

Bi8260 Variabilita a adaptabilita člověka

jaro 2023

Mgr. Mikoláš Jurda, Ph.D.

MUNI
SCI

Krevní skupiny

Vrozená vlastnost povrchu erytrocytů (genetický polymorfismus), daná **antigeny** jejich buněčné membrány, **detekovatelná pomocí aloprotilátek**

Krevní skupina – imunitní systém

Rozpoznává **škodlivé** od **neškodného** a chrání organismus před škodlivým vnitřního (imunitní dohled) i vnějšího (obranyschopnost) původu

antigeny

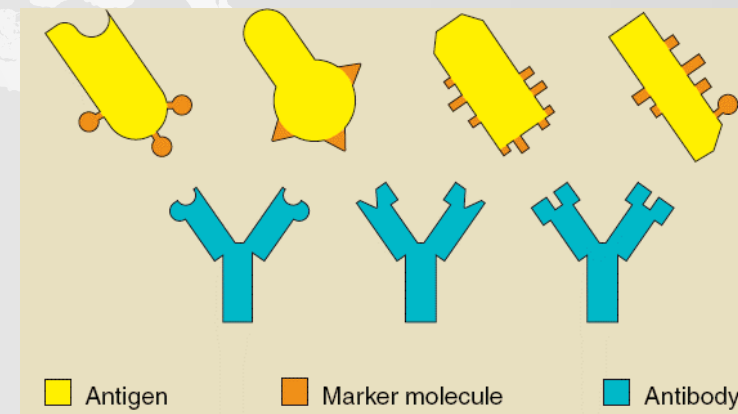
látky, které organismus **rozpozná** a **reaguje na ně**

přírozeně se vyskytují,
produkované samotným tělem (i
pod vlivem infekce) nebo z
vnějšího prostředí (exoantigeny)

autologní
syngenní
alogenní
xenogenní

Protilátky

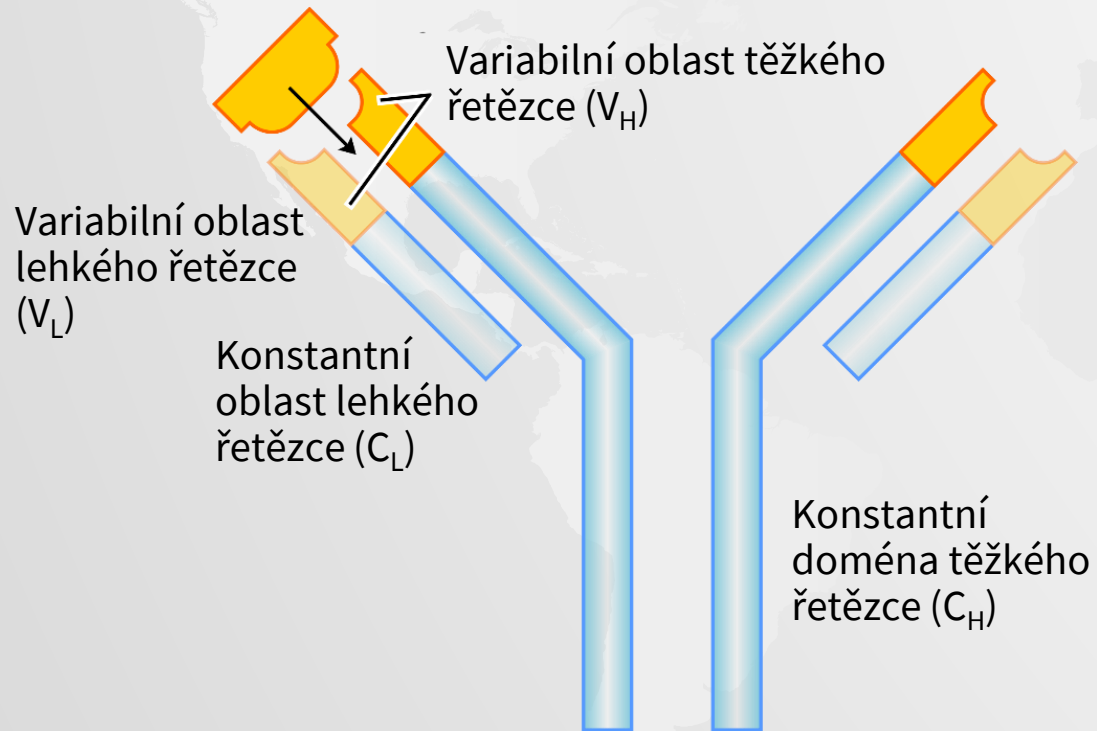
protein **specificky** se vážící na antigen



produkovány B-lymfocyty a plazmatickými buňkami
jako součást **specifické** imunitní odpovědi
humorálního typu

obsaženy v séru, tělních tekutinách a na
povrchu B lymfocytů

Krevní skupina – imunitní systém



Protilátky

Lehké řetězce - typ κ a λ

Těžké řetězce – typ α , γ , δ , ϵ a μ

IgG – v krvi i tkáňovém moku, **přechází přes placentu**

IgA – v mléku, slzách a slinách – brání ve vstupních místech

IgM – ve formě pentameru, hlavně v séru – aktivují komplement

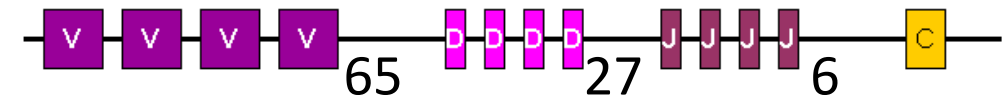
IgD – stimulují systém ke tvorbě dalších protilátek – aktivují komplement

IgE – stimulují produkci histaminu – role v ochraně proti parazitům

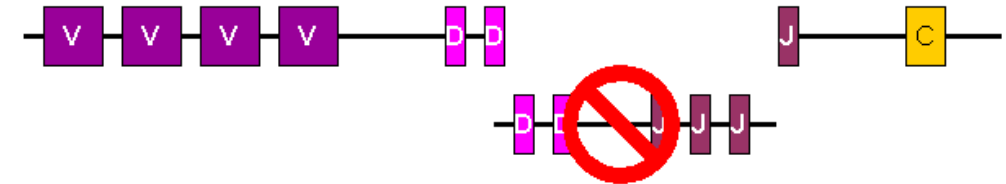
Krevní skupina – kódování variabilní oblasti – V(D)J rekombinace

- **V(D)J rekombinace** během zrání lymfocytů → buňka následně tvoří jeden typ variabilní oblasti (miliony buněk ale tvoří miliony různých typů – dopředu, pro různé antigeny)

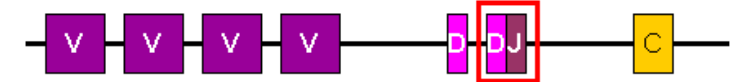
Genes in heavy chain locus



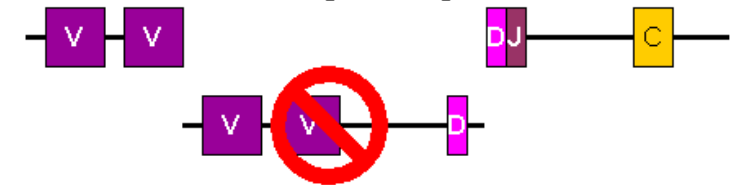
Removal of unwanted D and J gene segment



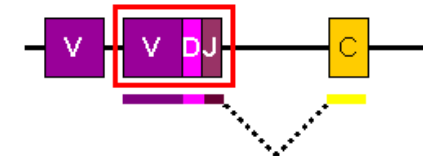
Recombination of D and J exons – DJ recombination



Removal of unwanted V and D gene segment



Recombination of V and DJ exons – VDJ recombination



Antibody transcript will also include constant domain gene

Krevní skupina – funkce protilátek

Funkce protilátek (specifická odpověď humorálního typu):
opsonizují antigeny – navozují fagocytózu
zahajují zánětlivou reakci
znehodnocují účinnost antigenů
shlukují je do méně účinných, nerozpustných celků

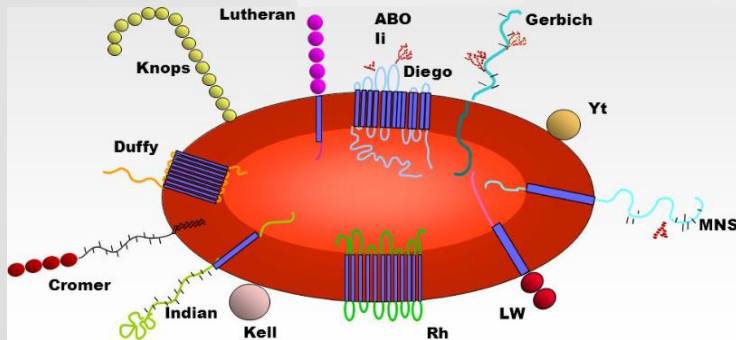
primárně zaměřeno na bakterie, viry a houby,
které vnikly do těla, ale nenapadly ještě buňky

Krevní skupiny



tělu vlastní protilátky

tělu vlastní antigeny



aloprotilátky

cizí erythrocyty

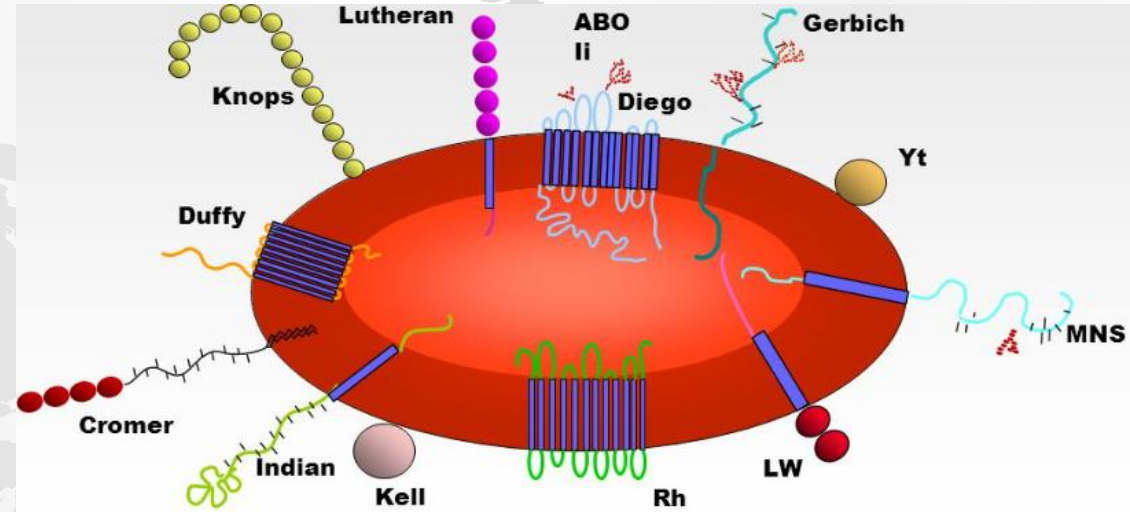


Krevní skupiny – obecná charakteristika

Krevní skupina

Vrozená vlastnost povrchu erytrocytů (genetický polymorfismus), daná molekulami jejich buněčné membrány, které jsou jako antigeny detekovatelné aloprotilátkami

- antigeny/molekuly **jsou integrální součástí membrány** erytrocytů
- **nemusí být pro erytrocyty specifické** – mohou se nalézat také na povrchu jiných buněk krve a jiných tkání
- **musí být detekovatelné s pomocí protilátek**
- **protilátky jsou v organismu přítomny často až po imunizaci**



Smyslem existence antigenů není být antigenem!

Funkce:

transportní proteiny

receptory externích signálů a buněčné adheze

enzymy

transmembránové přenašeče

vazba membrány k cytoskeletu

složky extracelulárního cukerného obalu (mechanická a mikrobiální ochrana)

Různé molekuly, s různou funkcí. V případě jejich přítomnosti v organismu tělo protilátky k nim kompatibilní nevytváří – neimunizuje se proti vlastním látkám. Pokud přítomny nejsou, kompatibilní protilátky si vytvářet může.

Antigeny krevních skupin

Typy

proteiny

glykoproteiny – kde protilátky rozpoznávají **proteinovou kostru**

glykoproteiny – kde protilátky rozpoznávají **sacharidovou složku**

glykolipidy – rozpoznávána je **sacharidová část**

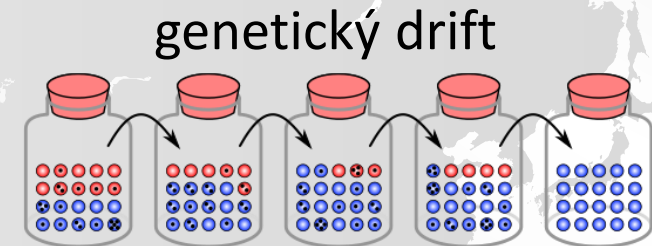
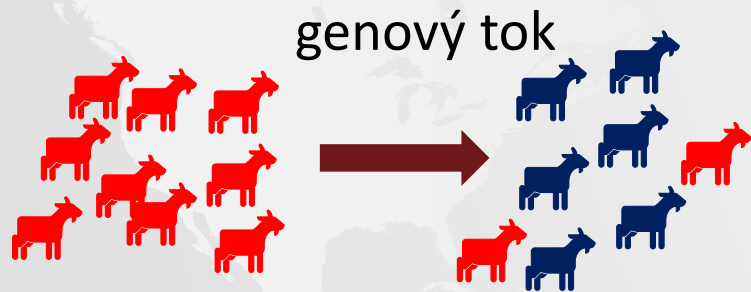
Kódování

různé antigeny kódovány **přímo různými alelami**

různé antigeny kódovány různými **alelami pro transferázy**

Genetický polymorfismus

- v populaci existují minimálně **dvě formy (alely) antigenu**
- zároveň musí být frekvence méně časté alely vyšší než 1 %



Proč existuje polymorfismus krevních skupin?

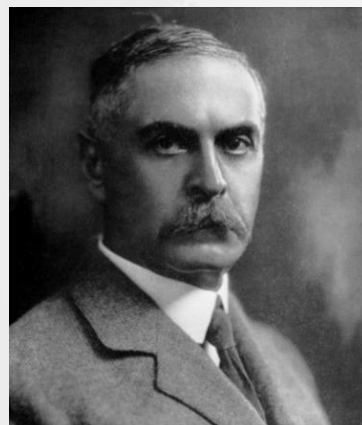
Jednotlivé alely jsou pravděpodobně za určitých okolností nějak zvýhodněny

- **selekční tlak** ze strany patogenních mikroorganismů
- kombinovaný s klinickým významem jednotlivých krevních skupin (hemolytická transfúzní reakce, rozptýlená nitrocévní aglutinace, hemolytické novorozenecké nemoci)

Systemy krevních skupin

První polymorfismus – ABO (Landsteiner 1900, 1901)

- popsal pouze tři druhy
- zcela nový, dosud skrytý svět lidské variability



K. Landsteiner

Jan Janský (1907)

- zřejmě nezávisle na Landsteinerovi správně popsal 4 krevní skupiny (včetně AB; I, II, III, IV)

Do dnešního dne známo 339 krevních antigenů, z nichž 297 je klasifikováno do jednoho z 33 systémů

Každý systém je klastrem jednoho až tří genů, které jsou v těsné vazbě

Name	Symbol	Date of Discovery	Number of Antigens	Chromosome Location
ABO	ABO	1900	4	9q34.1-q34.2
A ₁ A ₂		1911		
H	H	1952	1	19q13.1-qter
MN	MN	1927		
MNS	MNS	1947	40	4q28-q31
Uu		1953		
P	P1	1927	1	22q11.2-qter
Rhesus	RH	1939	45	1p36.13-p34.3
Lutheran	LU	1945	18	19q12-q13
Lewis	LE	1946	3	19p13.3
Kell	KEL	1946	22	7q33
Kp		1956		
Sutter (Js)		1959		
Karhula (UI)		1968		
Duffy	FY	1950	6	1q22-q23
Kidd	JK	1951	3	18q11-q12
Vel		1952		—
Diego	DI	1955	7	17q12-q21
Cartwright	YT	1956	2	7q22
Auberger		1961		—
Xg	XG	1962	1	Xp22.32
Dombrock	DO	1965	5	—
Stoltzfus		1969		4q28-q31
Colton	CO	1967	3	7p14
Landsteiner-Wiener	LW	1940	3	19p13.3
Chido/Rogers	CH/RG	1962/1967	9	6p21.3
Scianna	SC	1962	3	1p35-p32
Kx	XK	1961	1	Xp21.1
Gerbich	GE	1960	7	2q14-q21
Cromer	CROMER	1965	10	1q32
Knops	KN	1970	5	1q32
Indian	IN	1973	2	11p13
Secretor system ¹		1932	—	19

System ABO

Hlavní antigeny: A B

- glykolipidy vázané k povrchové buněčné membráně
- přítomné na buňkách celého těla (*Histo-blood group antigens system*)
- určující gen na 9. chromozomu – kóduje **glukosyltransferázu**
- 0 je výsledkem nukleotidové delece (G261-) a posunu čtecího rámce, který ničí aktivitu enzymu (O¹), nebo substituce AK (Gly268Arg; O²; Ev. a Afr. populace v jednotkách procent)

A a B se liší typem **terminálního cukru**, H tento cukr nemá

Hlavní protilátky: anti-A a anti-B

- tzv. přirozeně se vyskytující
- jsou přítomny už prenatálně
- více se ABO se tvoří zpravidla od 3 měsíců

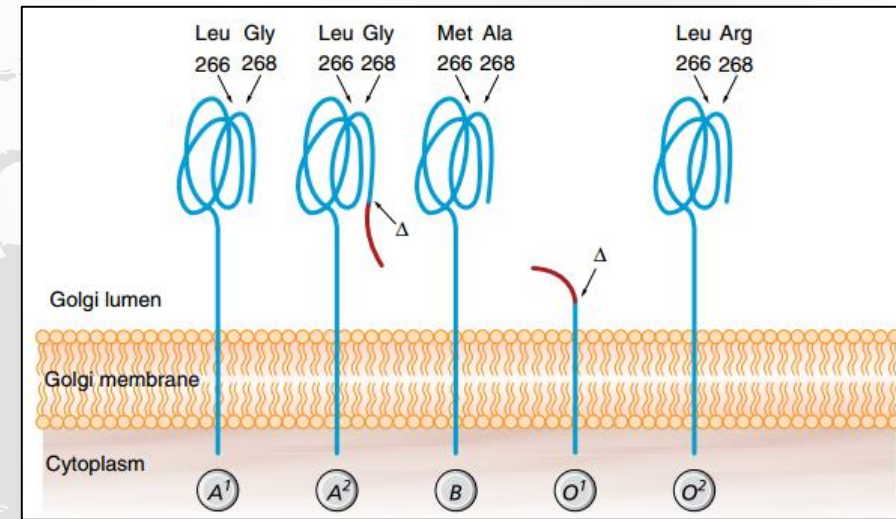
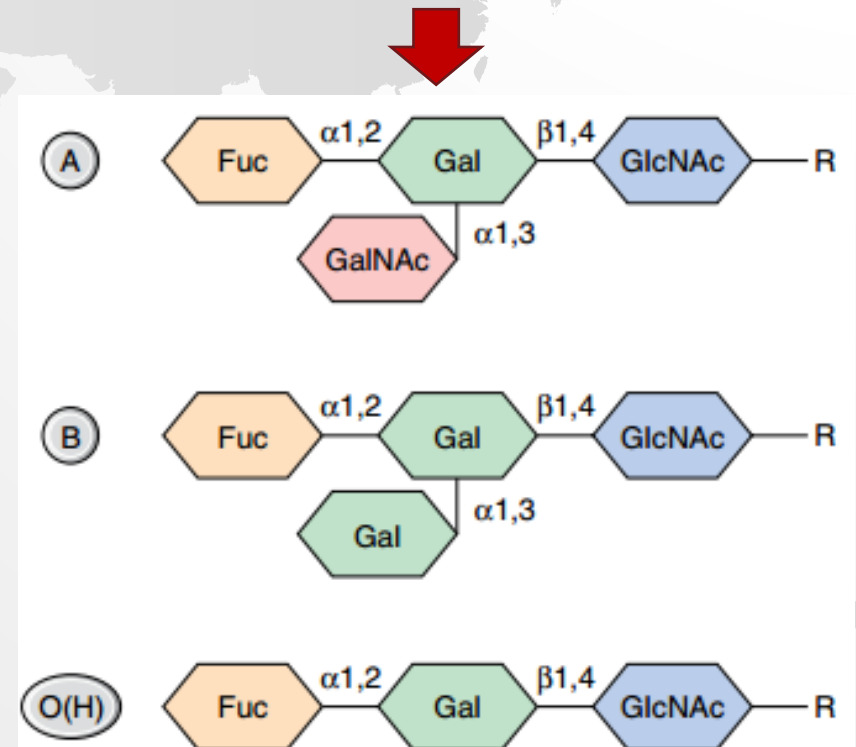


Schéma glukosyltransferázy u jednotlivých krevních skupin



System ABO – alely

Zjednodušený pohled:

3 alely: A, B a O

A a B jsou kodominantní, O recesivní

2 hlavní antigeny: A a B

2 hlavní protilátky: anti-A a anti-B

Komplexní pohled:

A1 (rozšířenější, snad dodatečný antigen) a **A2**

A1 alela je více exprimována

Ve skutečnosti i celá řada dalších „slabších“ alel

A₃ **A_X** **A_{bantu}** **A_{el}** **A_{end}** **A_{finn}** **A_{lt}** ...

O	None	Anti-A,B	O/O
A	A	Anti-B	A/A or A/O
B	B	Anti-A	B/B or B/O
AB	A and B	None	A/B

Table 3.2 A₁ and A₂ phenotypes.

Phenotype	Anti-A (group B serum)	Anti-A ₁ (group A ₂ or A ₂ B serum)
A ₁	+++	++
A ₂	++	0
A ₁ B	+++	++
A ₂ B	+	0

- A1 – více exprimováno
- s anti-A A1 aglutinuje rychleji a při menších koncentracích
- A2 a A2B jedinci produkují anti-A1 protilátky
- některé lektiny srážejí A1 ale ne A2

System ABO – antigen H (FUT 1)

Antigen - H

- **prekurzor** antigenů **A** a **B** (je substrátem pro A- a B-glukosyltransferázu)
- vzniká z prekurzorové molekuly přidáním cukru α -L-fukózy **fukosyltransferázou 1 (FUT1)**
- do jisté míry je přítomen u A i B, více u A2 (transferázy mají nižší aktivitu), v nejvyšším množství je pak u **O**

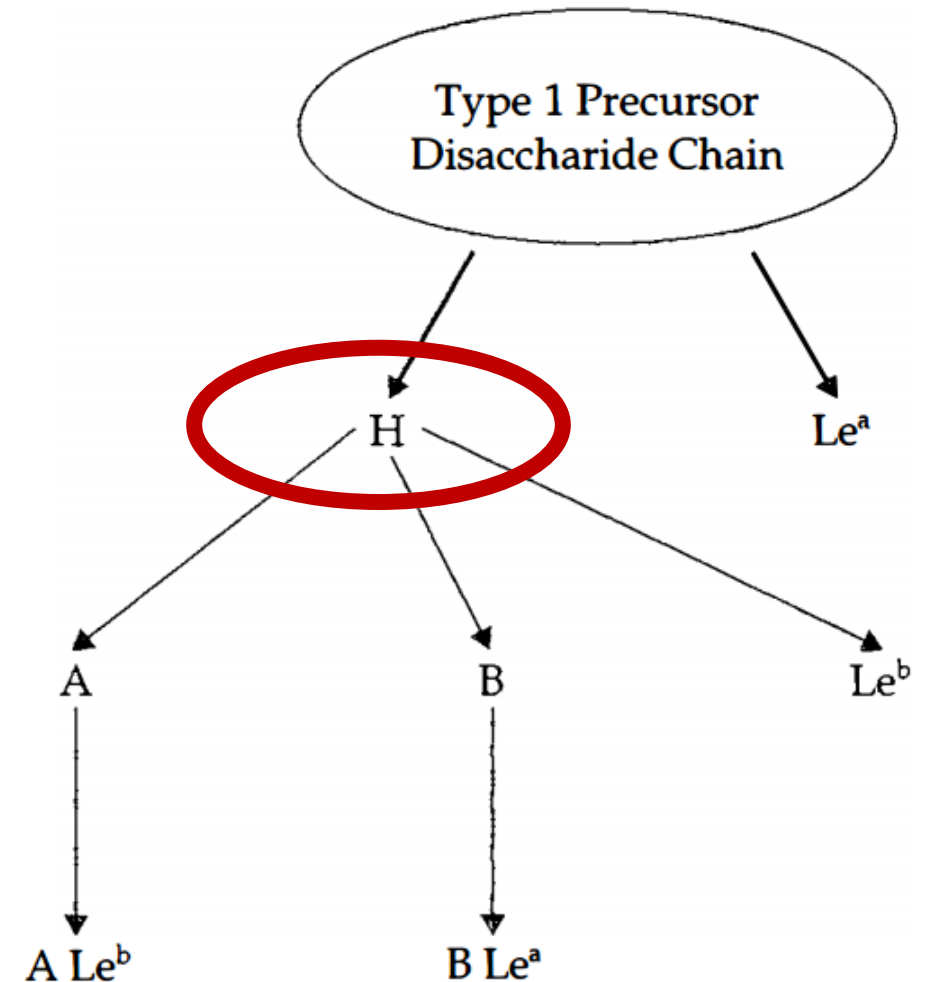
chybění antigenu H



chybí substrát pro A- anebo B- transferázy



A ani B antigeny nevznikají **bez ohledu na ABO genotyp**



System ABO – antigen H (FUT 1)

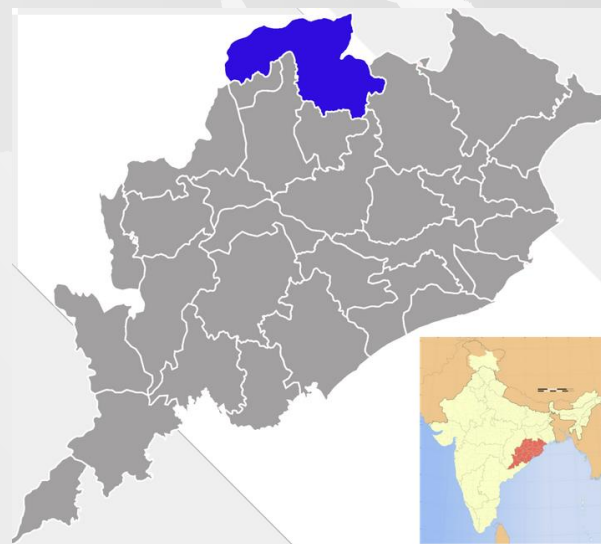
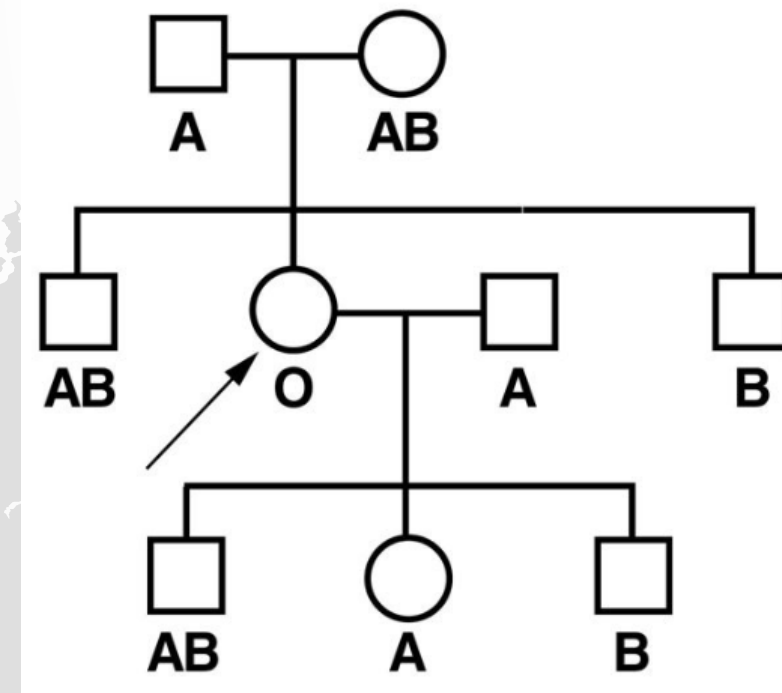
Vzácný genotyp hh, netvořící antigen H na červených krvinkách (mezenchymální tkáň)

Časté v některých **indických populacích** s vysokou mírou příbuzenských sňatků (1952; 1/10 000 obyvatel)

Ostrov Reunion (1/100 obyvatel)

valná většina nositelů, evropského původu má tzv. „slabý H genotyp“ – exprimuje se velmi slabě a tvoří se i A a B antigeny (para-Bombay fenotyp)

Evropa 1/1 000 000 obyvatel



(oblast Sundargarh, kmeny Bhuyan)

System ABO – sekretorství (FUT 2)

- polymorfismus rozhodující o tzv. **sekretorství** – přítomnosti antigenu H v tělních sekretech (sliny, moč, slzy, semenná tekutina, žaludeční šťáva, amniová tekutina)
- gen FUT2 kóduje **fukosyltransferázu**, která je aktivní ve tkáních žláz s vnější sekrecí – **entodermální tkáni**

recesivní homozygoti (zhruba 20 % kavkazoidů)



netvoří antigen H



A- a B- enzymy nemají substrát



ABO antigeny sekretů **nemusejí** odpovídat genotypu a krvi

System ABO – sekretorství (FUT 2)

Detekce sekretorů s pomocí **hemaglutinačně inhibičního testu** – v případě sekretorů rozpustné antigeny neutralizují protilátky a červené krvinky se neshlukují

Table 3.4 Haemagglutination-inhibition tests to determine ABH secretor status from saliva.

	Anti-A + saliva + A cells	Anti-B + saliva + B cells	Anti-H* + saliva + O cells
A secretor	Neg	Pos	Neg
B secretor	Pos	Neg	Neg
AB secretor	Neg	Neg	Neg
O secretor	Pos	Pos	Neg
Non-secretor (all ABO groups)	Pos	Pos	Pos

System ABO – sekretorství (FUT 2)

praktický význam:

rozdíl mezi ABO genotypem a fenotypem (krevními antigeny)

hh/se se (tzv. **klasický Bombajský fenotyp** podle místa objevu) produkují protilátku H



může při inkompatibilitě způsobit těžkou hemolytickou transfúzní reakci (transfúze jen hh)

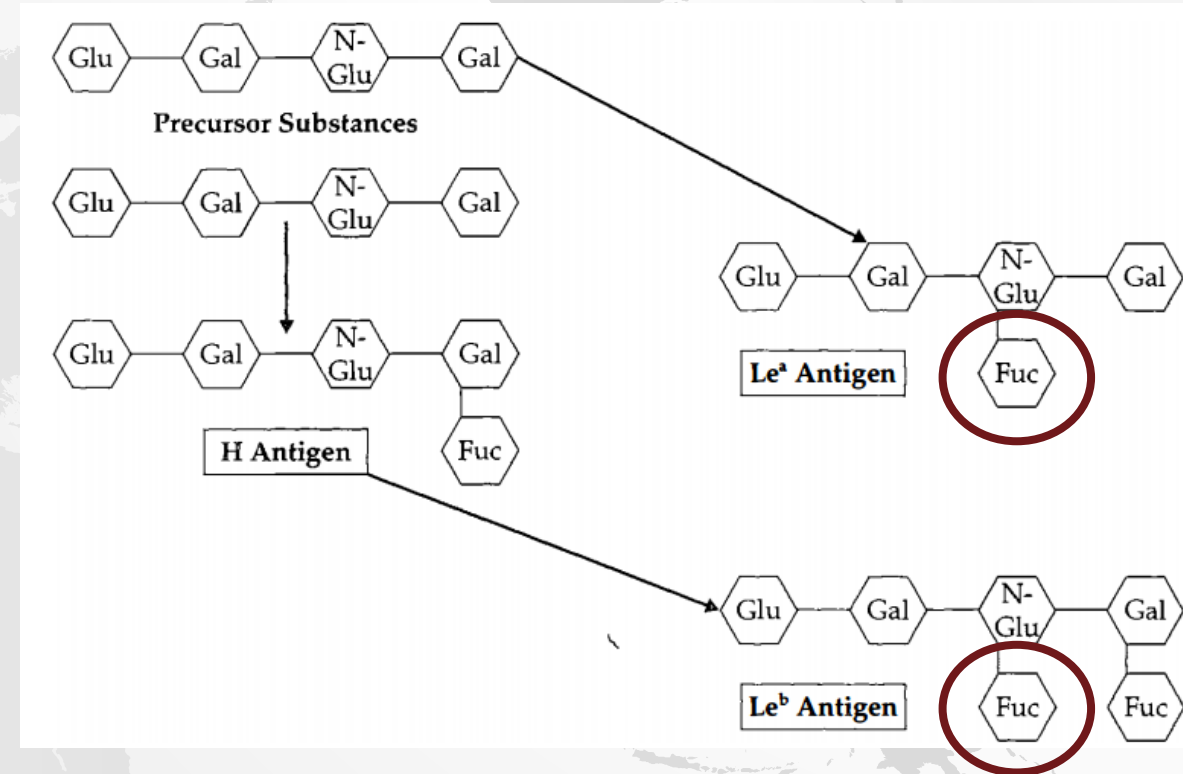


teoreticky také těžkou hemolytickou nemoc novorozenců

hh/Se (někdy taky označování jako **Bombajský fenotyp**)
protilátku H neprodukuje

System ABO – Lewis

- dva hlavní antigeny – Le^a a Le^b
- vylučovány v plazmě a následně absorbovány na buněčnou membránu červených krvinek
- určující je gen **FUT 3** - produkt je fukosyltransferaza, která katalyzuje vznik Le^a z prekurzoru H a Le^b z H (přenos GDP fukosy)
- genotyp Le/Le , Le/le , le/le
- fenotypy: $Le(a+b+)$, $Le(a+b-)$, $Le(a-b+)$, $Le(a-b-)$



Antigeny nejsou alelické
jsou výsledkem interakce

genu FUT 3
 Le/le



genu FUT 2
 Se/se

System ABO – Lewis

Le (a+, b-)

v sekretech není FUT 2, netvoří se H, proto se tvoří pouze Le^a z H prekurzoru

Le (a+, b+)

u slabých sekretorů H, kdy je přítomen jak prekurzor H, tak antigen H

Table 4.5 Genotypes, phenotypes, enzymes, and antigens of the lewis and secretor systems

<i>Genotype</i>		<i>Enzymes Found</i>		<i>Phenotype</i>		
Secretor	Lewis	Secretor	Lewis	Saliva	Plasma	Antigen
<i>se/se</i>	<i>Le/Le, Le/le</i>	–	+	Nonsecretor	Le(a+b–)	Le ^a
<i>Se/Se, Se/se</i>	<i>Le/Le, Le/le</i>	+	+	Secretor	Le(a–b+)	Le ^b
<i>se/se</i>	<i>le/le</i>	–	–	Nonsecretor	Le(a–b–)	Precursor
<i>Se/Se, Se/se</i>	<i>le/le</i>	+	–	Secretor	Le(a–b–)	H type 1

¹A fourth Lewis phenotype, Le(a+b+), exists. It is possibly associated with the weak secretor (Se^w).

Adapted from Oriol 1995.

Le (a-, b+)

pouze u sekretorů H, většina prekurzoru H je přetvořena na antigen H, a ten pak na Le^b

Le (a-, b-)

neprodukuje se Lewis transferáza

Systém ABO – Lewis – klinický význam

Velmi malý

Nezpůsobují hemolytickou transfúzní reakci

- protilátky jsou tvořeny Le(a-,b-), ale při 37° jsou velmi málo aktivní
- erytrocyty dárce přejímají Le antigeny příjemce
- protilátky dárce jsou rychle inaktivovány Le antigeny v séru

Nezpůsobují hemolytickou anémii novorozenců

- protilátky jsou typu IgM (**neprostupují placentou**)
- antigen není u plodu tvořen

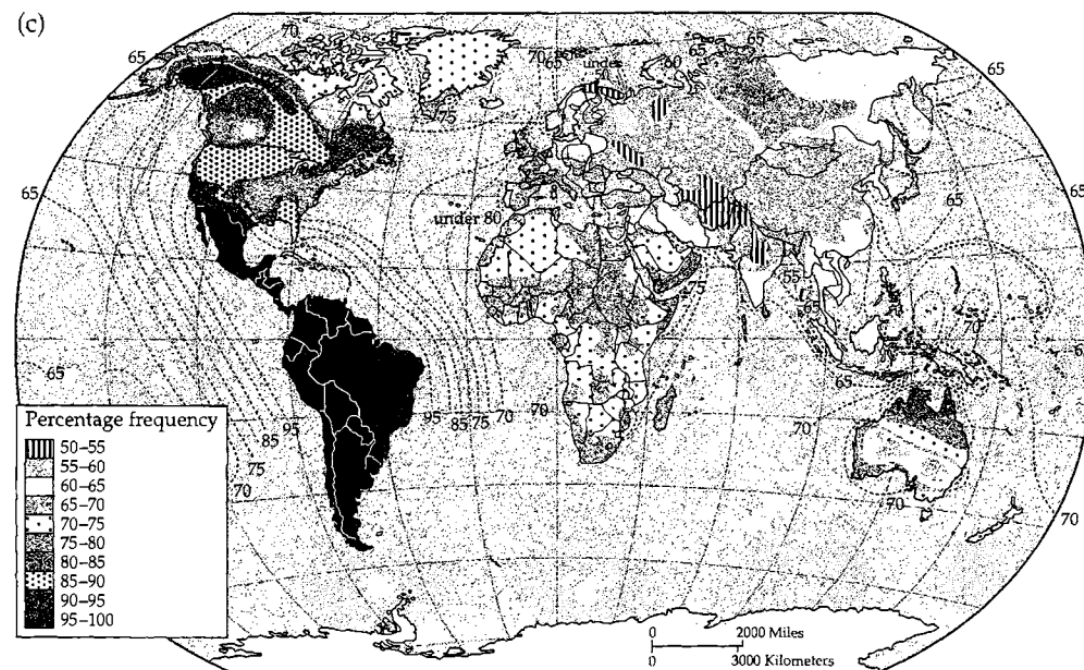
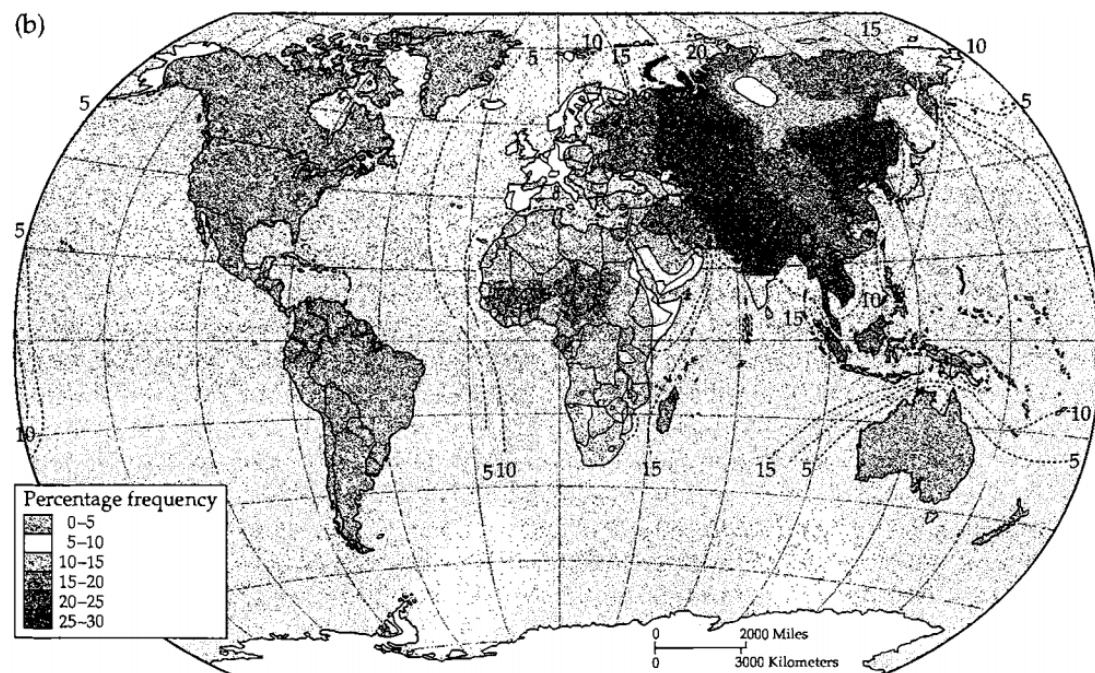
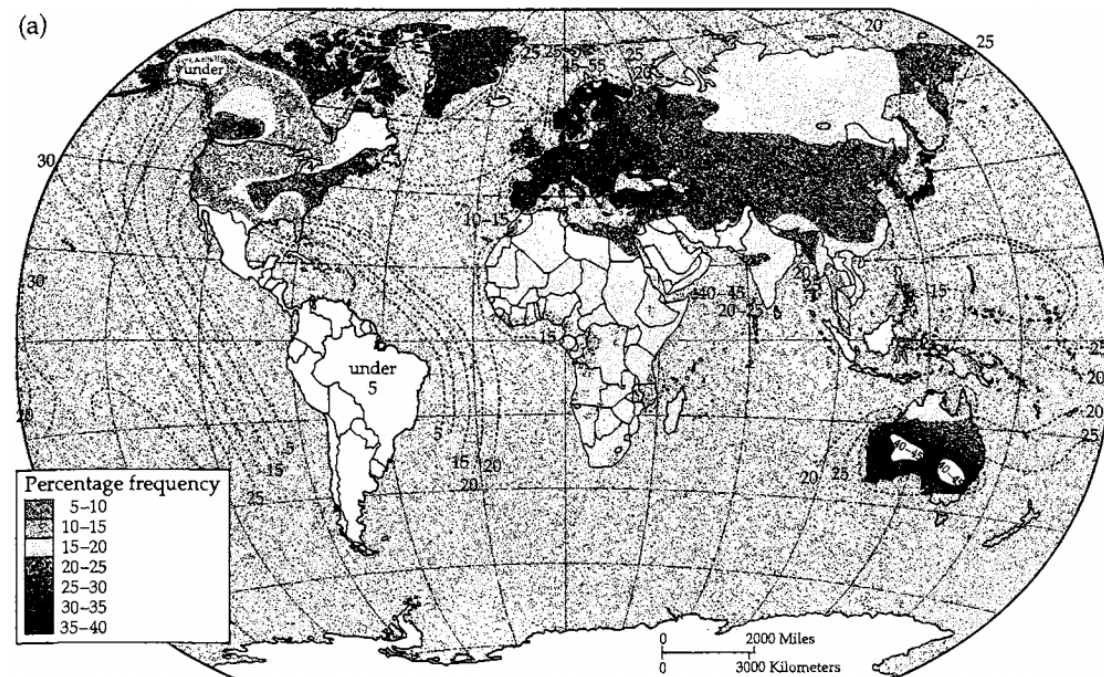
System ABO – geografická distribuce

Obecně

plynulé přechody – genový tok nebo přírodní výběr

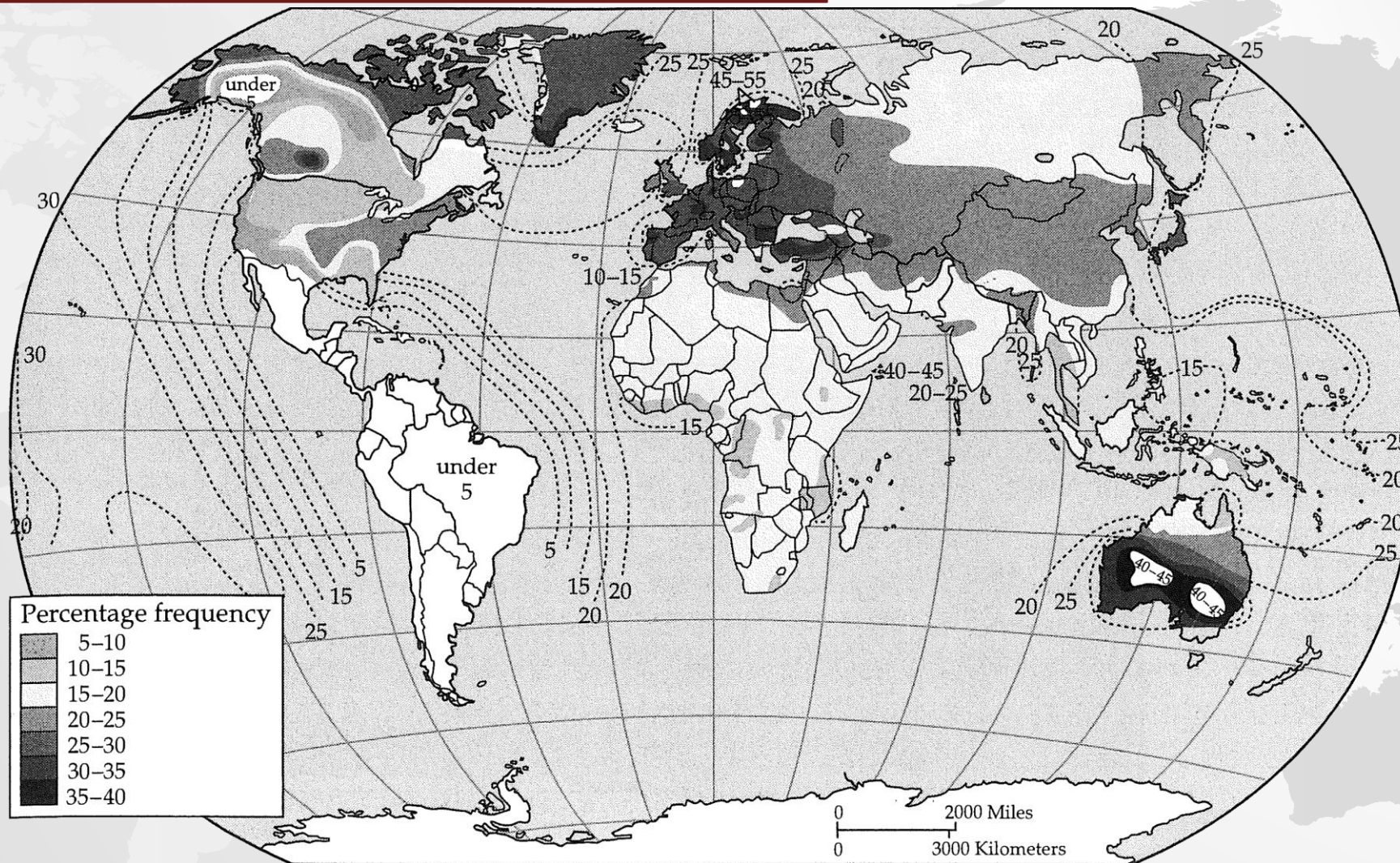
ostré přechody – genetický drift nebo efekt zakladatele

Zde do jisté míry obojí



System ABO – geografická distribuce alely A

(Mourant et al. 1976)

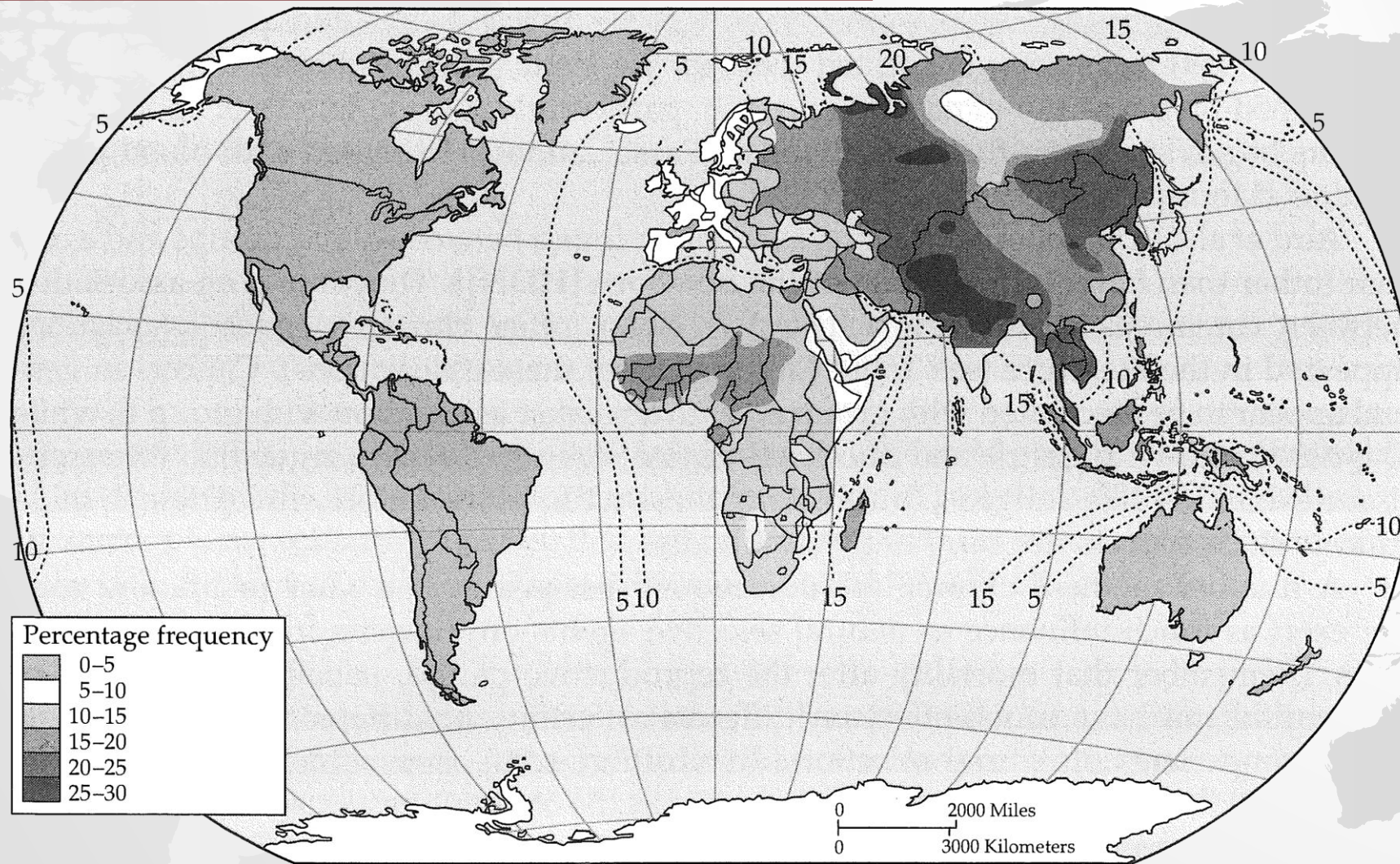


Vysoká frekvence v Evropě, Austrálii a jednom regionu Severní Ameriky

Nízká v Amerikách a Africe

System ABO – geografická distribuce alely B

(Mourant et al. 1976)

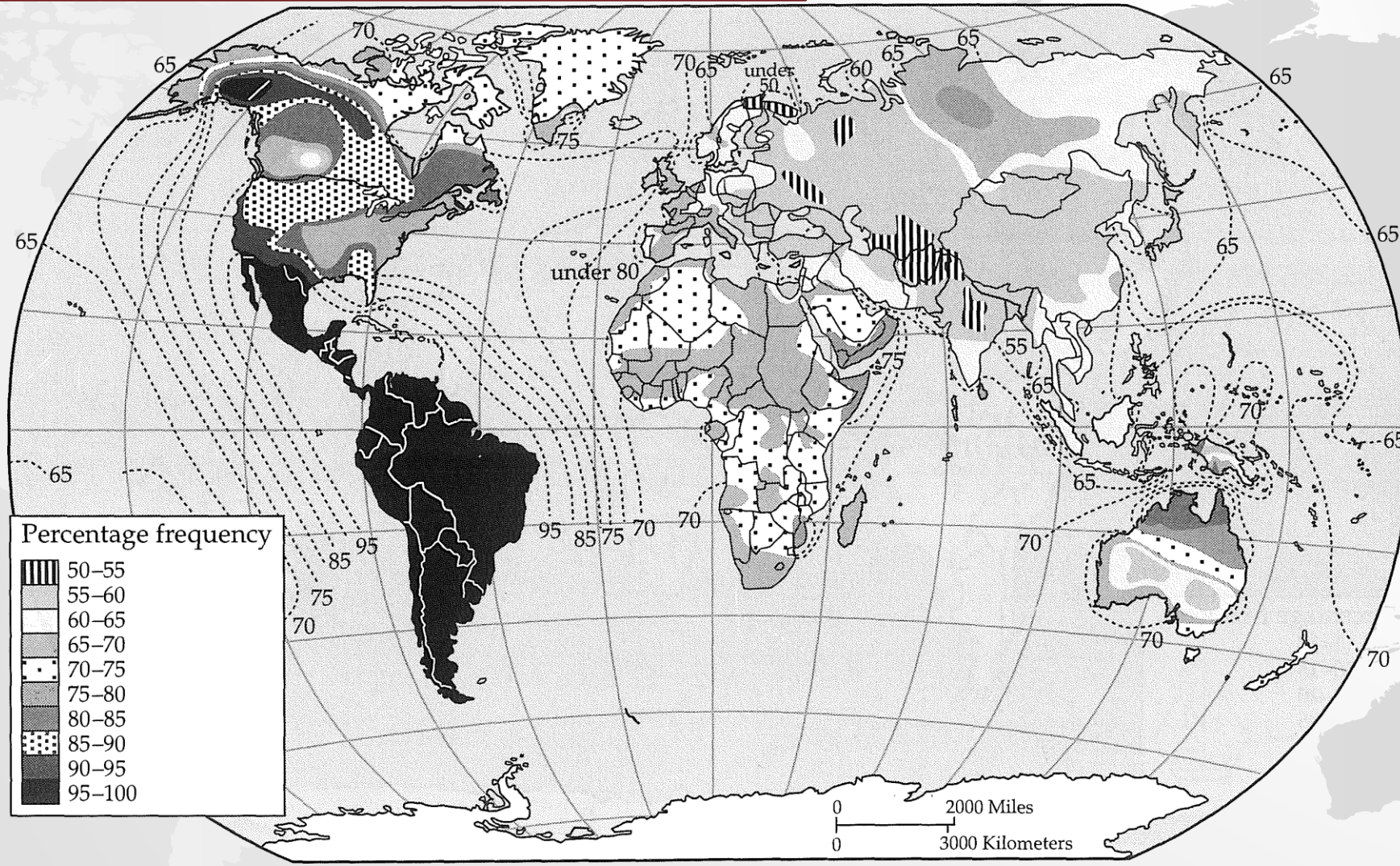


Vysoká frekvence v Asii

Nížká v Austrálii a Amerikách

System ABO – geografická distribuce alely 0

(Mourant et al. 1976)



Vysoká frekvence v Amerikách

Nížká v Asii

System ABO – omezení variability

Celosvětově	A	B	0
Alely	21%	16%	63 %

(V ČR ca A 46% – B 16 % – AB 6 % – 0 33%)

Mezi populacemi variabilní, ale s limity:

alela H(0): 40–100 %

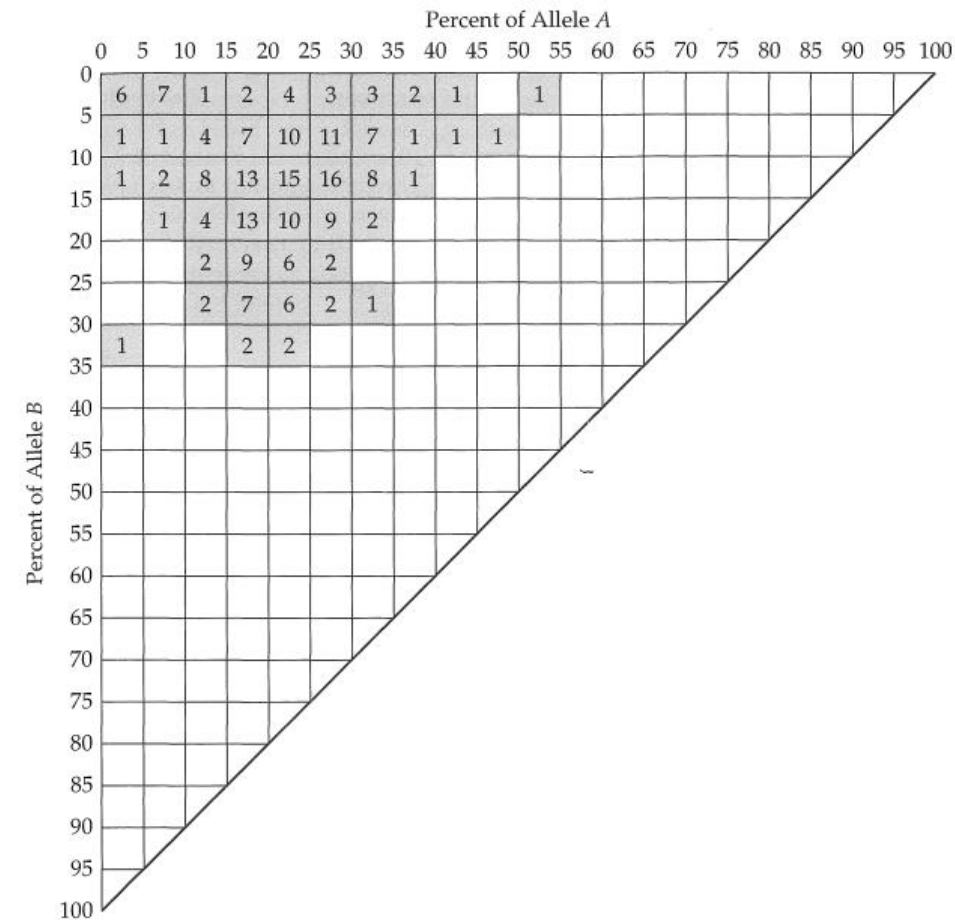
alela A: 0–55 %

alela B: 0–40 %

- nemůže být pouze výsledek genetického driftu nebo genového toku
- **balancovaný polymorfismus**



Variabilita je výsledek stabilizující selekce alel s hlubokou historií, kdy vliv měl jak genetický drift, tak efekt zakladatele



Potenciál jak pro alelu A tak pro alelu B je 100%, ale populace se nacházejí jen v části možné variability (Brues 1954)

System ABO a evoluce

Krevní skupiny u primátů (Blancher et al. 2017):

	O	A	B	AB
P. troglodytes	10.1	89.9	0	0
P. paniscus	0	100	0	0
G. gorilla	0	0	100	0
Pongo pygmaeus	0	56.1	16.9	27

U lidí byla **ancestrální skupina A** – A je podobná se šimpanzi, zatímco O je u nich inaktivovaná jinou mutací (Callafel et al. 2008)

Oddělení B (B101) před ca 2,64–4,36 miliony let. Tedy hodně po oddělení od šimpanzí linie
Poté O (OO2) a snad zvlášť OO1

Hlavní OO1 a OO2 alely přitom musely být přítomny už u populace opouštějící Afriku (Roubinet et al. 2004)

System ABO a evoluce

Vysoká frekvence 0 v Americké populaci může odrážet složení zakládajících populací (Estrada-Mena et al. 2009)

Mutace G542A se vyskytuje pouze u původních obyvatel – vznikla během rozrůžňování asijských populací (Estrada-Mena et al. 2009)

Přítomnost tří typů alel není samozřejmostí

- velmi málo druhů má A i B
- cis-AB kódující enzym schopný produkovat jak A, tak B existuje, ale je velmi vzácný (heterozygotnost tedy zřejmě výhodná není)
- pokud by záleželo pouze na tom, jedna nebo druhá alela by se měla vytratit

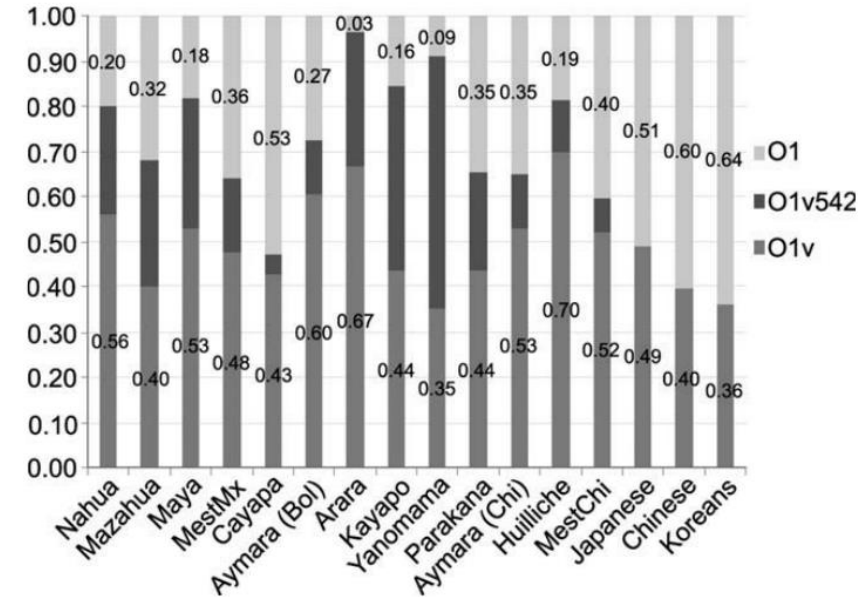


Fig. 4. Allele distribution in 13 American and three Asian populations of the three predominant O haplotypes found in Native American populations (O^1 , O^{1v} , and $O^{1v(G542A)}$).

System ABO – klinický význam

Hemolytická nemoc novorozenců (ABO) – A1, B, A1B dítě vs. 0 matka

V eur. populaci je tzv. inkompatibilní ca 20 % těhotenství

Hemolytická nemoc novorozenců se vyskytuje zpravidla jen u matka 0 – dítě nese A anebo B

30 % takto nekompatibilních novorozenců má silnou hyperbilirubinemii

Bez většího klinického významu?

Potravy jsou ale skutečně častější při inkompatibilitě (Bandyopadhyay et al. 2011; Schaap et al. 1984)

- 1) antigeny jsou u krvinek plodu v menším množství než u dospělého člověka
- 2) anti-A a anti-B protilátky jsou obvykle IgM a placentou neprostupují
- 3) mateřské protilátky mohou být neutralizovány A B antigeny v jiných formách

System ABO – rozdíly ve fertilitě

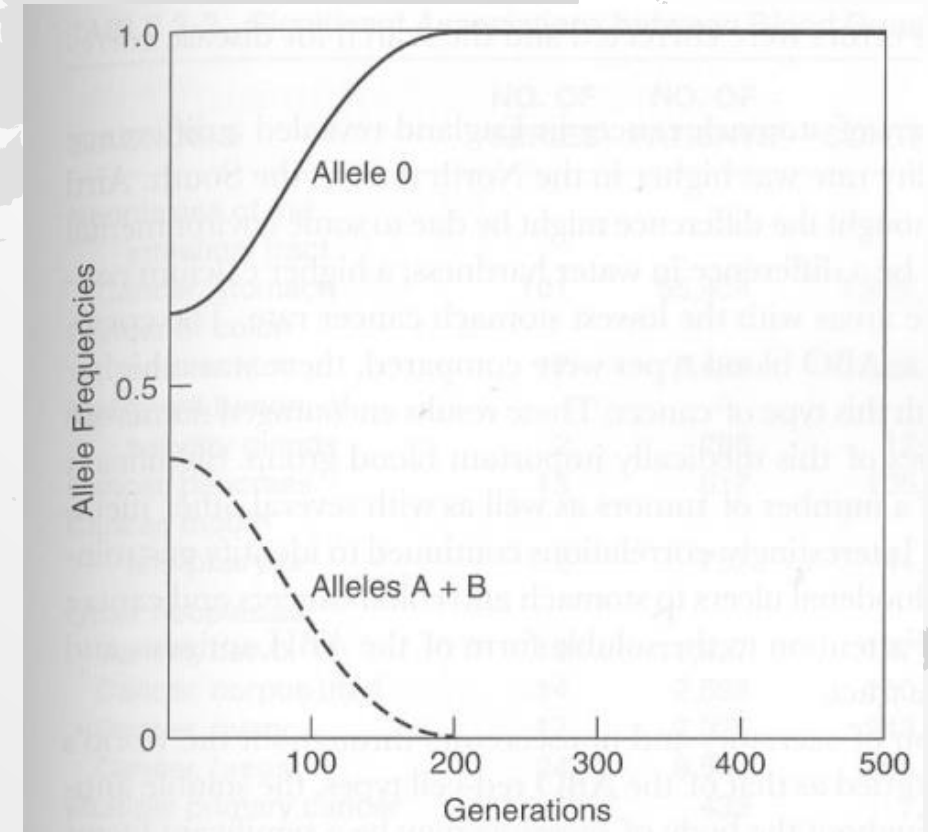
- matky O mají méně dětí, pokud je otec A nebo B (Matsunaga & Hiraizuma 1962)
- statisticky vyšší frekvence potratů v případě inkompatibility (Bandyopadhyay et al. 2011)

Parents AO (male) × OO (female)
Children AO OO (>50 percent)

Zřejmě ale **nejen** prezygotická selekce (Mohanty a Das 2010; Sharma a Kapoor 2004):

- u inkompatibilních párů je vyšší potratovost, frekvence porodu mrtvého dítěte i post-natální úmrtnost

Kdyby nepůsobilo nic jiného, inkompatibilita by vedla k rychlé fixaci alely 0



System ABO a choroby – nádorová onemocnění

- vyšší výskyt nádorových onemocnění u lidí s krevní skupinou A (zejména zažívacího traktu; Aord et al. 1963; Edgern et al. 2010, Wolpin et al. 2009)

?

- souvislost s množstvím cirkulujících adhezních molekul (Liumbruno a Franchini 2014)
- nádorové buňky mají antigeny podobné antigenům A
- většina těchto chorob se ale dostavuje až v druhé půlce života (ale inkluzivní fitness ovlivňují)

Disease	Comparison	Relative Incidence ¹
Stomach cancer	A:O	1.22
Cancer of cervix	A:O	1.13
Malignant tumors of salivary glands	A:O	1.64
Nonmalignant tumors of salivary glands	A:O	2.02
Duodenal ulcers	O:A	1.35
	O:A+B+AB	1.33
Gastric ulcers	O:A	1.17
	O:A+B+AB	1.18
Rheumatic disease	A:O	1.23
Diabetes mellitus	A:O	1.07
	A+B+AB:O	1.07
Ischemic heart disease	A:O	1.18
	A+B+AB:O	1.17
Thromboembolic disease	A:O	1.61
	A+B+AB:O	1.60

System ABO a choroby – kardiovaskulární choroby

- A, B a AB mají vyšší hladinu aktivnějších VWF a FVIII (Jenkins a O'Donnell 2006)
- A, B a AB mají přibližně 2 x vyšší riziko vzniku žilní trombózy a také vyšší riziko arteriální trombózy
- například vyšší prevalence mozkové žilní trombózy u jedinců těchto krevních skupin (OR: 2,4; Tufano et al. 2013)
- O je také protektivní s ohledem na nemoci koronárních tepen (Franchini et al. 2014)
- současně **ale zvýšené riziko krvácení u O** (Dentali et al. 2013)
- částečně také nemoci pozdního věku, ale nižší riziko krvácení u A, B a AB mohlo být užitečné

příkladem do mutace faktorů V Leiden and protrombin 20210GA (ca 20 000–25 000 BC) významně snižující riziko krvácení při porodu (Franchini a Mannucci 2008)

System ABO a choroby – infekční choroby

Infekce

- dokáží modifikovat genotyp populace a její evoluci skrz alely mající vliv na patogenezi
- jsou účinnější než nádory – velmi účinně odstraňují citlivé alely ještě v předreprodukční fázi života

vliv na adhezi patogenu k
hostitelským buňkám

antigeny patogenu a
jejich podoba/rozdílnost a
antigeny nositele (Calafell
et al. 2008)

viry mohou přenášet
antigeny hostitele

+ frekvenčně závislá selekce častějšího genotypu (ta ale nezajistí rozdíly mezi populacemi)

- simulace vycházejí
- **je-li silnější selekce ze strany bakterií, jsou fenotypy A a B častější. V případě větší selekce ze strany virů převažuje 0.**

System ABO a choroby – infekční choroby

Malárie

- kvůli menší adhezivnosti nevznikají shluky zdravých a nakažených krvinek, Inoucí k endotelu cév (Cserti-Gazdewich et al. 2011)

Vředové choroby (*H. pylori*)

- vyšší riziko spojováno s krevní skupinou O
- mediátor vazby je antigen Le^b (vzniká u O sekretorů) a H (Alkout et al. 2000), funkční receptor *H. pylori* epitelu trávicí soustavy
- v přítomnosti Le^a se naopak neváže (Borén et al. 1993)



System ABO a choroby – E. coli a noroviry

Esterichia coli

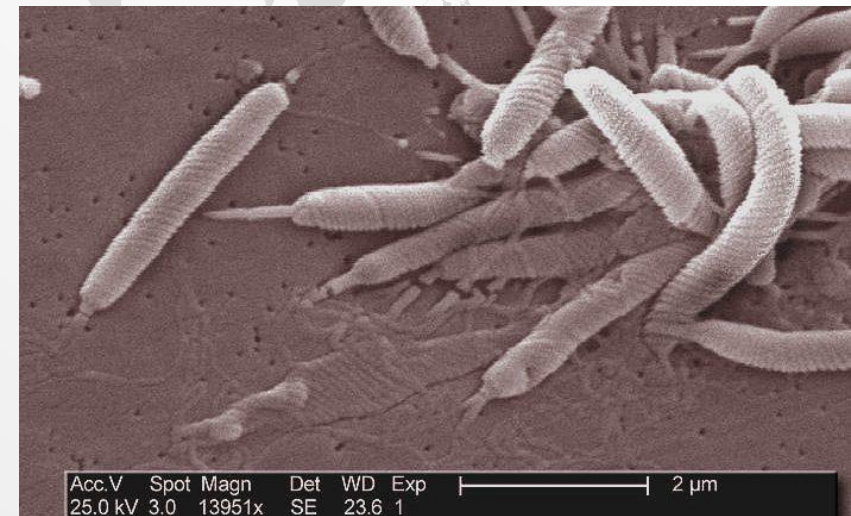
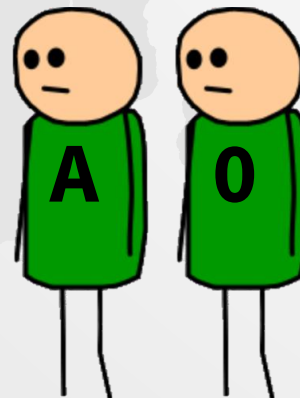
- vyšší pravděpodobnost těžkého průběhu u O
- při infekci ve Skotsku (1995) bylo 14/16 obětí O (Blackwell et al. 2002)



Noroviry

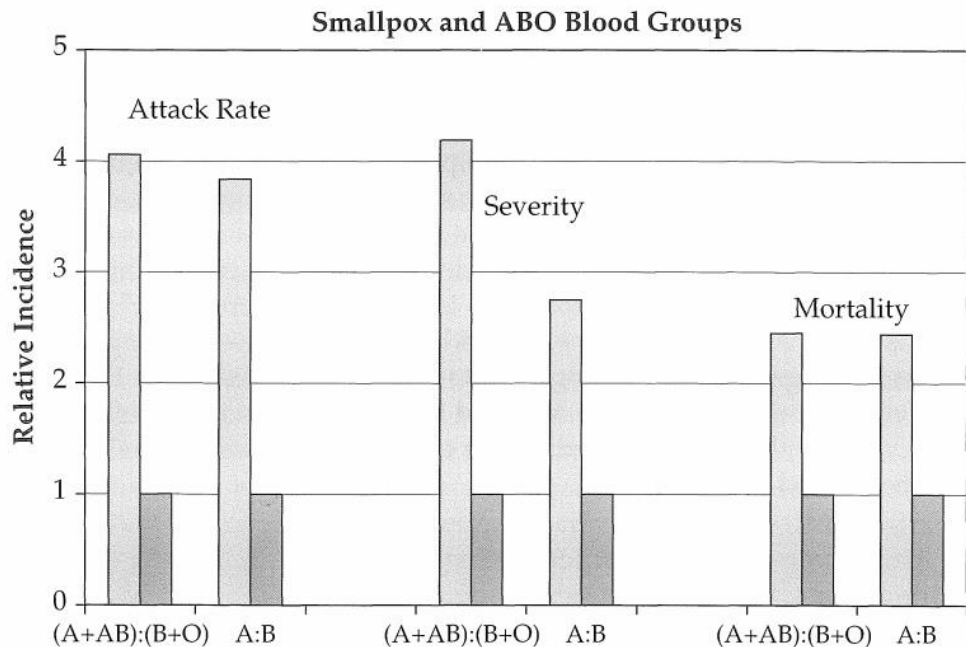
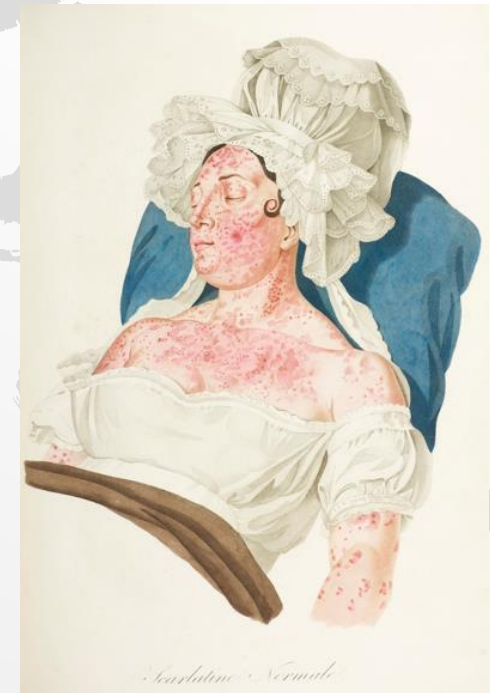
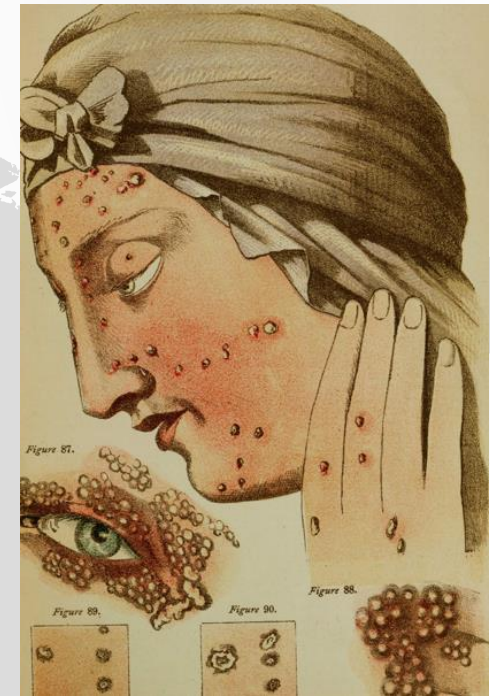
- hlavní příčina akutní virové gastroenteritidy
- první výzkumy – O byli častěji infikováni a nemoc u nich častěji měla symptomatický průběh (riziko až 11x vyšší; Hutson et al. 2002)
- + závislost na konkrétním kmenu

GI-1 -> O sekretor
GII-3, GII-4 -> A sekretor



System ABO a choroby – neštovice

- očkování už téměř před 200 lety – při prusko-francouzské válce umřelo na neštovice 23 000 francouzských vojáků, v očkované pruské armádě 278
- také ohrožuje nejvíce děti a snižuje porodnost
- na povrchu příbuzných virů (*vaccinia*) byly nalezeny antigeny podobné A



- ALE – detekovaný antigen mohl pocházet z média (vajíčka) a neprokázalo se ve všech populacích (např. při výzkumech v Brazílii)

(Vogel & Motulsky 1997)

System ABO a choroby – mor

Yersinia pestis má na povrchu antigeny podobné antigenům H -> jedinci s krevní skupinou O mohou na přítomnost Yersinie hůře reagovat

Na našem území několik epidemií od 1349 (až 50 % úmrtnost ve městech) do 1715

-> možný důvod relativně malé frekvence alely O v Evropě

Pouze tyto nepřímé důkazy



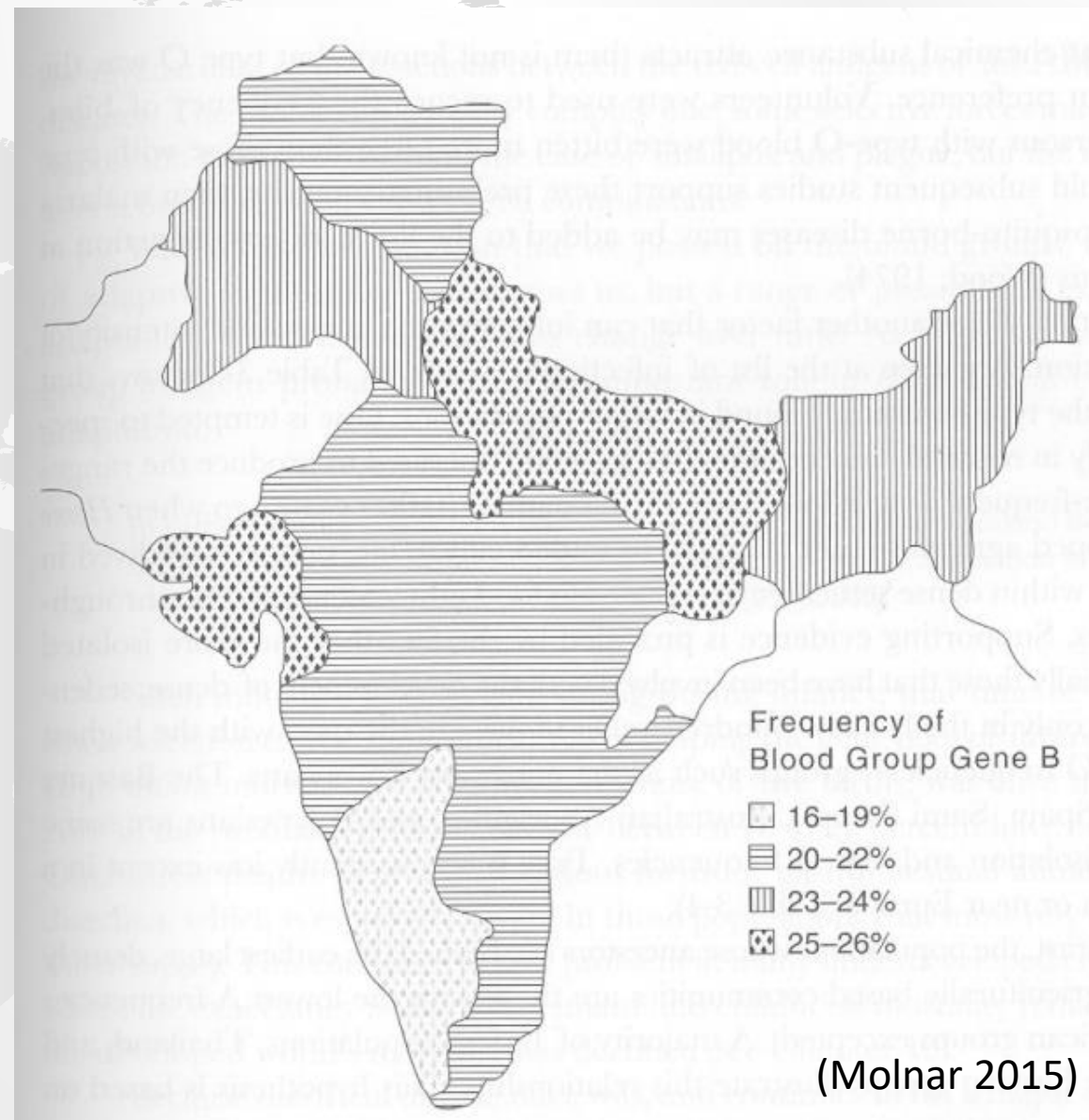
System ABO a choroby

neštovice X A

mor X O



v silně zatěžované populaci by převládalo B

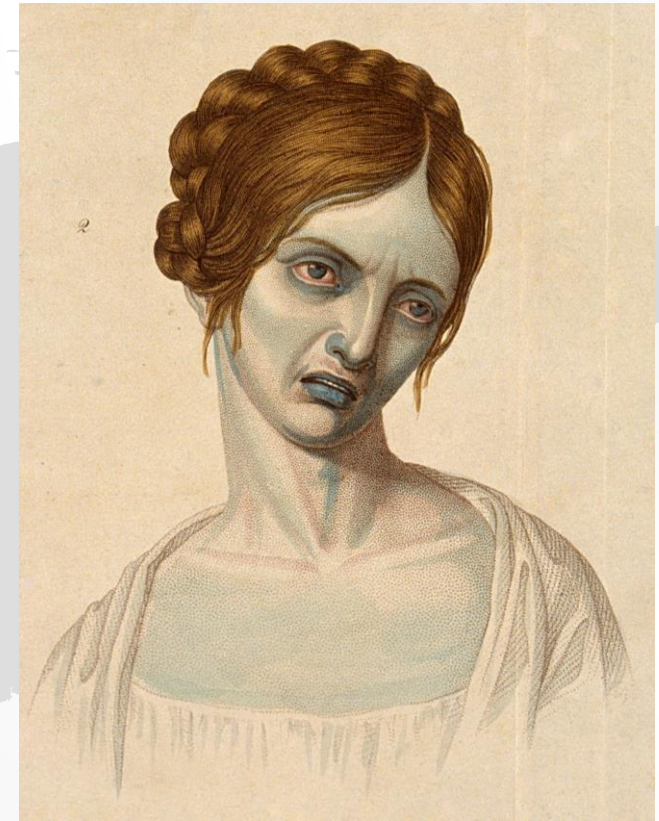


System ABO a choroby - cholera

- bolesti břicha, těžké vodnaté průjmy, zvracení a rozsáhlá dehydratace vedoucí až k šoku

Podle studií je O ohroženější a má těžší průběh, záleží ale na kmeni, u *V. ch. 01* je to naopak (Harris et al. 2005; Chaudhuri 1977).

→ možná příčina **nižší frekvence O a vyšší B** v oblastech s endemickým výskytem (Glass et al. 1985)



System ABO a choroby - syfilis

Syfilis (lues, příjice, *Treponema pallidum*)

Venerální a kongenitální

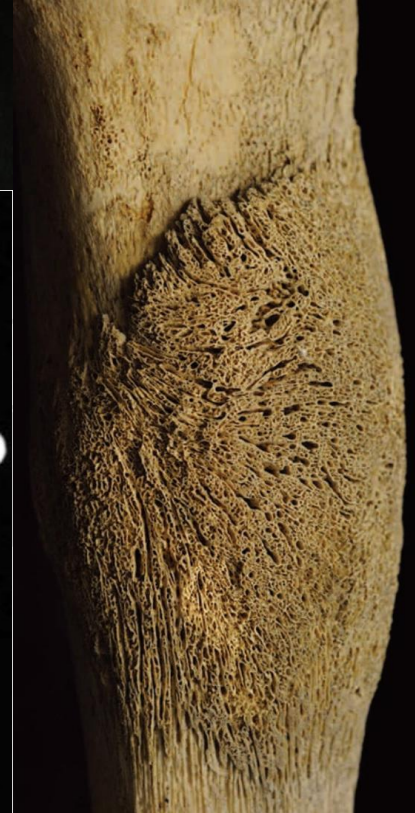
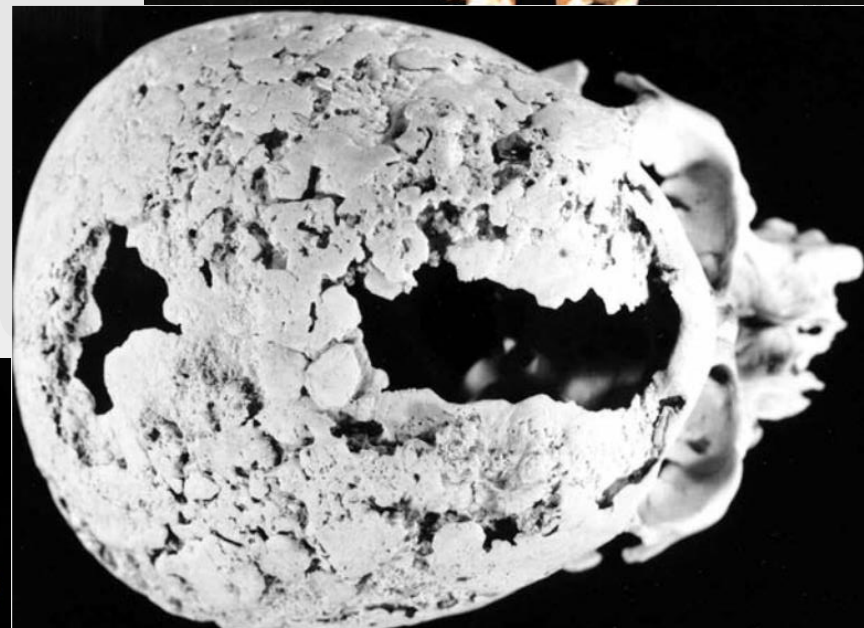
Tři stádia:

1. tvrdý vřed a zánět mízních uzlin
2. šíření lymfatickou a krevní cestou
3. gummata (nekrózní ložiska, uzlovitá, pružná)

Na mozkovně začíná od vnějšího povrchu – caries sicca – lokální destrukce kosti (gummata) vytvářející prohloubeniny, hvězdicovité jizvy

Nasopalatinální destrukce

Chronické záněty dlouhých kostí a periostu (osteomyelitis)



System ABO a choroby - syfilis

Další treponematózy

Pinta (*T. carateum*) – endemická v amerických tropech, méně destruktivní, bez projevů na kostech

Yaws (*T. pertenue*) – endemická, u mladistvých, ve vlhkých tropických oblastech, může mít podobné projevy jako terciální syfilis

Endemická syfilis (nevenerická *T. pallidum*) – podle některých Yaws

Výhodnost 0

- před antibiotiky se terciální fáze vyskytovala u A, B a AB 1,7x častěji
- možný vyšší výskyt 0 u domorodých Američanů



System ABO a další faktory

Souvislosti jsou zkoumány desítky. Statistická koincidence je mnohdy teprve začátek hledání vztahu.

Potrava

Vztah mezi prvky ABO systému (zejména u sekretorů), schopnými reagovat s různými složkami potravy musí být velmi komplexní



podpora absorpce

potlačení absorpce

podráždění trávicích cest

- skupina A má větší tendence k přijímání masa, skupina B pak k větší konzumaci sacharidové stravy

System ABO a další faktory

Souvislosti jsou zkoumány desítky. Statistická koincidence je mnohdy teprve začátek hledání vztahu.

Další zjištěné souvislosti

- moskyti přednostně napadají jedince se skupinou 0 – pak musí být souvislost s malárií (Wood 1974)

Sporné případy – ploché nohy, sadismus, deprese, sebevraždy...

Negativní výsledky – hydrocephalus, rozštěpy, vrozené srdeční vady, malformace ledvin (+ publikační zkreslení).

Připomínka

Rozsáhlé epidemie **přináší až neolitická revoluce a přechod k usedlému způsobu života** ve větších skupinách.

Lovci a sběrači

- život v relativně malých skupinách 20–25 lidí
- možnosti epidemického výskytu velmi omezené
- choroby měly spíše endemický charakter, nejčastěji šlo o parazitická onemocnění a zoonózy

Zemědělci

- změna sebou nesla demografické změny, přechod k usedlému způsobu života, zvětšování komunit
- spolu se zhoršením hygienických podmínek to umožnilo rychlejší šíření patogenů a vznik epidemií
- neštovice, cholera, spalničky, mor

Populace s různým způsobem života se od sebe ve frekvencích jednotlivých alel skutečně liší

Rh systém

Levine & Stetson (1939): *An Unusual Case of Intra-group Agglutination*

Objev protilátky, která po přestupu placentou zabíjí plod

Landsteiner & Wiener (1940)

Vytvořili protilátky injekcí krve makaka rhesus (*Macaca mulatta*) králíkům. Sérum pak aglutinovalo erythrocyty u cca 85 % lidí. Ti byli označeni jako Rh+ – nesoucí antigen

Jako RH systém se dnes označuje **system objevený Levinem & Stetsonem**, druhý systém se označuje jako LW (anti-LW protilátky)

V obou případech jde o podobné protilátky, fenotypově úzce svázané, ale ne totožné!

- antigeny jsou kódovány dvěma různými lokusy
- LW je exprimováno mnohem výrazněji u Rh+



Rh systém – antigeny a genetický základ

- jako Rh+ se označují jedinci s antigenem D, jako Rh- jedinci s d
- d je nepřítomností aktivního D
- součástí systému jsou ještě další dva typy antigenu Cc a Ee

Původní návrhy:

Wiener (1944): jednogenový systém s devíti alelami

Fisher & Race (1946): třígenový lokus

<i>Haplotypes</i>		
Fisher-Race	Wiener	Antigens Produced
DCe	R ¹	D, C, e
dce	r	c, e
DcE	R ²	D, c, E
Dce	R ⁰	D, c, e
dcE	r ^{''}	c, E
dCe	r [']	C, e
DCE	R ^Z	D, C, E
dCE	r ^y	C, E

Rh systém – antigeny a genetický základ

Nejnovější pohled:

2 strukturální geny: RHD a RHCE

RHD kódující D polypeptid

RHCE kódující Cc a Ee protein

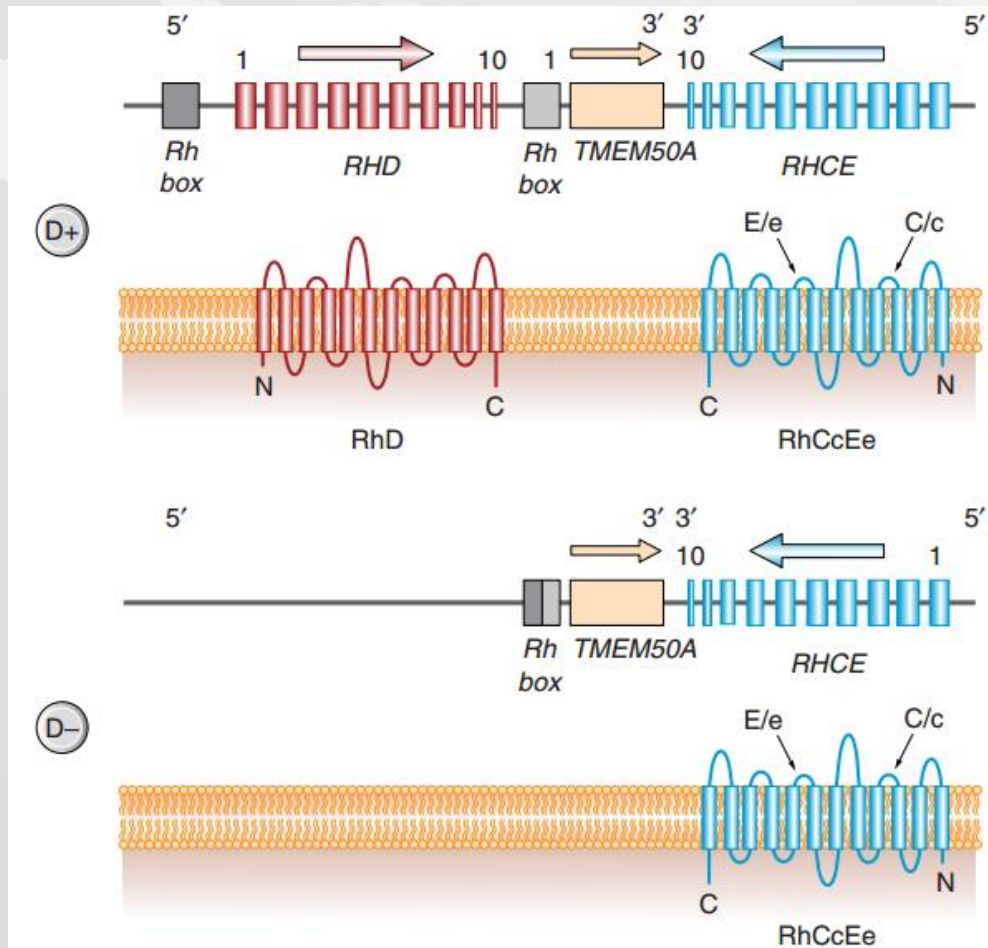
Ve velmi těsné vazbě, děděné jako 8 různých haplotypů (36 možných genotypů, ale jen 18 serologicky rozlišitelných)

U kavkazoidů nejčastější - DCE/dce

Table 4.1 Eight Rh haplotypes and their frequencies in English, Nigerian, and Hong Kong Chinese populations.

Haplotype		Frequencies		
DCE	Shorthand	English	Nigerian	Chinese
<i>DCE</i>	R^1	42	6	73
<i>dce</i>	r	39	20	2
<i>DcE</i>	R^2	14	12	19
<i>Dce</i>	R^0	3	59	3
<i>dcE</i>	r''	1	Rare	Rare
<i>dCe</i>	r'	1	3	2
<i>DCE</i>	R^z	<1	Rare	<1
<i>dCE</i>	r^y	Rare	Rare	<1

Rh systém – antigeny a genetický základ



Exprese proteinu (antigenních míst) je kvantitativně variabilní v závislosti na konkrétním haplotypu

Table 4.2 Estimated numbers of antigen sites per red cell (in thousands).

Phenotype	Antigens			
	D	C	c	e
DCe/dce	10–15	22–40	37–53	18–25
DCe/DCe	15–23	46–57	0	18–25
DcE/DcE	16–33	0	70–85	0
DCe/DcE	23–31	26–40	37–53	14–15
dce/dce	0	0	70–85	18–25

Rh systém – rozšíření

D alela:

82–86 % Evropanů a Američanů evropského původu

Nízká frekvence u Basků a některých Afričanů

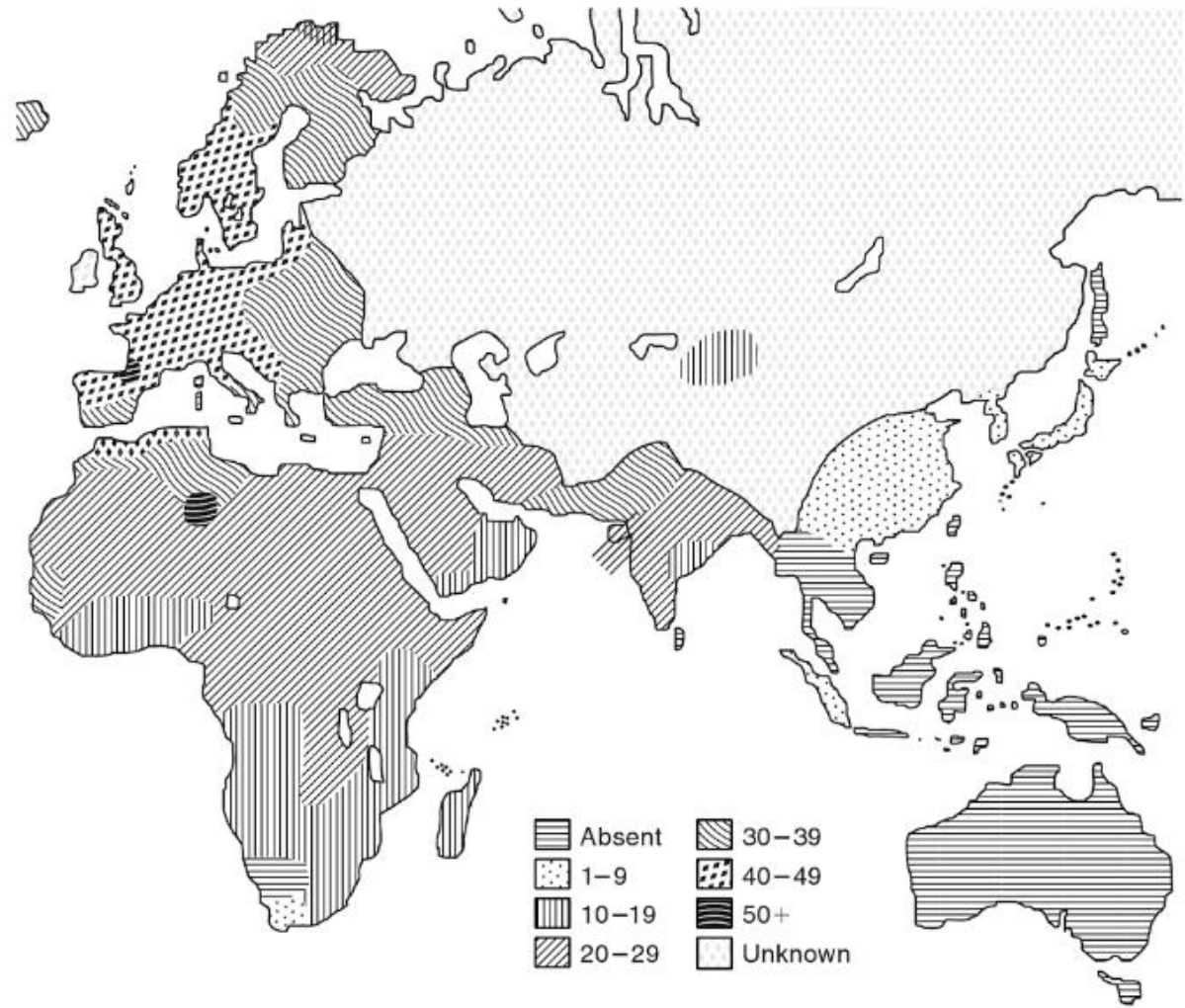
95 % obecně u obyvatel Sahary a Subsaharské Afriky

100 % některé populace Dálného východu

Rozdíly v negativitě:

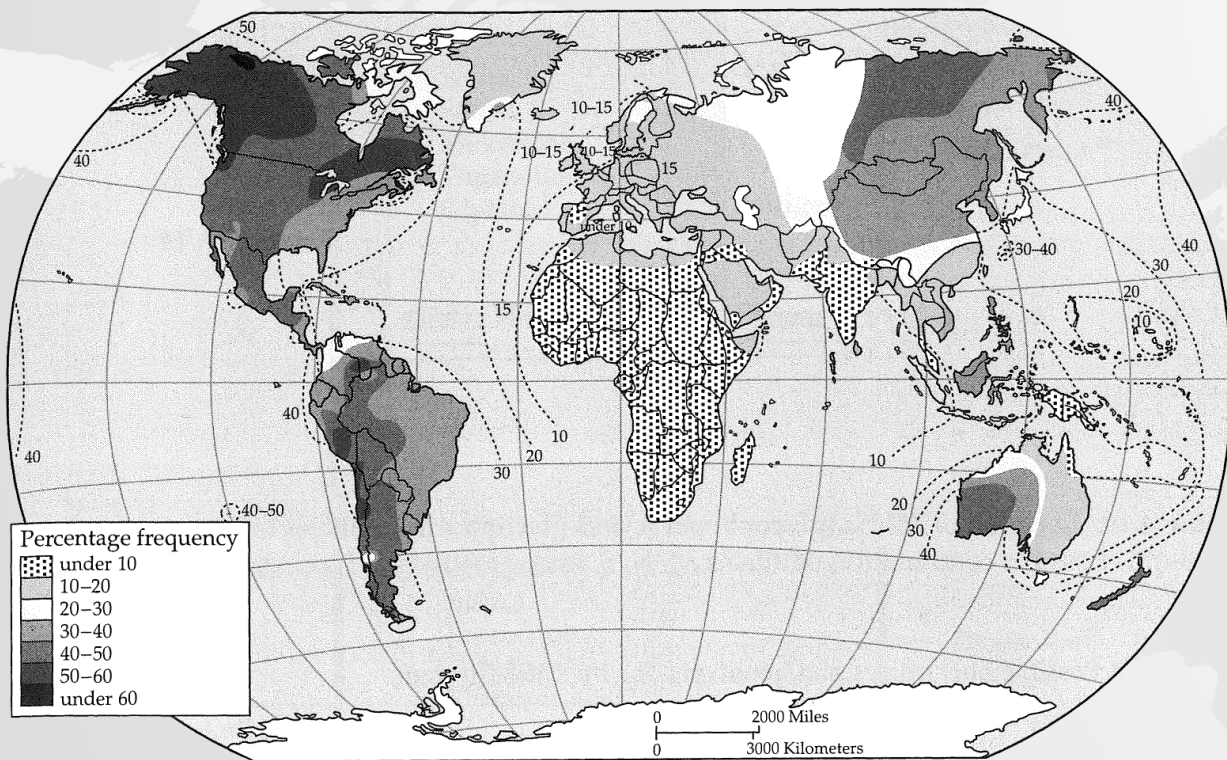
Kavkazoidé – d je dáno čistě nepřítomností genu RHD (dd má delecii na obou chromozomech)

Afričané – 66 % Rh- má RHD gen ale v inaktivní formě (D- Rh- fenotyp)

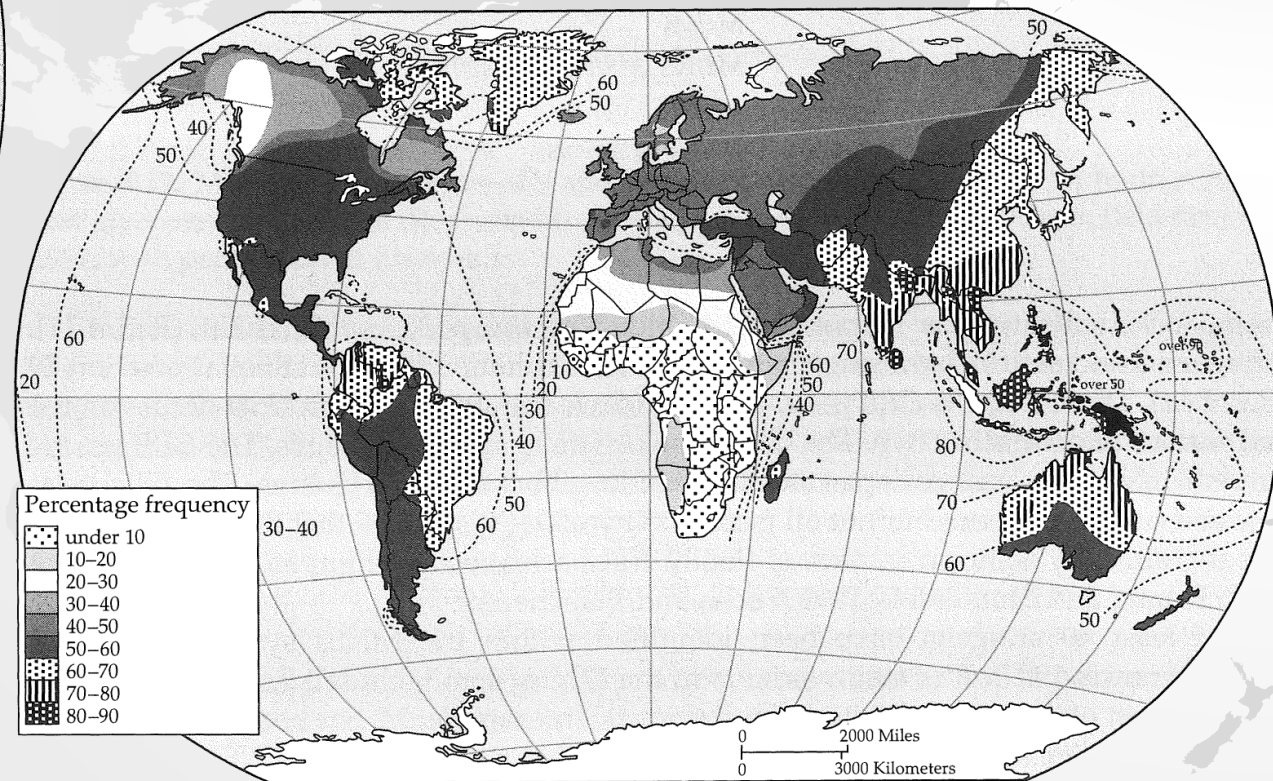


Frekvence výskytu alely r (Rh-, d) (Molnar 2015)

Rh systém – rozšíření E a C alely



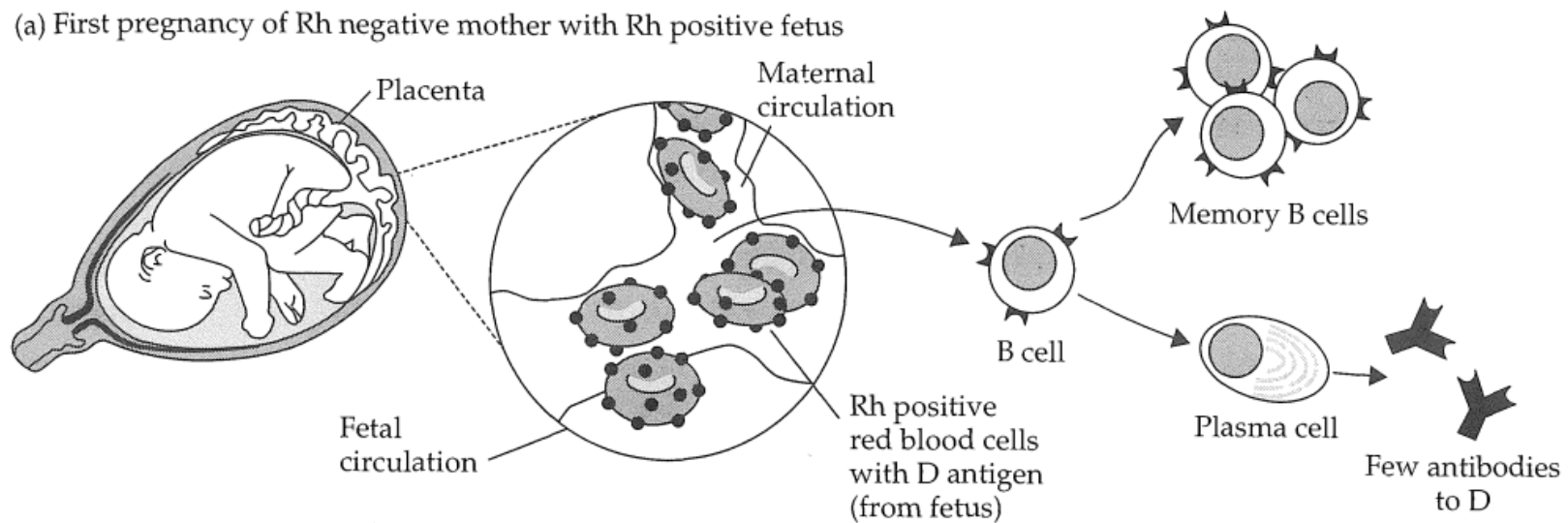
Distribuce RhE alely



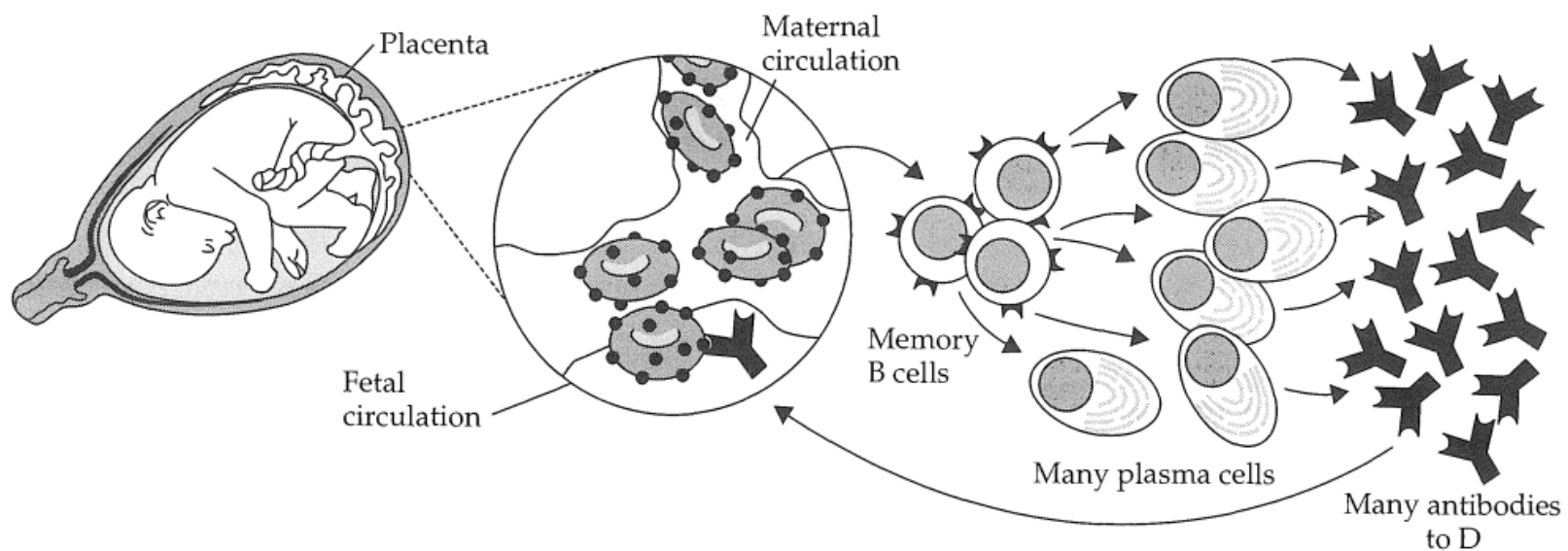
Distribuce RhC alely

Rh systém – klinický význam

(a) First pregnancy of Rh negative mother with Rh positive fetus



(b) Later pregnancy of Rh negative mother with Rh positive fetus



Rh systém – klinický význam

Je závažnější, protože protilátky prostupují placentou

Na rozdíl od ABO zpravidla musí dojít k imunizaci

Dobré zprávy (v Evropě postihuje jen ca 5 % všech plodů):

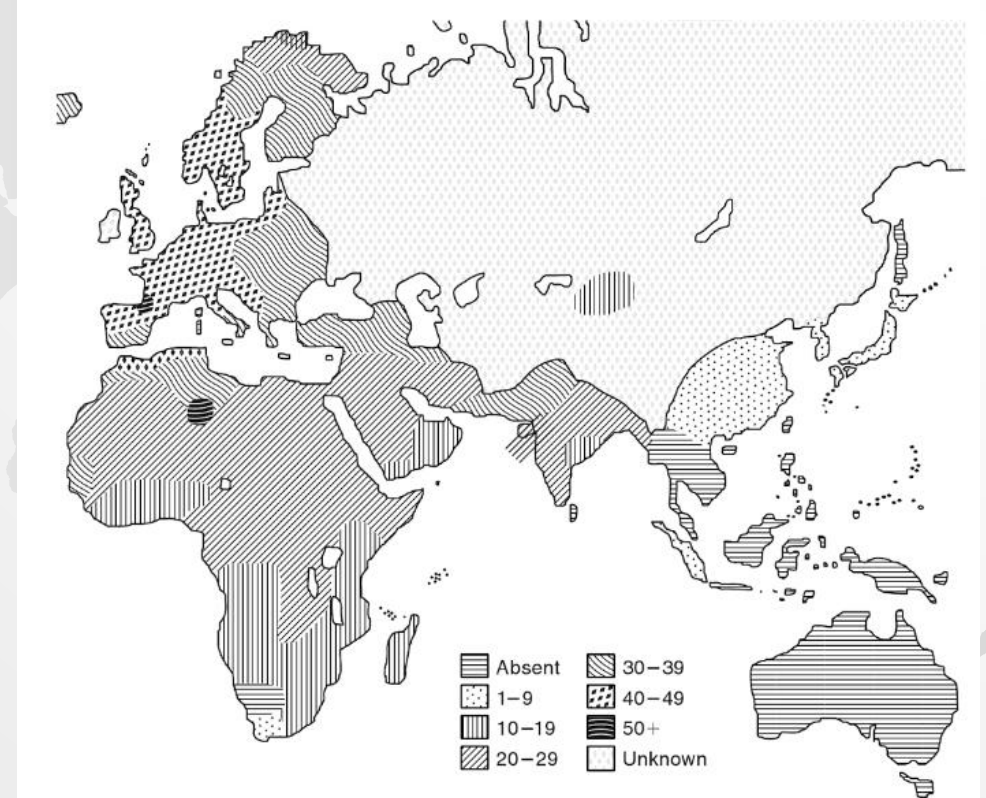
matka nemusí být dd

matka může erythrocyty rozložit (třeba na základě ABO inkompatibility),

ještě než dojde k imunizaci

Přesto by měla být **D alela postupně eliminována. Její relativně vysoká frekvence snad svědčí o její výhodnosti.**

- obecný důvod není znám
- snad výhoda heterozygotů



MN/SS systém

MN

Landsteiner & Levine (1927) – imunizace králíků O erythrocyty

Dvě kodominantní alely – **M, N**

Tři fenotypy – **MM, MN a NN**

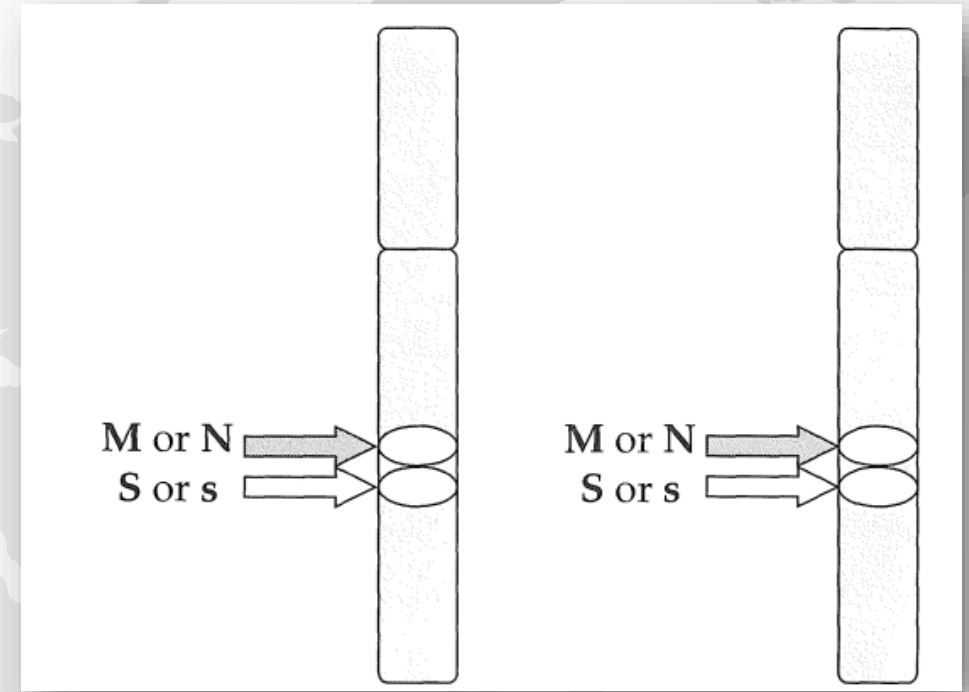
(u kavkazoidů M 28%, MN 50%, and MN 22%)

SS

Walsh & Montgomery (1947) – případ fetální erythroblastózy

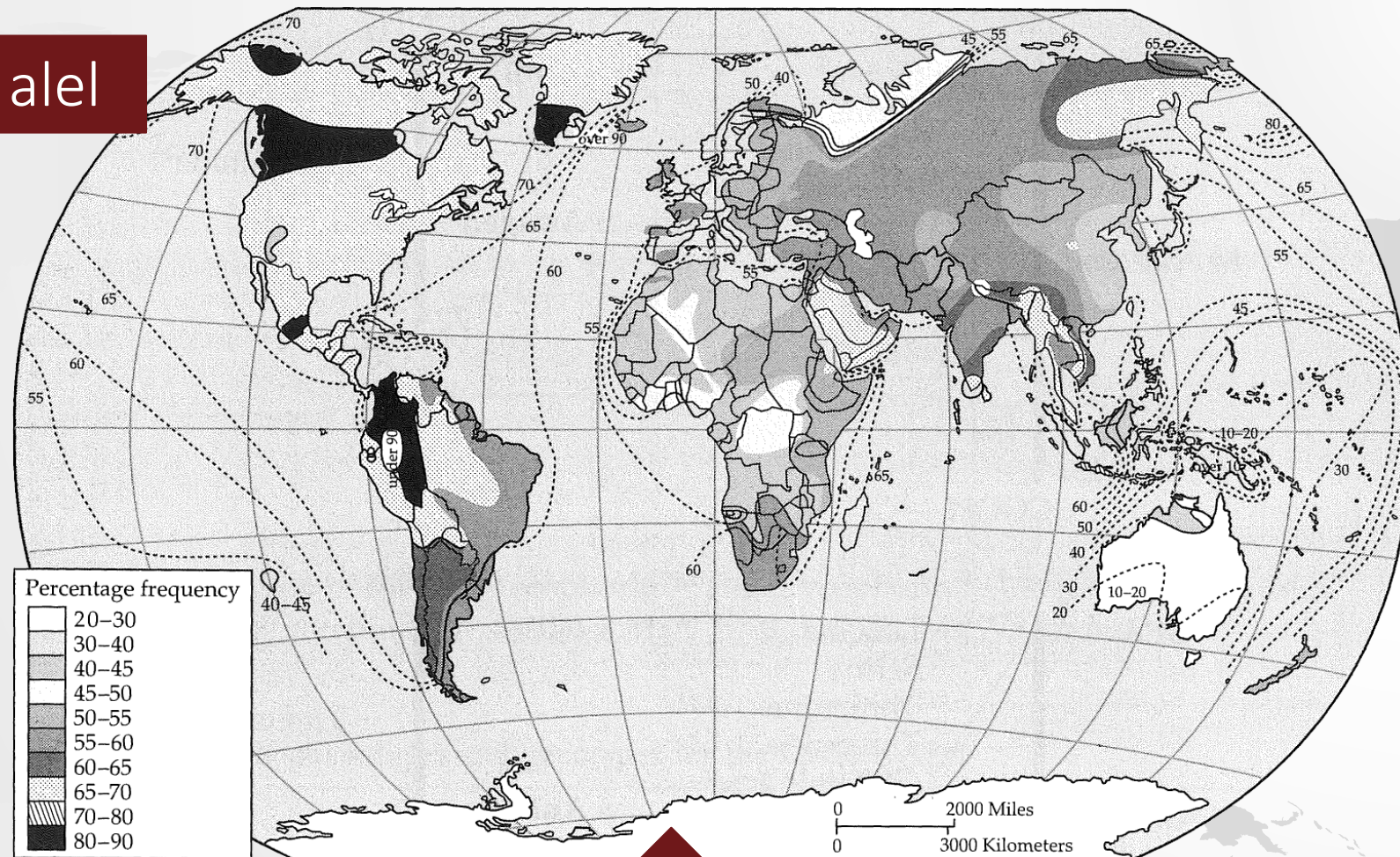
Dvě alely – **S, s**

Tři fenotypy – **SS, Ss a ss** (u kavkazoidů S 11%, Ss 44%, and s 45%)



Oba lokusy v úzké vazbě, na stejném chromozomu (vazebná nerovnováha)
Alely na jednom chromozomu se dědí společně jako haplotypy **MS, Ms, NS, Ns**

MN/SS systém – distribuce alel



Distribuce **M** alely

- velmi vysoká u některých domorodých populací sev. Ameriky
- nízká v Austrálii (tam N až 95%)

Distribuce **S** alely

- vysoká (< 60 %) ve střední Asii a nízká v částech Afriky a Austrálie (ca 10 %)

MN/SS systém

- zčásti vysvětlitelné genovým tokem a driftem
- rozšíření ale nese také stopy selekce

Antigeny jsou glykoforiny **A (M/N)** a **B (S/s)**

- glykoforiny jsou receptory některých mikroorganismů (*E. coli*, možná chřipka) a parazitů (*P. falciparum*)
- jedinci s nulovou mutací jejíž vlivem glykoforin chybí jsou mnohem odolnější vůči invazi parazita do erytrocytu)

GPA u všech lidoopů

GPB u goril a šimpanzů

Duffy systém

Pojmenováno podle Richarda Duffyho (pacient, u kterého byly protilátky po dvou neúspěšných transfuzích 0 krve objeveny)

Gen: DARC (nespecifický receptor pro chemokiny)

Alely: dvě kodominantní alely (**Fy^a** a **Fy^b**) a jedna recesivní alela Fy⁰, další antigeny jsou nevýznamné

Recesivita daná mutací ve vazebném místě transkripčního faktoru GATA – neexprimují se **na červených krvinkách**, ale **v jiných tkáních ano**

Fenotypy: Fy(a+b-), Fy(a-b+), Fy(a+b+) a Fy(a-b-)

Duffy systém – alelové frekvence

Fy^a – velmi časté u **evropských** (66 %) a **asijských** (99 %) populacích, málo rozšířeno v **Africe**

Fy^b – časté především u evropských (83 %), u asijských (18,5 %) a afrických (23 %) méně

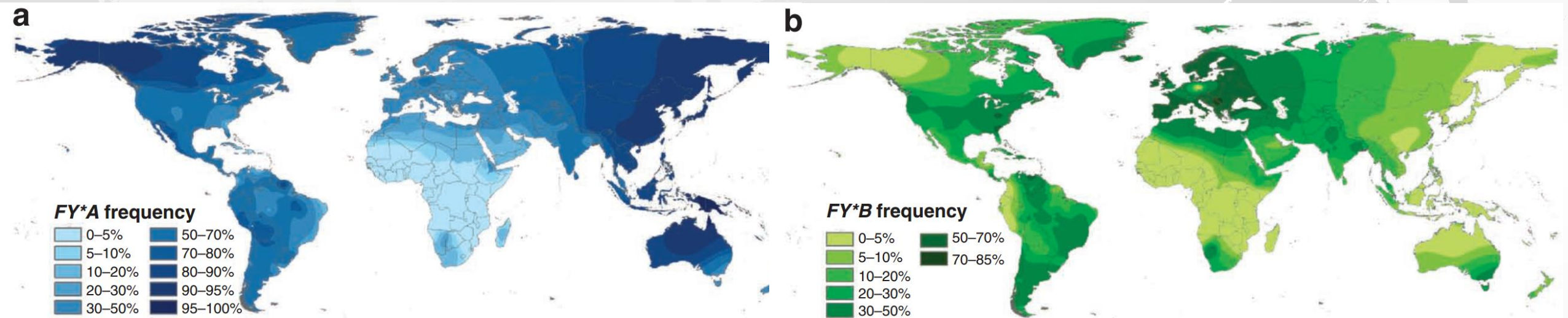


Table 5.2 Duffy phenotypes and genotypes in three populations.

Phenotype	Genotype FY*		Frequencies (%)		
	Caucasian and Asian	African	Europeans	Africans	Japanese
Fy(a+b-)	Fy ^a /Fy ^a	Fy ^a /Fy ^a or Fy ^a /Null	20	10	81
Fy(a+b+)	Fy ^a /Fy ^b	Fy ^a /Fy ^b	48	3	15
Fy(a-b+)	Fy ^b /Fy ^b	Fy ^b /Fy ^b or Fy ^b /Null	32	20	4
Fy(a-b-)		Null/Null	0	67	0

Honduras 59 % Duffy negativní

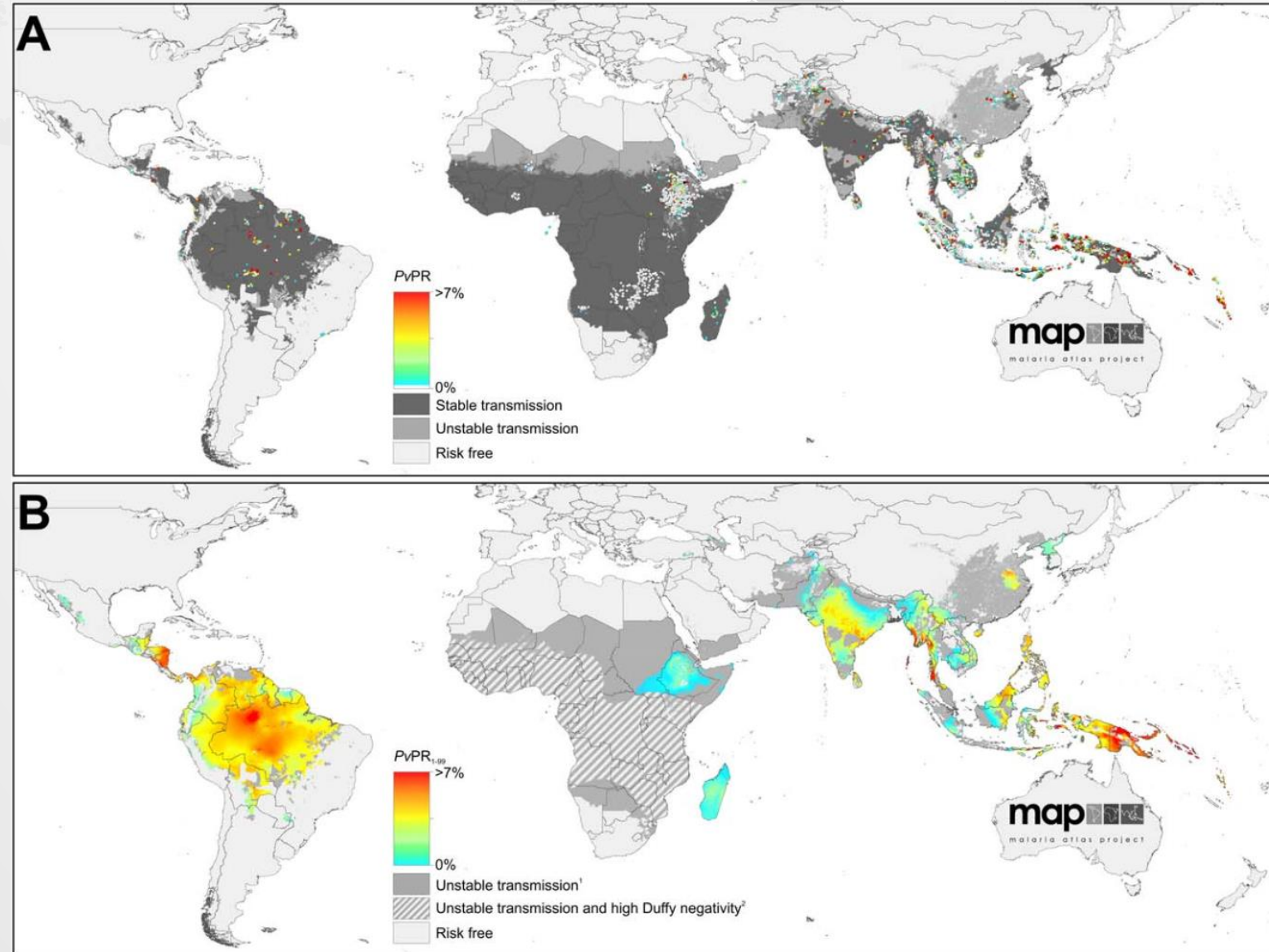
Východní Afrika 100 % Duffy negativní

Duffy systém – alelové frekvence

DARC jsou využívány jako receptory jednobuněčnými parazity – *P. vivax* (Zimnička třetidenní)

→ Fy(a-b-) nemohou být infikováni, resp. červené krvinky jsou rezistentní proti invazi parazita

Na Hondurasu jsou např. všechny případy Malárie zaznamenány u Fy+



(Gething et al. 2012)

Duffy systém – alelové frekvence

**P. vivax má pravděpodobně původ v Africe (dříve Asii), ale
i v oblastech s dlouhodobým endemickým výskytem je malá frekvence Fy(a-b-)**

a další komplikace...

jsou zaznamenány případy infekce Fy(a-b-) malárií (Madagaskar, Brazílie)
absence DARC je spojena s vyšším rizikem jiných infekcí a rakoviny (Shen et al. 2006)