

Vérhez kapcsolódó polimorfizmus

Dr. Toldi József

OVSZ Szegedi Regionális Vérellátó
Központ

Az előadások internet elérhetősége: www.szote.u-szeged.hu/medcentrum/transf/

Genetikai sokféleség és az immunrendszer kapcsolata

- *Membránstruktúrát kódoló gének*



- *Véletlenszerű változások a gén szerkezetében*

- *Membránstruktúrát kódoló gének sokfélesége (genetikai polimorfizmus)*



- *Diszkrét egyedi eltérések a membránstruktúra szerkezetében (antigének)*



- *Transzfúzió*

- *Terhesség*

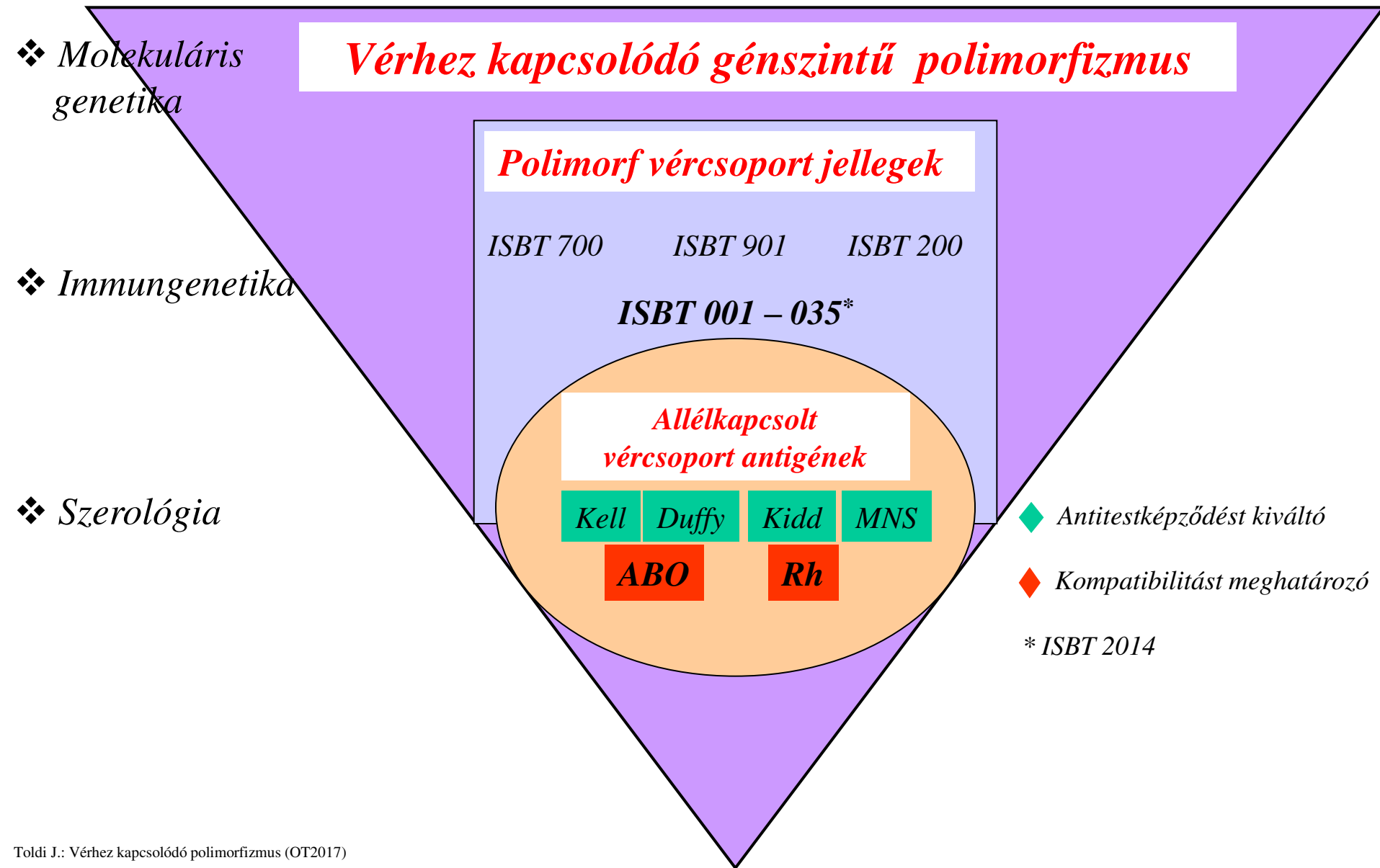
- *A recipiens immunreakciója a számára testidegen antigénekre (struktúrákra)*



- *Szövődményt kiváltó antitestek megjelenése a keringésben*

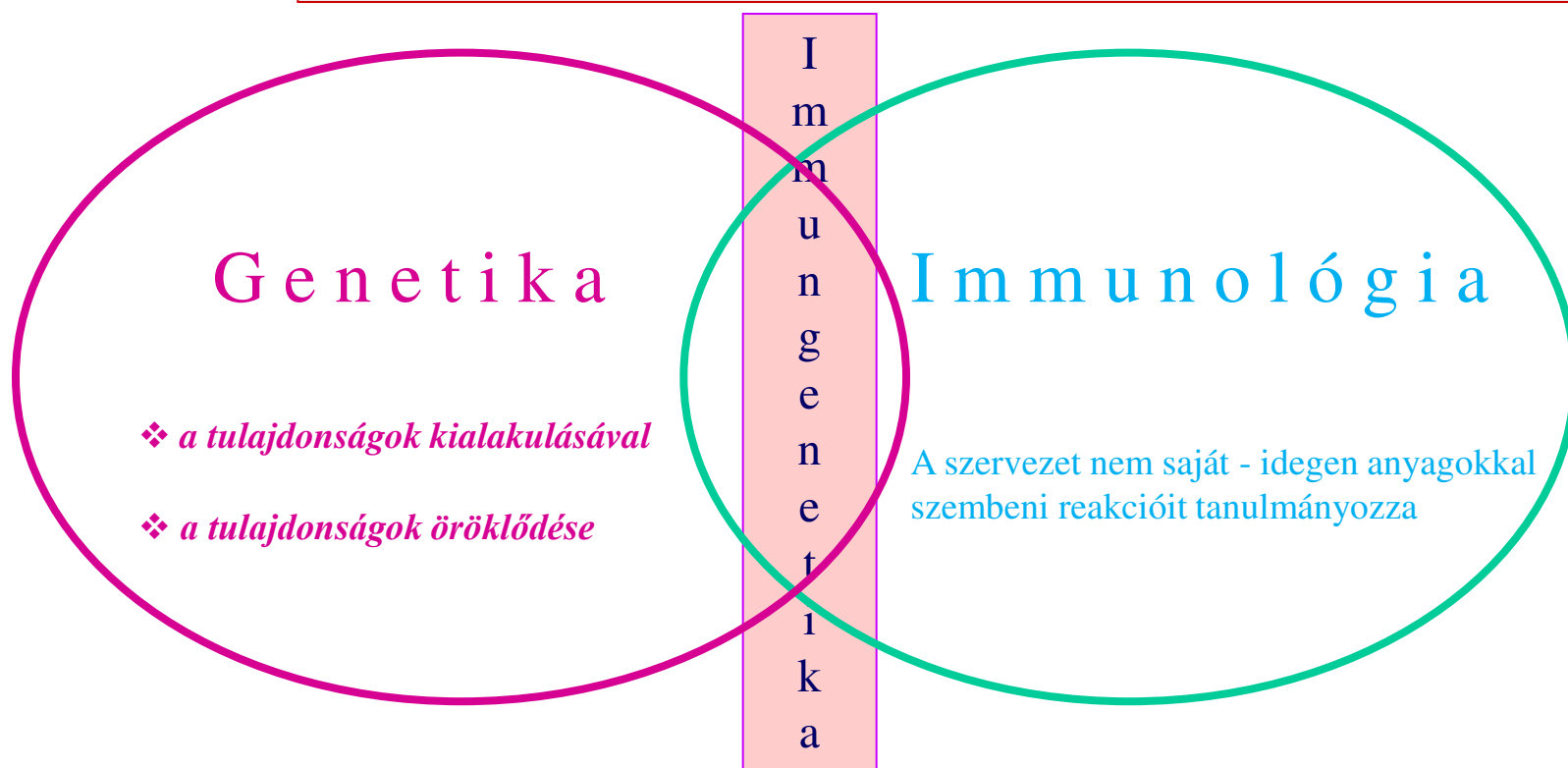
Vércsoport polimorfizmus

- egyediséget kifejező öröklött jellegek a vérsejteken -



Vércsoport antigének fogalma

- ✓ *genetikailag determinált, egyéni kémiai tulajdonságok, fajon belül különbözőek s antigénként viselkednek*
- ✓ *vörösvérsejten, fehérvérsejten, thrombocytákon, immunglobulinokon és egyéb vérfehérjéken megjelenő egyediséget kifejező öröklött jellegek (Giblett)*
- ✓ *sejtfelszínen kifejeződő genetikailag determinált kémiai struktúrák, amelyek fajon belüli immunválasz kiváltására képesek*



Immungenetika a vér genetikai polimorfizmusát tanulmányozza immunológiai módszerekkel

A faj-specifikus antigének felfedezése

❖ ABO felfedezését megelőző transzfúziók tapasztalatai



Blundell, J.: *A successful case of transfusion* Lancet 1:431, 1829

- a haemorrhagiás shock kialakulása transzfúzióval kivédhető
- eltérő fajokból származó vér transzfúziója a recipiensre nézve fatális következményekkel járhat

❖ A savóban baktériumok hatására előállt változások in vitro vizsgálatának eredményei

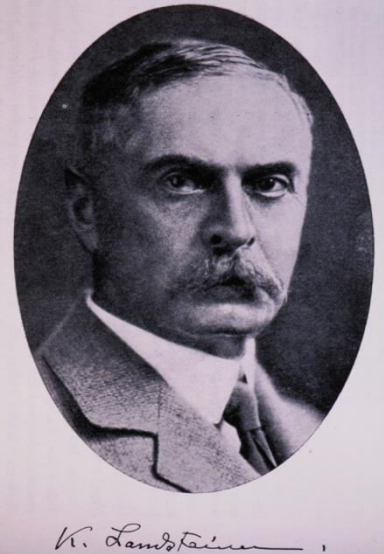


Creite A.: *Versuche über die Wirkung des Serumeiweisses nach Injection in das Blut* Zeitschrift für Rationale Medizin, 1869



Landois, L.: *Die transfusion des Blutes* F.C.W.Vogel, Leipzig, 1875.

kutya savó + birka vörösvérsejt → hemolízis

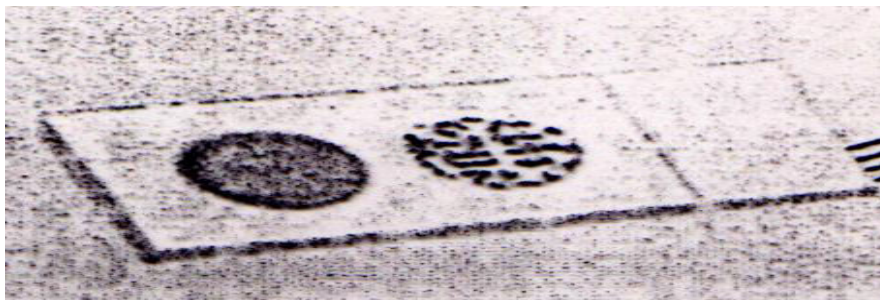


A humán sejten megjelenő - egyediséget kifejező jellegek felfedezése

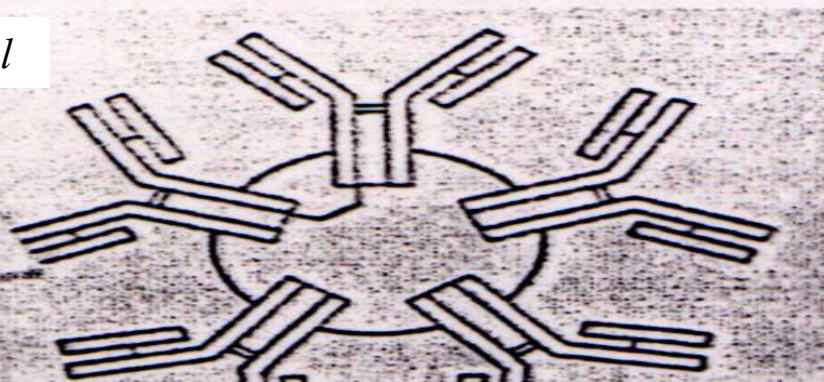
Landsteiner, K.: Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes.

Klin. Wschr., 14: 1132, 1901

„A” savójának reakciója „B” vörösvérsejtjeivel



antigén - antitest reakció (agglutináció)



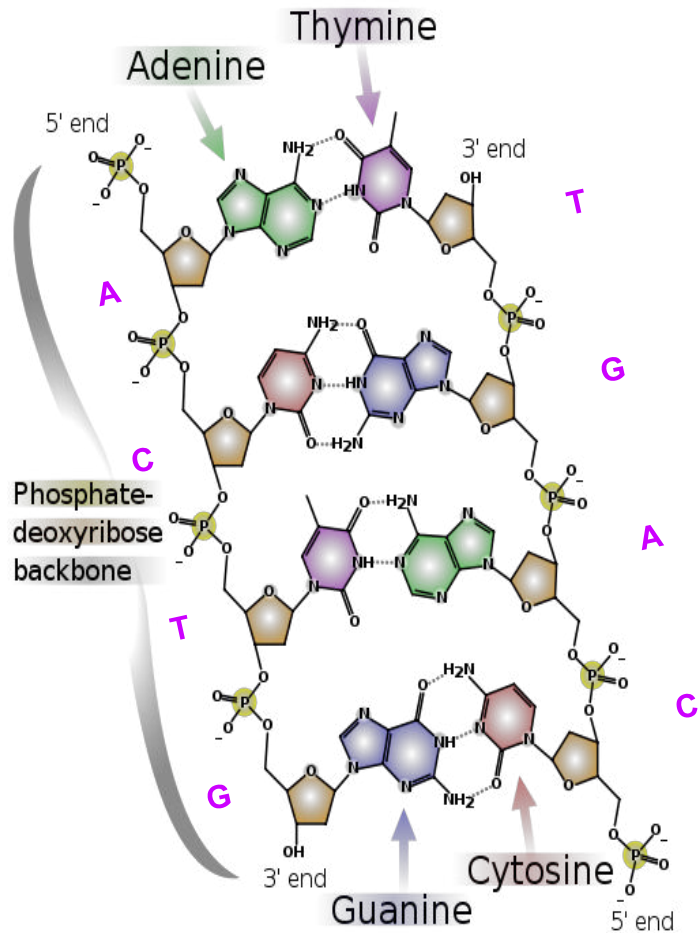
a savóban megjelenő antitest szerepe

Landsteiner vizsgálatainak jelentősége

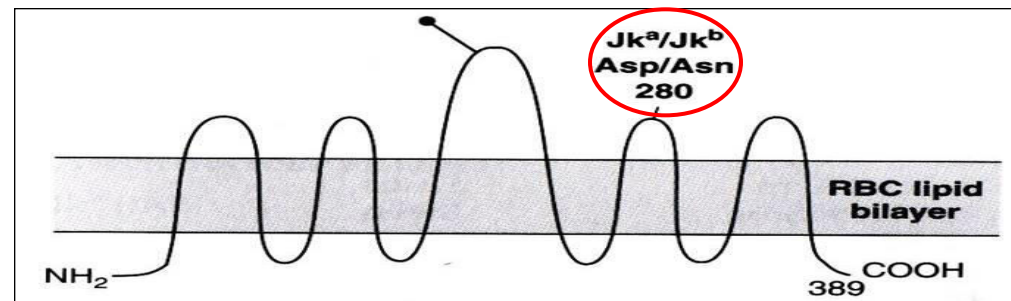
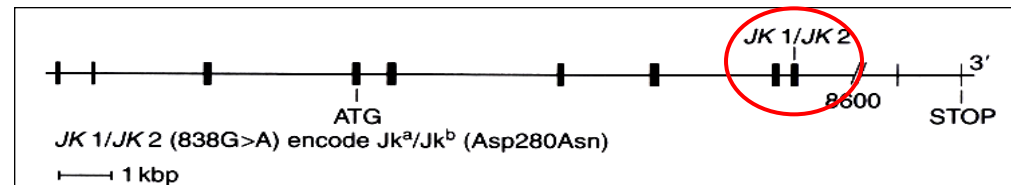
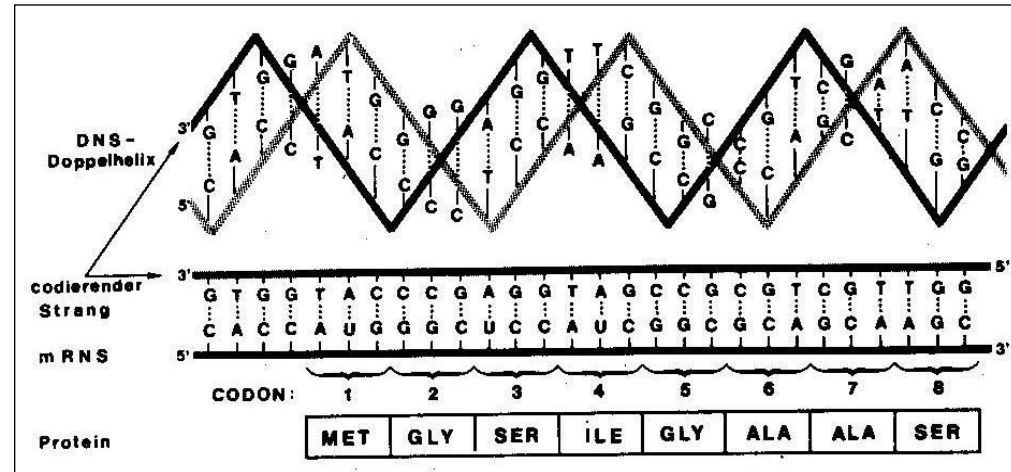
- *A vérsejteken megjelenő fazon belüli polimorf jellegek bizonyítása - Immungenetika*
- *A savóban megjelenő antitestek jelentőségének felismerése – Biztonságos vérátömlesztés*
- *Az agglutinációs módszer általános alkalmazása a vércsoport polimorfizmus vizsgálatában – Vércsoport szerológia*

A DNS és a genetikai kód (Molekuláris genetika)

❖ a DNS szerkezete



❖ DNS → mRNS → polipeptid (kódátírás)



A polimorfizmus genetikai háttere

***A101
ősgén**

**A1
antigén**

Ösgén DNS minta	Protein= A1 transzferáz	
297 A		
467 C	Pro	156
526 C	Arg	176
657 C		
703 G	Gly	235
796 C	Leu	266
803 G	Gly	268
930 G		

❖ Véletlenszerű változások a gén szerkezetében

- Génátrendeződés (génrekombináns események)
- Egy génszakasz megkettőződése (exon duplikáció)
- A teljes gén, vagy génszakasz, nukleotid kiesése a DNS láncból (deleció)
- Új bázispár beékelődése a DNS láncba (nukleotidok inszerciója)
- A DNS lánc bázissorrendjének megváltozása (pontmutáció)

❖ A megváltozott bázissorrend következményei

- Aminosavcsere a fehérjelánc szerkezetében ('missence' mutáció)
- Idő előtti stop kodont eredményező változás ('nonsense' mutáció)
- Az mRNS molekula hasításának megváltozása ('splicing' mutáció)
- Néma mutáció - a génekszpresszió inaktiválása a promoter régió gátlása útján ('silencing')

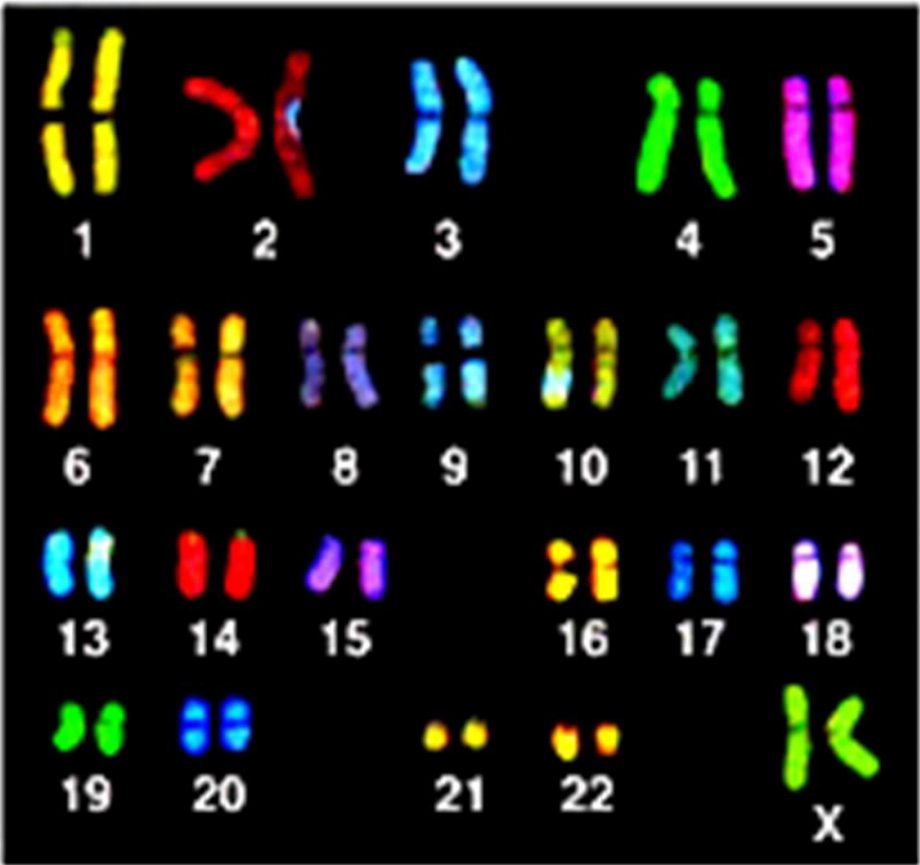
Génvariánsok megjelenése

Polimorf jellegek

- A, A1, A2, A3, Ax, Am, Ael...
- B, B2, B3, Bm, Bel...
- O...

Vörösvérsejt antigéneket kódoló gének kromoszóma lokalizációja

(Mendeli genetika)



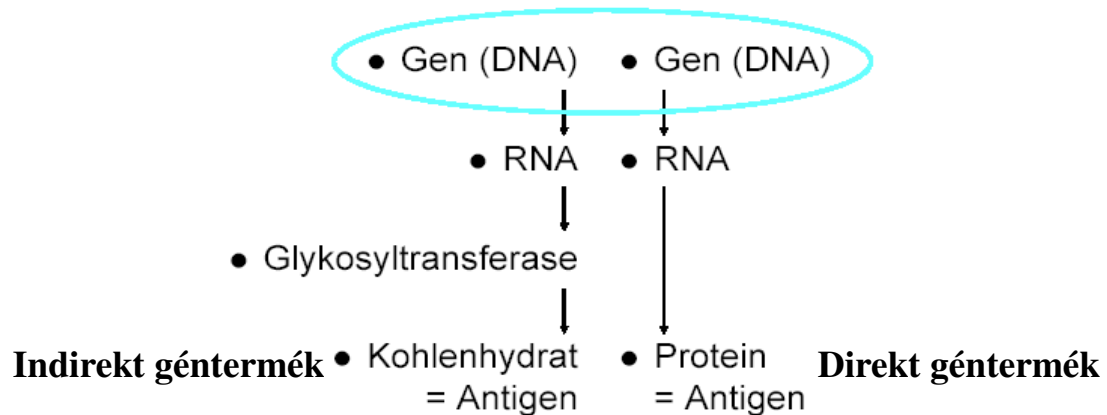
22 autoszomális + 1 nemi (x; y) kromoszómapár

<i>X nemi kromoszóma</i>	<i>vércsoport</i>
21.1	Kx (019)
p22.32	Xg (012)

<i>Kromoszóma pozíció</i>	<i>vércsoport</i>
1. p36.2 - p34	Rh (004)
p36.2 – 22.1	Scianna (013)
q22 – q23	Duffy (008)
2. q14 – q24	Gerbich (020)
4. q28 – q21	MNS (002)
7. p14	Colton (015)
q22	Yt (011)
q33	Kell (006)
9. q34.1 – q34.2	ABO (001)
12. p13.2 – p12.1	Dombrock (014)
17. q21 – q22	Diego (010)
18. q11.1 – q11.2	Kidd (009)
19. q13	H, (018)
	Se
q13.2	Lutheran (006)
p13.3	Lewis (007)
	LW (016)
22. q11.2 – qter	PPk (003)

Vércsoport gének fajtái

Gen und Antigen



✓ Struktúr, vagy kódoló gén
(*polipeptid láncot kódoló gén*)

✓ Amorf, vagy csendes gén

O, *Oh*, (Bombay - ABO vércsoport)
le (Lewis)
p (P),
Ko (Kell); *Fy* (Duffy); *Jk* (Kidd)

✓ Regulátor gén
(*funkciót szabályzó gén*)

Se, *se* (ABO vércsoport rendszer)

✓ Inhibitor gén

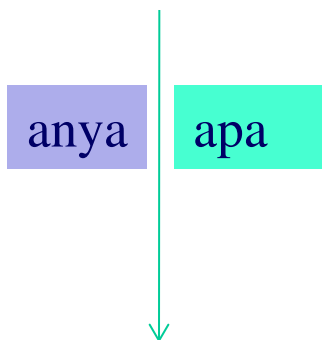
In(Lu)(Lutheran)
In(Jk) (Kidd)

Az egyén vércsoport ABO tulajdonságainak öröklődése

➤ A populáció genetikai készlete

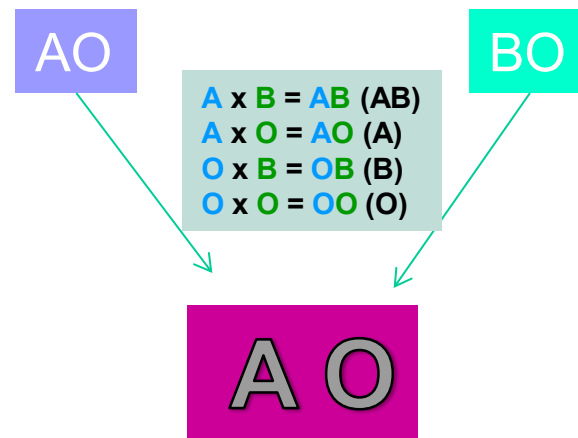
- génvariánsok a populációban -

- A, A₂, A₃, A_{int}, A_m, A_{el}...
- B, B₂, B₃, B_{int}, B_m, B_{el} ...
- O ...



➤ Az egyén genetikai készlete

- szülői gén kombinációja (genotípus) -



➤ *gén öröklődése (mendeli öröklődés)*

➤ *génkölsönhatások eredménye*

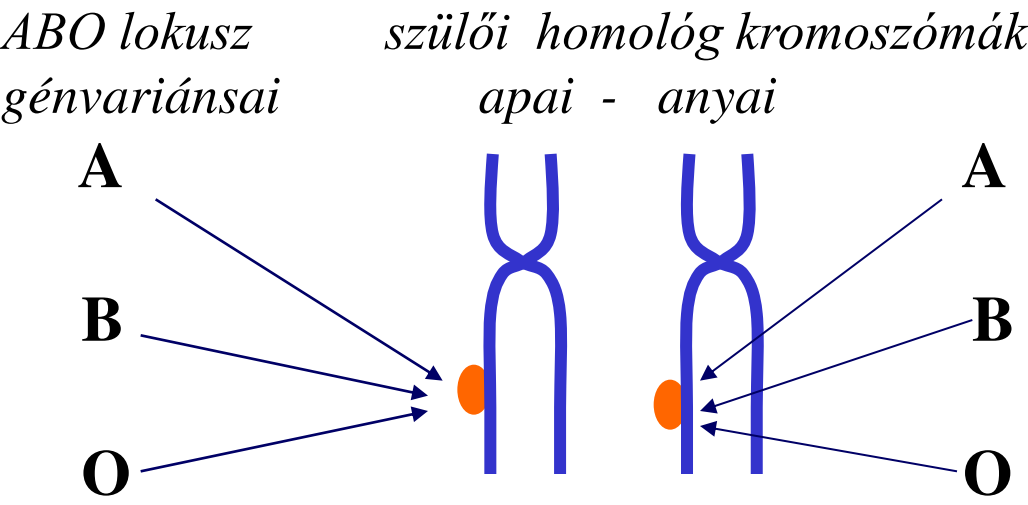
➤ *környezeti hatások*

➤ A sejteken megjelenő tulajdonság

- Vércsoport (fenotípus) -

„A” antigén

❖ A szülői gének kombinációja



❖ A gének mendeli öröklődése

- *a domináns jelleg*
heterozigóta formában is kifejeződik
- *a recesszív jelleg*
csak homozigóta formában jelenik meg
- *intermedier öröklődés*
minkét szülői tulajdonság kifejeződik

- A szülői génekre
nézve:

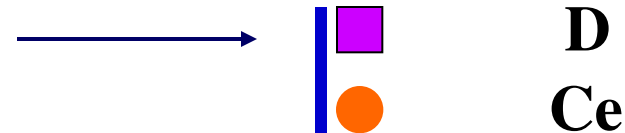
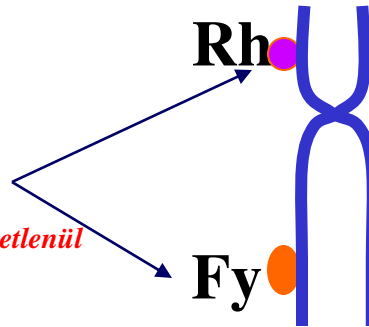
	<i>g e n o t í p u s a</i>		<i>f e n o t í p u s a</i>	<i>g é n e k ö r ö k l ő d é s e</i>
- homozigóta	A	A	‘A’	
	O	O	‘O’	<i>recesszív</i>
- heterozigóta	A	O	‘A’	<i>domináns</i>
	A	B	‘AB’	<i>intermedier</i>

Gének egymáshoz való viszonya a kromoszómán

1. kromoszóma

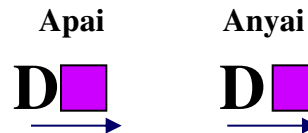
- **cisz pozíció**
(eltérő tulajdonságért felelős génlokuszok ugyanazon szülői kromoszómán)

szintetikus gének
• a szegregáló génpárok egymástól függetlenül kombinálódnak

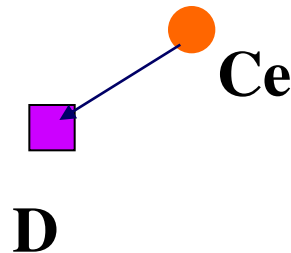
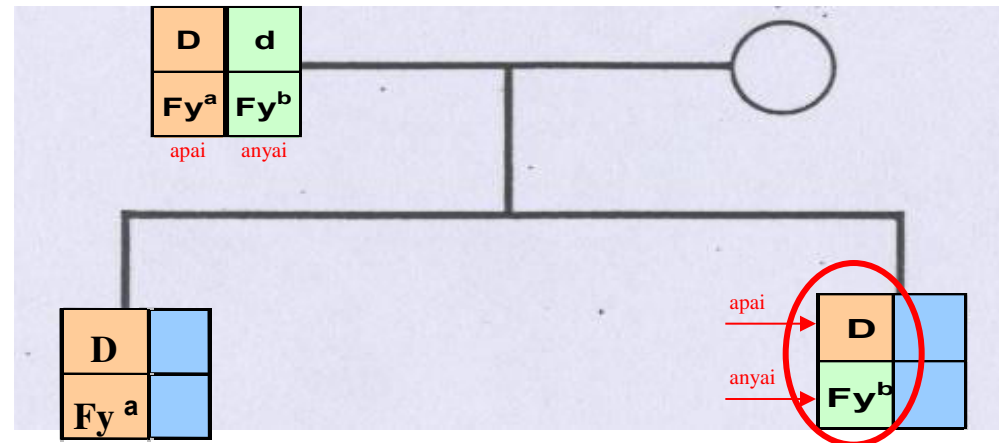


szorosan kapcsolt lokuszok
• a nem szegregáló génpárok változatlan kombinációban öröklődnek át az utódokba

- **allél pozíció**
(egy adott tulajdonságért felelős génlokuszok a homolog szülői kromoszómákon)



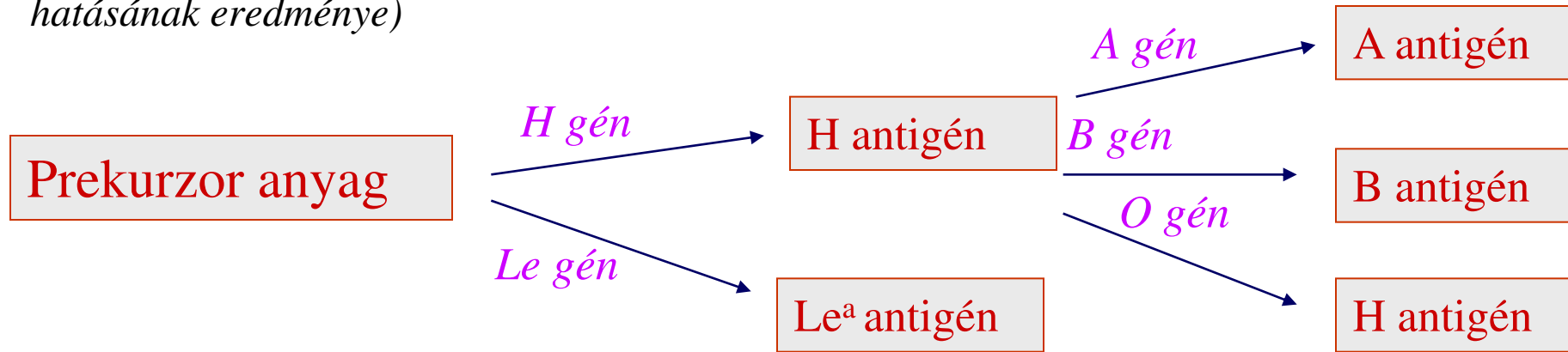
Szintetikus gének független kombinálódás elv öröklődése



- **transz pozíció**
(különböző tulajdonságért felelős génlokuszok a szülői kromoszómákon)

❖ Génkölcsönhatások szerepe a végső fenotípus kialakításában

a) gének kaszkádreagálása (a vörösvérsejten megjelenő tulajdonság több gén egymás utáni hatásának eredménye)



b) a gén egy másik gén antigén kifejeződését befolyásolja



Vércsoportrendszerek



- ❑ azonos vércsoportrendszerbe tartoznak:
 - az egy génlokuszba tartozó allélgének
 - a szorosan kapcsolt lokuszok alléljai



9. q34.1 – q34.2 *ABO*

1. p36.2 - p34 *RHD; RHCE*

❑ A vörösvérsejten megjelenő polimorf jellegek osztályozása

The International Society of Blood Transfusion (ISBT) Working Party on Terminology for Red Cell Surface Antigens (establish 1980; <http://www.iccbba.com/page25.htm>)

- **Vércsoport rendszer (001 – 035^{ISBT 2014})**
- **Gyakori antigének (901 sorozat)**
- **Ritka antigének (700 sorozat)**
- **Antigén kollekciók (bevezetve: 1988)**

Vércsoportrendszerek csoportosítása

❑ klinikai jelentőség szerint

- *ABO*
- *Rh*
- *Immunogén csoport (K, Fy, Jk)*
- *ABO társrendszerek (H, Le, I)*

❑ allél-variánsok száma szerint

- *polimorf (Rh)*
- *dimorf (MN; Ss)*
- *monomorf (Hh)*

❑ génlokuszok száma szerint csoportosítva

<i>1</i>			<i>2</i>	<i>3</i>
<i>ABO</i>	<i>P</i>	<i>LU</i>	<i>RH</i>	<i>MNS</i>
<i>KEL</i>	<i>LE</i>	<i>FY</i>	<i>Xg</i>	
<i>JK</i>	<i>DI</i>	<i>YT</i>	<i>CH/RG</i>	
<i>SC</i>	<i>DO</i>	<i>CO</i>		
<i>LW</i>	<i>H</i>	<i>XK</i>		
<i>GE</i>	<i>CROM</i>	<i>IN</i>		
<i>OK</i>	<i>RAPH</i>	<i>JMH</i>		
<i>I</i>	<i>GLOB</i>	<i>GIL</i>		
<i>RHAG</i>				

Vércsoportok jelölése

- az eredeti, illetve a numerikus jelölés szerint -

vércsoport antigének

- ***Lu^a: 005001 vagy LU001 röviden LU1***

vörösvérsejten megjelenő fenotípus

- ***Lu(a+b-) vagy LU:1,-2***

vércsoport gének

- ***Lu^a: LU*1 röviden LU 1***

vércsoport genotípus:

- ***Lu^a/Lu^b vagy LU*1/2, röviden LU 1/2***

Vércsoportrendszerek jelentősége

❑ transzfúziós (ABO, Rh, Kell ...)

- okoz-e hemolítikus transzfúziós szövődmenyt
- okoz-e újszülöttkori hemolítikus betegséget

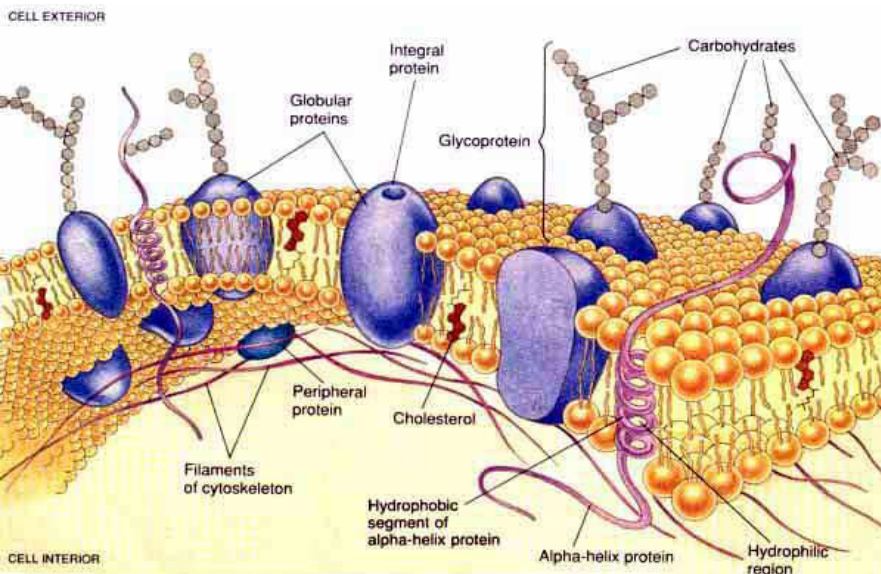
❑ transzplantációs (ABO)

❑ igazságügyi-orvostani (ABO, Rh, MNSs ...)

❑ populáció-genetikai (ABO, Rh ...)

❑ antropológiai (ABO, Rh ...)

Plazmamembrán szerkezete



❖ *Nem kovalens kötéssel összetartott lipidekből és fehérjékből felépülő vékony filmréteg.*

(Singers-Nicolson féle model)

1. *Lipidek* - a membrán vázszerkezetének kialakítása
2. *Fehérjék* - a speciális membránfunkciók biztosítása

Vörösvérsejtmembrán alkotóelemei

➤ **zsírok 43,6%**

- foszfolipidek 60,5%

- koleszterol 25,3%

- koleszterolészterek,
szabad zsírsavak,
glycerid 3,5%

- **glikoszfingolipidek 10,5%**

➤ **fehérjék 49,6%**

- periferiás fehérjék
(extrinsic)

- **integrált fehérjék**
(intrinsic)

- **GPI kapcsolt fehérje**

➤ **cukrok 7,2%**

- neutrális cukrok 5,5%

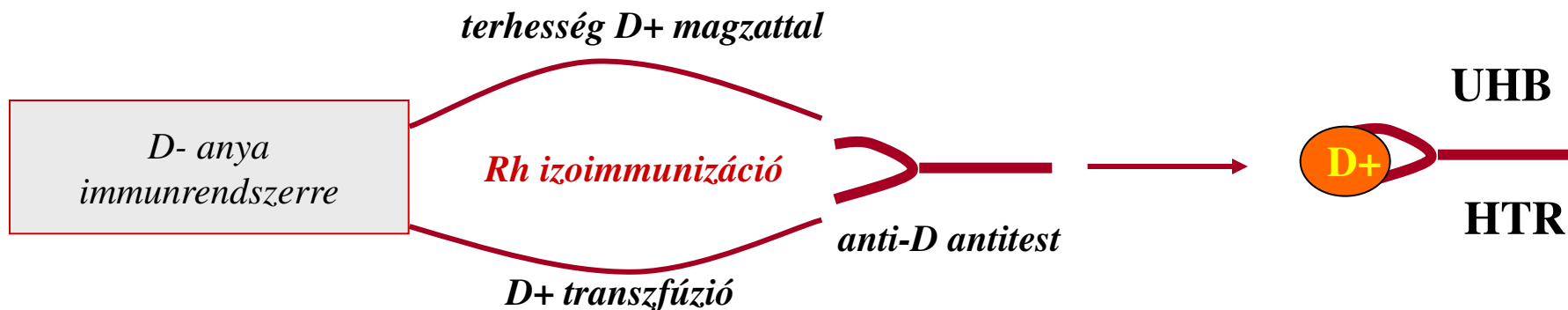
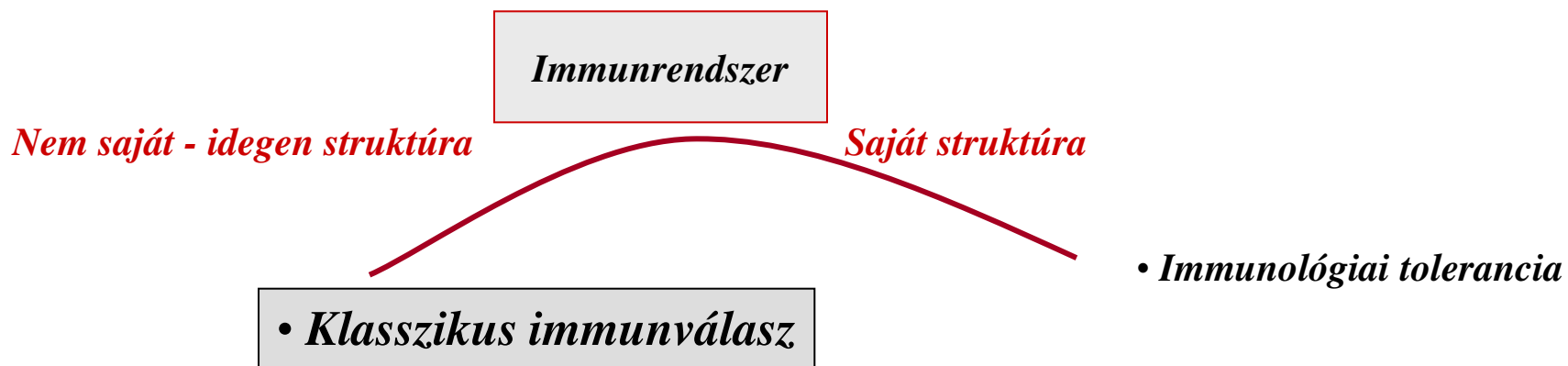
- amino - cukrok 27,8%

- N-acetilneuraminsav
(sziálsav) 16,7%

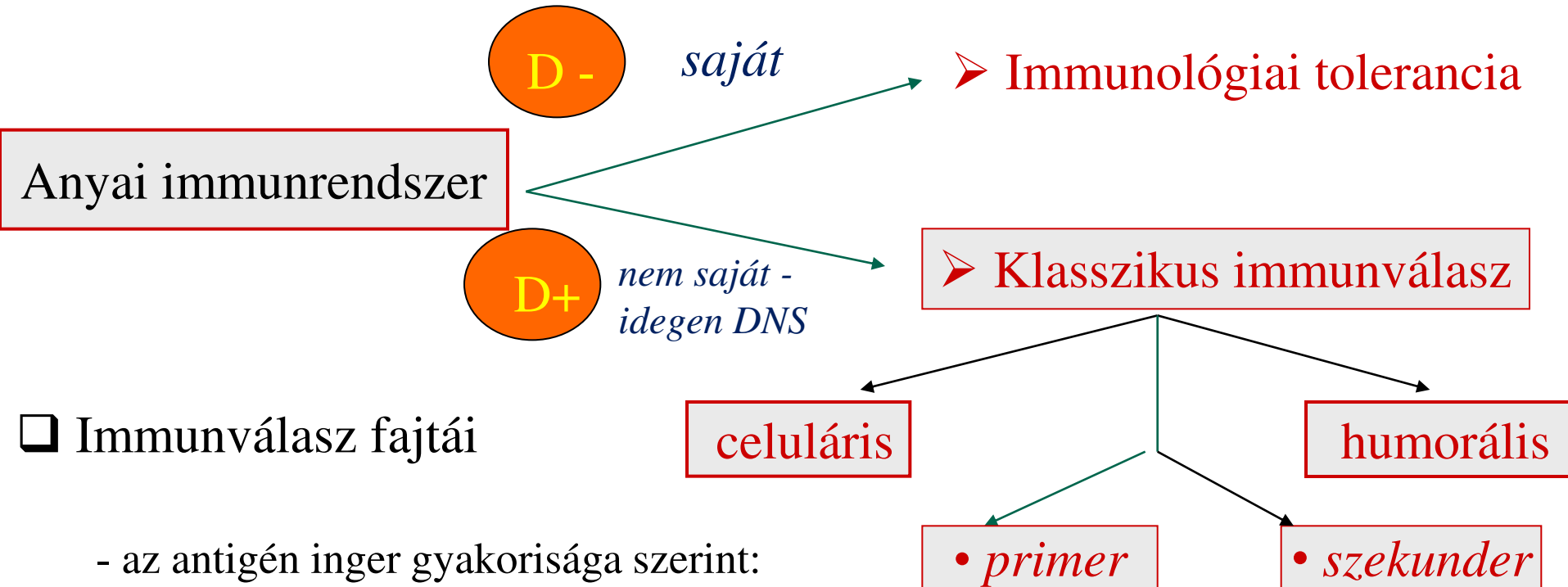
A polimorf jellegek antigén tulajdonságai

- ❖ *a polimorf struktúrák sajátosságai: – az egyedek közti eltérések miatt transzfúzió, terhesség, transplantáció esetén immunválasz kiváltására képesek*

❖ Immunológiai felismerés *(az immunrendszer működésének sajátossága)*



Az immunrendszer működésének sajátosságai

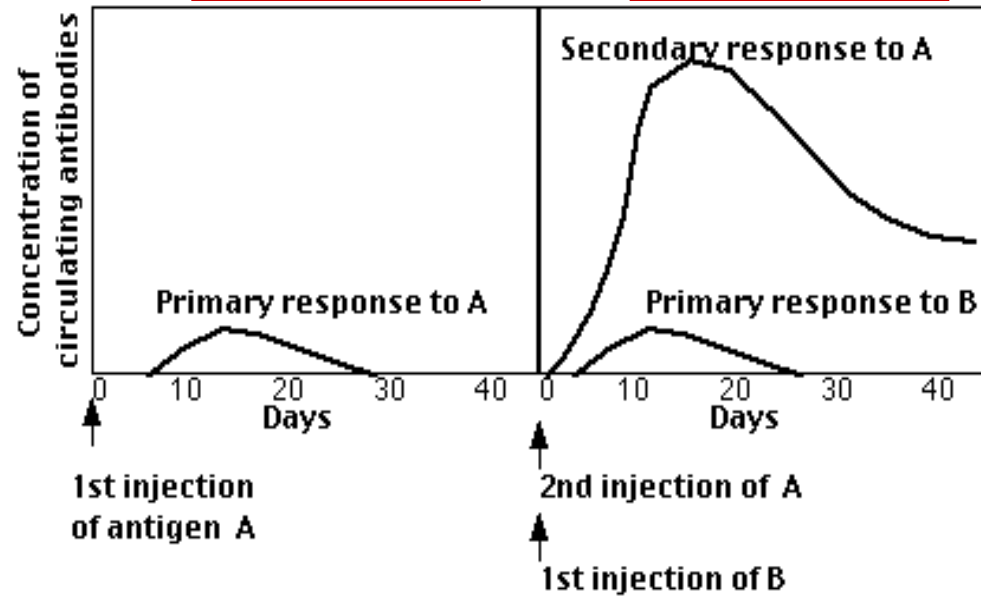


❑ Immunválasz fajtái

- az antigén inger gyakorisága szerint:

❑ Immunválasz jellegzetességei

- ✓ *antigén specifikus*
- ✓ *érzékeny*
- ✓ *önszabályzó*
- ✓ *memóriával rendelkezik*



Az antigén tulajdonságai

❖ **immunogenitás** (az antigén immunválaszt kiváltó képessége)

Egy antigén immunválaszt kiváltó képességét a teljes antigénstruktúra (carrier és epitop) alakítja.

Megkülönböztetünk: - erős
- közepes és
- gyenge antigéneket

- egy antigén immunogenitása az antigén
- ✓ kémiai szerkezetének (fehérje - poliszaharid - lipid)
- ✓ molekulatömegének függvénye

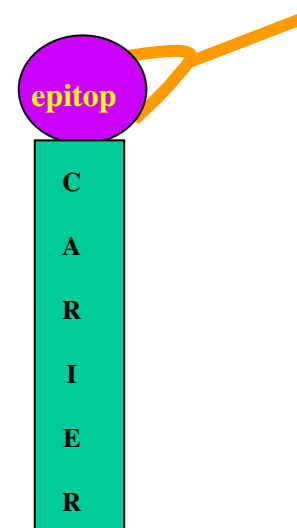
❖ **az antigén és a gazdaszervezet viszonya**

- xeno/hetero eltérő fajból származó antigén
- allo/izoazonos fajból származó antigén
- autoantigén saját DNS eredetű antigén

❖ **specifitás** - antigén determináns csoport, vagy epitop (az antitest kötődési helye)

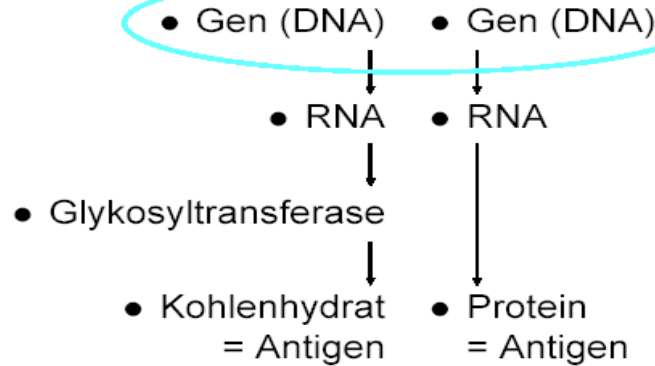
- az epitop kialakulhat:
 - ✓ molekula elsődleges szerkezetéből
 - ✓ molekula másodlagos szerkezetével
 - ✓ kriptantigének feltárulásával

a teljes antigén-struktúra



Vércsoport antigének csoportosítása kémiai szerkezetük alapján

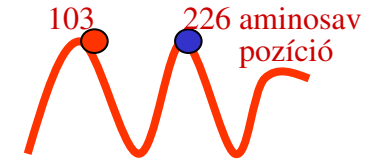
Gén és antigén



❖ Indirekt géntermék

(cukormolekulával definiált vércsoport antigének)

- **ABO**
- **P**
- **Lewis**
- **H**
- **Globozid (P)**
- **I**
- **Forsmann**



❖ Direkt géntermék

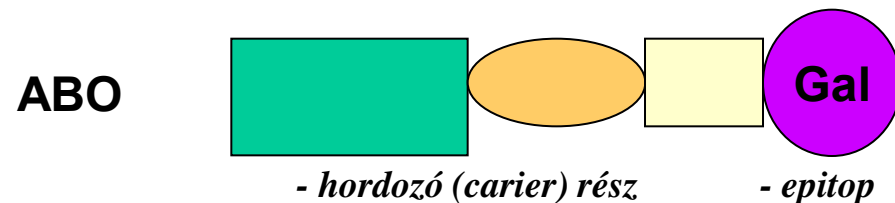
(fehérjemolekulával definiált vércsoport antigének)

- **MNS**
- **Rh**
- **Lutheran**
- **Kell**
- **Duffy**
- **Kidd**
- **Diego**
- **Cartwright**
- ...

Az antigén determináns csoport (epitop)

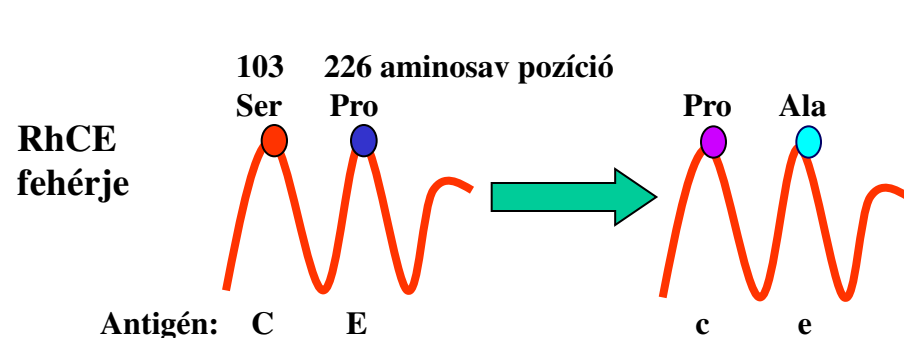
❖ a sejtmembránt felépítő molekula azon rövid szakasza, amely polimorf gén hatására változást szenved

• cukormolekulával definiált vércsoport antigén



✓ A változás a már meglévő struktúra terminális részén következik be, általában egy újabb részegység hozzáadásával. A polimorf gén csak a részegység kódolásáért felelős

• aminosav cserével definiált vércsoport antigén



✓ A változás a struktúrán belül egy vagy több részegység cseréjével jön létre. A polimorf gén az egész struktúra kódolásáért felelős

❖ *az epitopok sűrűsége a vörösvérsejten (antigén valencia)*

- $1-2 \times 10^6$ ABH
- $1-5 \times 10^5$ I
- 3×10^4 D, S, s, Fy, Jk
- $2-5 \times 10^3$ Le, K, Lu

❖ *Vércsoport antigének fejlődése - ontogenezise*

- *születéskor még nem határozható meg biztonságosan:* - **I, Lea, Leb, Sda**
- *születéskor meghatározható, de reakció-erőssége nem éri el a felnőttekre jellemző mértéket* - **A, B, P1, Lua, Lub, Yta, Xga, Vel**
- *már születéskor jól meghatározható* - **Rh, K, Fy, Jk, MNSs, Di, Do, Sc**

Vörösvérsejt alloantitestek

❑ meghatározás

- *immunglobulin molekulák (IgG, IgM)*
- *jól nyomon követhető vörösvérsejt inger hatására képződnek,*
- *a kiváltó antigénnel specifikus reakcióra képesek*

❑ osztályozás

➤ eredetükre nézve	természetes
	immun
➤ a savóban való jelenléte alapján	reguláris
	irreguláris
➤ sós közegben való agglutináció képesség alapján	komplett
	inkomplett
➤ reakció hő-optimum alapján	meleg típusú
	szobahőmérsékleten reagáló
	hideg típusú
➤ klinikai jelentőség alapján	banális - ártalmatlan
	jelentős - ártalmas

Vörösvérsejt alloantitestek élettani hatásai

- ☐ hemolítikus transzfúziós szövődményt okoz
- ☐ újszülött kori hemolítikus betegséget okoz
- ☐ mint transzplantációs antigén rejectio-t okoz

Az antitestek élettani hatásait befolyásoló tulajdonságai

- ☐ Az antitest reakció hő-optimuma
 - *37°C reakcióra képes*
 - *37°C reakcióra nem képes*
- ☐ Az antitest komplement aktiváló képessége
 - *klasszikus komplement aktivációra képes*
 - *komplement aktivációra nem, vagy csak részben képes*

Vércsoport antigének /antitestek kimutatása

antigén - antitest reakciók

in vivo: - hemolizis

Antigén + *Antitest*

Immunkomplex (AgAt)



anti-D

in vitro: - agglutináció

- szenzitizáció

- hemolizis

- komplementfixáció

ismeretlen

ismert

antigén kimutatás (1)

= minta

= reagens

ismert

ismeretlen

antitest kimutatás (2)

=reagens

=minta

Makró és mikró módszerek a szerológiában

