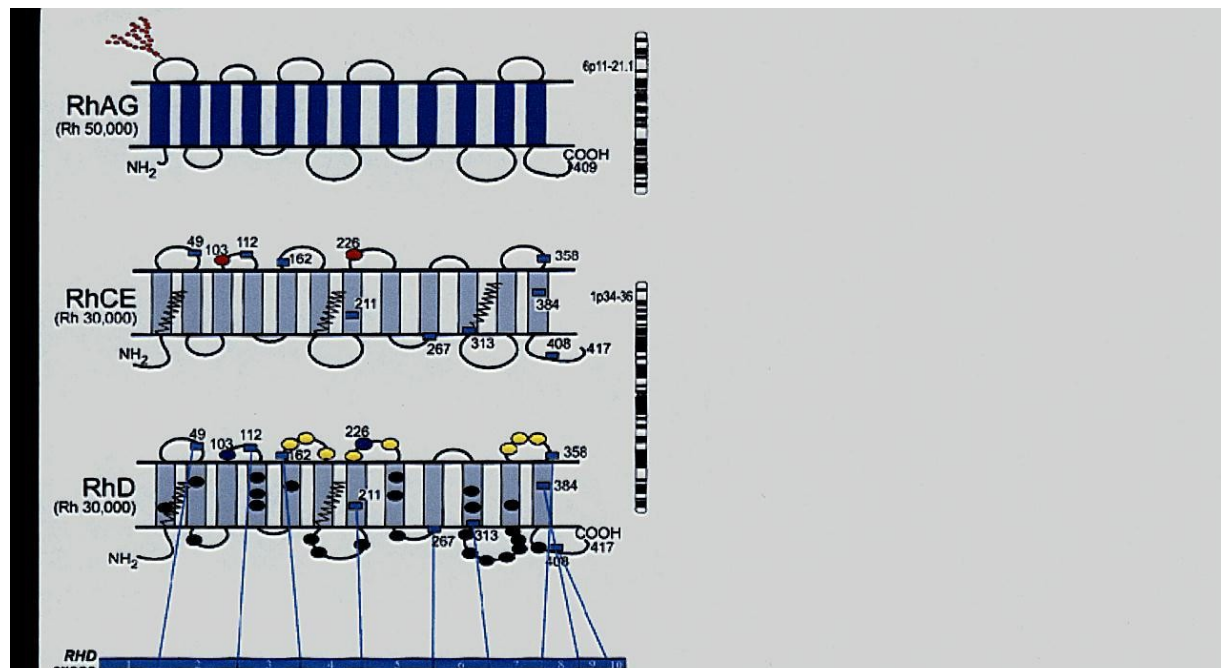
**3. Rh D Neg genome (African) *RHD<sub>ψ</sub>***



**4. Rh D Neg genome (African) *r<sup>S</sup>***



- Rh antigeny pouze na erythrocytech/prekurzorech
  - Antigen = soubor cca 30 epitopů v extramembranózní části RhD proteinu
  - Počet 10 000-30 000/erythrocyt ,
  - Substituce několika aminokyselin v Rh proteinu vzájemně odlišuje RhD a RhCcEe antigeny



# Rh antigeny

- antigeny D, C, c, E, e (Cw)
- výskyt dle populace (D+ cca 85% Evropanů, 90% Afričanů, 100% Asiatů)
- rozdíl mezi RhD a RhCE ve 30-35 AMK
- vysoce imunogenní
  - záleží na tvaru molekuly a na interakci mezi jednotlivými extracelulárními loopy
- několik desítek tisíc kopií/ery, dle genotypu

Ostatní Rh antigeny: high nebo low frequency antigens

# Rh antigeny

- sérologické rozeznání pomocí dg. sér anti-D,-C,-c,-E,-e
- zygocii D/D a D/d nelze sérologicky odlišit (chybí anti-d)
- kombinace 3 párů alel Cc/Dd/Ee umožňuje vznik 8 haplotypů a 36 genotypů

Antigeny	Fenotyp	Genotyp
D+C+c-E-e+	DCe/DCe R <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	DCe/DCe R <sub>1</sub> R <sub>1</sub> DCe/dCe R <sub>1</sub> r'
D+C-c+E+e+	DcE/dce R <sub>2</sub> r	DcE/dce R <sub>2</sub> r DcE/Dce R <sub>2</sub> R <sub>0</sub> Dce/dcE R <sub>0</sub> r''

Funkce Rh antigenů:

- udržení integrity membrány erys ( protein bandu 3)
- transport amoniaku
- kanál pro transport  $O_2/CO_2$

Tkáňová distribuce:

- erytroidní tkáň, ledviny, játra, kůže, mozek, testes

Asociace s nemocemi:

- hemolýzy - HON, HTR
- nemoc štěpu proti hostiteli - GVHD
- hemolytická anemie

# Rh nomenklatura

- Písmenová: D, C, E, c, e, f,  $C^w, C^x$
- Fisherova + Wienerova:  $DCE = R_1$   
 $DcE = R_2$   
 $Dce = R_0$   
 $DCE = R_z$   
 $dce = r$   
 $dCe = r'$   
 $dcE = r''$   
 $dCE = r^Y$

# Obvyklé Rh fenotypy

**Rh pozitivní**

**DCe**

**DCce**

**Dce**

**DcEe**

**DcE**

**DCcEe**

**Rh  
negativní  
ce**

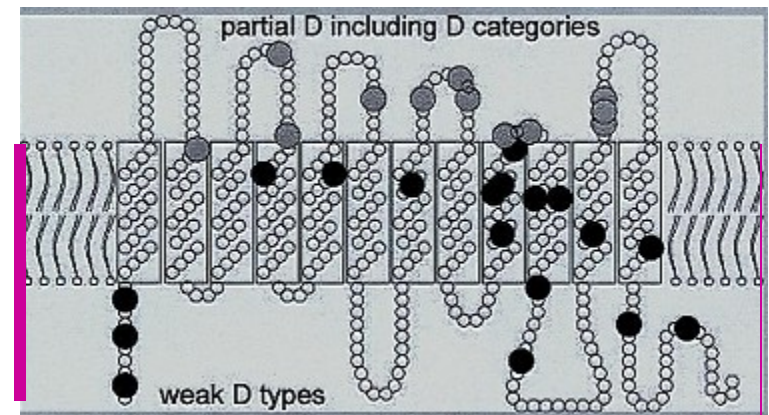
# Abnormální typy Rh antigenů

- u cca 1% všech RhD pozitivních osob
- D-- : chybí antigeny RhCcEe a zesiluje exprese RhD
- Rh<sub>null</sub>: chybí úplně všechny Rh antigeny
- Rh<sub>mod</sub>: změna exprese, zeslabení Rh antigenů
- Variantní antigeny:
  - Weak D: kvantitativní změna antigenu
  - Varianty D: kvalitativní změna v mozaice antigenu



# Weak D: slabý antigen, D<sup>w</sup>

- původní terminologie „D<sup>u</sup>“
- téměř žádná změna AMK v extramembranozní části RhD proteinu, mutace postihují intramembranozní a intracelulární část proteinu
- porucha zakomponování Rh proteinu do tetrameru Rh komplexu
- nedochází k anti-D imunizaci

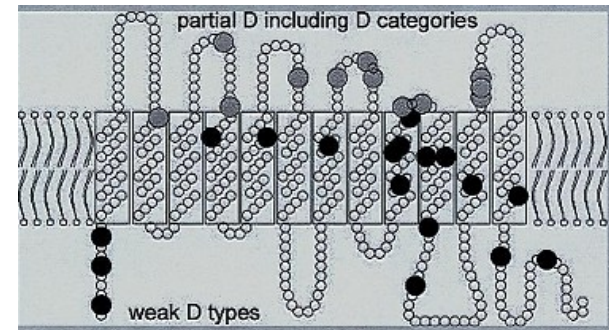


# Příčina D<sup>w</sup>

- Zděděná zeslabená exprese D<sup>w</sup> antigenu
  - při kompletním D antigenu, ale jeho menším počtu na erys
- Interakce alely D a C u genotypu cDe/Cde
  - C alela je v trans pozici k alele D
- Laboratorní vyšetření
  - slabší reakce nebo chybějící aglutinace v přímém aglutinačním testu při vyšetření antigenu D
  - aglutinace se projeví v NAT s anti-IgG anti-D sérem
- Význam: nevzniká anti-D, je možné bezpečně transfundovat RhD<sup>+</sup> erytrocyty, těhotné bez profylaxe

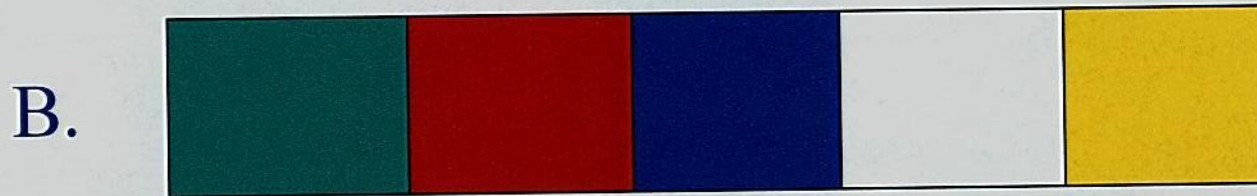
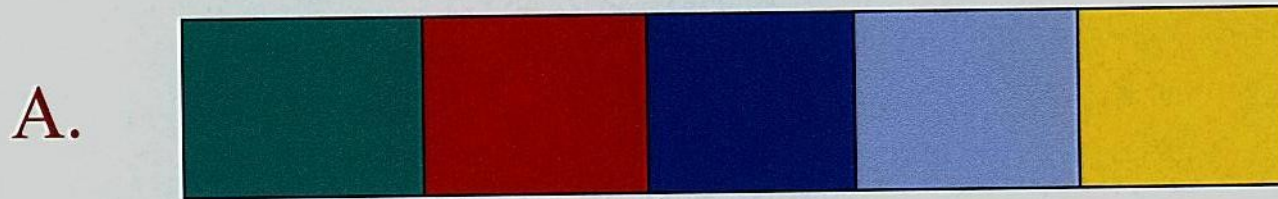
# Varianty D, D<sup>var</sup>

- Chybí jedna nebo více obvyklých částí (epitopů) D antigenu
- Změna se projeví v extramembranozní části RhD proteinu
  - některé epitopy zcela chybí
  - antigen je složený z jiných epitopů = **nový tvar proteinu**
- Problém: vznik alo-anti-D, která reaguje se všemi RhD+ kromě vlastních ery
- Problém: diagnostický + tvoří se alo-anti-D po D+ imunizaci



- Transfuze RhD negativní, těhotné s profylaxí

**Partial D:** Multiple epitopes make up D antigen. Each color represents a different epitope of the D antigen.



Patient B lacks one D epitope.

The difference between **Patient A** and **Patient B** is a single epitope of the D antigen. The problem is that **Patient B** can make an antibody to **Patient A** even though both appear to have the entire D antigen present on their red blood cell's using routine anti-D typing reagents..

# Vyšetření RhD : Reagencie

- rutinní vyšetření D antigenu v rámci krevní skupiny
- dříve polyklonální protilátky, dnes monoklonální protilátky (dg. séra)
- výhody: silné reakce v přímém aglutinačním testu, nízký obsah proteinů - vhodné pro senzibilizované erys
- duplicitně provedené vyšetření dvěma dg. séry různých klonů (chybí přirozené protilátky)
- porovnávání shody výsledků u obou vyšetření
- **Validace testu = použití kontrolního séra (Rh ctl negativní výsledek)**

# Cíl vyšetření D antigenu:

Dárce krve/event. novorozenec:

- zachytit **všechny** typy D antigenu
- 2 různá séra pro aglutinační test (různé anti-Dep klony)
- **došetření slabých** antigenů v NAT

Příjemce/těhotná:

- ideálně: parciální D=RhD neg, weak D= RhD poz
- **nedetekovat DVI** variantu
- **nedošetřovat slabé** antigeny v NAT

Sérologicky běžně nelze rozlišit Dw/v, molekulárně biologické metody (PCR-SSP).

## Falešně pozitivní výsledky:

- spontánní aglutinace vyšetřovaných erys se všemi dg. séry (oldiší Rh kontrola)
- aglutinace erys při obsahu chladových protilátek nebo paraproteinu ve vyšetřovaném vzorku (Rh kontrola, opakování vyšetření Rh po promytí erys)
- kontaminace diagnostika - bakterie, T, Tn aktivace erys
- laboratorní chyby

## Falešně negativní výsledky:

- selhání diagnostika (použití kontroly + a - )
- laboratorní chyby

# C,c,E,e antigeny

- produkty alely RHCE
- frekvence: C 68%, c 81%, E 29%, e 98%
- substituce AMK v RhCcEe proteinu vede ke vzniku slabých a variantních antigenů
- složené antigeny ce, Ce, CE, cE, antigen G
- chybějící antigeny ( $Rh_{\text{null}}$ ,  $Rh_{\text{mod}}$ ,  $D_{\text{el}}$ )
- variantní antigeny



# Rh protilátky

- Klinicky významné, imunní = vedou k destrukci erys
- IgG / lab. teplota 37°C/ nepřímá aglutinace
- Neaktivují komplement, vedou k extravaskulární hemolýze
- Procházejí placentou
- HON, HTR
- anti-D, -E, -c, -C, -e, -Cw, směsi protilátek
- Rh autoprottilátky u AIHA
- zvýšená reaktivita v enzymovém testu, efekt dávky
- profylaktické použití anti-D u HON, klinické léčebné použití anti-D u ITP

# Ostatní krevní skupiny

- Ii
- Lewis
- Kell
- Kidd
- Duffy
- Lutheran
- MNSs
- P
- Ostatní s méně častými Abs (Dombrock, Diego, Colton, Chido/Rodgers, Gerbich, Cromer)
- HFA
- LFA

# Ii systém

- sacharidové struktury lineárně spojené
- antigen i je prekurzorem antigenu I
- fenotyp I dominuje u dospělých, i fenotyp u novorozenců
- od narození do 2 let věku se množství I antigenu zvyšuje
- antigeny jsou přítomné v sekretech, plazmě
- změny antigenu u akutních i chronických leukemií

## Funkce

- zajišťují připojení sacharidů k proteinům a lipidům buněčné membrány
- receptory a ligandy v adhesivních procesech

## Tkáňová distribuce

- všechny krevní buňky, sekrety, epitel, jiné tkáně (oční čočka)

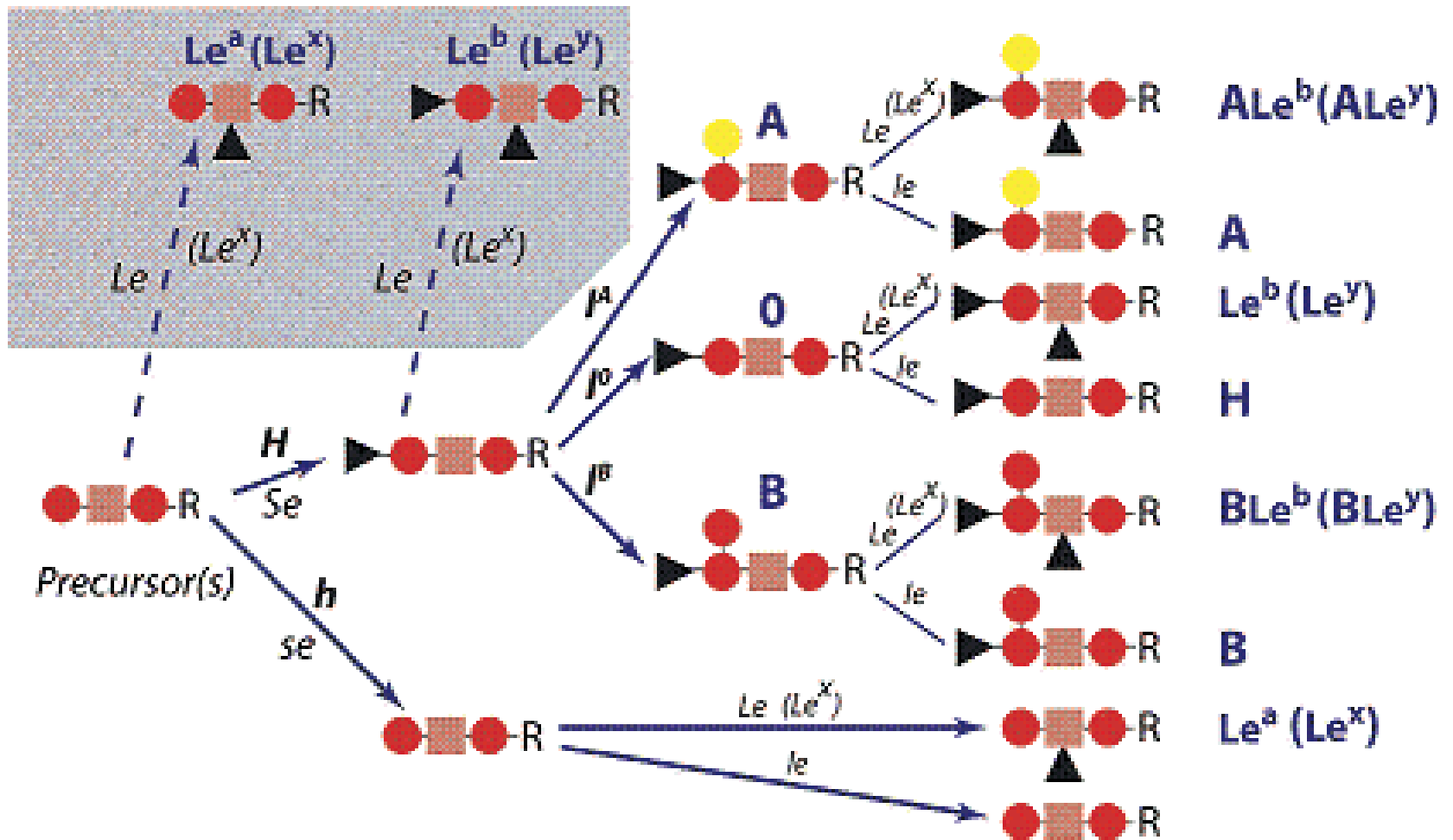
## Asociace s nemocemi

- anti-I u CAD (průkaz pomocí erys I-)
- zvýšená exprese i antigenu u thalasémie

# Lewis /Le

FUT3 (Lewis) FUT2 (Se)

- souvisí s ABO a H/h systémem
- gen na 19. chromozomu
- addice specifických monosacharidů k prekurzorovému řetězci
- účast na syntéze antigenů  $Le^a$  a v přítomnosti genu Se také antigenu  $Le^b$
- syntéza neprobíhá v erytroidní tkáni, na erys se navazují z plazmy, jsou obsaženy v sekretech
- antigeny  $Le^a$ ,  $Le^b$ ,  $Le^X$  ( $Le^c$ ),  $Le^Y$  ( $Le^d$ )



- D-galactose
- N-acetyl-D-glucosamine
- N-acetyl-D-galactosamine

- ▶ L-fucose in  $\alpha$ 1-2 linkage
- ▲ L-fucose in  $\alpha$ 1-3 (or  $\alpha$ 1-4) linkage
- R** Remainder of the molecule

- Fenotypy

Le(a+b-)

Le(a-b+)

Le(a-b-)

Le(a+b+) ↓exprese H, nekompletní fukosylace: unikátní

- Funkce:

nejasné, nejsou patologické souvislosti, ligandy pro E-selektiny, adhesivní funkce

# Lewis protilátky

- přirozené protilátky, bez imunizačního podnětu
- anti-Le<sup>a</sup>, anti-Le<sup>b</sup>
- Časté protilátky
- IgM – lab. průkaz v chladových testech
- ne aktivní při 37°C ( někdy -Creaktivní, hemolýza)
- vzácně imunní: HON i HTR
- asociace s orgánovými transplantacemi



# Kell.

## Kel. Cellano

- Glykoproteinové antigeny, silné imunogeny
- Kell protein je připojený k membránovému proteinu XK
- Kell proteiny tvoří cca 25 antigenů
- Antitetické alely K2/K1, K4/K3, K7/K6, K11/K17
- Různá frekvence výskytu v populaci

### Funkce:

- Kell : aktivace bioaktivních peptidů /proteolýza
- XK: membránový transportní protein

### Asociace s nemocemi:

- absence XK (McLeod) u akantocytozy a svalové dystrofie s neurologickými defekty

# Kell protilátky

## Protilátky:

- známé od r.1949 při anemii novorozence
- imunní protilátky, IgG typ
- klinicky významné
- v etiologii HON (hlavně anemie, ne hemolýza), navíc suprese erythropoezy), HTR
- častá anti-K1, vzácně anti-K2, raritně anti-K<sub>u</sub>

# Kidd /Jk

- membránový glykoprotein
- produkt jednoho genu JK na 18 chromozomu
- alely JKA, JKB , ostatní jsou vzácné
- Jk(a+b-), Jk(a-b+), Jk(a+b+)

Funkce:

- transport urey
- udržení osmotické stability a deformovatelnosti ery

Tkáňová distribuce:

- erys, leukocyty, ledviny

# Kidd protilátky

- málo frekventované
- nebezpečné, podléhají rychlé fagocytoze - přehlédnutelné - rychlá sekundární anamnestická odpověď
- Imunní IgG typ, hemolyzující účinek při aktivaci komplementu
- efekt dávky u homozygotní exprese
- zesílené reakce v enzymových testech
- příčina HTR, vzácně u HON

# Duffy /Fy

- membránový glykoprotein
- Fy(a+b+), Fy(a-b+), Fy(a+b-)

## Funkce

- chemokinový receptor, receptor pro Plasmodium knowlesi
- protektivní fenotyp Fy(a-b-)
- úloha v zánětu a při malarické infekci

## Tkáňová distribuce

- erytroidní i nonerytroidní bb., epitel ledvin, endotel, plicní alveoly aj.

Asociace s nemocemi nejsou známe

# Duffy protilátky

Protilátky:

- méně časté
- imunní protilátky IgG
- HON vzácně, někdy HTR
- falešně negativní testy používající enzymy (destrukce Ag)

# Lutheran /Lu

- membránový GP
- přes 20 alel , většina vysokofrekventních
- po narození slabé Ag, postupně zesilují (nebývá HON)
- enzymy nepůsobí destrukci Ag

Funkce: buněčná adheze, erytropoeza

Tkáňová distribuce: epitel, endotel, erys (ne na lymfo, granulo, mono, trc)

Asociace s nemocemi: nejasná, bývá vyšší exprese Ag u malignit

# Lutheran protilátky

- málo časté
- většinou IgM, v chladových testech
- někdy IgG v testech při 37°C
- mohou vázat komplement
- často v kombinaci s HLA protilátkami
- efekt dávky u homozygotní exprese
- raritní anti-Lu<sup>3</sup> u null fenotypu



# MNS. Glykoforiny A,B,E

- GPA gen = MN skupina
- GPB gen = Ss skupina
- GPE u vzácných variantních alel
- membránové Ag, tvoří negativní povrchový náboj erys

Funkce:

- nejasná, absence nevede k fyziologickým abnormalitám
- receptor pro komplement ,cytokiny, bct, viry

Tkáňová exprese:

- pouze erys

Asociace s nemocemi: neznámá

# MNS protilátky

- většinou přirozené protilátky
- bez klinického významu
- efekt dávky u homozygotní exprese
- vzácně HON a HTR při aktivitě v NAT ( imunní protilátky anti-s,-S,-M)
- anti-N-like u dilazovaných pacientů
- raritní anti-U u jedinců S-s-

# P systém

- Globosidové antigeny P, P<sup>k</sup> a paraglobosid P<sub>1</sub>
- raritní fenotyp p

Funkce:

- v diferenciaci B lymfocytů
- adheze bb., P antigen je buněčný receptor pro bakterie - na erys pro parvovirus B19

Tkáňová exprese:

- erys a jiné krevní bb., endotel, svalové bb., GIT , tumory, bakterie

# P systém protilátky

- častá anti-P<sub>1</sub> jako přirozená chladová protilátka
- aktivace komplementu
- nebývá HON, HTR
- vzácné IgG
- anti-P, -P<sup>k</sup>, -p jsou vzácné
- anti-PP<sub>1</sub>P<sup>k</sup> u raritního fenotypu p
- anti-P jako IgG autoprotlátka u dětského typu AIHA (PCH) má charakter bifazického hemolyzinu
- v komplexu s jinými protilátkami (-IP<sub>1</sub>, -IP)

# T/T<sub>n</sub>

- antigenem je neúplně dostavěný polysacharid
  - za normálních okolností se tyto antigeny nevyskytují, za patologických situací umožňují polyaglutinabilitu různých krevních buněk (ery, trc, leu)
1. přechodná exprese T antigenu na ery u malignit, virových onemocnění (neuraminidázy uvolněné z mikrobů odstraňují kyselinu sialovou membrány)
  2. trvalé odhalení T antigenu u idiopatického T<sub>n</sub> syndromu, malignit (MDS, leukemie), autoimunních chorob
- pravidelná anti-T<sub>n</sub> protilátka v sérech zdravých lidí
  - odlišení typu T aktivace dle reaktivity s různými lektiny

# Chido/Rodgers

- Ag tvoří C4A (acid) a C4B (basic) 4.složky komplementu
- při aktivaci komplementu a jeho štěpení zůstane fragment C4d (tj.Ch/Rg) připojený na membránu ery
- přítomné v plazmě, odtud se navazují na erys

## Funkce proteinů

- patří ke klasické aktivaci C, pomáhají při interakci mezi Ag a Ab komplexem a jinými komponentami C

# Colton /Co

- 11 antigenů jednoho genu AQP1 (protein vodního kanálu)
- AQP1 a AQP3 exprimované na erys.

## Funkce

- Zajištění transportu molekul vody membránou erys podle osmotického gradientu

## Tkáňová distribuce

- většina tkání včetně erys (ledvinové tubuly, kapiláry, epitel oka, hepatální duktus aj.)
- Významné protilátky: HON, HTR

# Cromer /Cr

- součást DAF(CD55) = komplementregulační protein, tlumí aktivační kaskádu
- receptor pro adhezi některých mikroorganismů/ enterovirů

## Funkce

- regulace komplementu, chrání tkáň inhibicí C3 a C5 konvertázové aktivity při klasické a alternativní cestě

## Asociace s nemocemi

- nejsou pospané abnormality, pouze u null forem intestinální nemoci
- u PNH je deficientní DAF



# Diego /Di

- protein bandu 3
- exprimovaný v různých tkáních jako hlavní integrální protein membrány buňky
- čtvrtý loop z 12 nese AB0 epitopy
- absence bandu 3 je spojena se sferocytózou a hemolýzou

## Funkce

- udržuje strukturu a stabilitu buňky a její interakci s enzymy, Hb...
- účast při vzniku senescentních Ag na starých erys
- adheze parazitů (malárie) na erys
- zajištění flexibility a tvaru buňky, transportu iontů

## Distribuce ve tkáních

- erytroidní gen je na erytrocytech
- exprese v ledvinách, kostech

## Asociace s nemocemi

- v patogenezi ovalocytozy (Melanesie), kongenitální akantocytozy, hereditární sferocytozy

## Protilátky:

- imunní IgG
- hemolyzující účinek

# Dombrock /Do

- glykoproteinový Ag připojený k membráně erys GPI kotvou
- neznámá funkce
- tkáně: erytroidní, lymf.uzliny, testes, slezina
- asociace s nemocemi: ztráta Ag u PNH

## Protilátky:

- obvykle ve směsí jiných protilátek
- imunní IgG, neaktivují komplement

# Gerbich /Ge

- glykoproteiny membrány
- tři vysokoincidentní Ag, ale také Ge negativní fenotypy

## Funkce

- udržují integritu buňky, negativní povrchový náboj erys, participují při vstupu Plasmodia do erys

## Tkáňová distribuce

- erytroidní i nonerytroidní tkáně

## Asociace s nemocemi

- udržují tvar erys a zajišťují deformovatelnost erys, absence může vést k eliptocytoze nebo abnormálnímu tvaru erys

## Protilátky:

- imunní IgG
- vzácně HON, HTR
- autoprotilátky u AIHA, klinicky nevýznamné

# Ostatní skupiny

## Vysokofrekventní antigeny

- Vel, Lan, JMH, Sd<sup>a</sup>, At<sup>a</sup>
- Obtížně identifikovatelné / referenční pracoviště
- Téměř nelze najít kompatibilní krev
- Složitě potvrzení negativními fenotypy

## Nízkofrekventní antigeny

- Chr<sup>a</sup>, By, Bi, JONES, HJK, SARA
- Vzácně imunizace

# Registry dárců krve

Jsou:

- Národní registr dárců vzácných krevních skupin / Transnet
- Mezinárodní registry dárců vzácných krevních skupin
- Referenční laboratoře národní/mezinárodní

Cíl:

- Vyhledávání skupinově shodných dárců pro imunizované pacienty – zajištění substituce krve (mražené TU)
- Work shop

View Rare Blood Types  
Information

Blood Type	Monthly Donors	National Blood Bank	Frozen Blood Council/Europe
Oh	35	12	11
CDE/CDE	8	5	--
CdE/CdE	1	--	2
CwD-/CwD-	1	--	--
-D-/D-	86	--	--
Rhnull	9	--	5
Rh:-51	38	--	--
LW(a-b+)	45	--	11
LW(a-b-)	1	--	--
S-s-U-	328	37	21
S-s-U(+)	27	--	--
pp	74	2	38
Pk	11	5	3
Lu(a+b-)	323	32	49
Lu(a-b-)	151	37	13
Kp(a+b-)	145	37	39
Kp(a-b-)	2	--	--
Js(a+b-)	165	18	--
Ko	81	12	4
K:-11	2	--	--
Fy(a-b-)	563	69	75
Jk(a-b-)	91	19	3
Di(b-)	957	--	1
I-	93	12	--
Yt(a-)	230	17	107



CLB (Sanquin)



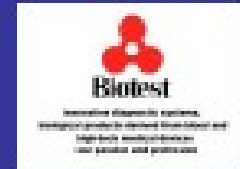
Amsterdam,  
Netherlands

Rotterdam,  
Netherlands

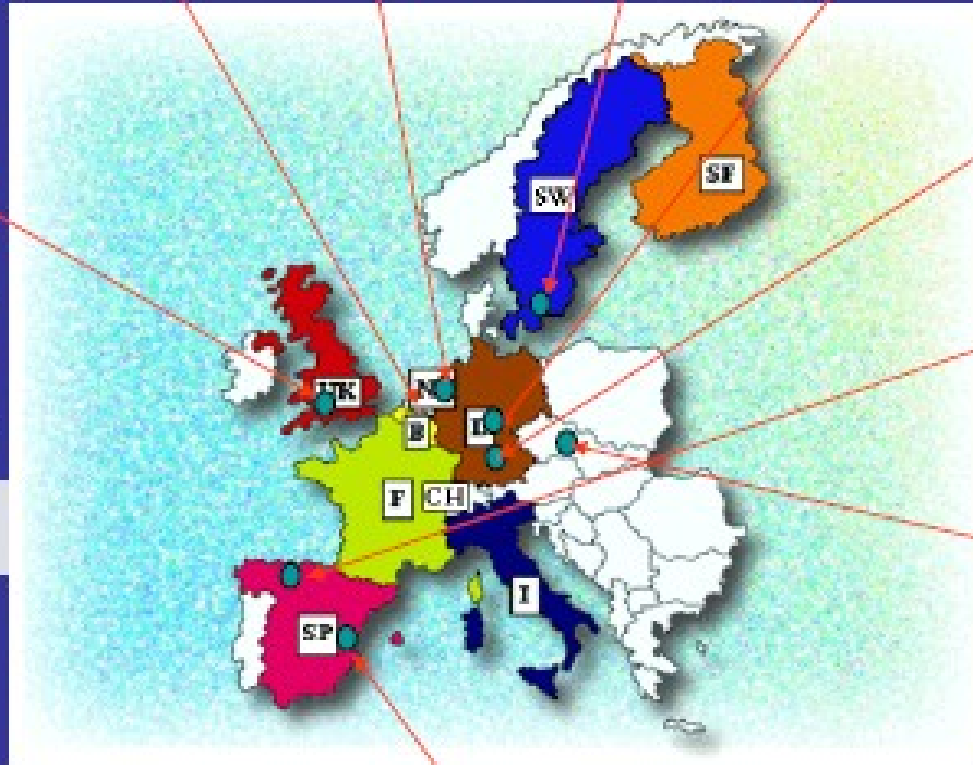


Lund, Sweden

Dreieich, Germany



Bristol, UK  
(UWE  
and BITS)



Ulm, Germany



Derio, Spain



Prague,  
Czech Republic



Barcelona  
Spain

