

ABO vércsoport rendszer

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**

Az ABO vércsoportrendszer felfedezésének előzményei

❖ 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

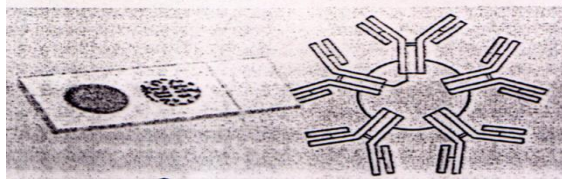
❖ A savó agglutináló és hemolizáló képességének észlelése

- 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. (a kutya savó hemolizálja a birka vörösvérsejtjeit)

Az ABO vércsoportrendszer felfedezése

❖ Landsteiner, 1900



Landsteiner, K.: Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. Zbl.Bakt., 27:357, 1900

Landsteiner, K.: Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. Klin. Wschr., 14: 1132, 1901

Landsteiner, K.: On individual differences of human blood Nobel prince, 1930

Tabelle I, betreffend das Blut sechs anscheinend gesunder Männer.

	Sera					
Dr. St.	-	+	+	+	+	-
Dr. Pleen.	-	-	+	+	-	-
Dr. Sturl.	-	+	-	-	+	-
Dr. Erdb.	-	+	-	-	+	-
Zar.	-	-	+	+	-	-
Landst.	-	+	+	+	+	-

Blutkörperchen von:	Dr. St.	Dr. Pleen.	Dr. Sturl.	Dr. Erdb.	Zar.	Landst.
---------------------	---------	------------	------------	-----------	------	---------

❖ Decastello és Struli (1902)

(von Decastello, A., Struli, A.: Über die Isoagglutinine im Serum gesunder und kranker Menschen, München. Med. Wschr. 1902;26:1090-5.

- az „AB” vércsoport felfedezése

❖ Epstein és Ottenberg (1908)

(Epstein AA, Ottenberg R. A simple method of performing serum reactions. Proc NY Path Soc 1908;8:117-23.)

- az ABO vércsoportok öröklődő természete

❖ Bernstein (1908), v Dungern, Hirschfeld (1910) - a ABO gének mendeli törvények szerint öröklődnek

(Bernstein, F.: Ergebnisse einer biostatistischen zusammenfassenden Betrachtung über die erblichen Blutstrukturen des Menschen. Klin. Wschr., 3:1495, 1924)

(von Dungern E, Hirschfeld L. Über Vererbung gruppenspezifischer Strukturen des Blutes. Z Immun Forsch 1910;6:284-92.)

❖ Ottenberg és Struli (1908)

- az ABO vércsoportok kompatibilitást meghatározó rendszer

(Ottenberg, R. and Kalinski, D.J.: Accidents in transfusion. Their prevention by preliminary blood examination based on experience of one hundred and twenty-eight transfusions. J. Amer. Med Assoc. 61, 2138(1913)

Toldi J.: ABO vércsoportrendszer (GK2018)

ABO vércsoport rendszer antigénjei

❖ két antigén-tulajdonság négy vércsoportot (fenotípust) határoz meg

	tesztsavók reakciói		kimutatott antigén	vércsoport tulajdonság
	anti-A	anti-B		
1.	++++	-	A	'A'
2.	-	++++	B	'B'
3.	-	-	sem A, sem B	'O'
4.	++++	++++	A és B is	'AB'

❖ ABO vércsoport nevezéktana

- ABO – Hirschfeld v. Dungerm (ISBT001)
- haemagglutinogén – antigén
- haemagglutinin - antitest

Kétoldalas ABO vércsoport meghatározás reakciói

❖ **Landsteiner szabály** az egyén savója normális körülmények között nem tartalmazhatja a saját vörösvérsejtjein található ABO antigén ellenes antitestet, de kötelezően tartalmazza a hiányzó antigén ellenes antitestet.

A reagens reakciói az ismeretlen vörösvérsejttel

- **baloldali reakció – antigén kimutatás** -

anti-A	anti-B	<i>kimutatott antigén</i>
-	tesztsavó	
++++	-	A
-	++++	B
-	-	O
++++	++++	A és B

A reagens reakciói az ismeretlen savóval

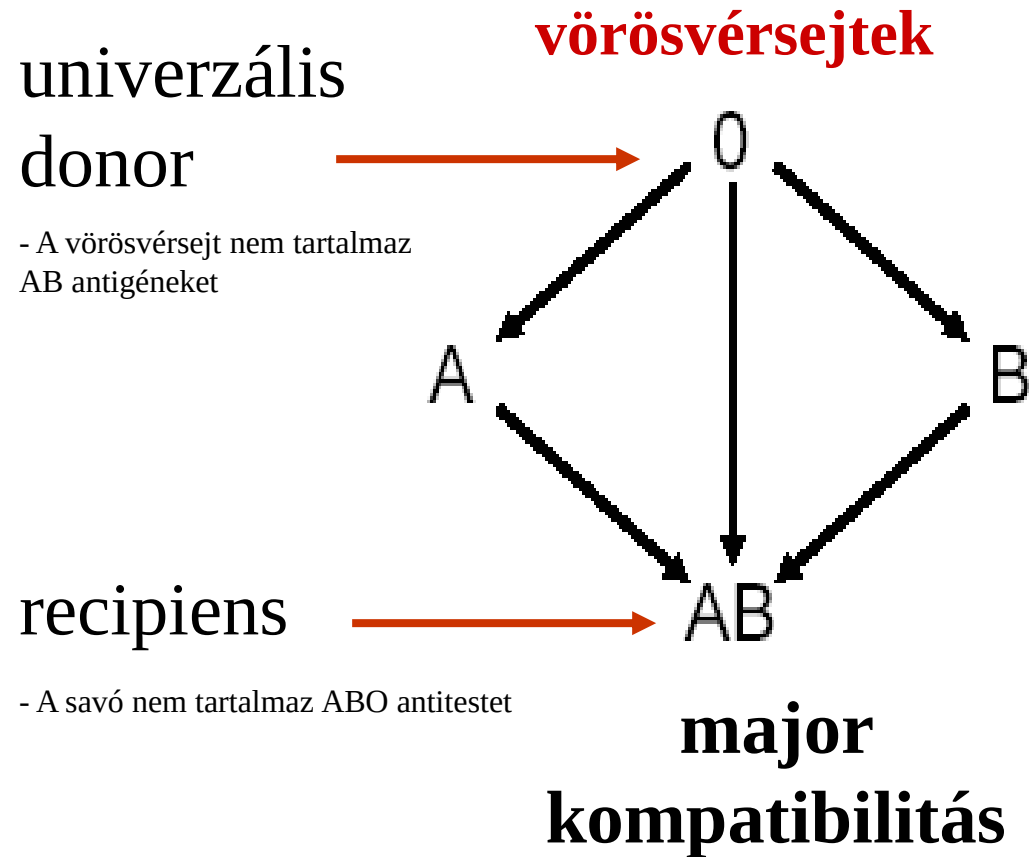
- **jobboldali reakció – antitest kimutatás** -

„A1”	„B”	<i>kimutatott antitest</i>
-	testvörösvérsejtek	
-	++++	anti-B
++++	-	anti-A
++++	++++	anti-AB
-	-	sem anti-A sem anti-B

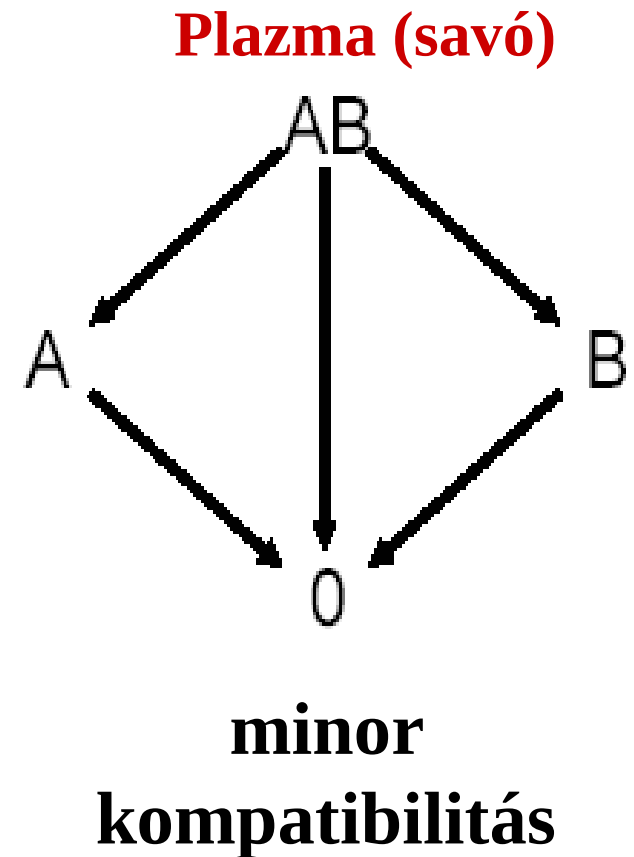
ABO kompatibilitás

- a Landsteiner szabály transzfúziós alkalmazása -

❖ **Ottenberg szabály:** ki – kinek adhat és ki kitől kaphat vért



- beteg savójának reakciója -



- a donor savójának reakciója -

ABO vércsoportok gyakorisága

kaukázusi populáció		hazai megoszlás (Rex-Kiss B. 1971)*	Dél-Magyarországi populáció**
A	35 - 45%	44%	41,7%
O	35 - 42%	32%	31,6%
B	5 - 15%	16%	17,5%
AB	3 - 6%	8%	9,2%

* Rex-Kiss B., Horváth E.: Ergebnisse der Blut und Serumgruppen-Bestimmungen in Ungarn (Phenotypen-Genotypen-und Genfrequenzen). Z. Immun. Forsch., 141:449, 1971

** Toldi J.: ABO vércsoportok megoszlása az első vradóknál (N=4029)

- ❖ *Populációs eltérések:*
- keletre utazva a 'B' antigén gyakorisága nő
 - a Dél-Amerikai indiánok csak 'O' vércsoportúak

Populációs eltérések az ABO vércsoportok megoszlásában

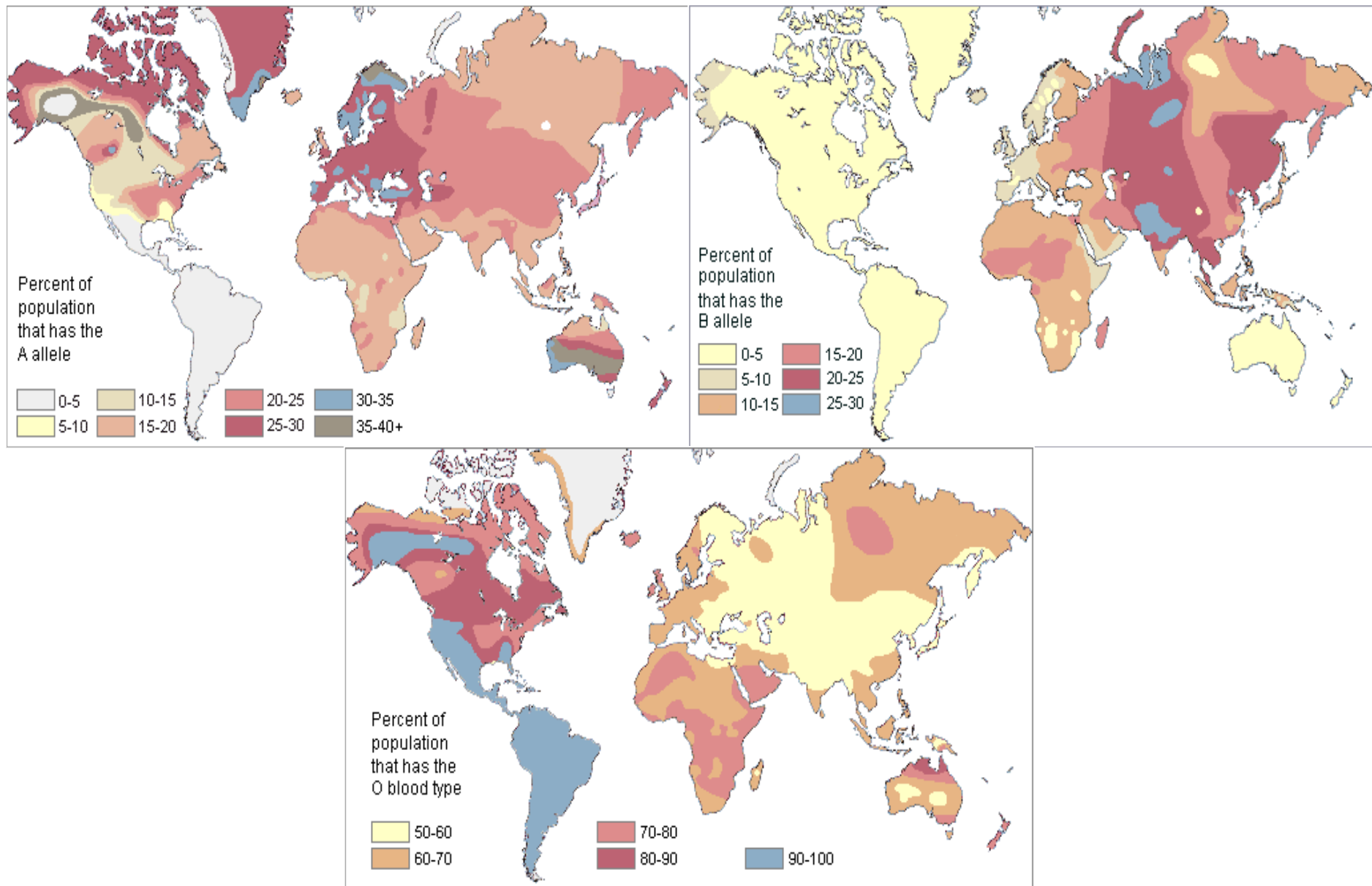
Table 4.2 Frequencies of ABO groups in a few selected populations (figures from Mourant *et al.* 1976)

Population* (no. tested)	Percentage of various phenotypes						Special characteristics
	O	A ₁	A ₂	B	A ₁ B	A ₂ B	
South American Indians (539)	100	0	0	0	0	0	all O
Vietnamese (220)	45	21.4	0	29.1	4.5	0	no A ₂ ; B commoner than A
Australian aborigines (126)	44.4	55.6	0	0	0	0	no A ₂ or B
Germans (100 000)	42.8	32.5	9.4	11.0	3.1	1.1	
Bengalese (241)	22	22.2	1.8	38.2	14.8	0.9	B commonest
Lapps (324)	18.2	36.1	18.5	4.8	6.2	6.2	very high A ₂

* The figures are for selected populations and do not necessarily apply to the racial group as a whole.

Forrás: P.L. Mollison Blood Transfusion in Clinical Medicine IX ed.

ABO vércsoportok populációs megoszlása

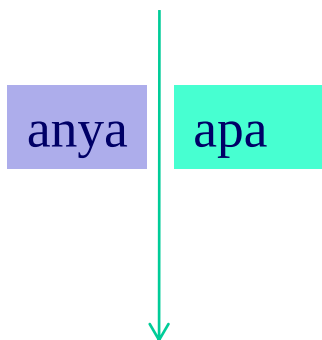


Az egyén vércsoport ABO tulajdonságainak öröklődése

➤ A populáció genetikai készlete

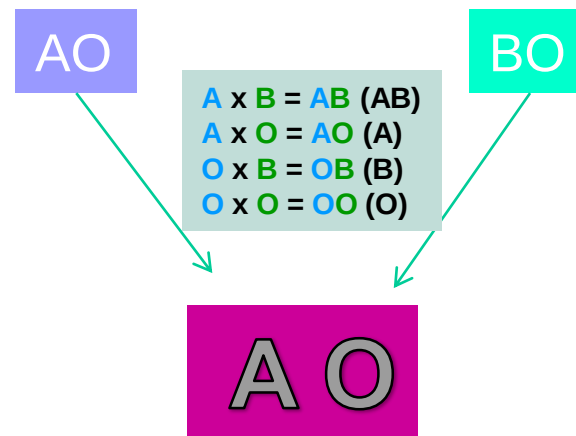
- génvariánsok a populációban -

- 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

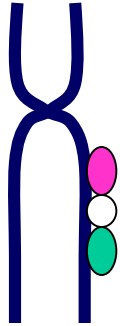
- Vércsoport (fenotípus) -

„A” antigén

ABO vércsoportrendszer antigénjeinek öröklődése

- az ABO, H, Se és Le gének kölcsönhatásai -

19. pter-q13.2

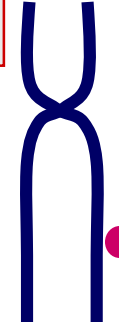


Se/se (FUT2)

Le/le (FUT3)

H/h (FUT1)

9. q34



ABO génvariánsok

A, A2, Ax, Am

B, B2, Bx, Bm

O

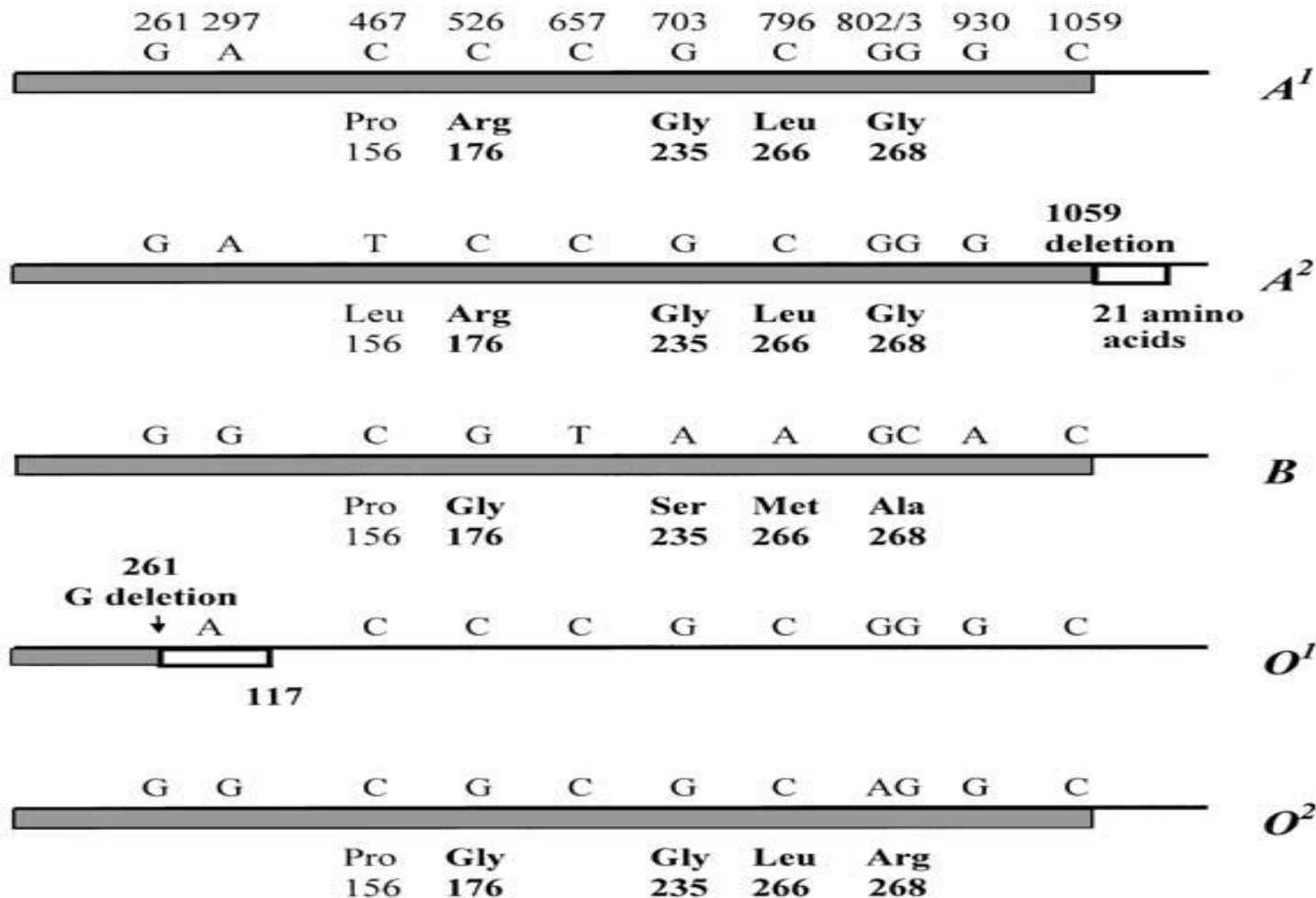
	H/h, Se/se, Le/le és ABO gének kombinációi	a testnedvekben megjelenő vércsoport anyagok	a vörösvérsejten megjelenő antigének	gyakoriság (%)
1.	<i>H, Se, A/B, Le</i>	H, A/B, Le ^a , Le ^b	H↓, A/B, Le ^b	70
	<i>H, Se, <u>OO</u>, Le</i>	H, Le ^a , Le ^b	H↑, Le ^b	
2.	<i>H, <u>sese</u>, A/B, Le</i>	Le ^a	H ↓, A/B, Le ^a	20
3.	<i>H, Se, A/B, <u>le/le</u></i>	H, A/B	H ↓, A/B	9-10
4.	<i><u>h/h</u>, <u>se/se</u>, A/B, Le</i>	Le ^a	Bombay vércsoport, Le ^a	extrém ritka
	<i><u>h/h</u>, <u>Se</u>, A/B, Le</i>	Le ^a	Parabombay vércsoport, Le ^a	

Megjegyzés: Normál „A” és „B” gének mellett a „H” antigén csak nyomokban van jelen a vörösvérsejteken

ABO génszerkezet

ősgén

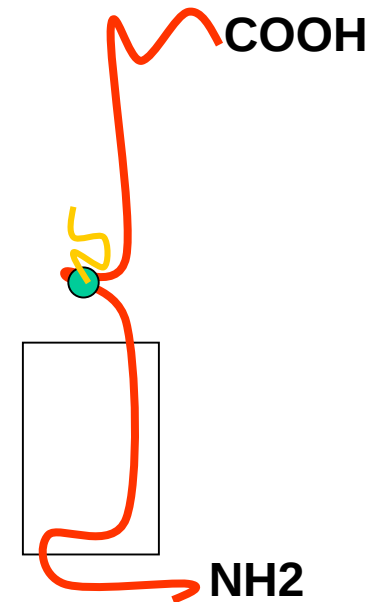
v
a
r
i
á
n
s
g
é
n
e
k



- ❖ ABO gének felépítése: - 7 exon (a 6. és a 7. az un. kódoló régió), 18kb
- ❖ eltérés az „A” géntől: - „B” 7 bázis párban (3 kódoló, 4 csendes változás)
- „O” idő előtti stop kód megjelenésében

ABO gének termékei — transzferáz enzimfehérjék

- *A1 transzferáz enzim*
 - Integrális membránfehérje (II. típus)
 - Glikoprotein (41kDa, 354 AS)
 - Intracelluláris rövid N rész
 - Transzmembrán hidrofób rész
 - Rövid enzimérzékeny szár rész
 - Hosszú extracelluláris C terminális rész
 - 1 N-glikozid kötés (Asn 113)



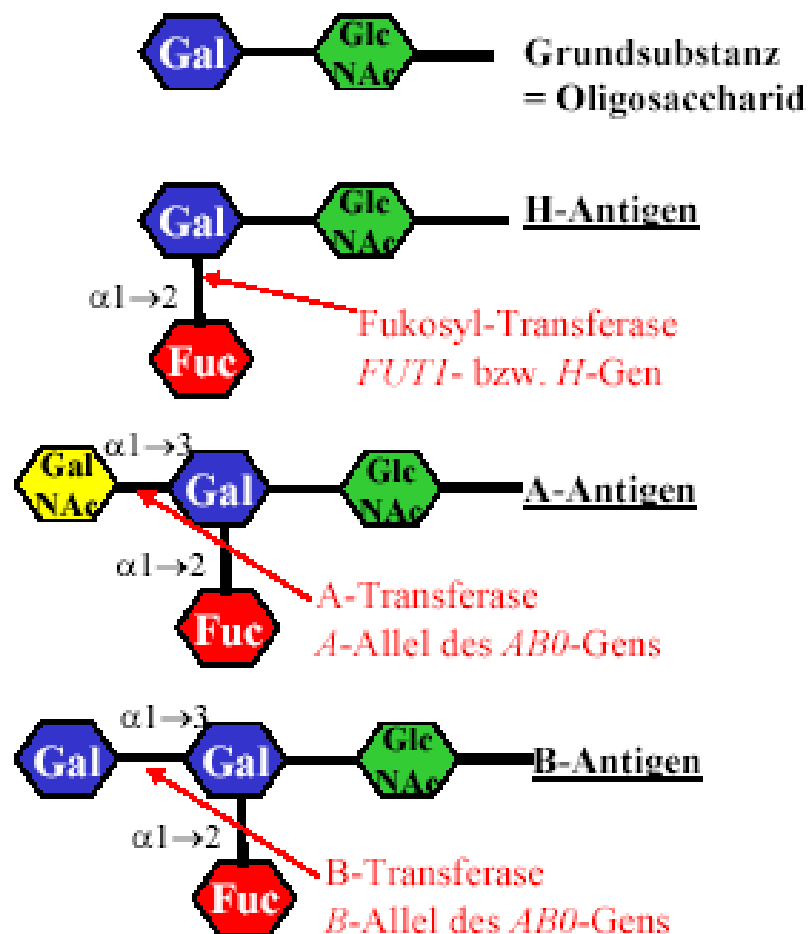
Az emlősökre jellemző transzferáz enzim

- *B transzferáz enzim*
 - A1 transzferázhoz képest kritikus fontosságú eltérés a 226, 268 AS-ban

- *O transzferáz enzim*
 - 117 AS felépülő inaktív polipeptid

ABO antigének biokémiája

- Gen (DNA)
↓
- RNA
↓
- Glykosyltransferase
↓
- Kohlenhydrat =
Antigen

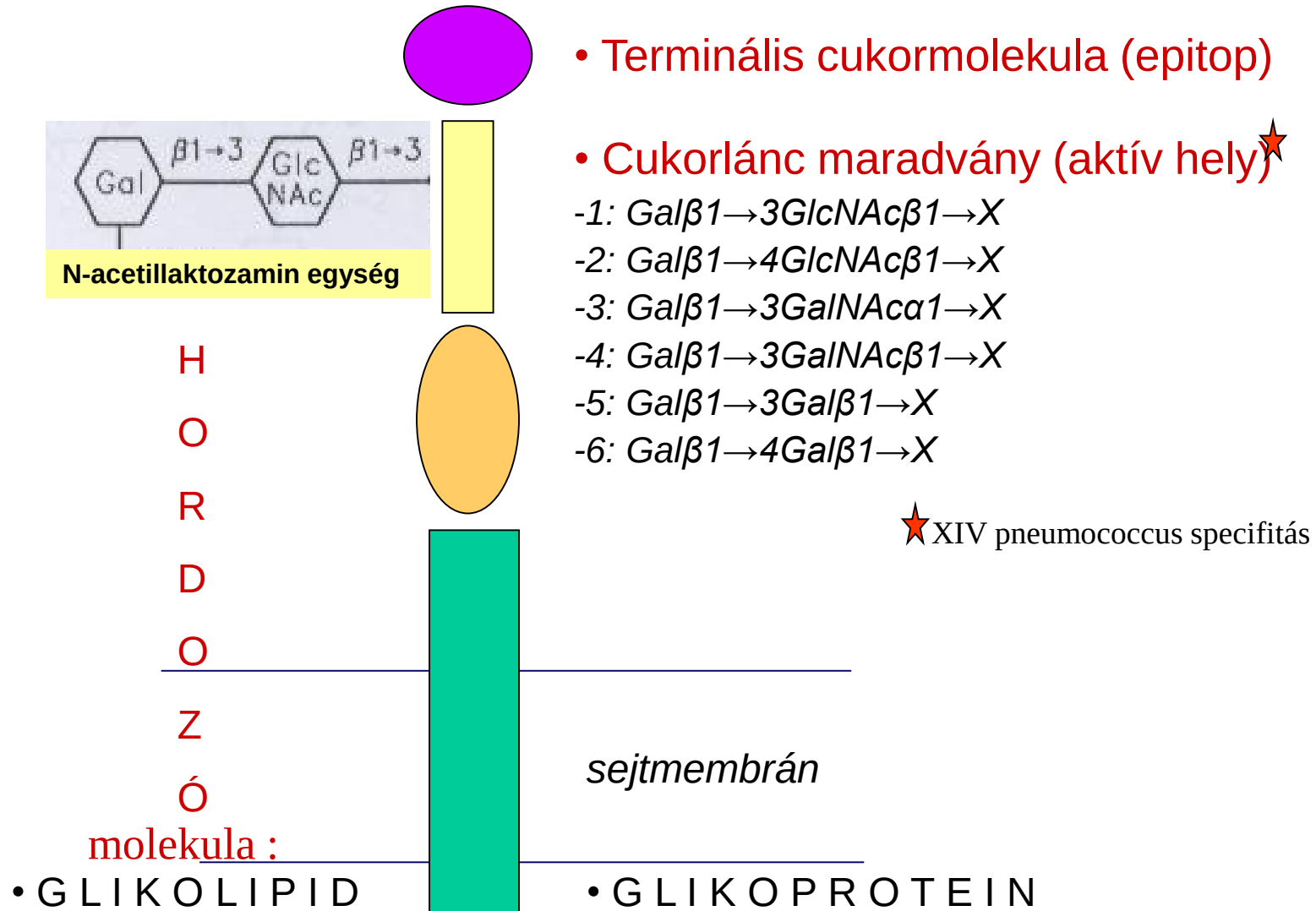


Forrás: W.A. Flegel: Grundlagen von Blutgruppenantigenen (2004)

Fig. courtesy of ND Avent 2002

ABO struktúra - a belső szerkezet vizsgálata

- módszer: savas hidrolízis, alkális degradáció



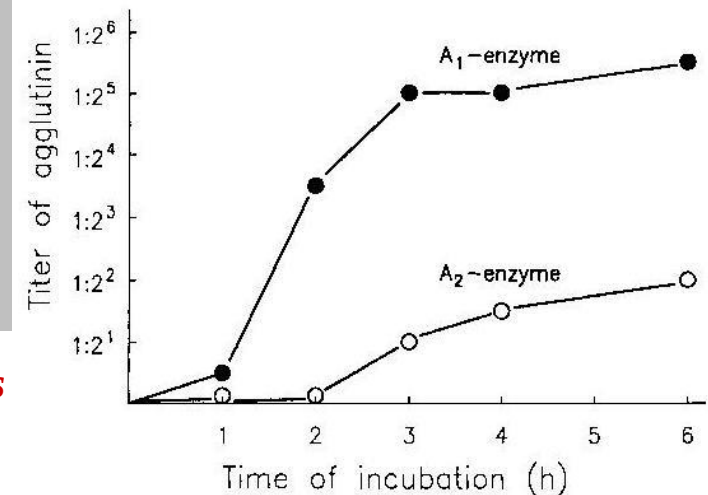
“A” -alcsoportok

❖ fogalom meghatározás

- az anti-A/anti-B antitesttel az elvárt erősségű reakciótól gyengébb agglutinációt mutató véreket „A”/”B” alcsoportba soroljuk (Hirszfeld és von Dungern, 1911)

vércsoport tulajdonság	Reakciók az egyes reagensekkel		
	anti-A(A_1)	anti- A_1	anti-H
A_1	++++	++++	-
A_2	++/+	-	++++

- a vörösvérsejt anti-A/ anti-B antitest adszorpciójára képes
- a savó nem tartalmaz anti-A/anti-B antitestet
- A_2 , A_{int} , A_3 , A_x , A_m , A_{end} , A_{finn} , A_{bantu} , A_{el} , A_y , A_{lae}
- B_3 , B_x , B_m , B_{el}



❖ Transzfúziós jelentősége

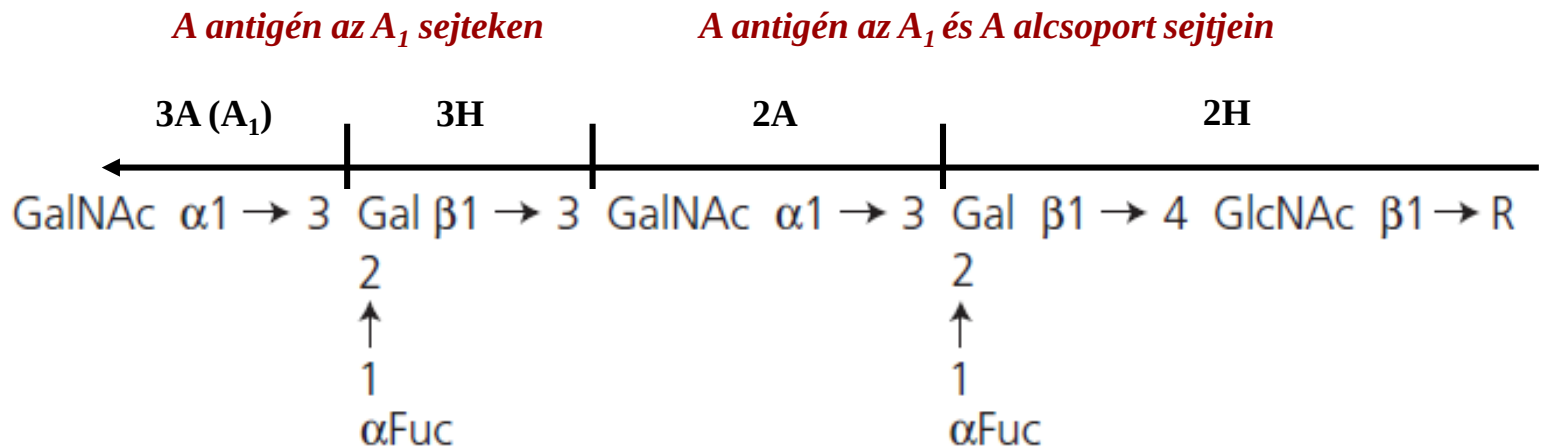
- a gyenge reakciók csoporttévesztést eredményeznek ($A/B \rightarrow O$)
- esetenként (A_2 , A_3 , A_{end} , A_{el}) az alcsoport az anti-B mellett anti- A_1 antitestet tartalmaz
- a savóban kimutatott anti- A_1 antitestet a vérválasztásnál is figyelembe vesszük ($A_2 \rightarrow A_2$, vagy O)

A_1/A_2 minőségi eltérések

❖ a savó anti-A tartalmának vizsgálata

anti-A adszorpciója		a felülúszó reakciója különböző A tulajdonságú vörösvérsejtekkel				az adszorpció eredménye
		A ₁	A ₂	A ₁ B	A ₂ B	
vércsoport tulajdonság	A ₁	-	-	-	-	teljes
	A ₂	+	-	+	-	részleges

Az A/A₁ antigén szintézise ($2H \rightarrow 2A \rightarrow 3H \rightarrow 3A$)



„A” alcsoportok

- a vörösvérsejt anti-A antitest abszorpciójára képes
- a savó nem tartalmaz anti-A antitestek

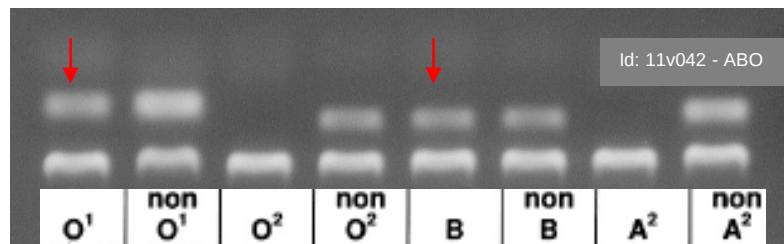
alcsoport	kiemelet tulajdonság	a vörösvérsejt reakciói			vércsoport anyag ¹	antitest a savóban ²	populációs eltérések	transzferáz enzim (aktivitás az A1-hez viszonyítva)	"A" antigén sűrűség a vörösvérsejten	transzferázt kódoló gén	megjegyzés
		anti-A	anti-A1	anti-H							
A1	referencia	++++	++++	-	A és H			A1	1 - 1.500.000	A101	
A2	az A1-től némileg gyengébb egyértelmű pozitív reakció	++/+	-	++++	A és H	anti-A1*	lappok: 34-50%	A2 (gyengébb aktivitás)	160.000-440.000	A201	* anti-A1 gyakoriság: 1-2% (A2), ~25% A2B vércsoport esetén
Aint	pozitív reakció mind az anti-A1, mind az anti-H-val	++++	++	++++			fekeete bőru populáció: 30%, egyeb populáció: 3%				
A3	kevert mező/véres háttér reakció az anti-A és anti-A1-vel	++ (kevert mező)	++++	++ (kevert mező)		anti-A1	-	a) ~ 50% (A1); b) 1-16% (A1 és mód A2); c) ?(mód A2)	40 - 120.000	heterogén genetikai háttér	vörösvérsejtek kis hányada nagy, többsége alacsony sűrűségű "A" antigént tartalmaz
A x	csak egyes anti-A váltanak ki gyenge agglutinációt	+/-	-	+/++			-	? (A1 és A2-től eltérő transzferáz aktivitás)	agglutinált: 10-22000 / szabad: 7-9000	Ax01/Ax03	az anti-AB reagenssel kifejezett reakció
A m	anti-A csak kivételesen okoz agglutinációt	-(+)	-	++++			-	A _m ^{A1} , A _m ^{A2}	100 -1900		a vörösvérsejtek kevesebb mint 5%-a hordoz A antigént
A end		gyenge - abnormális A3-ra jellemző reakciók				anti-A1	-	nincs mérhető A-transzferáz aktivitás	2100 - 2700		vörösvérsejtek kis hányada nagy, többsége alacsony sűrűségű "A" antigént tartalmaz
A finn		Aend - hez hasonló viselkedés									
A bantu		az A3-hoz hasonló reakciók					bantu populációban: 4%	nincs mérhető A-transzf. aktivitás			
A el	csak anti-A adszorbcíóra képes					anti-A1			100 - 1400	Ael01	a vörösvérsejtek kevesebb mint 5%-a hordoz A antigént
A y	csak gyenge anti-A adszorbcíóra képes								100 - 1900		
A lae	lectin abszorbcíó / anti-A elució										Cad vércsoport gyenge formája

magyarázat: 1= szekretor gén esetén. 2= az anti-B mellett megjelenő antitest;

ABO alcsoportha történő génszintű vizsgálat - esetismertetés

Utolsó véradása alkalmával nem meghatározható ABO vércsoport eredmény. Előzetesen 3 alkalommal vércsoportja „O” RhD poz.

• V2011_042 gyerek

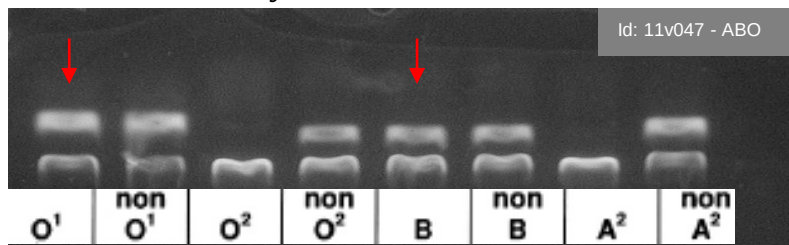


Az eredmény kiértékelése: **O¹: pozitív; B: pozitív**

ABO genotípusa: BO¹ genotípus

A genetikai vizsgálat alapján ABO vércsoportja „B”

• V2011_047 anya

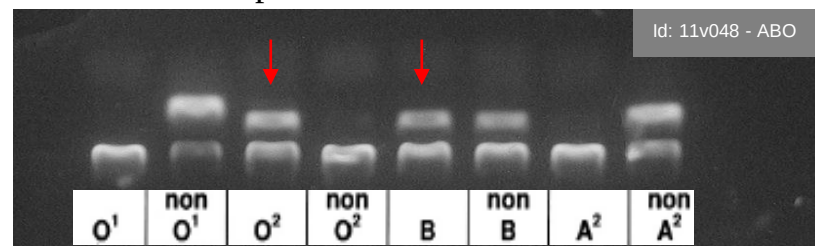


Az eredmény kiértékelése: **O¹: pozitív; B: pozitív**

ABO genotípusa: BO¹ genotípus

A genetikai vizsgálat alapján ABO vércsoportja „B”

• V2011_048 apa



Az eredmény kiértékelése: **O²: pozitív; B: pozitív**

ABO genotípusa: BO² genotípus

A genetikai vizsgálat alapján ABO vércsoportja „B”

❖ *H* antigén

- *a 19 kromoszómán található „H” gén terméke*
- *csaknem minden vörösvérsejten megtalálható – az „A” és „B” antigének prekursor anyaga, mennyisége azokkal fordítottan arányos*
- *Antitestjei tipikus hidegantitestek*

❖ *Bombay vércsoport /1952/*

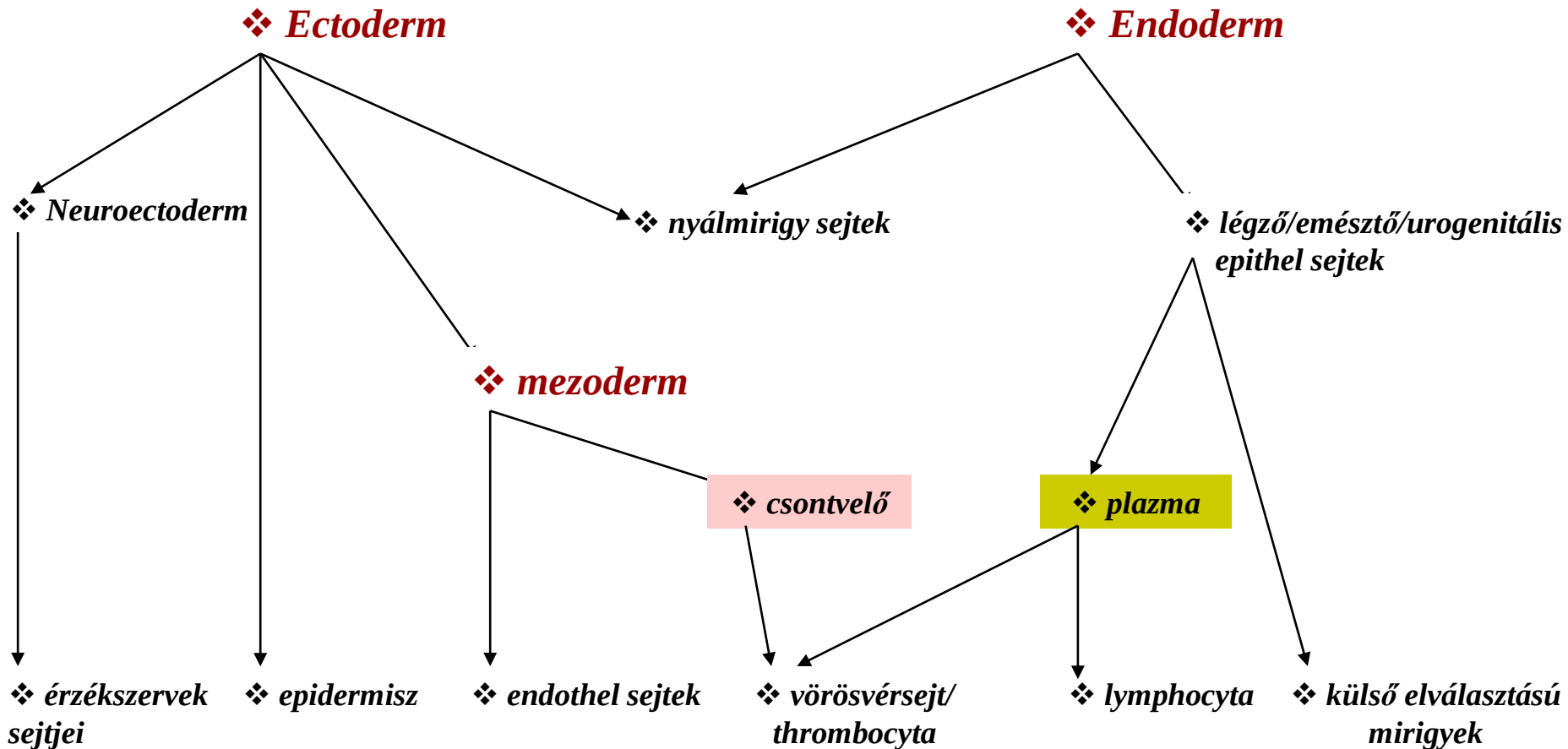
- *Vörösvérsejtjeiről hiányoznak az „A”, B” és „H” antigének*
- *savója minden ABO csoportú vérrel reagál (anti-A, anti-B és anti-H tartalmaz)*
- *a Bombay elnevezés az első ilyen tulajdonságú vér megjelenésének helyére utal (Bhende, Y.M és mtsai: Lancet 1952,1,903)*
- *Öröklődését a receszív „h” gén homozigóta formában való előfordulása magyarázza (Watkins, V.M., Morgan, W.T.J.: Vox Saq. 1955,5,1)*
- *a Bombay tulajdonságú egyének 9. kromoszómáján megtalálhatók a szülőktől örökölt ABO gének és azokat utódaiba is átörökítik (Levine, J. és mtsai: Blood 1955(10):1100-1108)*
- *Transzfúzió esetén csak auto-transzfúziót, vagy egy másik Bombay csoportú egyén vérének kaphatja*
- *hazai előfordulás: J. Neuhauser, A. Friss, J. Losonczy, E. Csató Első magyarországi Bombay-csoportú vér ismertetése (előzetes közlemény) Orv Hetil 1981; 122(7):381-2*

ABH antigének kifejeződése a sejteken és a testnedvekben – Oriol után

- ❖ **FUT1 (H) génkontrol**
- ❖ **2. típusú cukorláncon kifejeződő ABH**



- ❖ **FUT2 (SE) és FUT3 (LE) génkontrol**
- ❖ **1. és 2. típusú cukorláncon kifejeződő ABH**



❖ A B H antigének a vörösvérsejten kívül

- ❖ alkoholban oldható antigénként - minden az ABH gének számára aktív helyet (N-acetil laktozamin) hordozó sejten (fehérvérsejt, thrombocyta, szöveti sejtek) megjelennek.
- ❖ vízben oldható vércsoport anyagok - megjelenésük a domináns öröklődést mutató Se (FUT2) génhez kötött
 - a vércsoport anyagok a megfelelő anti-A és anti-B tesztssavók neutralizációjára képesek
 - kimutathatók a testnedvekből, mint a nyál, emésztőnedvek, tej, vizelet stb.

Az ABO antigének kifejeződésének sokfélsége az emberben

célsejtek	ABH aktív struktúra	aktív hely cukorlánc típusa	Cukor - Lipid /Protein kötés	kémiai szerkezet	ABH antigének aránya vörösvérsejten
Vörösvérsejt, fehérvérsejt, thrombocyta	glikoszfingolipid	type 2, 1, 3(A1), 4	rövid (5-15) lánc	Neo-Lakto - ceramid (Paraglobozid	5%
			hosszú (~60) lánc	Polyglycosyl-ceramid	20%
	glikoprotein	type 2	O-glikozid	glikoforin A	0% ¹
			N-glikozid	band-3	60%
				band 4,5	15%
Szérum	glikoszfingolipid	type 1	endoderm eredetű sejtek termékei, kifejeződésüket a Se és Le gének határozzák meg		
Szekrétrum	glikoprotein	type 1, type 2	O-glikozid	glikoprotein	-
Szöveti sejtek	glikoszfingolipid	type 1 (endoderm), type 2 (ekto-, mezoderm)		glikolipid	-
1=a legújabb vizsgálatok eredményei szerint a glikoforin-A molekulán nem fejeződnek ki ABH antigén tulajdonságok					

Környezeti hatások normál ABO génekre

ABO antigének megváltozott kifejeződése a vörösvérsejten

❖ *ABH antigén kifejeződése csökkenése AML-ban*

- *első leírás* (Van Loghem JJ, Dorfmeier H, Van Der Hart M. **Two A antigens with abnormal serologic properties.** Vox Sang 1957;2:16–24.)
- *ABH antigének csökkent kifejeződésének szerológiai megnyilvánulásai*
 - **kevertmezős ($A \rightarrow O$) reakció formában** (Salmon C, Dreyfus B, André R (1958) Double population de globules, différant seulement par l'antigène de groupe ABO, observée chez un malade leucémique. Rev Hématol 13: 148 ; **Gold** ER, Tovey GH, Benney S et al. (1959) Changes in the group A antigen in a case of leukemia. Nature (Lond) 183:892)
 - **A3/Am alcsoportot utánzó reakció formában** (Salmon C, André R, Dreyfus B (1959) Existe-t-il des mutations somatiques du gène de groupe sanguin A au cours de certaines leucemies aiguës? Rev Fr Étud Clin Biol 4: 468)
 - **Salmon tanulmány: 300 000 vércsoport meghatározásból 22 gyenge A antigén kifejeződés; besorolás a szerológiai reakciók alapján:**

	No	egészséges	AL
A _x	10	10	-
A _m	4	2	2
A ₃	8	6	2

- *A jelenség gyakorisága nehezen megítélhető: FC vizsgálatokkal igazolt, hogy a megváltozott ABH tulajdonságok olyan formái is ismertek, amelyek nem mutatnak eltérést a szerológiai vizsgálatokban.* (Bianco et al.: Loss of red cell A, B, and H antigens is frequent in myeloid malignancies. Blood 2001; 97:3633-36)
- *saját tapasztalataink*
- **ABH antigén kifejeződés csökkenése 8 eset kapcsán**
- Vezendi K., Toldi J., Varga Gy., Lázár Gy.: **Vércsoport meghatározás nehézsége acut leukaemiában- esetismertetés** Transzfúzió 32. 139-141. 1999.

ABH antigén kifejeződése csökkenése AML-ban – 8 eset saját kapcsán

Az antigénkifejeződés csökkenése AML-ban 8 eset kapcsán							
azonosító	vércsoport a kimutatott antigén alapján	vércsoport a kimutatott antitest alapján	technika	valós vércsoport	gyengén kifejeződő antigén	vércsoportot eldöntő technika	genotípus vizsgálat eredménye
v12_030	km (ntd)	AB	mp	AB	A	GV	AB
v13_026	O	A	mp	A	A	GV	AO ²
v13_028	km (ntd)	AB	mp	AB	A és B	GV	AB
v13_033	km (ntd)	ntd	mp	AB	A és B	SzV, GV	AB
v13_068	km (ntd)	A	mp	A	A	GV	AO ¹
v14_065	km (ntd)	AB	mp	AB	A	GV	AB
KK	O	AB	mp	AB	A és B	SzV	nv
922	O	A	mp	A	A	AEV	nv
rövidítések: nv= nem vizsgált, km (ntd)= kevertmezős reakció (nem meghatározható); GV= génszintű vizsgálat, SzV=szekretor státusz vizsgálata (haemagglutináció gátlás), AEV= adszorpció-elúciós eljárás alapján vizsgálat							

- eredmények
 - vércsoportok megoszlása: 3 „A” és 5 „AB”
 - ABO genotípus megoszlás: 7/7 heterozigóta (1 nem ismert)
 - besorolás a megváltozott szerológiai reakciók alapján
 - kevertmezős reakció (1 „A”; 4 „AB”)
 - az antigén hiánya (2 „A”, 1 „AB”)
 - „A” antigén: 8 (3 „A” és 5 „AB”)
 - „B” antigén: 3 (3 „AB”)
 - érintett antigén tulajdonság

Környezeti hatások normál ABO génekre

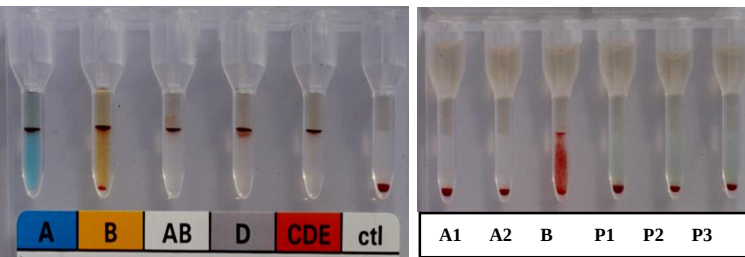
ABO antigének megváltozott kifejeződése a vörösvérsejten

❖ szerzett B antigén

- *első leírása 7 A₁→AB eset kapcsán* (Cameron C, Graham F, Dunsford I et al. *Acquisition of a B-like antigen by red blood cells*. Br Med J 1959;ii:29–32.)
 - *formái:*
 - **acetil-gyök hiányos** (deacetilizációs) típus
 - **passenger típus**
- csak A₁ vércsoporton alakulhat ki;
„B” antigénhez hasonló baktérium részecskék adszorpciója
„O” és „A” vörösvérsejtekre

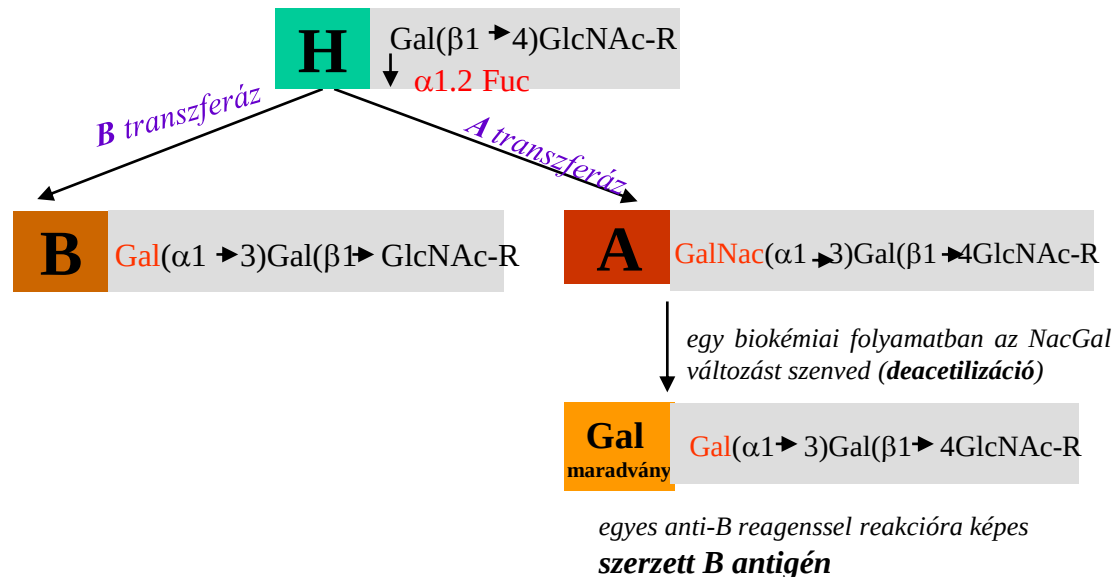
▪ jellemzői:

- eltérés a Landsteiner szabálytól



- előzetes „A” vércsoport
- esetenként T, és/vagy Tk pozitivitás kíséri
- idős kor – nőkben gyakoribb
- malignus betegség a diagnózisban
- visszafordítható folyamat
- csak bizonyos anti-B reagensek reagál

▪ A szerzett B antigén kialakulásának mechanizmusa (deacetilizációs típus)



ABO vércsoport rendszer antitestjei

- anti-A, anti-B és anti-AB
- **előzetes immunizáció nélkül is megjelennek a savóban**
- a születést követően 3 – 6 hónapra jelennek meg a savóban
- megjelenésük az újszülött bélflórájával mutat összefüggést (keresztreagáló antitestek)
- a ritka kivételektől eltekintve minden ember savója tartalmazza a vörösvérsejtjeiről hiányzó antigén ellenes antitestet (Landsteiner szabály)
- Immunglobulin osztályukra nézve leggyakrabban IgM és IgG keverék, ritkán: izolált IgM vagy, IgM és IgA esetleg, IgM, IgG, IgA keverék
- **komplementet aktiválva érpályán belüli hemolízist okoznak**
- súlyos, akár halálos szövődmény kiváltásra képesek

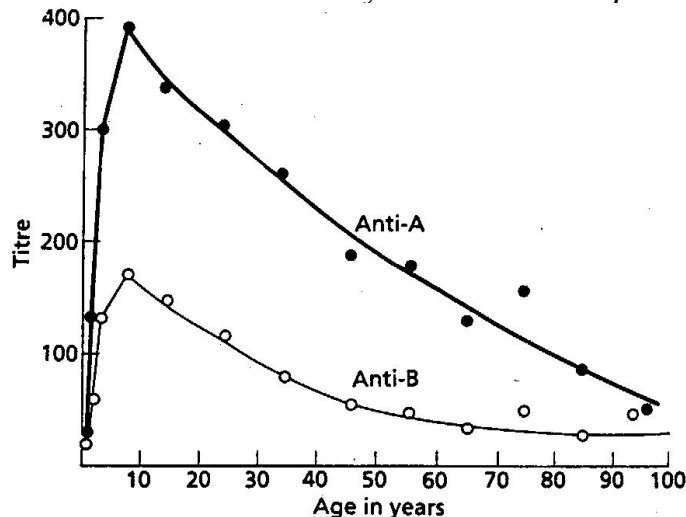


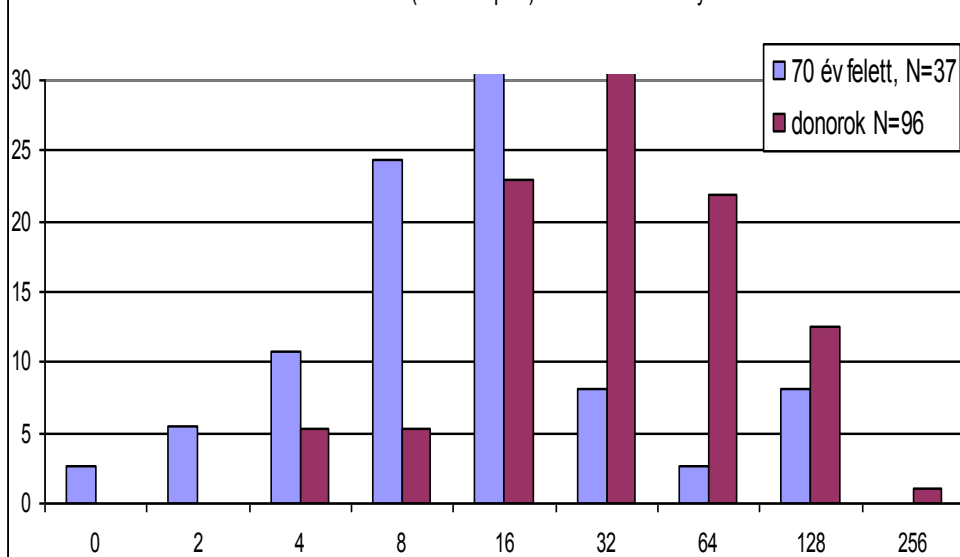
Figure 4.1 Anti-A and anti-B agglutinin titres in group O subjects of different ages (from the data of Thomsen and Kettel, 1929).

• az ABO inkompatibilitás tünetei:

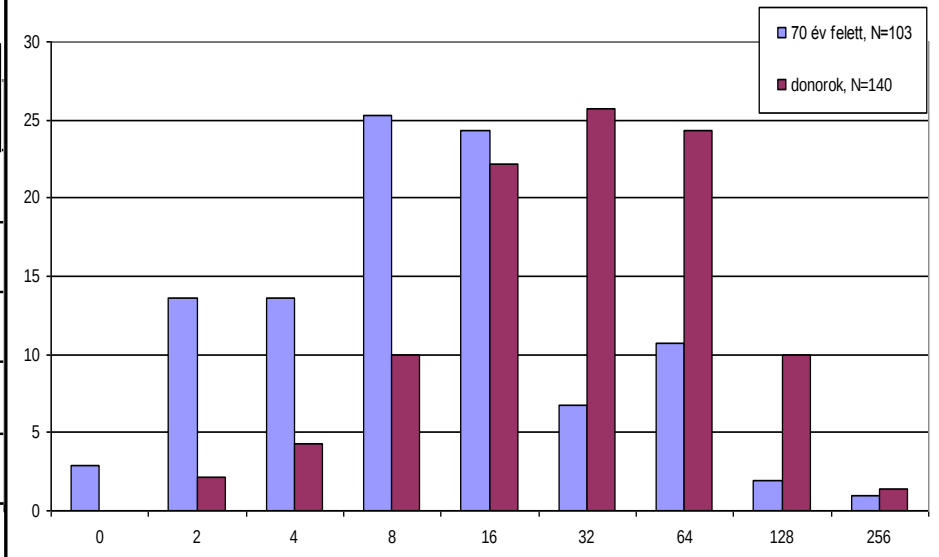
- azonnali súlyos – életveszélyes reakció
- szubjektív tünetek: ágyékra, mellkasra lokalizálódó fájdalom
- **objektív lelet: shock, akut, majd krónikus veseelégtelenség**
- a savó transzfúziót követő málna vörös elszíneződése (a hemolízis tünete!)

Titer változás idős korban

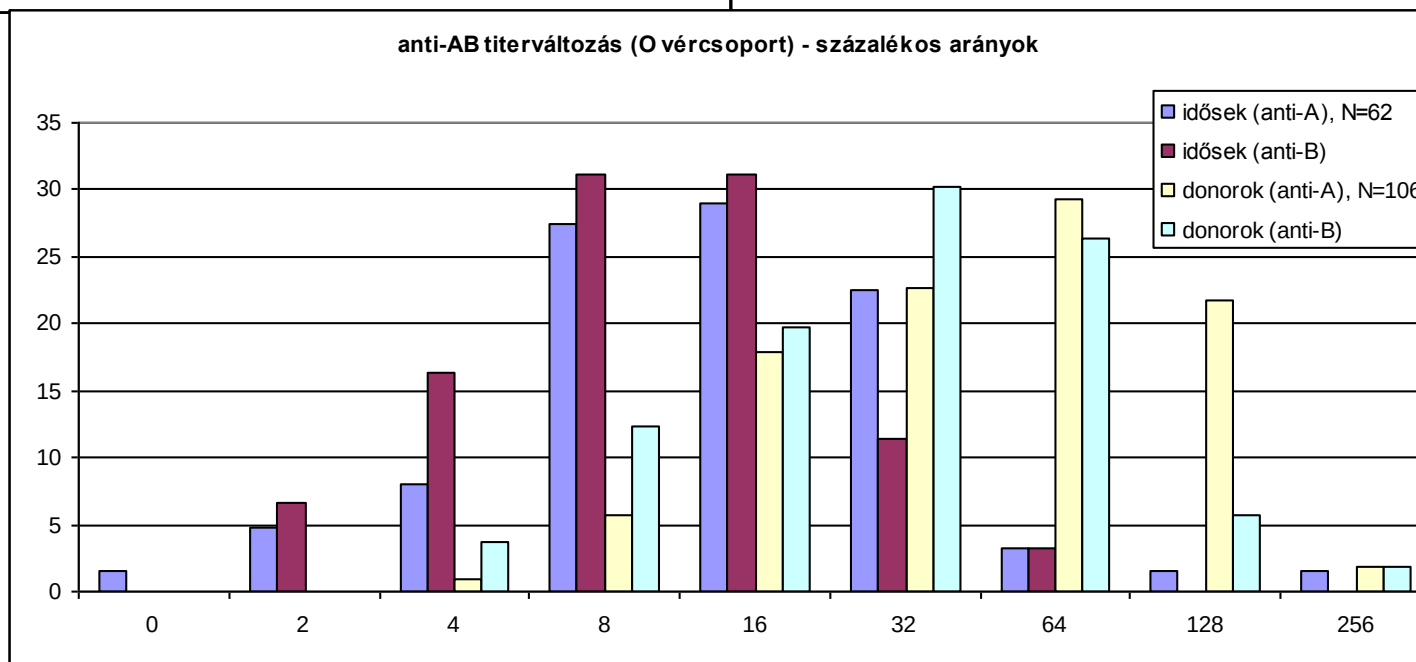
anti-A titerváltozás (B vércsoport) - százalékos arányok



anti-B titerváltozás (A vércsoport) - százalékos arányok



anti-AB titerváltozás (O vércsoport) - százalékos arányok

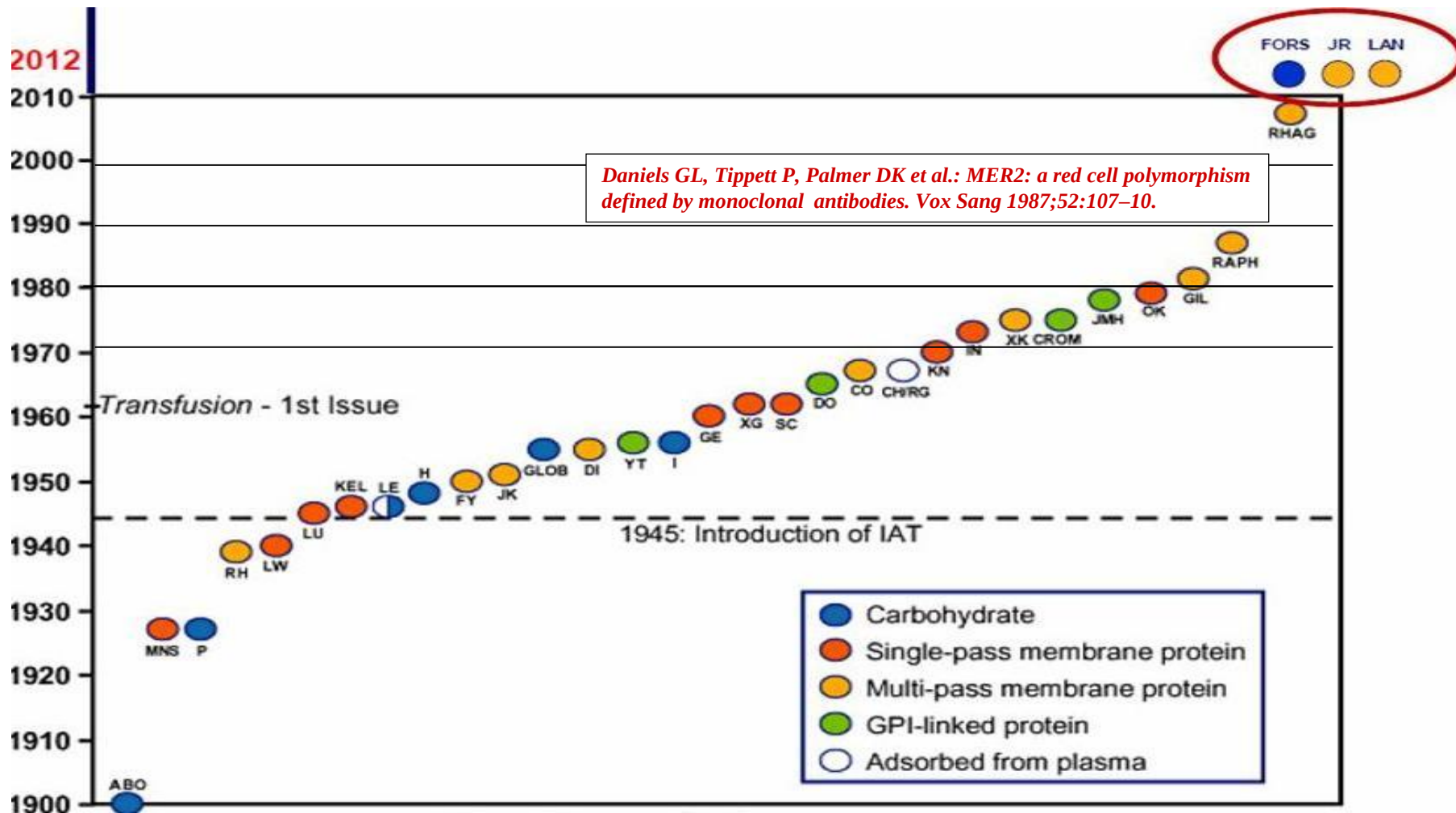


ABO vércsoport rendszer

- rövid összefoglaló -

- *ISBT besorolás: 001*
- *felfedezése: 1900 Landsteiner*
- *Antigénjei:*
 - *A, B, AB, A₁*
 - *cukormolekulával definiált indirekt géntermékek*
- *Antitestjei:*
 - *előzetes immunizáció nélkül is jelen vannak a savóban*
 - *komplementet aktiválva érpályán belüli hemolízist váltanak ki*
 - *súlyos, akár halálos HTR-t okoznak*
- *Klinikai megítélése: a legjelentősebb vércsoport rendszer*

Vércsoportrendszerek felfedezése és kémiai természete



• 1990

Blood Group Terminology 1990.

From the ISBT Working Party on Terminology for Red Cell Surface Antigens Vox Sang. 1990;58:152169

ABO és társrendszerei

- Lewis, P, I -

- ❖ *cukormolekulával definiált indirekt géntermékek*
- ❖ *közös lactosyl-ceramid prekuzor: **Gal(β 1→4)Glu-CERAMID =R***
- ❖ *a vérsejtek mellett a szöveti sejteken és testnedvekben is kifejeződnek*
- ❖ ***Lewis/ABO***
 - ✓ *a 19. pter-q13.2 pozícióban a Lewis (FUT3) és a FUT1(Hh), FUT2 (Sese) génlokuszok szorosan kapcsoltnak találhatók*
 - ✓ *a testnedvekben közös 1H és Lea prekuzor: **Gal(β 1→3)GlcNAc-R** (1 típusú cukorlánc)*
- ❖ ***P/ABO***
 - ✓ *A sejteken közös 2H és P1 prekuzor: **Gal(β 1→4)GlcNAc-R** (2. típusú cukorlánc)*
 - ✓ *A Pk és P antigének az ABO antigénekhez hasonlóan laktosyl-ceramid származékok*
- ❖ ***Ii/ABO***
 - ✓ *Az I/i epitopokat az ABO antigének belső struktúráiban található erősen elágazó (I) és lineárisan ismétlődő (i) **Gal(β 1→4)GlcNAc(β 1→3/6)Gal** cukorláncok képezik*

ABH, Lewis és P1 , P , Pk struktúrák bioszintézise

Lactosyl-ceramid (Glob 2)



❖ **testnedvek**

❖ **vörösvérsejt**

Lacto-neo-ceramid



19q13.33
FUT1(H gén)

$\alpha 2$ fukoz
transzferáz

1H

19q13.33
FUT3(Le gén)

$\alpha 4$ fukoz
transzferáz

Le^a

A

B

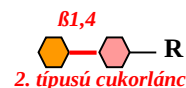
Le^b

$\alpha 4$ fukoz
transzferáz

ALe^b

BLLe^b

Paraglobozid



19q13.33
FUT1(H gén)

$\alpha 2$ fukoz
transzferáz

2H

A

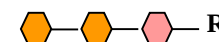
B

22q11.3-qter
A4GALT1 (P1 gén)

$\alpha 4$ galtoz
transzferáz

P1

Pk (Glob 3)



3p26.1
B3GALNT1(P gén)
 $\beta 3$ NaGalatóz
transzferáz

P (Glob 4)

Forssman **LKE**

Lewis vércsoportrendszer (LE; ISBT 007) - ABO társrendszerek

- **jelentősebb antigénjei:** Lea, Leb - összesen 6
- **kromoszómalokalizáció :** 19p13.3; FUT3 lokusz (Le/le) - géniterakció a FUT1 (H) és FUT2 (Se) szorosan kapcsolt génlokuszokkal

génlokuszok jelölése	Szülői génkombináció (genotípus)	vörösvérsejten megjelenő antigén (fenotípus)	a testnedvekben megjelenő vércsoport anyag	fenotípus gyakoriság (%)
FUT1 FUT2 FUT3	Le, se, H	Le(a+b-)	Lea	22
	Le, Se, H	Le(a-b+)	Lea, Leb, H	72
	le/le, se, H	Le(a-b-)	-	6

- **Lewis antigén bioszintézise:** Le gén terméke egy L-fukóz transzferáz enzim. Az enzim a Gal β 1 $\rightarrow$ 3GLcNAc β 1 $\rightarrow$ X cukorlánc $\rightarrow$ 4 pozíciójába egy Fukóz cukrot kapcsol (Lea antigén); Le, Se és H génkombináció esetén a cukorlánc $\rightarrow$ 2 pozíciója is L-Fukóz tartalmaz. A két fukóz együtt Leb specifikitást határoz meg

• antitestjei (anti-Lea, anti-Leb)

antitest	antitest jellemzői	élettani hatás
anti-Lea$\uparrow$	22 $\uparrow$ /37°C-on $\downarrow$ enzimtesztben direkt $\uparrow$ /IDAT-ban $\downarrow$ reagáló IgM $\uparrow$ /IgG típusú néha komplementet is aktiváló természetes $\uparrow$ /immun antitest $\downarrow$	sem HTR-t, sem UHB nem okoz
anti-Leb$\downarrow$	22 $\uparrow$ /37°C-on $\downarrow$ enzimtesztben direkt $\uparrow$ /IDAT-ban $\downarrow$ reagáló IgM $\uparrow$ /IgG típusú néha komplementet is aktiváló természetes $\uparrow$ /immun antitest $\downarrow$	sem HTR-t, sem UHB nem okoz
• Lewis transzfúziós jelentősége: - cukormolekula antigénjei általában a plazmából adszorbálódnak a vörösvérsejtre - gyengén immunogének, antitestjei általában a Le(a-b-) egyénekben természetes antitestként jelennek meg. Az irodalomban immun Lewis antitestről szóló és szövődményt kiváltó közlemény alig található.		
megjegyzés $\uparrow$ = gyakori, illetve $\downarrow$ =ritka előfordulás, IDAT=indirekt Coombs technika		

003 P vércsoport rendszer (ABO társrendszerek)

❖ *felfedezése: heteroantitest segítségével (Landsteiner és Levine, 1927)*

❖ *tisztázatlan genetikai háttér*

Vércsoport		kromoszóma lokalizáció	génlokusz megnevezése	génlokusz mérete (exonok száma)	génproduktum (membránfehérje típus, tömeg, kémiai szerkezet)	a génproduktumon vagy a segítségével kifejeződő polimorf tulajdonság
003	P1PK	22q13.2	A4GALT	37kbp (4 exon)	α 1-4-galactoz transzferáz enzim (2. típusú IMF, glikoprotein, 360AS)	P1, Pk (indirekt géntermék)
028	Globoside	3q26.1	B3GALT3	28kbp (10 exon)	β 1-3 NaGal transzferáz enzimfehérje	P (indirekt géntermék)

❖ *P vércsoportrendszer fenotípusai*

Fenotípus	gyakoriság (%)	A vörösvérsejten megjelenő antigén			antitest a savóban
		P1	P	Pk	
P1	75	+	+	-	-
P2	25	-	+	-	anti-P1
Pk1	nagyon ritka	+	-	+	anti-P
Pk2	nagyon ritka	-	-	+	anti-P
p	5,8/millió	-	-	-	anti-PP1Pk

❖ **Antigén:** *változó erősségű antigén kifejeződés, mint öröklött tulajdonság*

❖ **Antitestjei**

- természetes (anti-P1),
- immun (anti-p)
- autoantitest
 - anti-P Donath-Landsteiner (PCH),
 - HAT (anti-P)

027 I vércsoport rendszer / 207 i antigénkollekció – ABO társrendszerek

■ I (GCNT2;6q24.2)

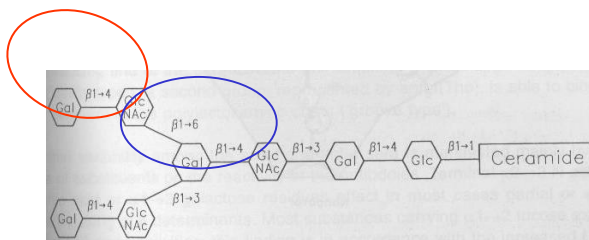
■ **génproduktum** I : β 1-6 NacGlu transzferáz (branching enzim)
i : β 1-4 Gal és β 1-3 NaGlu transzferáz enzim interakció

- nemcsak a humán fajra jellemző antigén tulajdonság (állatvilág)
- a vörösvérsejten, fehérvérsejten, trombocitákon, szöveti sejteken, testnedvekben is megjelenő antigén
- az „I” specifitás a felnőtt, míg a kis „i” csak főtális sejteken jelenik meg
- antigén szerkezetükre nézve genetikailag független, erősen hasonló kémiai struktúrák

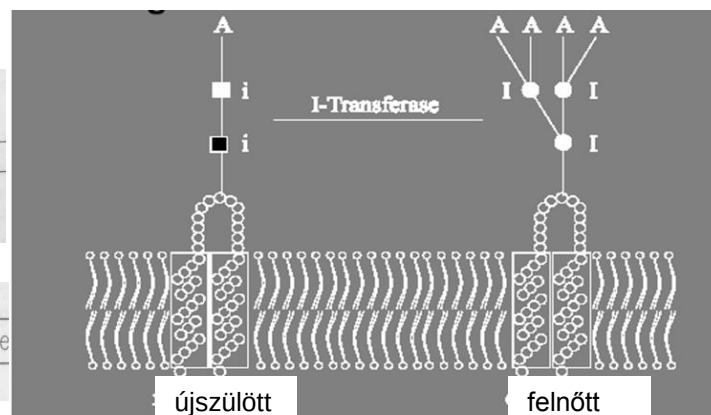
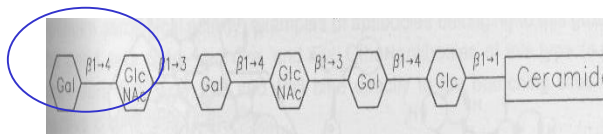
- **epitop**
 - I: erősen elágazó $\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 6\text{Gal}$
 - i: lineárisan ismétlődő $\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 3\text{Gal}$

• antigénstruktúra

• I



• i



- vörösvérsejt
 - főleg mint glikoszfingolipid (polyglycosyl- ceramid),
 - csökkent mennyiségben mint band 3 integrális fehérje
- testnedvek
 - glikoprotein (Ser/Thr- protein)
- hidegantitest betegségben - vírusinfekciókban különböző hideg típusú antitestek receptorai