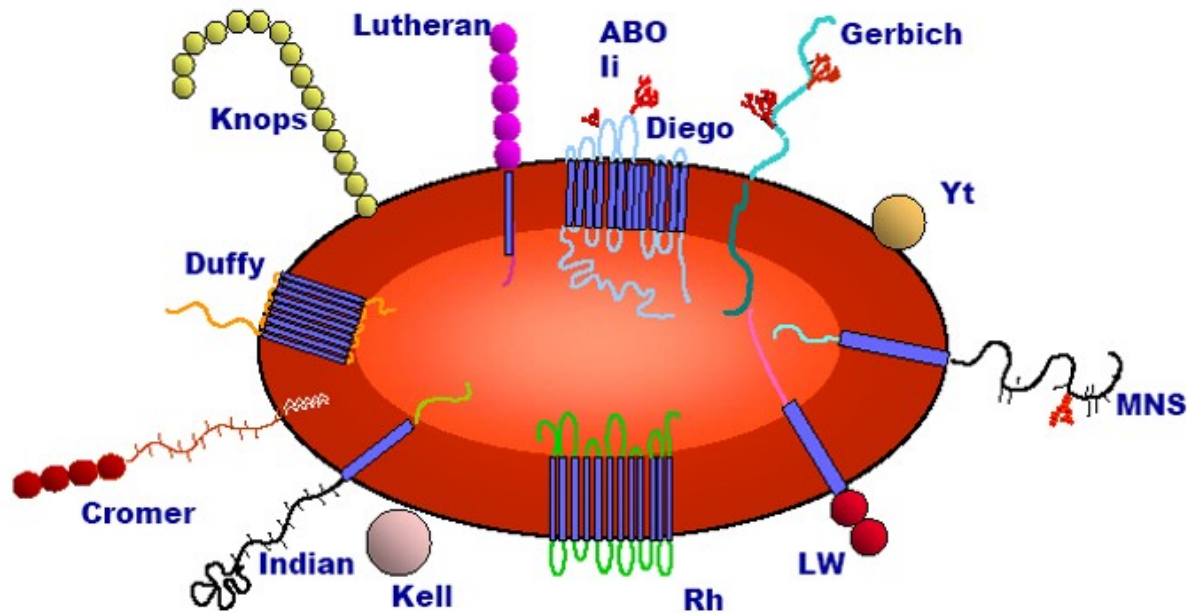


Krevní skupiny erytrocytů



Krevní skupiny

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

Krevní skupiny

- Antigeny krevních skupin nalézáme
 - 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)
- Proteinové nebo sacharidové sloučeniny s biologickými funkcemi
- Detekovatelné různými metodami / sérologicky, precizně DNA analýzou
- Aloantigeny, vznikají proti nim protilátky

Rozdělení krevních skupin podle struktury a funkce v erythrocytu

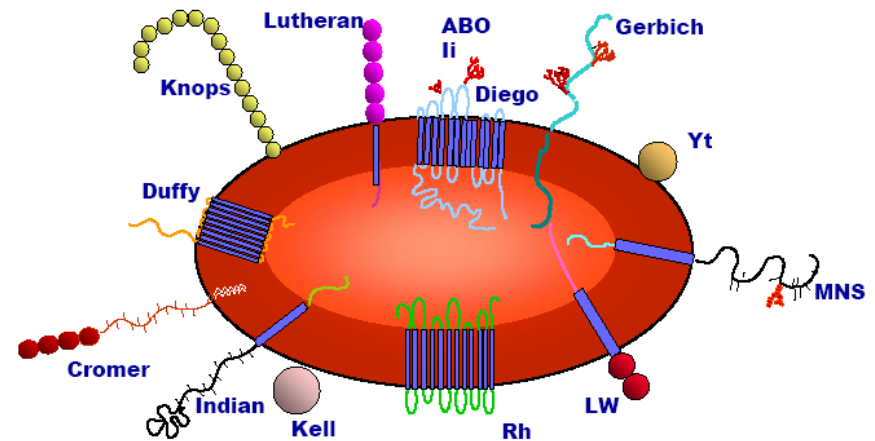
1. Podle strukturyy

- Povrchové
- Intramembránové
- Transmembránové

2. Podle funkce

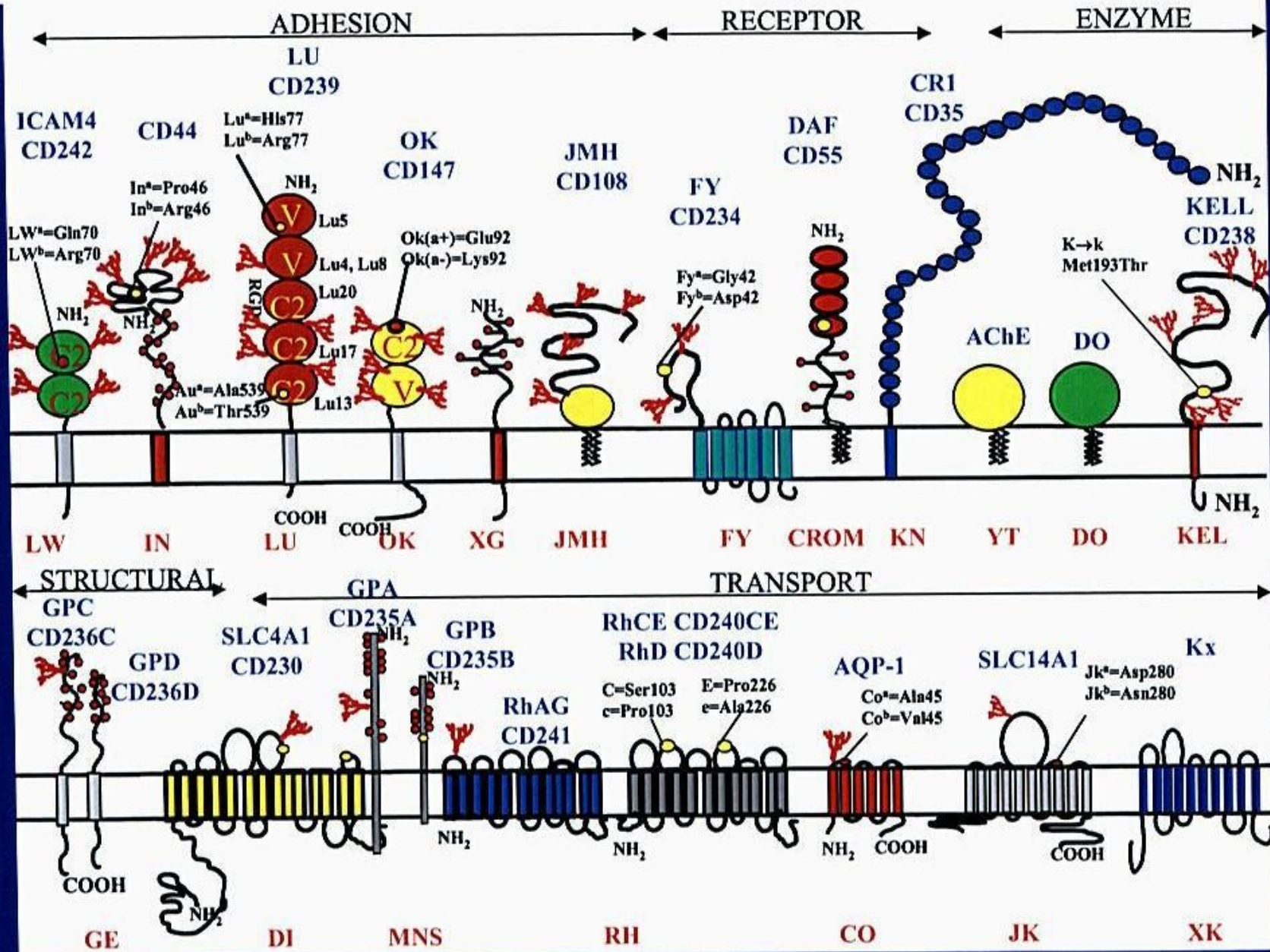
- Udržují integritu buňky
- Transportéry
- Aktivní enzymy
- Receptory pro ligandy, adhezivní funkce

Blood Groups on the RBC



JR Story

Slide courtesy of E. Sjöberg Wester



Terminologie

- Klasická: písmena A, B, C, e, M...
- ISBT: antigenní systém - číslo systému (AB0=001, KEL=006) + číslo antigenu (005001 Lu^a)

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

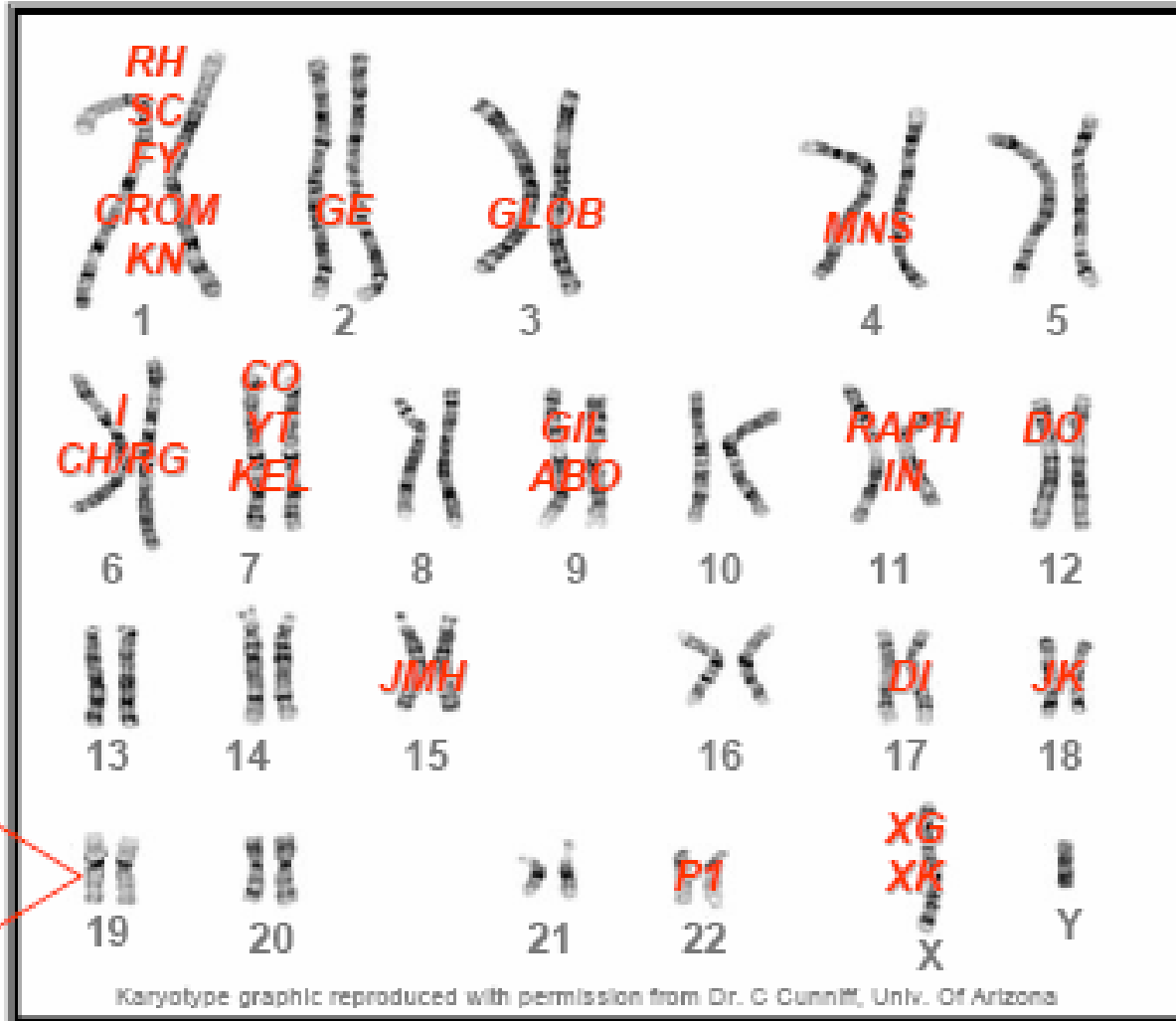
Genotyp: antigen zapsaný kurzívou (Lu^a) nebo LU*01 = znaky dominantní i recesivní

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

Dědičnost krevních skupin

- Dědičné znaky jsou řízeny párem alel daného genu (mateřské/otcovské)
- Každý gen kóduje vznik specifického proteinu (antigenu), který je typický uspořádáním aminokyselin
- Varianty genu na molekulární úrovni = alely
 - 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



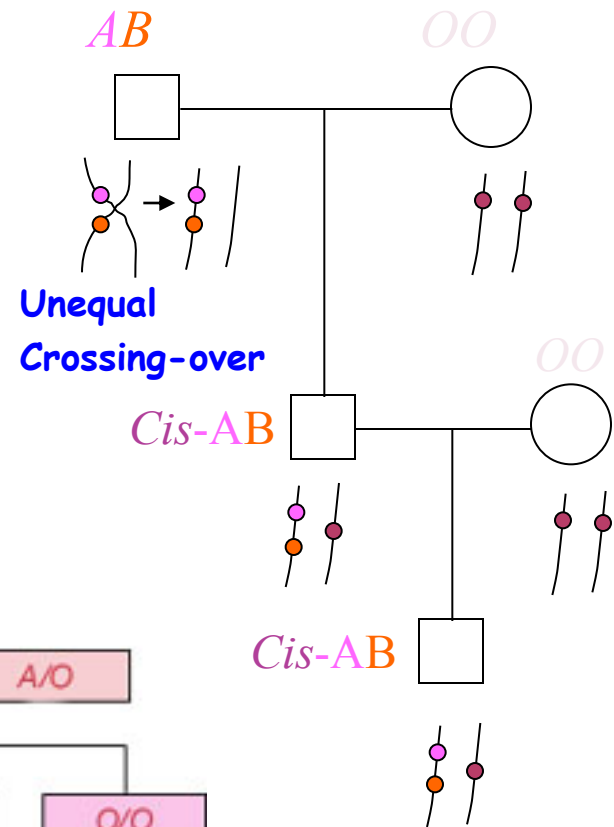
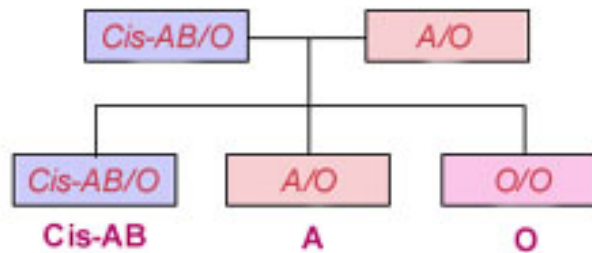
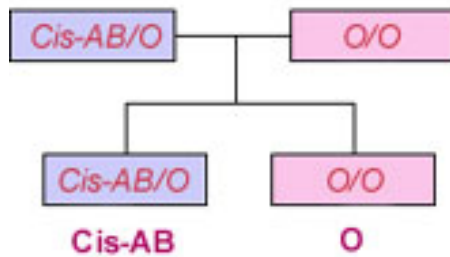
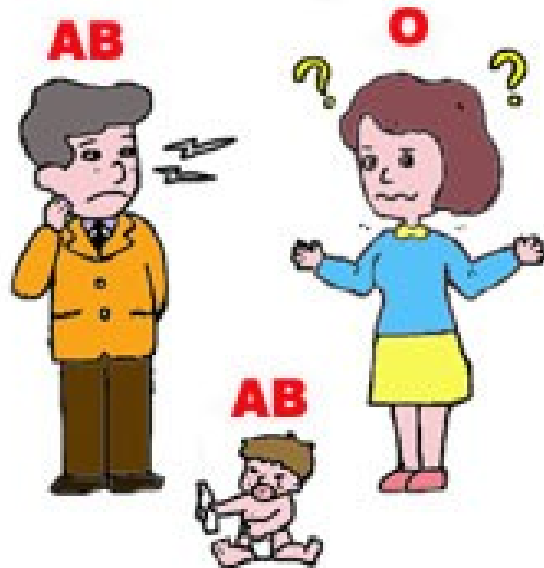
LE
OK
LW
LU
H

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

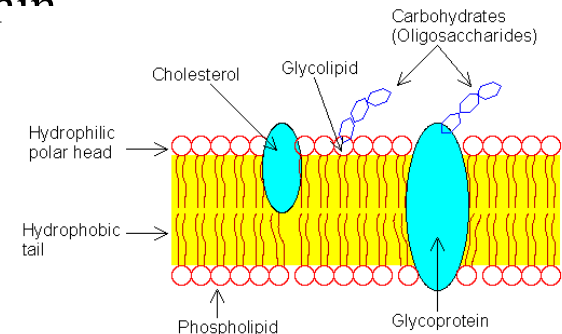
- Nejdéle známý systém KS, nejvýznamnější z hlediska histokompatibility
 - r.1900 Karl Landsteiner
- AB0 gen na 9. chromozomu → alela A a/nebo B a/nebo žádná z nich u krevní skupiny 0
- Dva antigeny: A, B (jejich průkaz definuje AB0 skupinu)
- Skupina 0 (chybí alely A, B) → antigen H
- 4 fenotypy A, B, AB, 0

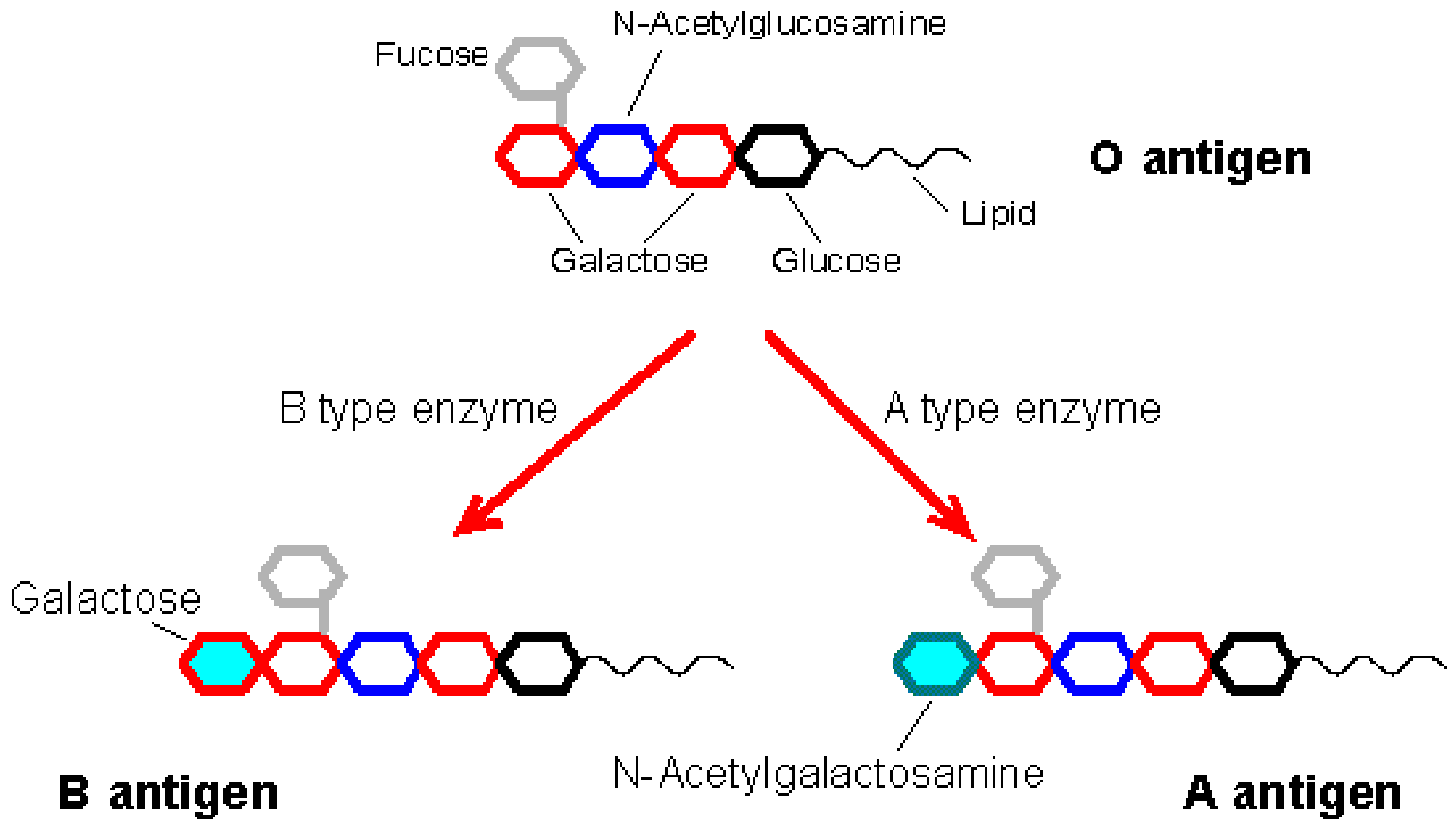
Výskyt AB0 skupin

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

- AB0 antigeny = terminální oligosacharidy glykoproteinů nebo glykolipidů
 - Konečné formy antigenů ovlivněny také produkty 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)

- ABH antigeny v solubilní formě 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 A₂ nebo A₂B

Slabé skupiny

- Příčina: genové mutace
- Fenotypové změny- zeslabení A a B antigenu
- Také změny antigenů v sekretech
- Ostatní slabé podskupiny velmi vzácné:
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)

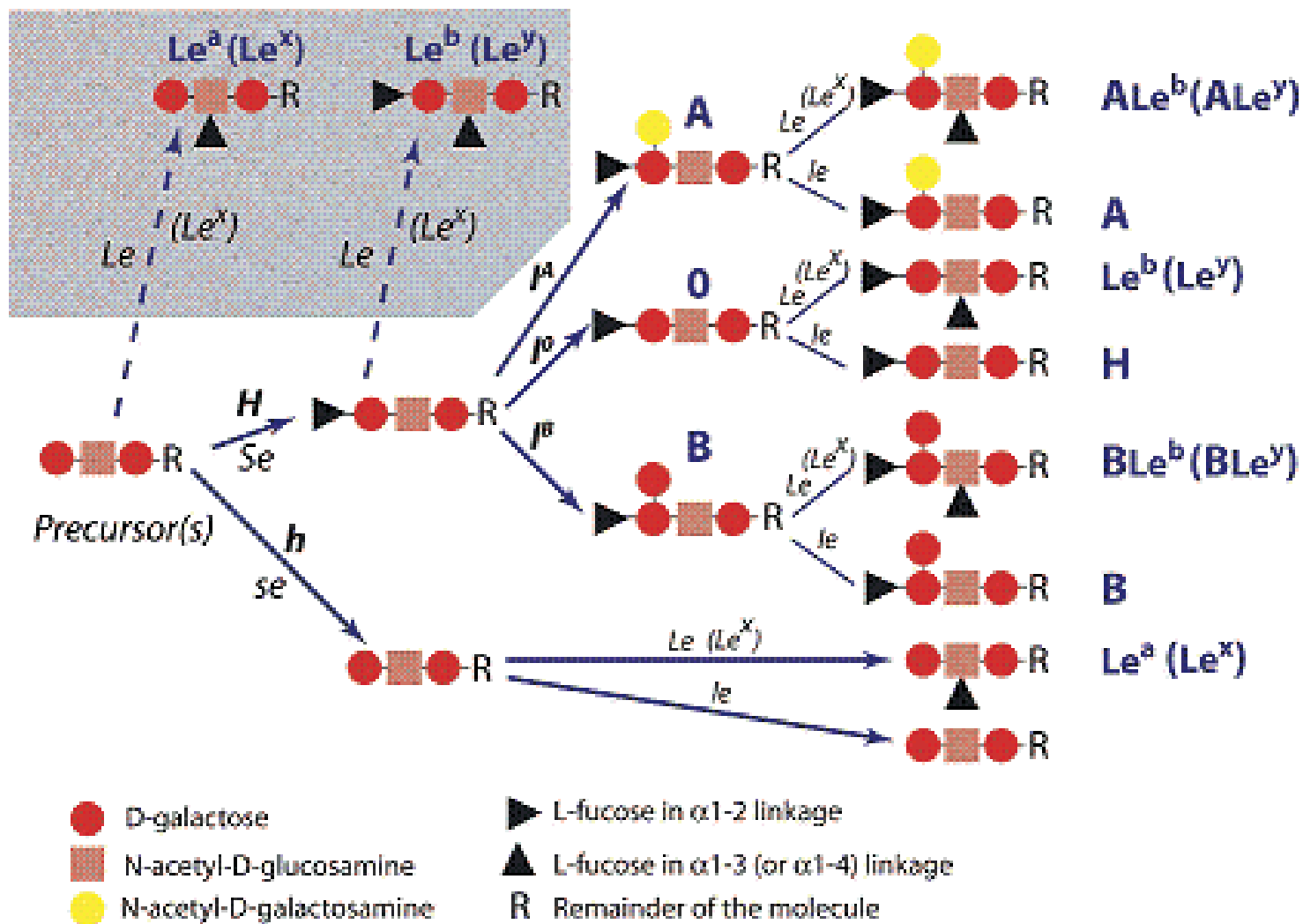
- leukemie (inaktivace transferáz), malignity (neutralizace dg.séra solubilními A,B substancemi)

Chimérické antigeny

- potransfuzní, potransplantační, fetomaternální hemoragie, genetická chiméra

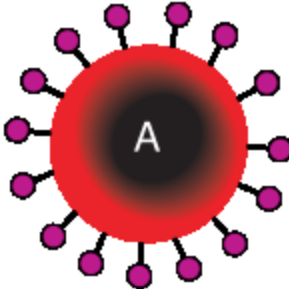
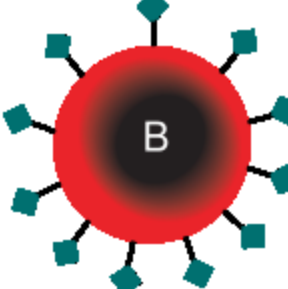
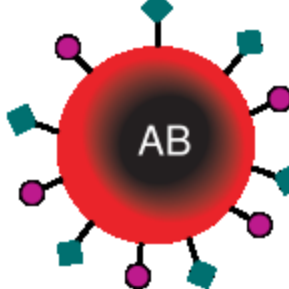
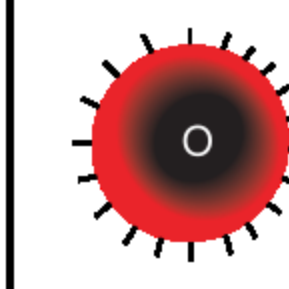
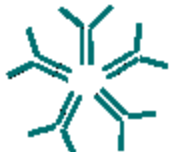

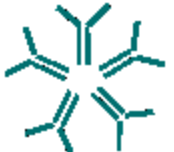



H - deficitní fenotypy

- 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 (imunizace substancemi podobnými A,B antigenům během prvních měsíců života)
- 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 titer, 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>

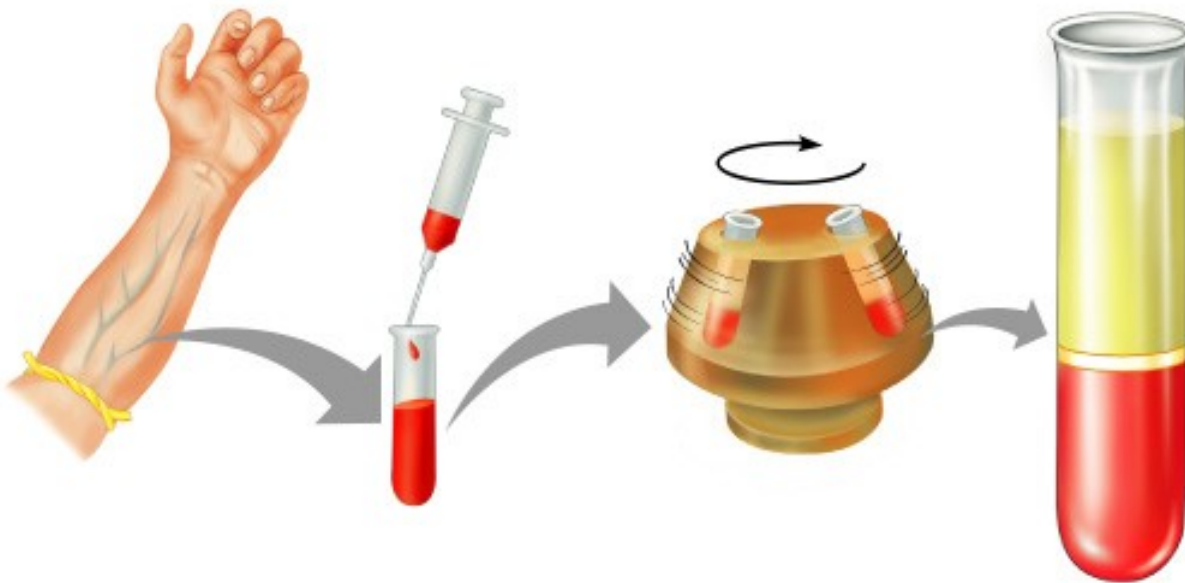
Slabé A podskupiny - sérologie

Skupina	Anti-A sérum	Anti-AB sérum	Anti-A protilátka	Anti-A1 protilátka	Antigeny sliny sekret.
A ₃	mf	mf	ne	někdy	A H
A _{end}	mf	mf	ne	někdy	H
A _x	-/w	+	-/+	často	H (A _x)
A _m	-/w	-/+	ne	ne	A H
A _y	-	-	ne	ne	A H
A _{el}	-	-	někdy	ano	H

mf = smíšené slabé reakce, w = zeslabené reakce,

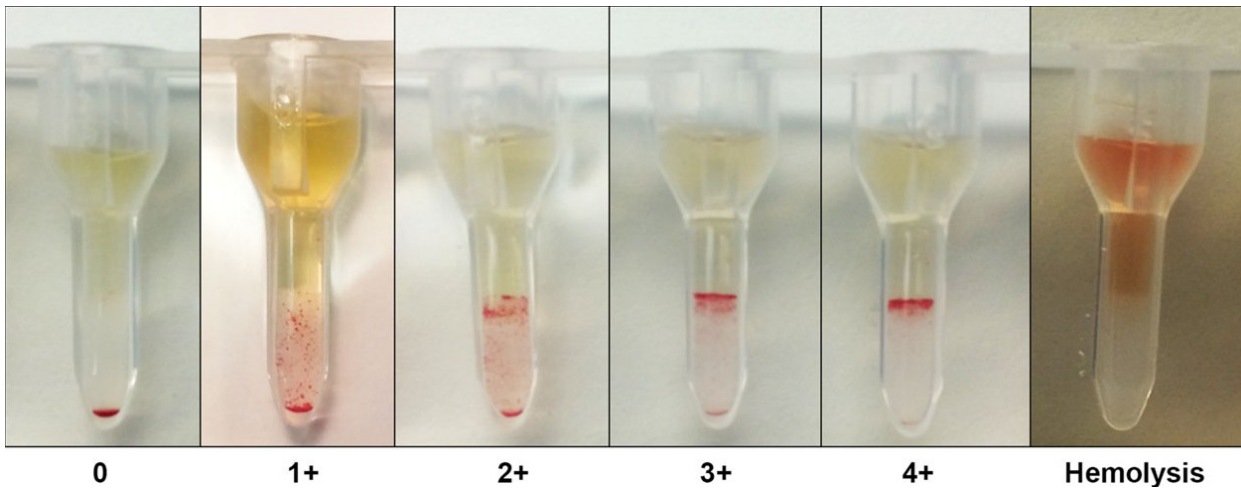
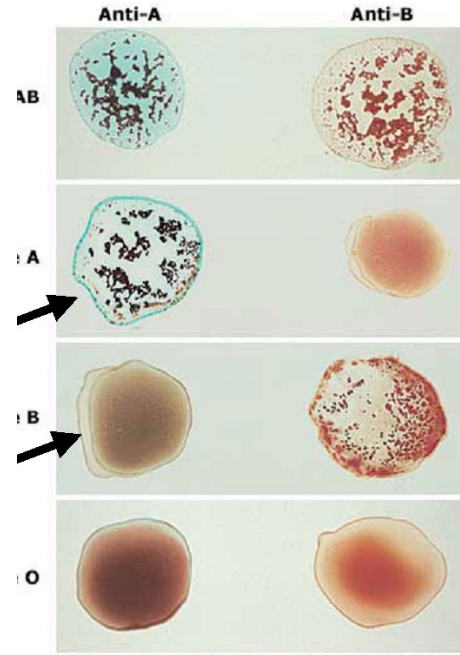
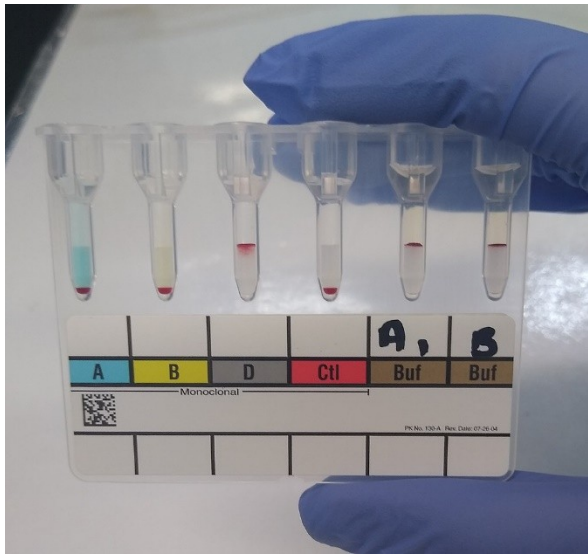
Laboratorní vyšetření AB0 skupiny

- 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 erythrocytech

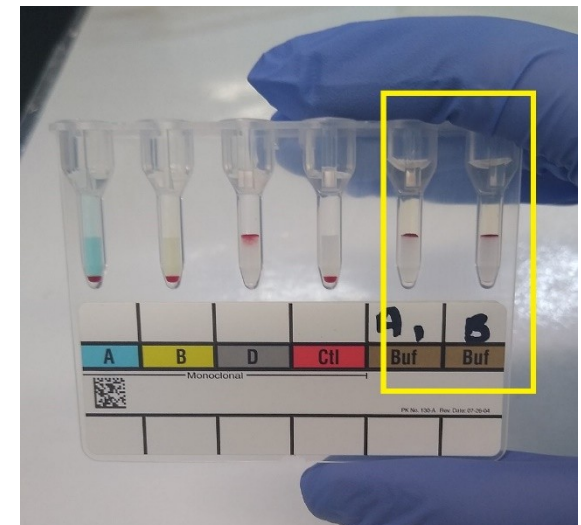
- Dg. sérum anti-A, anti-B
- Monoklonální séra pro přímou aglutinaci/solný test/laboratorní teplota (polyklonální séra -A,-B,-A,B)
- Metoda zkumavková, sloupcová aglutinace, pevná fáze, na skle, mikrotitrační desce
- Rostlinné lektiny A1 a H (monoklonální séra) pro odlišení A1 podskupiny
- Rutinně prováděné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



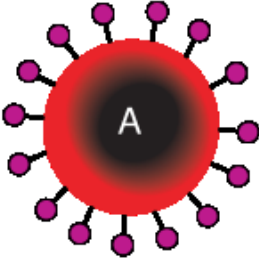
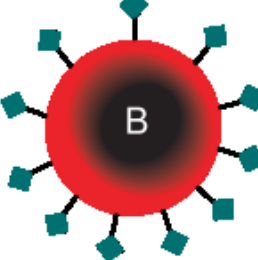
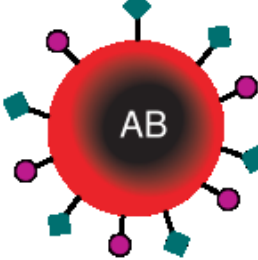
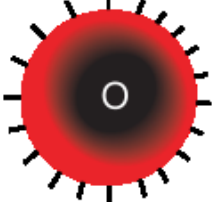
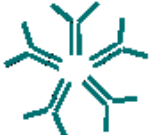

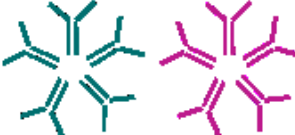



2. Laboratorní vyšetření AB0 skupiny: pravidelné protilátky anti-A,-B

- detekce pomocí dg. erytrocytů A₁, 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

- Mohou se vyskytovat:
 - 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
Dg. ery 0	0	+
Dg. ery A1	+	0
Dg. ery A2	0	+
Dg. ery B	+++	+++

Vyšetření KS – sérologické / genetické

- 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)**

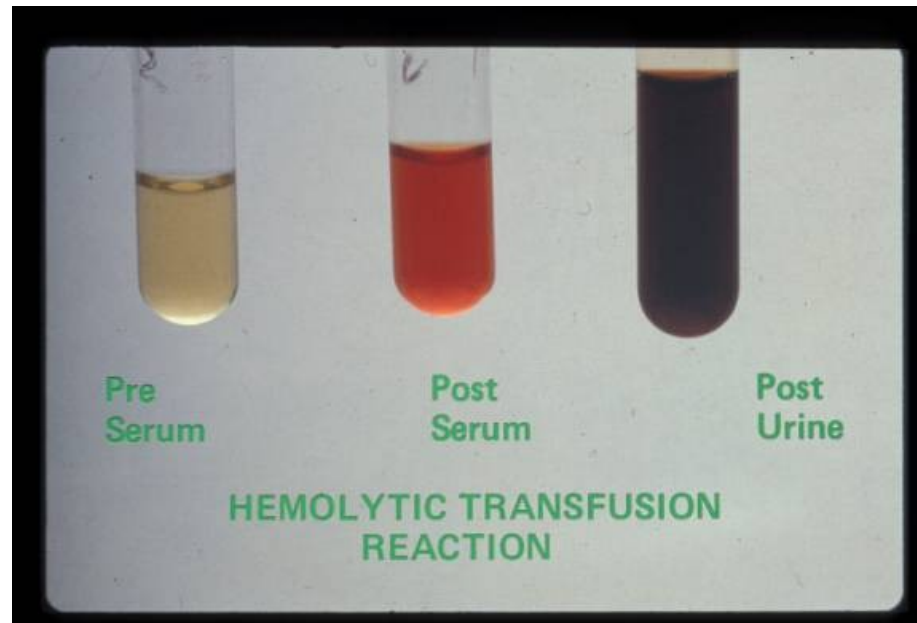
AB0 systém – klinický význam

Neshoda v AB0 mezi dárce a příjemcem

- velká - nové antigeny (dárce A/příjemce 0)
- malá - nové protilátky (příjemce A/dárce 0)

Transfuze

- inkompatibilní transfuze (při velké neshodě) je zcela nepřijatelná - vede k hemolytické reakci s ohrožením života



Transplantace

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

HON

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

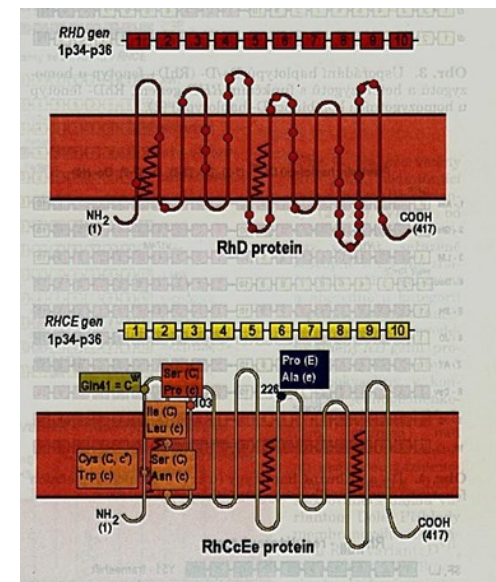
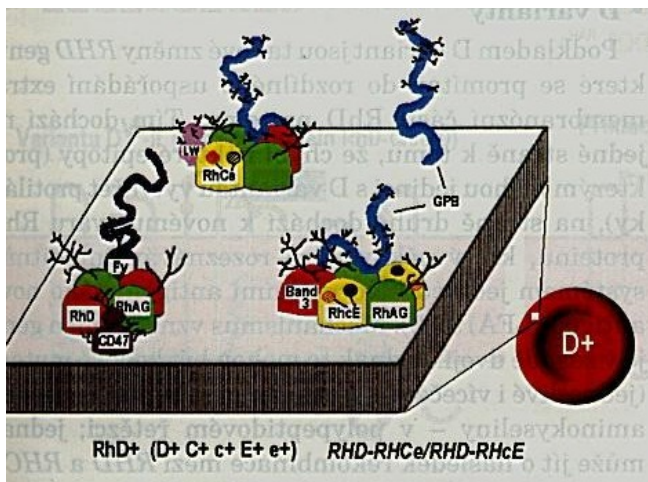
Asociace s nemocemi vzácně

- některé infekce (podobnost s ABH antigeny)
- A: ↑ karcinom žaludku, ↑ riziko trombóz než 0
- 0: ↑ ulcus duodeni, ↑ riziko krvácení než A
- B: ↑ infarkt myokardu

Uplatnění ve forenzní medicíně

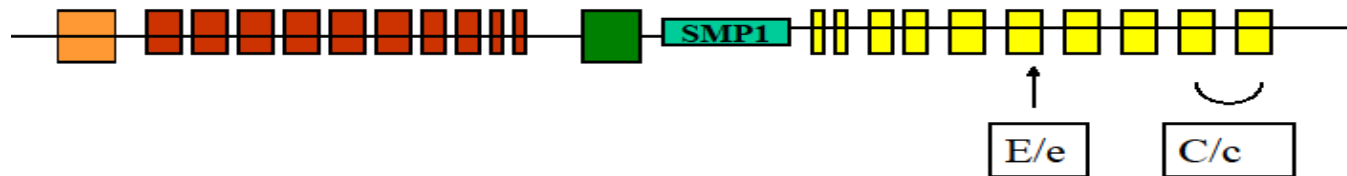
Rh systém

- Nejpolymorfnější systém (56 antigenů) s největší imunogenicitou
- dva vzájemně spojené homologní geny *RHD* a *RHCE* (na 1. chromozomu)
 - *RHD* gen kóduje RhD protein (antigen D)
 - *RHCE* gen kóduje RhCcEe protein (kombinace antigenů Ce, ce, cE, CE)
- *RHAG* gen (na 6. chromozomu) kóduje Rh asociovaný glykoprotein (RhAG), který je nutný pro expresi Rh proteinů – tvoří komplexy s Rh proteiny



- každý gen 10 exonů
- opozitní orientace *RHD* a *RHCE* - Rh boxy – gen *SMP1*
(SMP1 = Small Membrane Protein 1)

Organisation of genes encoding RhD and CcEe



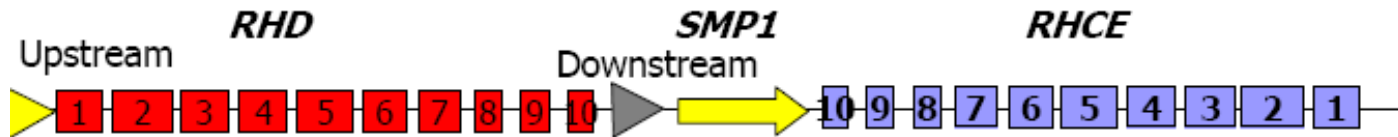
10 exons encoding the D protein plus 2 Rh boxes

10 exons encoding the CcEe protein

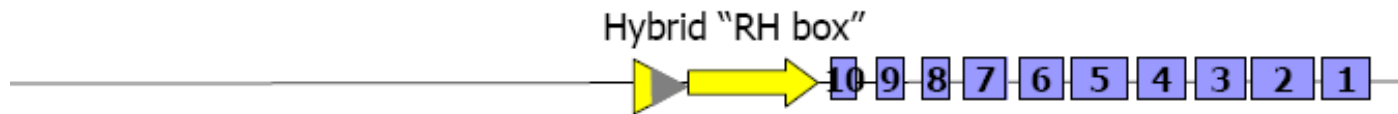
D antigen

- D antigen je exprimován na membráně erytrocytu = **RhD+**
- D antigen chybí na membráně erytrocytu = **RhD-**
 - delece celého genu (naše populace)
 - *RhD* gen přítomen, ale inaktivní (alterace znemožňující expresi antigenu) – africká či asijská populace
- 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)

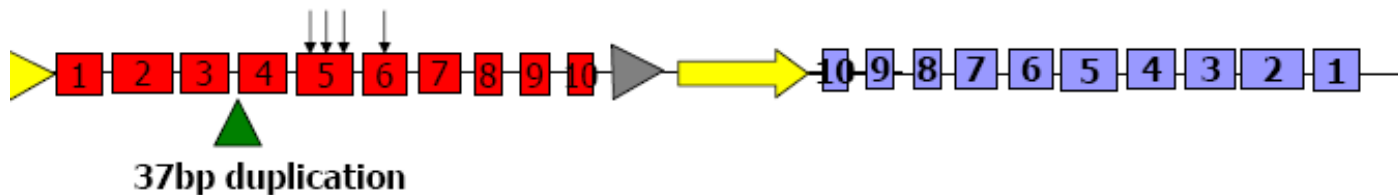
1. Rh D Pos genome



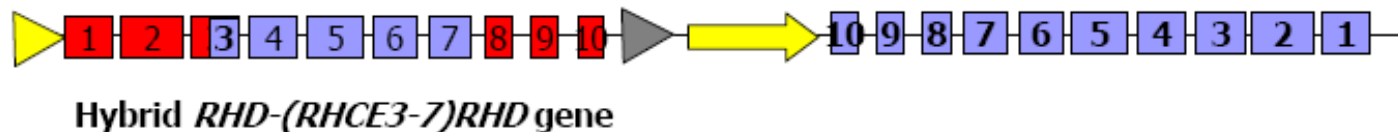
2. Rh D Neg genome (Caucasian)



3. Rh D Neg genome (African) *RHD_ψ*

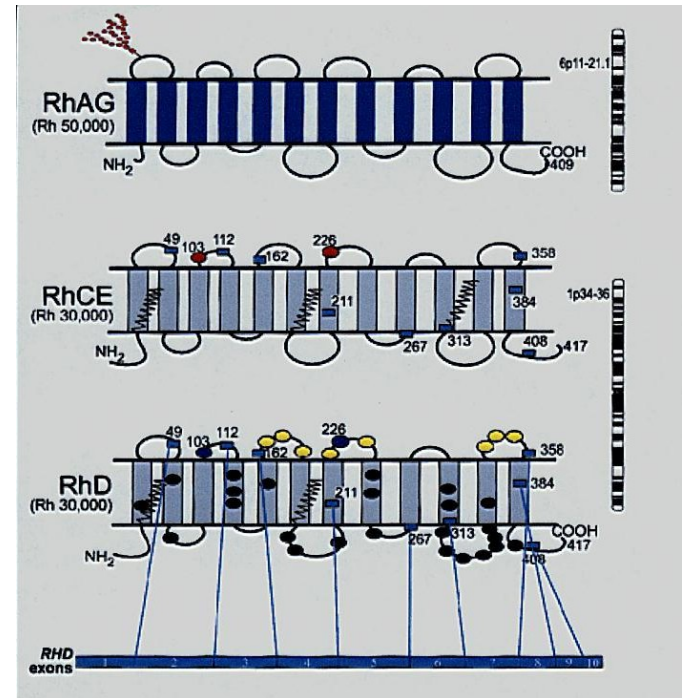


4. Rh D Neg genome (African) *r^S*



Rh antigeny

- 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 na erytrocytu, 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 ₁ R ₁	DCe/DCe R ₁ R ₁ DCe/dCe R ₁ r'
D+C-c+E+e+	DcE/dce R ₂ r	DcE/dce R ₂ r DcE/Dce R ₂ R ₀ Dce/dcE R ₀ r''

Funkce Rh antigenů:

- Strukturální funkce - součástí makrokomplexu membránových proteinů spolu s band 3 (vazba k cytoskeletu - udržení integrity membrány/tvaru erys)
- transport amoniaku (RhAG)
- kanál pro transport O_2/CO_2 (RhAG)

Asociace s nemocemi:

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

Rh nomenklatura

- Písmenová + ISBT numerická:
D (RH1), C (RH2), E (RH3), c (RH4), e (RH5),
f (RH6), C^w (RH8), C^x (RH9) ...
- Fisherova (CDE systém) + Wienerova (Rh/Hr systém):

$$DCe = R_1$$

$$DcE = R_2$$

$$Dce = R_0$$

$$DCE = R_z$$

$$dce = r$$

$$dCe = r'$$

$$dcE = r''$$

$$dCE = r^y$$

Obvyklé Rh fenotypy

Rh pozitivní

DCe

DCce

Dce

DcEe

DcE

DCcEe

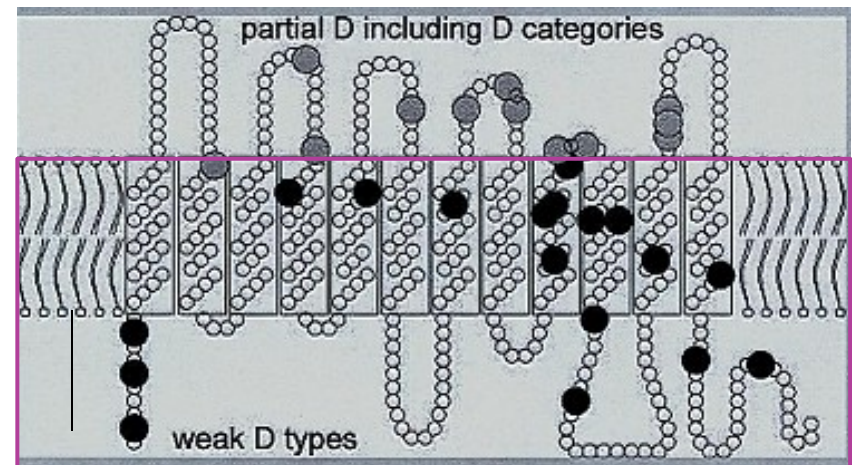
**Rh
negativní
ce**

Abnormální typy Rh antigenů

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

Weak D: slabý antigen, D^w

- (původní terminologie „D^u“)
- 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

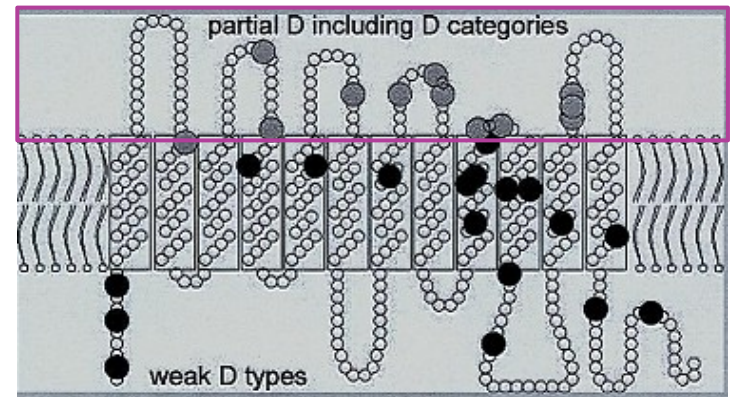


Příčina D^w

- Zděděná zeslabená exprese D^w 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⁺ erytrocyty, těhotné bez profylaxe

Varianty D, D^{var}

- 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.

A.



B.



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 – přímá aglutinace
- Dg. séra: dříve polyklonální protilátky, dnes monoklonální protilátky
 - výhody: silné reakce v přímém aglutinačním testu, nízký obsah proteinů - vhodné pro senzibilizované erys
- duplicitně provedené vyšetření dvěma dg. séry různých klonů anti-D třídy IgM (chybí přirozené protilátky)
 - porovnávání shody výsledků u obou vyšetření – při diskrepanci či zeslabení reakce se do došetření výsledek uzavírá jako $D^{w/v}$ (TP dárce označen jako RhD poz., příjemce dostává RhD neg. ery TP)
- Validita testu = použití kontrolního séra (Rh ctl negativní výsledek)

Cíl vyšetření D antigenu:

Dárce krve/event. novorozenec:

- zachytit **všechny** typy D antigenu
- 2 různá dg. séra (IgM) pro aglutinační test (různé anti-D klony proti různým epitopům, detekovat D^{VI} variantu)
- **došetření slabých** antigenů v NAT (pomocí dg. sér IgG)

Příjemce/těhotná:

- ideálně: parciální D=RhD neg, weak D= RhD poz
- **nedetekovat D^{VI}** variantu
- **nedošetřovat slabé** antigeny v NAT

Sérologicky běžně nelze rozlišit D^{w/v} → molekulárně biologické metody (PCR-SSP).

Falešně pozitivní výsledky:

- spontánní aglutinace vyšetřovaných erys se všemi dg. séry (odliší 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 (IKK)
- laboratorní chyby

Falešně negativní výsledky:

- selhání diagnostika (IKK: použití kontroly + a -)
- PAT silně pozitivní (blokace vazebných míst velkým množstvím protilátky anti-D – u těžkého HON)
- laboratorní chyby

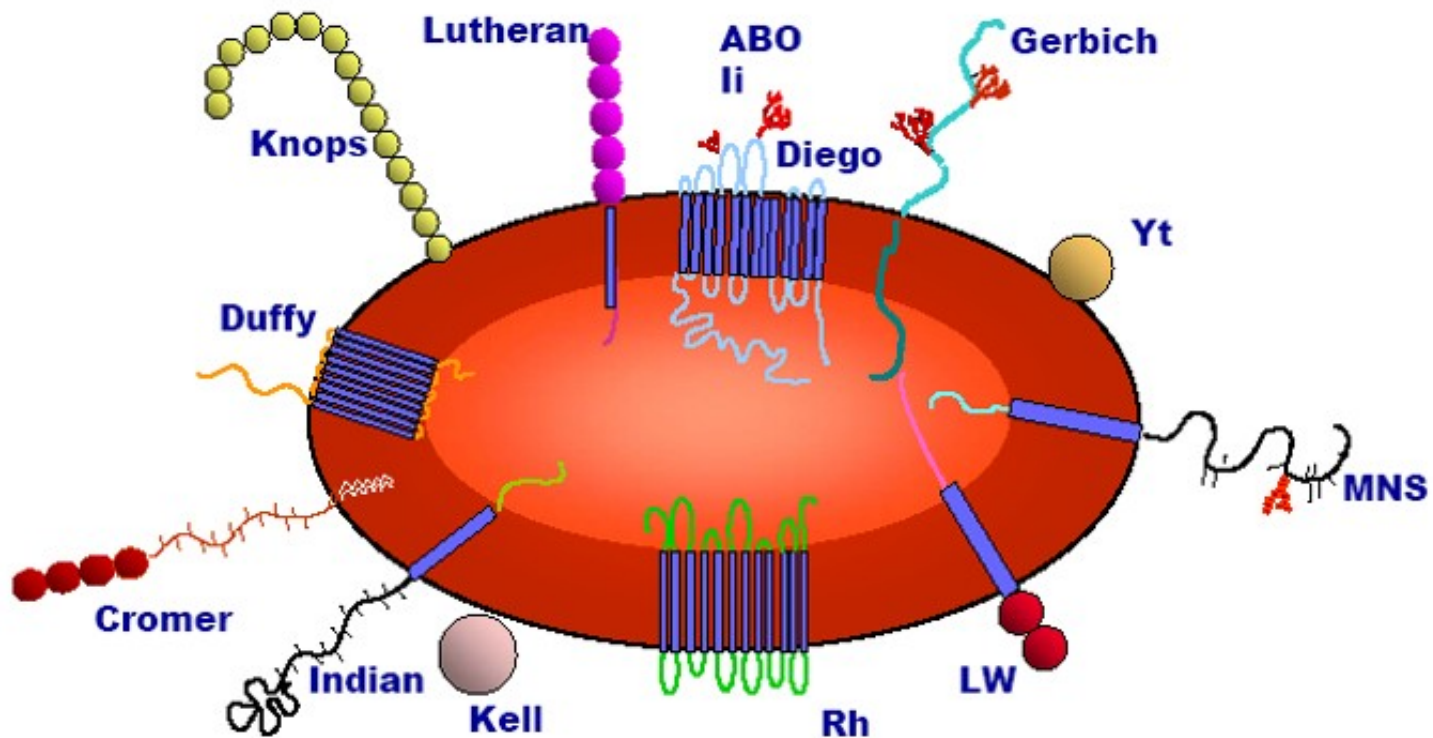
C,c,E,e antigeny

- produkty genu RHCE (2 alely)
- 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/velmi zeslabené antigeny (Rh_{null} , Rh_{mod} , D_{el})
- variantní antigeny

Rh protilátky

- Klinicky významné, imunní = vedou k destrukci erys
- IgG / reakce při t 37°C/ nepřímá aglutinace
- Neaktivují komplement, vedou k extravaskulární hemolýze
- Procházejí placentou
- Klin. souvisl.: HON, HTR
- anti-D, -E, -c, -C, -e, -Cw, směsi protilátek
- Rh autoprotiátky u AIHA
- zvýšená reaktivita v enzymovém testu, efekt dávky
- profylaktické použití anti-D u HON

Ostatní krevní skupiny



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

I systém a Ii kolekce

- sacharidové struktury lineárně spojené
- antigen i je prekurzorem antigenu I
- i fenotyp u novorozenců, do 2 let se ↑ množství antigenu I (na úkor i), v dospělosti dominuje I fenotyp

Funkce

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

Tkáňová distribuce

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

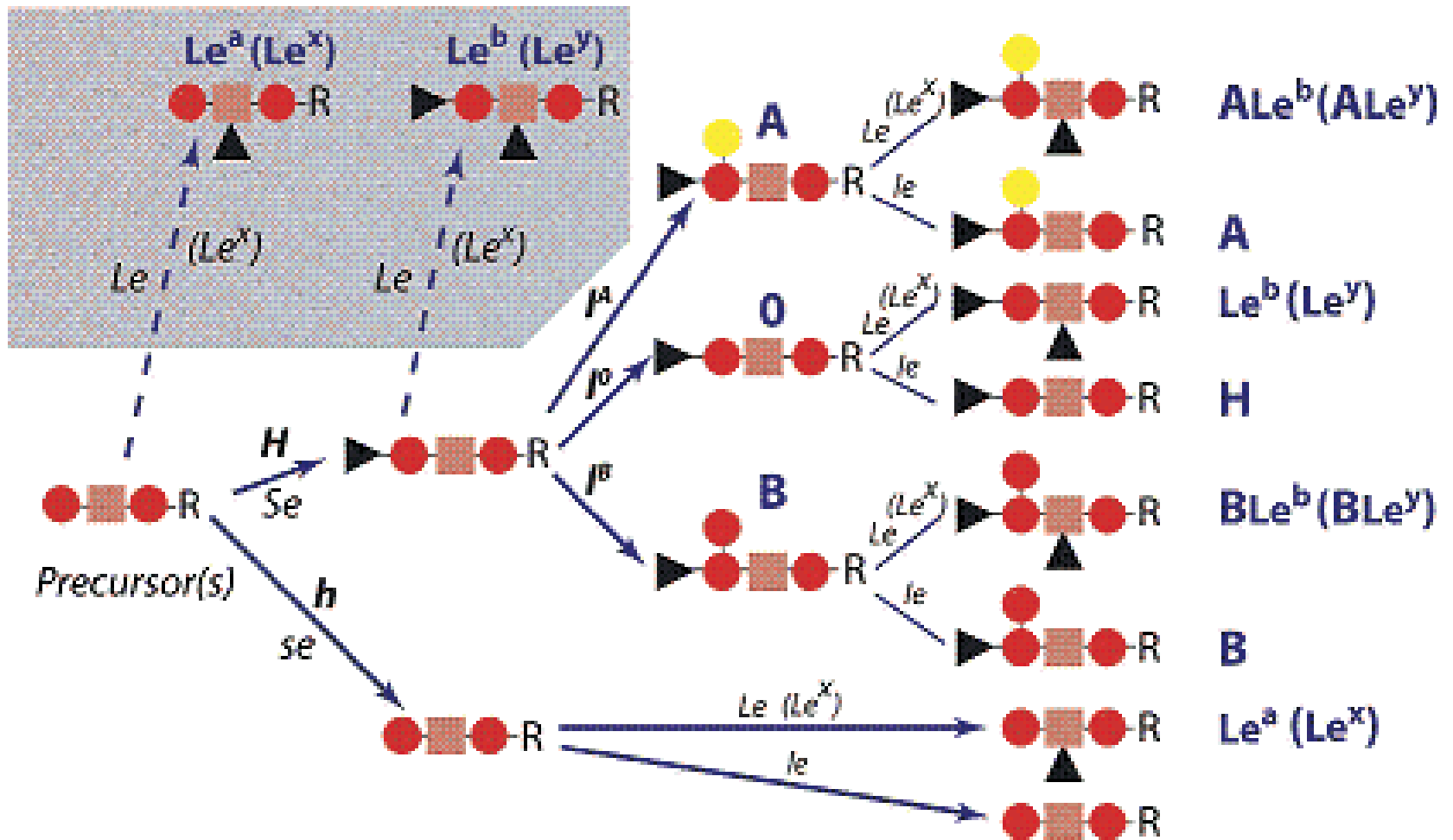
Asociace s nemocemi

- anti-I u CAD (průkaz pomocí erys I-)
- zvýšená exprese i antigenu u thalasémie
- změny antigenu u akutních i chronických leukemií
- fenotyp I- spojen s kataraktou

Lewis /Le

FUT3 (Lewis), *FUT2* (Se)

- 6 antigenů: základní: Le^a , Le^b ; variace: Le^{ab} , Le^{bH} , ALe^b , BLe^b
- solubilní antigeny produkované tkáňovými buňkami
- glykolipidy, syntéza Ag neprobíhá v erytroidní tkáni, na erys se navazují z plazmy, jsou obsaženy v sekretech
- souvisí s AB0 a H systémem
- gen *FUT3* (*Le*) na 19. chromozomu
 - produkt genu: transferáza → adice specifických monosacharidů k prekurzorovému řetězci
- účast *FUT3* (*Le*) na syntéze antigenů Le^a a v přítomnosti genu *FUT2* (*Se*) také antigenu Le^b



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

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

- Fenotypy

Le(a+b-) - u ABH nonsekretorů (*se*)

Le(a-b+) - u ABH sekretorů (*Se*)

Le(a-b-) - inaktivní gen *FUT3* (homozygot alely *le/le*),
- chybí na erys plodu a novorozence, někdy
přechodně v těhotenství

Le(a+b+) - velmi vzácné u slabých ABH sekretorů (*Se^w*)

- Funkce:

- adhesivní funkce (ligandy pro selektiny, vazba leu a trc k
endotelu při zánětu)

Lewis protilátky

- přirozené (nepravidelné) protilátky, bez imunizačního podnětu, zejm. u jedinců Le(a-b-)
- anti-Le^a (netvoří se u jedinců Le(a-b+), anti-Le^b)
- časté protilátky
- většinou IgM – lab. průkaz v chladových testech
- někdy aktivní při 37°C (NAT) a/nebo aktivující komplement → hemolýza
- Imunní vzácně
- Klin. význam:
 - Vzácně HTR (většinou mírné – neutralizace abs substancemi v plazmě)
 - bez většího klin. významu pro HON (větš. IgM a plod Le(a-b-) erys)
 - asociace s orgánovými transplantacemi (anti-Le mohou způsobit rejekci štěpu)

Kell systém

Kell (K), Cellano (k)

- glykoproteinové antigeny, silné imunogeny
- Kell protein (produkt genu *KEL*; 7. chromozom) je připojený k membránovému proteinu XK (antigen Kx - produkt genu *XK* na chrom. X)
- celkem 38 antigenů
- alelické páry: K/k, Kp^a/Kp^b, Js^a/Js^b, KEL11/KEL17,...
- Různá frekvence výskytu v různých populacích
 - 90% jedinců nemá K (Kell), 1% nemá antigen k (Cellano)

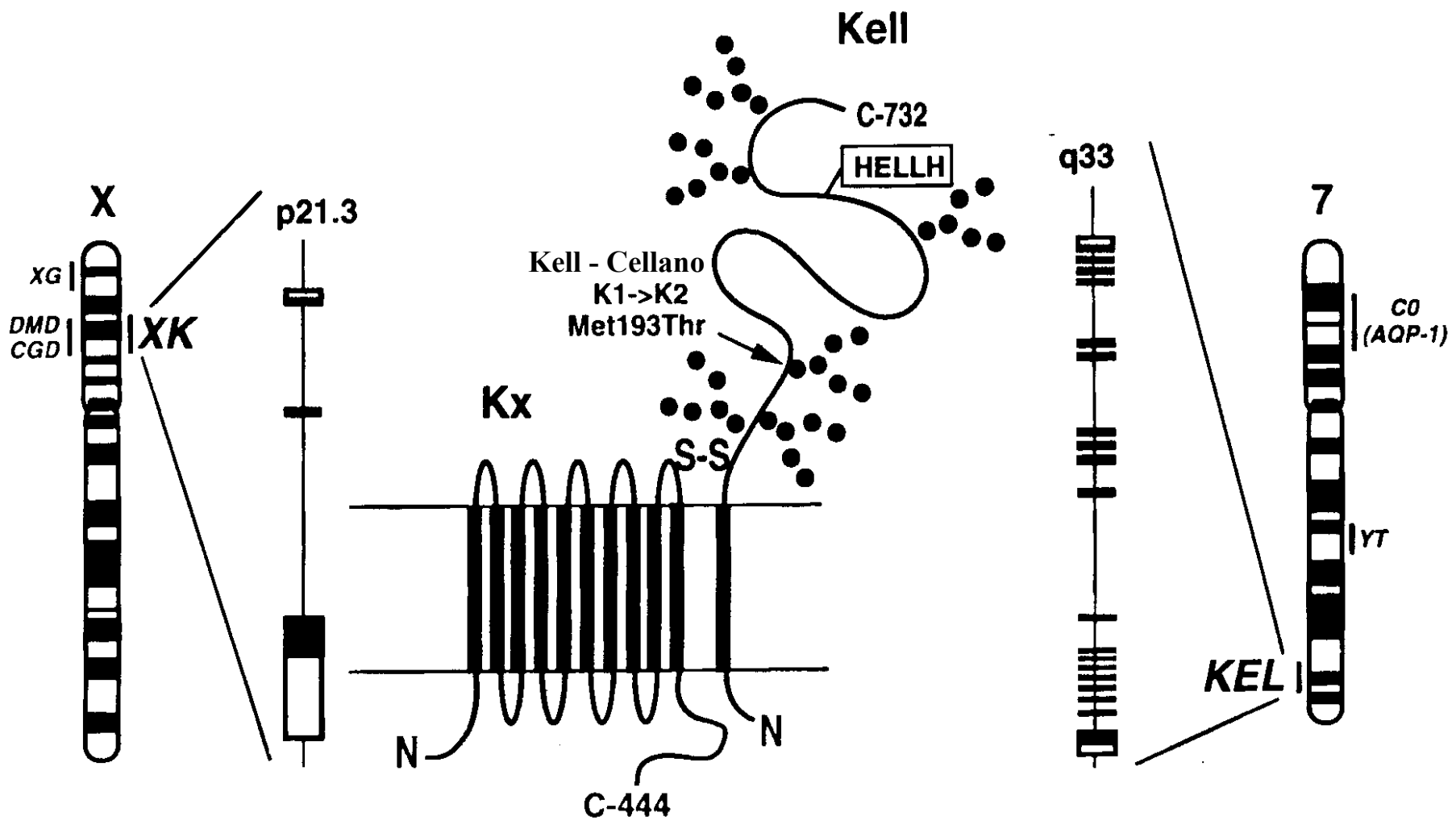
Funkce:

Kell : enzymatická – endopeptidáza (aktivace bioaktivních peptidů /proteolýza)

XK: membránový transportní protein

Asociace s nemocemi:

- absence genu *XK* (McLeod) - akantocytóza a svalová dystrofie s neurologickými defekty



Kell protilátky

- imunní protilátky
- IgG typ
- klinicky významné
- v etiologii HON (navíc suprese erytropoezy), HTR
- dop. se nepodávat K⁺ erys dívkám a ženám ve fertilním věku
- častá anti-K, vzácně anti-k

Kidd /Jk

- membránový glykoprotein
- produkt jednoho genu *JK* na 18. chromozomu
- alely JKA, JKB (kodominantní), ostatní jsou vzácné
- Jk(a+b-), Jk(a-b+), Jk(a+b+)
- nulový fenotyp Jk(a-b-) vzácný

Funkce:

- transport urey
- udržení osmotické stability a deformovatelnosti ery

Tkáňová distribuce:

- erys, ledviny

Kidd protilátky

- málo frekventované
- nebezpečné, senzibilizované erys podléhají rychlé fagocytóze - přehlédnutelné - rychlá sekundární imunologická odpověď → akutní HTR
- 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
- gen *FY* na 1. chromozomu
- kodominantní alelický pár Fy^a a Fy^b
 - fenotyp: $Fy(a+b+)$, $Fy(a-b+)$, $Fy(a+b-)$

Funkce:

- úloha v zánětu a při malarické infekci
 - chemokinový receptor
 - receptor pro *Plasmodium vivax* a *P. knowlesi* - protektivní fenotyp $Fy(a-b-)$

Tkáňová distribuce

- erytrocyty, ledviny, endotel, plíce, střevo, slezina aj.

Duffy protilátky

- méně časté (častější anti-Fy^a)
- imunní protilátky IgG
- HON vzácně, někdy HTR
- nereagují v enzymových testech
(Ag na erys proteolytickými enzymy destruovány)

Lutheran /Lu

- membránový GP
- přes 20 alel , většina vysokofrekventních
- Nejznámější Lu^a a Lu^b – kodominantně dědičné
- po narození slabá exprese Ag, postupně zesiluje (nebývá HON)

Funkce:

- buněčná adheze, erytropoéza

Tkáňová distribuce:

- erys, epitel, endotel, placenta

Asociace s nemocemi:

- ↑ exprese u malignit, srpkovité anémie
- fosforylace Lu-gp u polycytemia vera (↑ adheze – riziko trombóz)

Lutheran protilátky

- málo časté, nebývají klinicky významné
- 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-Lu³ (= anti-Lu^aLu^b) u null fenotypu

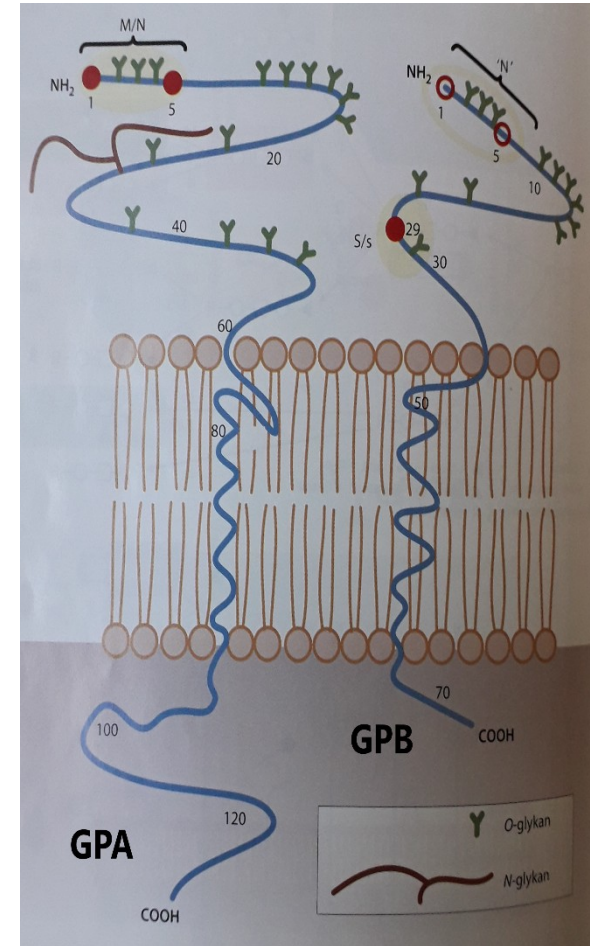
MNS systém

Glykoforiny A,B,E

- 2. nejvíce polymorfní systém (50 antigenů)
- 3 geny, kódované na 4. chromozomu:
 - *GPA* gen = **MN antigeny** (kodominantní)
 - *GPB* gen = **Ss antigeny** (kodominantní)
 - *GPE* u vzácných variantních alel
- *GPA* a *GPB* - membránové Ag (glykoproteiny) – silně sialyzovány - tvoří negativní povrchový náboj erys

Funkce:

- Strukturální, receptorová



MNS protilátky

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

P1PK systém

- 3 antigeny: P¹, P^k a NOR
- Příbuzný antigen P (GLOB1) – zařazen do systému Globosid
- Struktura: glykolipidy; globosidové antigeny NOR, P, P^k a paraglobosid P₁
- běžně se rozlišují P¹+ a P¹- jedinci, (P^k+ jedinci jsou P⁻)
- raritní „nulový“ fenotyp p (P¹-P⁻ P^k-)

Funkce:

- v diferenciaci B lymfocytů
- adheze bb., receptorová (např. P pro parvoviru B19, P^k pro *Shigellu*, *E. coli*...)

Tkáňová exprese:

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

P1PK a GLOB systém protilátky

- častá anti-P₁ jako přirozená chladová protilátka
- aktivace komplementu
- nebývá HON, HTR
- vzácné IgG
 - anti-P, -P^k, -p jsou vzácné
 - anti-PP₁P^k u raritního fenotypu p
- anti-P jako IgG autoprottilátka u dětského typu AIHA (PCH) má charakter bifazického hemolyzinu
- v komplexu s jinými protilátkami (-IP₁, -IP)

Chido/Rodgers

- součástí C4 složky komplementu (nejsou pravé antigeny)
- geny *C4A* (Rg) a *C4B* (CH) na 6. chromozómu; 9 antigenů
- přítomné v plazmě, odtud se navazují na erys
 - při aktivaci komplementu a jeho štěpení zůstane fragment C4d (tj.Ch/Rg) připojený na membránu ery
- protilátky: imunního typu, alergické potransfuzní reakce

Funkce proteinů

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

Colton /Co

- 4 antigeny jednoho genu *AQP1*
 - Kodominantní alelický pár Co^a (90%) a Co^b (8%)

Funkce:

- Zajištění transportu molekul vody membránou erys podle osmotického gradientu

Tkáňová distribuce

- většina tkání včetně erys (ledvinové tubuly, kapiláry, epitel oka, hepatální duktus aj.)

Protilátky: klinicky významné, imunní (IgG) - HON, HTR

Diego /Di

- 23 antigenů
 - kodominantní alelické páry Di^a/Di^b , Wr^a/Wr^b , ostatní LFA
- antigeny součástí proteinu bandu 3
 - exprimovaný v různých tkáních jako hlavní integrální protein membrány buňky (nejčastější protein ery memb.)
 - čtvrtý loop z 12 nese AB0 epitopy
 - absence bandu 3 je spojena se sferocytózou a hemolýzou

Funkce

- transportu iontů, výměna plynů (interakce s Hb, enzymy)
- udržuje strukturu a stabilitu buňky (zajištění flexibility a tvaru buňky)
- účast na odstraňování senescentních erytrocytů z cirkulace
- adheze parazitů *P. falciparum* (malárie) na erys

Distribuce ve tkáních

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

Asociace s nemocemi

- v patogenezi ovalocytózy (Melanesie), kongenitální akantocytózy, hereditární sferocytózy

Protilátky:

- imunní IgG
- hemolyzující účinek – HTR i HON

Dombrock /Do

- glykoproteinové Ag připojené k membráně erys GPI kotvou (GPI = glykosylfosfatidylinositol)
- tkáně: erytroidní, lymf.uzliny, testes, slezina
- asociace s nemocemi: ztráta Ag u PNH

Protilátky:

- imunní IgG, neaktivují komplement
- obvykle ve směsi s jinými protilátkami

Gerbich /Ge

- (sialo)glykoproteiny membrány (glykoforiny)
- celkem 13 antigenů
- tři vysokoincidentní Ag, ale také Ge negativní fenotypy

Funkce

- udržují integritu buňky (udržují tvar erys a zajišťují deformovatelnost)
- negativní povrchový náboj erys, participují při vstupu Plasmodia do erys

Tkáňová distribuce

- erytroidní i nonerytroidní tkáň

Asociace s nemocemi

- absence může vést k eliptocytoze nebo abnormálnímu tvaru erys

Protilátky:

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

Cromer /CROM

- součást DAF(CD55) = komplementregulační protein, tlumí aktivační kaskádu
- receptor pro adhesi některých mikroorganismů/ enterovirů
- protilátky vzácné (IgG), bez klin. významu pro HON či HTR

Funkce

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

Ostatní skupiny

Vysokofrekventní antigeny (HFA)

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

Nízkofrekventní antigeny (LFA)

- Chr^a, By, Bi, JONES, HJK, SARA
- Vzácně imunizace

Polyaglutinabilita - T/Tn

- 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_n syndromu, malignit (MDS, leukemie), autoimunních chorob
- pravidelná anti-T_n protilátka v sérech zdravých lidí
- odlišení typu T aktivace dle reaktivity s různými lektiny

Registry dárců krve

Jsou:

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

Cíl:

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

View Rare Blood Types Information

Blood Type	Monthly Donors	National Frozen 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
Sc:-1	7	7	--
Co(a-)	235	44	24

CLB (Sanquin)



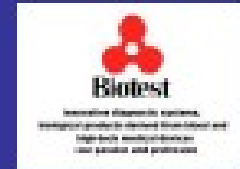
Amsterdam,
Netherlands

Rotterdam,
Netherlands



Lund, Sweden

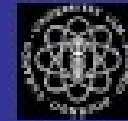
Dreieich, Germany



Bristol, UK
(UWE
and BITS)



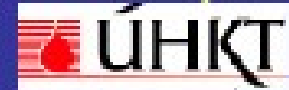
Ulm, Germany



Derio, Spain



Prague,
Czech Republic



Barcelona
Spain



bloodgen
blood grouping & genotyping