Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία – Ακαδημία Αιμοδοσίας
Σεμινάριο για Νοσηλευτές – Τεχνολόγους: «Η Αιμοδοσία το 2015»
Αθήνα, 1-3 Οκτωβρίου 2015, ΓΝΑ «Ευαγγελισμός»

Ομάδες Αίματος & Αντιγόνα Ερυθρών Αιμοσφαιρίων

Ηλίας Σ. Κυριάκου
Αιματολόγος, Επιμελητής Α' ΕΣΥ
Αιματολογικό Εργαστήριο – Ν.Υ. Αιμοδοσίας
Γ.Π.Ν. «Αττικόν»

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ATTIKON

Εισαγωγή

- Landsteiner, 1900: ABO (Nobel, 1930) → θεμελίωσε την ασφάλεια των μεταγγίσεων
- Levine-Stetson, 1939: Rhesus → αποσαφήνισε παθοφυσιολογία HDN
- Ακολούθησε η ανακάλυψη έτερων αντιγόνων: εμπλέκονται στον προμεταγγισιακό έλεγχο και σε αιμολυτικές μετα-μεταγγισιακές αντιδράσεις

Εισαγωγή

- ~339 αντιγόνα
- Τα 297 ανήκουν σε 33 αντιγονικά συστήματα
- Κάθε σύστημα: ένα ή περισσότερα αντιγόνα, που εκφράζονται ως διαλυτά ή στην ερυθροκυτταρική επιφάνεια
- Καθορίζεται από ζεύγος (ή ομάδα) αλληλόμορφων γονιδίων

Εισαγωγή

- Λειτουργία:
  - Μεταφορείς ή κανάλια για ιόντα ή υδατοδιαλυτές χημικές ουσίες
  - Βιολογικοί υποδοχείς ή υποδοχείς μικροοργανισμών
  - Μόρια προσκόλλησης
  - Ένζυμα
  - Δομικές πρωτεΐνες
  - Μόρια ενεργοποίησης συμπληρώματος

ABO/H αντιγόνα

- Εκφράζονται στα ερυθρά από την 37^{η} ημέρα της εμβρυϊκής ζωής
- Στο νεογνό η ποσοτική τους έκφραση ανέρχεται στο 25-50% αυτής των ενηλίκων (και αυξάνει προοδευτικά μέχρι τον 3^{ο} χρόνο ζωής)
- Εκφράζονται και σε *λευκά, αιμοπετάλια, επιδερμιδικά κύτταρα και σε άλλους ιστούς*
- Είναι γλυκοπρωτεΐνες, συνδέονται στην επιφάνεια του ερυθρού με την band 3 και την πρωτεΐνη μεταφοράς της γλυκόζης
- Η παρουσία Α ή Β ή **και** των δύο ή **κανενός** εκ των δύο καθορίζει ΑΒΟ ομάδα αίματος
- Μαζί με τις φυσικώς παραγόμενες αιμοσυγκολλητίνες, αποτελούν τη βάση της ανοσοαιματολογίας μετάγγισης

- 6 βασικές ομάδες αίματος (σε παρένθεση η συχνότητά τους στους Καυκάσιους):

ABO	Συχνότητα (%)
O	45
A_1	31
A_2	10
B	10
A_1B	3
A_2B	1

- Διαφοροποίηση A_1 με A_2:
  - Τα A_1 ερυθρά συγκολλώνται με anti-A_1 αντιορό (*λεκτίνη Dolichos Biflorus*)
  - Τα A_2 ερυθρά συγκολλώνται με anti-H αντιορό
  - ***Ποσοτική διαφοροποίηση***:
    - Λιγότερα A αντιγόνα στην A_2 ομάδα (~240.000-290.000 vs 800.000-1.200.000 στην A_1)
  - ***Ποιοτική διαφοροποίηση***:
    - Στην A_2 είναι ασθενέστερη η τρανσφεράση μετατροπής του H σε A
  - **Anti-A_1 αντίσωμα**: 1-8% των A_2 ατόμων, 22-35% των A_2B ατόμων – Δε συγκολλούν A_1 ερυθρά στους 37^{o}C

- Βάση των ΑΒΟ αντιγόνων το **αντιγόνο Η**

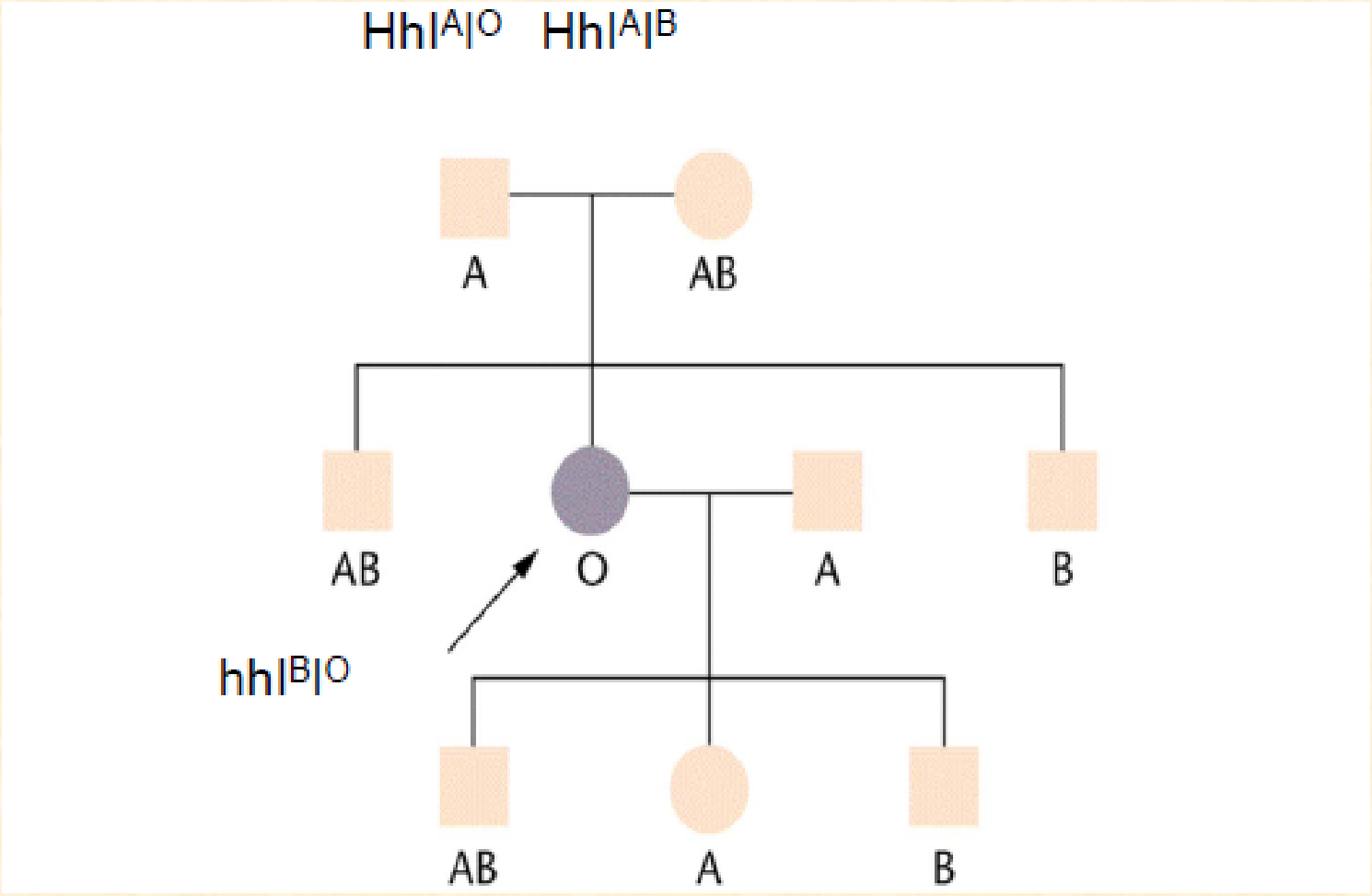
- Το μόνο που απαντά στην ομάδα Ο

- Υπεύθυνο γονίδιο το FUT1 (χρωμόσωμα 19q13.3), 2 αλλήλια:
  - Η (επικρατές, συχνότητα 99,9%)
  - h (υπολειπόμενο, συχνότητα 0,1%)

- Στο Η αντιγόνο προστίθενται αλυσίδες για το σχηματισμό των Α και Β αντιγόνων (γονίδια στο χρωμόσωμα 9q34.1-2)

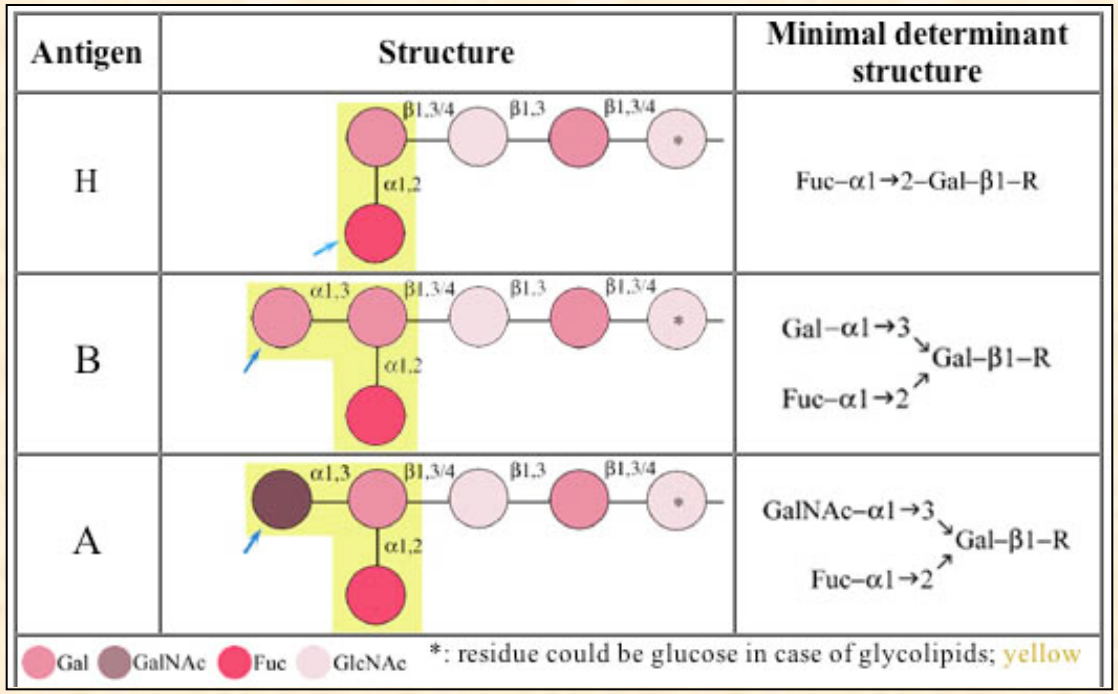
- Ποσότητα Η αντιγόνου στις ΑΒΟ ομάδες ποικίλλει: $O>A_2>A_2B>B>A_1>A_1B$

- Το Η αντιγόνο λείπει στο φαινότυπο **Bombay ή O_h** (ομοζυγωτία hh)


HhI^A|O
HhI^A|B
A
AB
AB
O
A
B
hhI^B|O
AB
A
B

- Διαφορά Α,Β με Η: στα τελικά σάκχαρα της βασικής γλυκοπρωτεϊνικής δομής
  - Η → L-φουκόζη
  - Β → L-φουκόζη και D-γαλακτόζη
  - Α → L-φουκόζη και N-ακετυλο-D-γαλακτοζαμίνη

- Διαφορά Α με Β: μόνο σε 4 αμινοξέα! (εξώνιο 7 του υπεύθυνου γονιδίου)



- **«Εκκριτικός» φαινότυπος**: παρουσία των Α/Β/Η αντιγόνων στις εκκρίσεις και στο πλάσμα

- 80% των Καυκασίων: εκκριτικοί, 20% των Καυκασίων: μη εκκριτικοί

- Υπεύθυνο γονίδιο: FUT2 (19q13.3), με 2 αλληλόμορφα (Se, se)

- Κληρονομούνται με αυτοσωματικό τύπο

- Se: επικρατές, se: υπολειπόμενο

- Γονότυποι Sese, SeSe: εκκριτικός φαινότυπος, γονότυπος sese: μη εκκριτικός φαινότυπος

- Παραγωγή αιμοσυγκολλητινών (anti-A, anti-B) από τον 6^{ο} μήνα ζωής

- Φυσική παραγωγή, ως απάντηση σε δομές που ομοιάζουν στα ελλείποντα Α/Β αντιγόνα και απαντούν σε ιούς-βακτήρια

- Ψυχρά IgM που δεσμεύουν συμπλήρωμα και προκαλούν βαριά ενδαγγειακή αιμόλυση

- Anti-A (τίτλος 1:16-1:1024), anti-B (τίτλος 1:4-1:256)

- Υψηλότερο τίτλο anti-A/anti-B τα άτομα ομάδας Ο

- Στα άτομα ομάδας Ο: συχνά IgG anti-A/B που διέρχονται τον πλακούντα (HDN σε ABO ασυμβατότητα μητέρας-κυήματος)

- **Φαινότυπος Bombay**: στερείται Η αντιγόνου, άρα παράγεται φυσική anti-Η αιμοσυγκολλητίνη που συγκολλά ερυθρά Α, Β, ΑΒ, Ο

ABO ομάδα	ABO/H αντιγόνα	Αιμοσυγκολλητίνες	Χορήγηση σε:	Μετάγγιση από:
O	H	Anti-A, Anti-B, Anti-A/B	O, A_1, A_2, B, A_1B, A_2B	O, Bombay
A_1	A	Anti-B	A_1, A_1B	O, A_1, A_2, Bombay
A_2	A (+H)	Anti-B (± Anti-A_1)	A_1, A_1B, A_2, A_2B	O, A_2, Bombay
B	B	Anti-A	B, A_1B, A_2B	O, B, Bombay
A_1B	A, B	-	A_1B	O, A_1, A_2, B, A_1B, A_2B, Bombay
A_2B	A, B (+H)	(± Anti-A_1)	A_1B, A_2B	O, A_2, B, A_2B, Bombay
Bombay	-	Anti-A, Anti-B, Anti-A/B, Anti-H	O, A_1, A_2, B, A_1B, A_2B, Bombay	Bombay

- Υποομάδες (πλην A_2/A_2B):
  - A: A_3 (0,06%), A_x (0,03%), A_m (0,021%), A_{int}, A_{end}, A_{bantu}, A_{finn}, A_y, A_h, A_{el}
  - B: B_3, B_x, B_m, B_h
  - AB: A_3B, A_xB
- Αναφέρεται εξασθένηση Α αντιγόνου (π.χ. ΟΜΛ)
- Σπανιότερα εξασθένηση και των Β, Η, D, Ι
- Επίκτητο Β αντιγόνο:
  - Σε ασθενείς ομάδας Α
  - Βακτηριακές ενδοκοιλιακές λοιμώξεις από gram(-), κακοήθειες παχέος εντέρου

Υποομάδα	Αντίδραση των ερυθρών[a,b] με			Αντισώματα στον ορό[c]			Αντιγόνα ομάδων αίματος στις εκκρίσεις των 'εκκριτικών' ατόμων (Ratio A:H)[e]
	Anti-A	Anti-(A+B)	Anti-A1[d]	Anti-H	Anti-A1	Anti-A	
A_1	++++	++++	+++	-	- [f]	-	A + H (3,1±1,2)
A_2	+++	+++	-	+++	+/- [g]	-	A + H (2,1±0,5)
A_{int}	++++	++++	++	+++			A + H
A_3	++[M]	++[M]	-	++++	+/-	-	A + H (1,2±0,5)
A_x	-/+	+/++	-	++++	+	-/(+)	Ax[h] + H (0,5)
A_m	(+)/-	(+)	-	++++	-	-	A + H (3,2±1,0)
A_{end}	(+)[M] [i]	(+)[M]	-	++++	+/-	-	H
A_{finn}	(+)[M]	(+)[M]	-	++++			H
A_{bantu}	+/++[M]	+/++[M]	-	++++			H
A_{el}	-	-	-	++++	++	+/-	H
A_y	-	-	-	++++	-	-	(A)+H (0,5-1,0)
A_{lae}	-	-	+++	++++			H

[M] Μικτός πληθυσμός ερυθροκυττάρων ως προς την συγκόλληση

[a] Όλα τα ερυθρά δεν συγκολλώνται με anti-B αντιορούς

[b] Βαθμός συγκόλλησης με ευρος από ++++(έντονο) έως + (ασθενές), (+) (πολύ ασθενές) και - (αρνητικό)

[c] + παρουσία Ab, (+) μειωμένο ποσό Ab, - απουσία Ab • Ύπαρξη anti-B στον ορό

[d] anti-A_1 λεκτίνη από Dolichos biflorus

[e] Από Cartron και συνεργάτες, 1976

[f] Στις A_1B περιπτώσεις συχνά ανευρίσκεται anti-H

[g] Στις A_2B περιπτώσεις συχνά ανευρίσκεται anti- A_1

[h] Α ουσία που αναστέλλει την συγκόλληση των ίδιων ερυθρών με anti-A_1

[i] Βραδύς ρυθμός συγκόλλησης (2-3 min)

Υποομάδα	Αντίδραση των ερυθρών[a,b] με			Αντισώματα στον ορό[c]			Αντιγόνα ομάδων αίματος στις εκκρίσεις των 'εκκριτικών' ατόμων (Ratio A:H)
	Anti-B	Anti-(A+B)	Anti-H	Anti-A_1	Anti-A	Anti-B	
B	++++	++++	+	+	+	-	B + H
B3	+++[M]	+++[M]	+++	+	+	-	(B) + H
Bx	(+)	(+)	+++	+	+	(+)[d]	(B)[e]+ H
Bm	-	-	+++	+	+	-	B + (H)
Bel	-	-	+++	+	+	+/-	H

[M] Μικτός πληθυσμός ερθυθροκυττάρων ως προς την συγκόλληση

[a] Όλα τα ερυθρά συγκολλώνται με anti-B αντιορούς

[b] Βαθμός συγκόλλησης με ευρος από ++++(έντονο) έως + (ασθενές), (+) (πολύ ασθενές) και - (αρνητικό)

[c] + παρουσία Ab, (+) μειωμένο ποσό Ab, - απουσία Ab

[d] Μερικές φορές υπάρχουν anti-B αντισώματα, που δεν συγκολλούν τα ίδια ερυθρά

[e] B ουσία που αναστέλλει την συγκόλληση των ίδιων ερυθρών με anti-B

Rhesus αντιγόνα

- Σύστημα Rhesus: από τα **πολυπλοκότερα** αντιγονικά συστήματα

- Στόχος αλλοαντισωμάτων (έγκυες, πολυμεταγγιζόμενοι) και αυτοαντισωμάτων (ΑΑΑ)

- >50 αντιγόνα, τα σημαντικότερα: **D, C, c, E, e**

- C^w: πιο συχνή παραλλαγή του C

- Τα D/C/c/E/e αποτελούν επιτόπους δύο διαφορετικών πρωτεϊνών**: RhD, RhCE** (ονομάζονται **Rh-πρωτεΐνες**)

- Οι πρωτεΐνες Rh εκφράζονται στα ερυθρά και στις ερυθροκυτταρικές προβαθμίδες από το στάδιο του CFU-E

- Αυτές είναι προϊόντα αντίστοιχων γονιδίων στο χρωμόσωμα 1 (1p34 και 1p36.2)

- Η RhD φέρει τον D επίτοπο, η RhCE φέρει τους επιτόπους C/c και E/e σε συνδυασμούς

- Τα πιο πάνω αντιγόνα συν-κληρονομούνται

- Οι Rh-πρωτεΐνες εκφράζονται στην ερυθροκυτταρική επιφάνεια ΜΟΝΟ όταν συνυπάρχουν με την Rh-σχετιζόμενη γλυκοπρωτεΐνη (**Rh-associated glycoprotein, RhAG**)

- Το γονίδιο που την κωδικοποιεί εδράζεται στο χρωμόσωμα 6

- Οι πρωτεΐνες Rh και RhAG αποτελούν την **οικογένεια των πρωτεϊνών Rh**

- Rh-συνεργικές πρωτεΐνες (**Rh-accessory proteins, RhAP**): σε άμεση επαφή με τις πρωτεΐνες της οικογένειας Rh

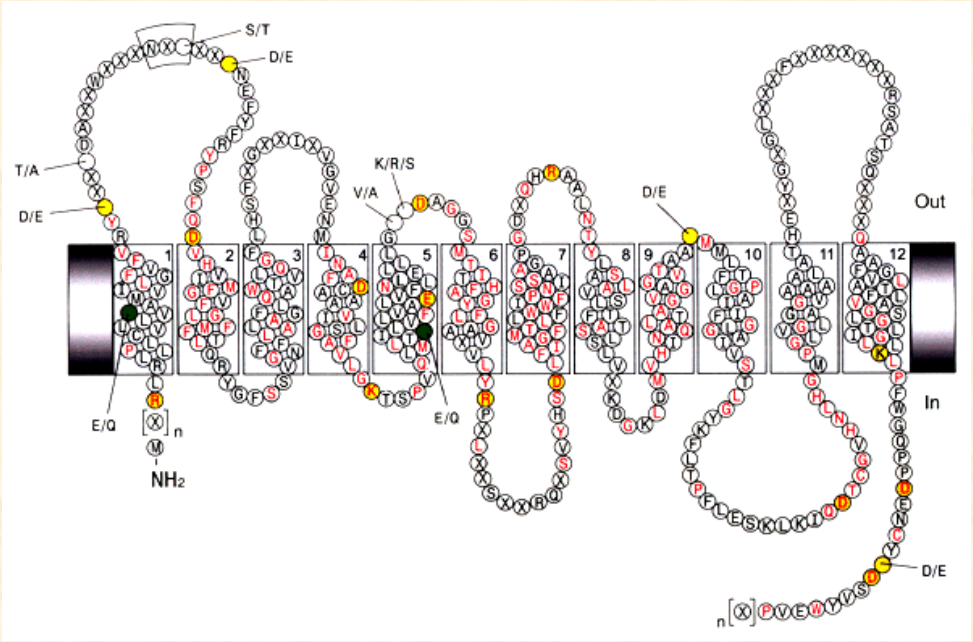
- Κυριότερες εξ αυτών: *γλυκοπρωτεΐνη LW, πρωτεΐνη CD47, πρωτεΐνη band-3, γλυκοφορίνη Β (GPB)*

- RhAP και πρωτεΐνες της οικογένειας Rh αποτελούν το **σύμπλεγμα Rh**

- Πυρήνας του συμπλέγματος: τετραμερές αποτελούμενο από 2 Rh και 2 RhAG υπομονάδες, με τις συνδεόμενες RhAP

- Οι πρωτεΐνες RhD και RhCE αποτελούνται από 12 διαμεμβρανικά τμήματα και διαφέρουν μόνο κατά 30-35 αμινοξέα

- Πάνω στη RhAG εδράζονται και τα αντιγόνα ABO/H και Ii



- Αν η RhAG λείπει, δεν εκφράζονται Rh-αντιγόνα, όπως συμβαίνει στον **Rh^{null} φαινότυπο** (στοματοκυττάρωση, σφαιροκυττάρωση, αιμολυτική αναιμία)

- **Rh^{mod} φαινότυπος**: μερική αδρανοποίηση του RhAG γονιδίου, ασθενής έκφραση όλων των Rh αντιγόνων

- Λειτουργία Rh αντιγόνων:
  - Rh/RhAG: έμμεση σύνδεση με τον ερυθροκυτταρικό σκελετό μέσω band-3 και πρωτεΐνης 4.2
  - Η RhAG δρα και ως κανάλι μεταφοράς NH_3/NH_4 και CO_2

- Παρουσία του RhD αντιγόνου (ομόζυγη [DD] ή ημίζυγη [Dd] μορφή): **RhD(+) φαινότυπος** (85% των Καυκασίων)
  - ~10.000-30.000 D-αντιγόνα ανά ερυθρό

- Απουσία RhD αντιγόνου (dd): **RhD(-) φαινότυπος** (15% των Καυκασίων)

- Παραλλαγές του RhD αντιγόνου:
  - **RhD^{weak}**:
    - Συχνότερα στην Αφρική
    - Έλλειψη/παραλλαγή ενδοκυττάριων αντιγονικών επιτόπων του RhD
    - Δεν παράγουν anti-D αντισώματα
  - **RhD^{partial}**:
    - Παραλλαγή εξωκυττάριων αντιγονικών επιτόπων του RhD
    - Παραγωγή anti-D αντισωμάτων
    - ~20 διαφορετικοί φαινότυποι, πιο συχνός ο DVI
    - Ως αιμοδότες λογίζονται ως RhD(+), ως ασθενείς-λήπτες λογίζονται ως RhD(-)
    - Σε έγκυες με το φαινότυπο RhD^{partial} θα πρέπει να γίνεται anti-RhD-σφαιρίνη όπως στις RhD(-)

- Αναφορικά με τα C/c/E/e αντιγόνα, οι πιο συχνά απαντώμενοι φαινότυποι στους Καυκάσιους είναι οι εξής:
  - **Ccee (35%)**
  - **CCee (18%)**
  - **CcEe (13%)**

- Πιο σπάνιοι οι φαινότυποι ccEe, ccEE, ccee, ακόμη σπανιότεροι οι CcEE, CCEe, CCEE

- Ομοζυγωτία για μετάλλαξη αδρανοποίησης του RhCE γονιδίου δίδει γένεση στους φαινοτύπους **D--, D··, Dc-, DC^{w}-**
  - Σε όλους λείπουν τα αντιγόνα E/e. Στους δύο πρώτους λείπουν επιπλέον και τα C/c αντιγόνα

- Τα αντιγόνα Rh είναι **τα πλέον ανοσογόνα**, με το D να είναι το πιο ανοσογόνο εξ αυτών

- Σειρά ανοσογονικότητας για τα υπόλοιπα: c>E>e>C

- Αλλοαντισώματα εναντίον των Rh αντιγόνων είναι σχεδόν πάντα ανοσολογικής αρχής και θερμά IgG (σπάνια: φυσικά anti-D και anti-C^w, που αντιδρούν με παπαϊνισμένα ερυθρά)

- Προκαλούν εξωαγγειακή αιμόλυση

- Παραλλαγές:
  - Αντίσωμα που αναγνωρίζει το αντιγονικό σύμπλεγμα ce: anti-f
  - Αντίσωμα που αναγνωρίζει το αντιγονικό σύμπλεγμα DC: anti-G

- Πιο συχνά αίτια αιμολυτικών μετα-μεταγγισιακών αντιδράσεων με anti-Rh αντισώματα: anti-D, anti-C, anti-c, anti-e

- Αιμολυτική νόσος νεογνού:
  - Η RhD(-) έγκυος έχει πιθανότητα ~17% να αναπτύξει anti-RhD αντίσωμα, όταν RhD(+) ερυθρά του κυήματος περάσουν στη μητρική κυκλοφορία (3^{ο} τρίμηνο, τοκετός, έκτρωση, αποβολή)
  - Βαρύτερες κλινικές περιπτώσεις: anti-D, anti-c
  - Ηπιότερες κλινικές περιπτώσεις: anti-E, anti-e, anti-C

- RhD(-) άτομα που μεταγγίζονται με RhD(+) ερυθρά, αναπτύσσουν πιο δύσκολα anti-D αντίσωμα όταν τα ερυθρά είναι ABO-ασύμβατα*

  *ABO-ασύμβατα ερυθρά δεσμεύονται με την αντίστοιχη αιμοσυγκολλητίνη, αιμολύονται ενδαγγειακά με τη μεσολάβηση του συμπληρώματος και τα μεμβρανικά τους υπολείμματα μεταφέρονται στο ήπαρ (που δεν αποτελεί συχνή θέση παραγωγής anti-D αντισωμάτων)

- 100IU anti-D σφαιρίνης im αποτρέπει την RhD-αλλοανοσοποίηση από 1ml ερυθρών RhD(+)**

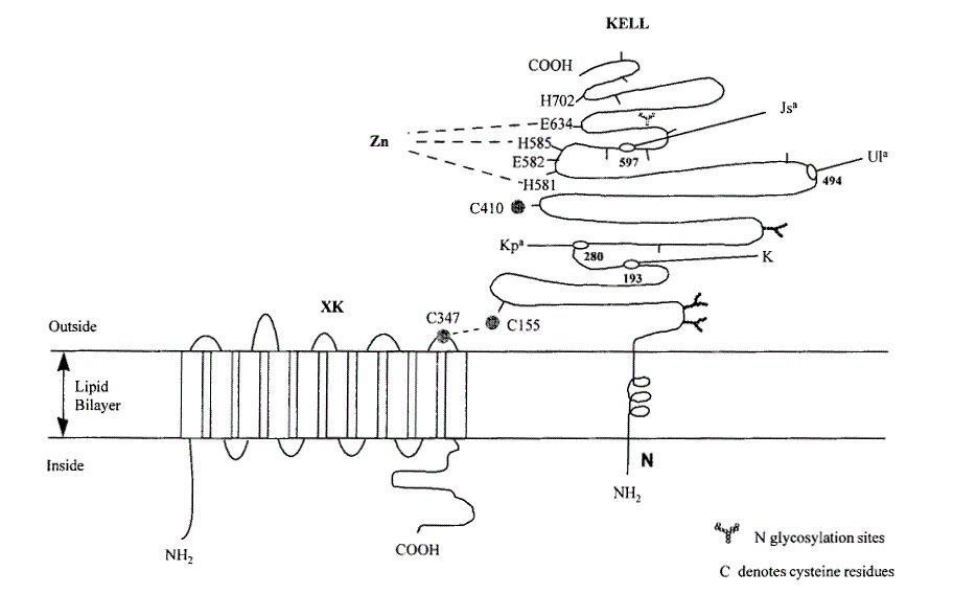
  **Η παθητική χορήγηση anti-RhD σφαιρίνης, συνδέεται με τα RhD(+) ερυθρά, το σύμπλοκο δεσμεύεται στα μακροφάγα του σπλήνα και φαγοκυτταρώνεται ΠΡΙΝ το RhD αντιγόνο αναγνωριστεί από τα ανοσοκύτταρα

Kell αντιγόνα

- Το αντιγονικό σύστημα Kell αποτελείται από:
  - 4 ζεύγη αλληλομόρφων αντιγόνων (K/k, Js^a/Js^b, K11/K17, K14/K2), και
  - 1 τριπλέτα αντιγόνων (Kp^a/Kp^b/Kp^c)
- Τα παραπάνω αντιγόνα προέρχονται από αντικατάσταση αμινοξέων στη βασική Kell γλυκοπρωτεΐνη (93kDa, CD238)
- Γονίδιο στο χρωμόσωμα 7q33
- Τα κλινικά σημαντικότερα είναι τα **K, k** (cellano)
- Εκφράζονται σε πρώιμα στάδια ερυθροποίησης

- Συχνότητες K/k φαινοτύπων στους Καυκάσιους:
  - **(K-/k+): 91,1%,**
  - **(K+/k+): 8,7%,**
  - **(K+/k-): 0,2%**

- Πολύ σπάνια υφίσταται πλήρης απουσία των Kell αντιγόνων (φαινότυπος K_0)



- Λειτουργία του Kell αντιγόνου: η παραγωγή της αγγειοσυσπαστικής ***ενδοθηλίνης-3*** (μέσω ενζυμικής διάσπασης βιολογικά αδρανών πρόδρομων μεγαλομοριακών ενώσεων)

- Το Kell αντιγόνο συνδέεται με μονό δισουλφιδικό δεσμό με την ***Kx γλυκοπρωτεΐνη***, η οποία παράγεται από το φυλοσύνδετο γονίδιο XK (Xp21.1)

- Απουσία της Kx γλυκοπρωτεΐνης:
  - Φαινότυπος McLeod (ασθενέστατη έκφραση των Kell αντιγόνων)
  - Απαντά στο ***σύνδρομο McLeod*** (που συνδυάζει ακανθοκυττάρωση και νευροψυχιατρικές διαταραχές)

- Σε συμπλησίαση των γονιδίων XK και CYPB, το σύνδρομο McLeod συνδυάζεται με χρόνια κοκκιωματώδη νόσο

- Αντισώματα έναντι των Kell (K/k) αντιγόνων:
  - Σχεδόν πάντα ανοσολογικής αρχής
  - Συνηθέστερα IgG, δεσμεύουν συμπλήρωμα
  - Εμπλέκονται σε σοβαρές μετα-μεταγγισιακές αιμολυτικές αντιδράσεις και σε HDN
  - Kell αντιγόνο: το δεύτερο πιο ανοσογόνο μετά το D

Kidd αντιγόνα

- Kidd γλυκοπρωτεΐνη: μεμβρανικός μεταφορέας της ουρίας στα ερυθρά αιμοσφαίρια και στα νεφρικά ενδοθηλιακά κύτταρα

- Το αντιγονικό σύστημα Kidd αποτελείται από δύο αλλήλια:
  - **Jk^a, Jk^b**
  - Σημαντικό και το υψηλής συχνότητας Jk^3

- Γονίδιο στο 18q12-21

- Προκύπτουν από αντικατάσταση ενός αμινοξέος στη βασική αλυσίδα της Kidd γλυκοπρωτεΐνης

- Συχνότητα των Kidd φαινοτύπων στους Καυκάσιους:
  - **Jk(a+b-): ~25%**
  - **Jk(a-b+): ~25%**
  - **Jk(a+b+): ~50%**

- Διπλοαρνητικός Kidd φαινότυπος: πολύ σπάνιος
  - Οφείλεται σε ομόζυγη παρουσία μετάλλαξης που αδρανοποιεί το Kidd γονίδιο
  - Συχνότητα ≥1% στους κατοίκους της Πολυνησίας

- Εμφάνιση anti-Kidd αντισωμάτων:
  - Anti-Jk^a: συχνότερα, anti-Jk^b: πιο σπάνια
  - Πάντοτε ανοσολογικής αιτίας
  - Πιο συχνά θερμά IgG και έχουν την ικανότητα να δεσμεύουν συμπλήρωμα
  - Εμπλέκονται σε αιμολυτικές μετα-μεταγγισιακές αντιδράσεις και (σπανιότερα) σε αιμολυτική νόσο του νεογνού
  - ΠΡΟΣΟΧΗ: ***ο τίτλος τους*** παρουσιάζει την τάση να ***μειώνεται με την πάροδο του χρόνου*** (μέχρι το σημείο να μην αναδεικνύονται με την έμμεση Coombs), επομένως εμπλέκονται σε ***επιβραδυνόμενες αιμολυτικές αντιδράσεις*** από μετάγγιση

MNS αντιγόνα

- Ανακάλυψη από Landsteiner (1927)

- 43 αντιγόνα (τα περισσότερα δε θεωρούνται κλινικά σημαντικά)

- M/N αντιγόνα:
  - Τα M/N αντιγόνα συνδέονται με τη γλυκοφορίνη A (GPA) (γονίδιο GYPA, χρωμόσωμα 4q28-31)
  - Διαφέρουν κατά 2 αμινοξέα στις θέσεις 1 και 5 της GPA
  - Κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό τύπο και είναι συνεπικρατή
  - 3 φαινότυποι: **MM, MN, NN**
  - Συχνότητες M/N:
    - **M+: 80%**
    - **N+: 70%**

- Πολύ κοντά στα M/N γονίδια εδράζονται τα γονίδια για τα αντιγόνα S/s

- Αντιγόνα S/s:
  - Συνδέονται με τη γλυκοφορίνη Β (GPB) (γονίδιο GYPB, χρωμόσωμα 4q28-31)
  - Διαφέρουν κατά ένα αμινοξύ στη θέση 29 της GPB
  - Κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό τύπο και είναι συνεπικρατή
  - 3 φαινότυποι:
    - **SS, Ss, ss**
  - Συχνότητες αντιγόνων:
    - **S+: 55%**
    - **s+: 90%**

- Γλυκοφορίνες GPA/GPB: υποδοχείς για το ***P.Falciparum***

- Στην ίδια ομάδα ανήκει και το υψηλής συχνότητας αντιγόνο U (συχνότητα 99,9%, σύνδεση με GPB)

- Αντισώματα έναντι Μ:
  - Αναδεικνύονται σπάνια
  - Συνήθως φυσικώς παραγόμενα
  - Σπάνια είναι ανοσολογικής αρχής (εμπλέκονται σε HDN, μετα-μεταγγισιακές αιμολυτικές αντιδράσεις)
  - Συνήθως ψυχρά IgM
  - Σπανίως IgG που δρουν στους 37^{o}C (οπότε και θεωρούνται κλινικά σημαντικά)
  - Δοσοεξαρτώμενα

- Αντισώματα έναντι Ν:
  - Συνήθως ψυχρά IgM
  - Μικρής κλινικής σημασίας
  - Δοσοεξαρτώμενα

- Αντισώματα έναντι S/s:
  - Ανοσολογικής αρχής
  - Θερμά IgG
  - Εμπλέκονται σε μετα-μεταγγισιακές αντιδράσεις και σε HDN

- Τα αντισώματα έναντι M/N/S/s:
  - Δεν αντιδρούν με ερυθρά επεξεργασμένα με ένζυμα που καταστρέφουν τα αντιγόνα αυτά
    - Παπαΐνη
    - Φισίνη
    - Βρωμελίνη

Duffy αντιγόνα

- Το αντιγονικό σύστημα Duffy αποτελείται από δύο αλλήλια
  - Fy^a και Fy^b
  - Προκύπτουν από αντικατάσταση ενός αμινοξέος στο εξωκυττάριο αμινοτελικό άκρο της Duffy γλυκοπρωτεΐνης
  - Γονίδιο στο 1q22-23

- Συχνότητα των Duffy φαινοτύπων στους Καυκάσιους:
  - **Fy(a+b-): ~20%**
  - **Fy(a-b+): ~30%**
  - **Fy(a+b+): ~50%**
  - Διπλοαρνητικός φαινότυπος στους Καυκάσιους είναι πολύ σπάνιος

- Το 70% των Αφροαμερικανών και το 100% των κατοίκων της Δυτικής Αφρικής είναι Fy(a-b-)
  - Είναι ομόζυγοι Fy^b με μετάλλαξη που αναστέλλει την έκφραση της Duffy γλυκοπρωτεΐνης μόνο στα ερυθρά

- Η γλυκοπρωτεΐνη Duffy αποτελεί ερυθροκυτταρικό υποδοχέα για το ***P.Vivax***
  - Άτομα με διπλοαρνητικό Duffy φαινότυπο είναι ανθεκτικά στην ελονοσία από P.Vivax
  - Στη Δυτική Αφρική είναι συχνή η ελονοσία από άλλους τύπους πλασμωδίων πλην του P.Vivax
  - Η επικράτηση του διπλοαρνητικού Duffy φαινοτύπου είναι πιθανότατα αποτέλεσμα φυσικής επιλογής

- Duffy γλυκοπρωτεΐνη:
  - Ερυθροκυτταρικός υποδοχέας χημειοκινών, μεταξύ των οποίων η ιντερλευκίνη-8
  - Ονομάζεται εναλλακτικά και DARC (Duffy-Antigen Receptor of Chemokines)
  - Λειτουργεί κυρίως ως «καθαριστής» για τις ανεπιθύμητες χημειοκίνες

- Αντισώματα έναντι των Duffy αντιγόνων:
  - Anti-Fy^a:
    - Συχνότερα
    - Πάντοτε ανοσολογικής προέλευσης
      - Εμφανίζονται σε μεταγγισμένους ασθενείς ή σε γυναίκες που έχουν κυοφορήσει
    - Συχνότερα θερμά IgG που σπάνια δεσμεύουν συμπλήρωμα
    - Εμπλέκονται σε αιμολυτικές μετα-μεταγγισιακές αντιδράσεις και σπανιότερα σε HDN
    - Δεν αντιδρούν με ερυθρά Fy^a(+) που έχουν επεξεργαστεί με παπαΐνη, βρωμελίνη ή φισίνη
  - Anti-Fy^b:
    - Σπανιότερα
    - Πάντοτε ανοσολογικής προέλευσης
    - Θερμά IgG

Lewis αντιγόνα

- Το αντιγονικό σύστημα Lewis αποτελείται από διαλυτά αντιγόνα:
  - Στο πλάσμα (δομή γλυκολιπιδίου)
  - Στις εκκρίσεις (π.χ. σίελο, με δομή γλυκοπρωτεΐνης)

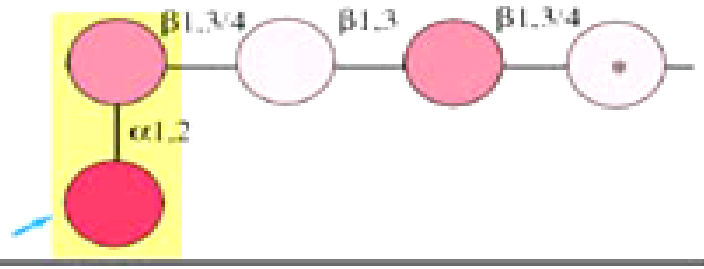
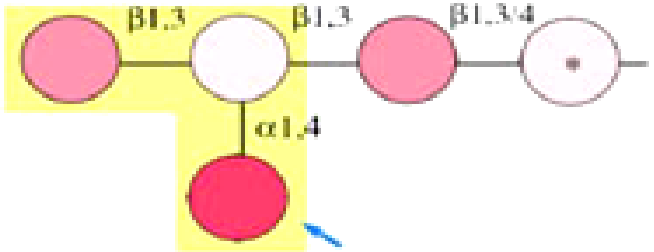
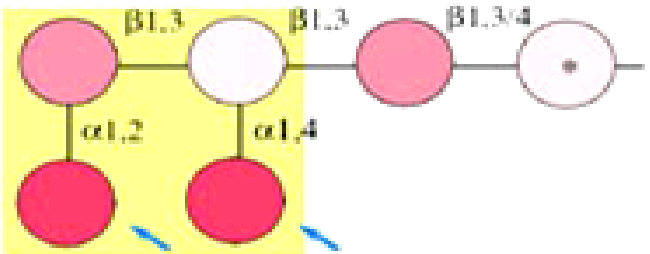
- Από κει προσροφώνται στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων – Η διατήρησή τους εκεί προϋποθέτει τη συνεχή παρουσία τους στις εκκρίσεις και το πλάσμα

- Εκφράζονται και στα αιμοπετάλια

- 2 βασικά Lewis αντιγόνα: **Le^a και Le^b**

- Η έκφραση του καθενός προϋποθέτει την παρουσία του ενεργού Le γονιδίου (19p13.3), ενώ ρυθμίζεται και από το γονίδιο Se (FUT2)

- Συγγένεια στη δομή του H και των Le αντιγόνων

Phenotype	Structure	Minimal determinant structure
H		Fuc–α1→2–Gal–β1–R
Le^a		Gal–β1→3 GlcNAc–β1–R Fuc–α1→4
Le^b		Fuc–α1→2–Gal–β1→3 GlcNAc–β1–R Fuc–α1→4

- Το **75%** των Καυκάσιων φέρει ενεργό το γονίδιο Le και ενεργό το γονίδιο Se της έκκρισης του Η αντιγόνου: **φαινότυπος Le(a-b+)**

- Το **20%** φέρει ενεργό το γονίδιο Le και ανενεργό το γονίδιο Se της έκκρισης του Η αντιγόνου: **φαινότυπος Le(a+b-)**

- Το **5%** του πληθυσμού είναι **διπλοαρνητικό** για τα Lewis αντιγόνα

- Σε κάποιους ανατολικούς πληθυσμούς (και στην Ελλάδα): αυξημένη συχνότητα εμφάνισης «ασθενούς» Se αλληλίου (παρουσία του ενεργού Le γονιδίου) → άτομα **διπλοθετικά** για τα Lewis αντιγόνα

- Το αντιγόνο Le^b (όπως και το Η) είναι υποδοχείς για το H.Pylori

- Τα Lewis αντιγόνα εμφανίζονται μετά τη γέννηση και ο Lewis φαινότυπος διαμορφώνεται στην ηλικία των 4-5 ετών

- Αν Le(a-b+) ή Le(a+b-) ερυθρά μεταγγιστούν σε Le(a-b-) ασθενή, καθίστανται διπλοαρνητικά μέσα σε μία εβδομάδα, χάνοντας τα Le-αντιγόνα τους στο πλάσμα!
  - Αν ο πιο πάνω ασθενής έχει anti-Le αντισώματα, η όποια αιμόλυση θα συμβεί μέσα στην πρώτη εβδομάδα από τη μετάγγιση

- Τα anti-Le αντισώματα εμφανίζονται κατά κανόνα στα Le-διπλοαρνητικά άτομα, με τα anti-Le^a να είναι τα συχνότερα απαντώμενα

- Τα anti-Le αντισώματα είναι συνηθέστερα ψυχρά IgM και συγκολλούν τα ερυθρά στους 20^{o}C
- Δεσμεύουν σχεδόν πάντα συμπλήρωμα
- Αναδεικνύονται με έμμεση Coombs (IAT) στους 37^{o}C
- Σπανιότερα μπορεί να δρουν στους 37^{o}C
- Τα anti-Le^{a} κατά κανόνα είναι πιο αιμολυτικά από τα Le^{b}

- Ενίοτε παρουσία anti-Le^a και anti-Le^b αντισωμάτων μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ενδαγγειακή αιμόλυση στην αρχή μιας μετάγγισης

- Τα anti-Le αντισώματα δεν προκαλούν HDN, δεδομένου ότι είναι IgM και τα ερυθρά των νεογνών είναι Le-διπλοαρνητικά

- **<u>Οδηγία</u>**: Ασθενείς με anti-Le αντισώματα (που αναδεικνύονται στους 37^{o}C) και έχουν συμβατό αίμα ίδιας ΑΒΟ ομάδας στους 37^{o}C → μεταγγίζονται κανονικά

- Λήπτες μοσχεύματος αρνητικοί για Le παρουσιάζουν μικρότερη επιβίωση του μοσχεύματος

Lutheran αντιγόνα

- Το αντιγονικό σύστημα Lutheran αποτελείται από 4 ζεύγη αλληλόμορφων αντιγόνων
  - Lu^a/Lu^b
  - Au^a/Au^b
  - Lu^6/Lu^9
  - Lu^8/Lu^{14}

- Τα αντιγόνα αυτά προέρχονται από αντικατάσταση ενός αμινοξέος στη Lutheran γλυκοπρωτεΐνη

- Από τα παραπάνω, τα **Lu^a/Lu^b** έχουν τη μεγαλύτερη κλινική σημασία

- Γονίδιο στο 19q12-13

- Οι Lutheran γλυκοπρωτεΐνες συνδέουν την εξωκυττάρια θεμέλια γλυκοπρωτεΐνη ***λαμινίνη*** και μπορούν να δρουν ως μόρια προσκόλλησης

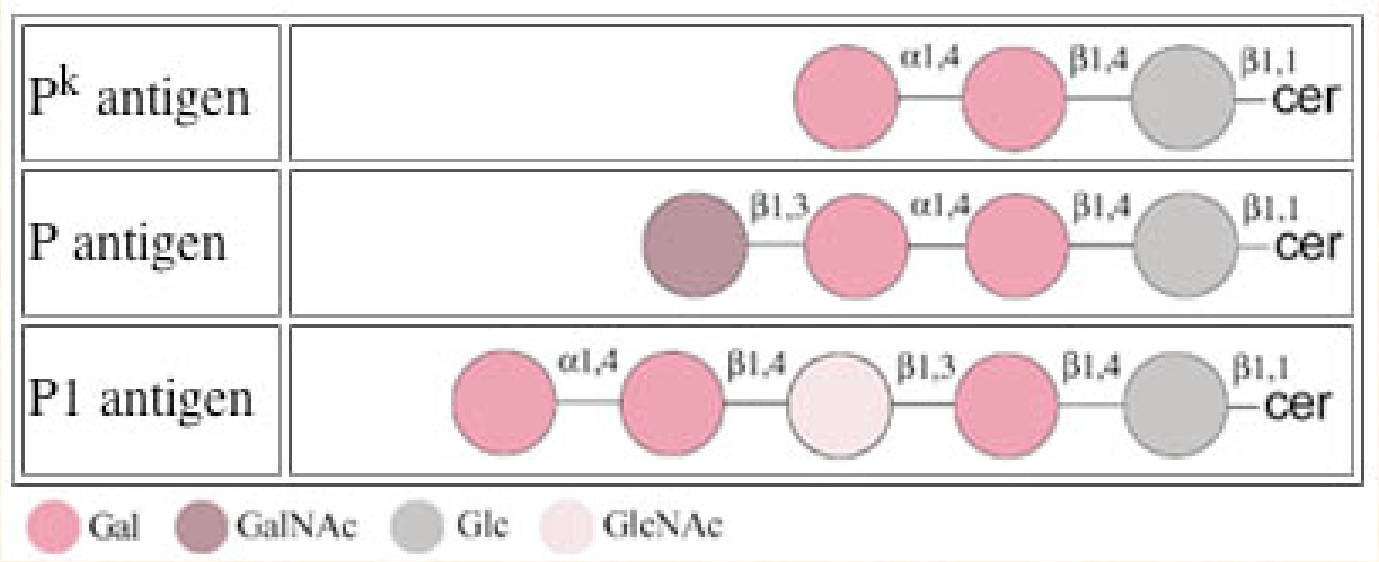
- Οι συχνότητες των Lu^a/Lu^b φαινοτύπων στους Καυκάσιους έχουν ως εξής:
  - **Lu^a+/Lu^b-: 0,1%**
  - **Lu^a+/Lu^b+: 7,5%**
  - **Lu^a-/Lu^b+: 92,4%**

- Ο πολύ σπάνιος φαινότυπος Lu^a-/Lu^b- μπορεί να οφείλεται σε 3 γενετικά υποστρώματα:
  - Ομοζυγωτία για ένα μη παραγωγό Lutheran γονίδιο
  - Ετεροζυγωτία για ένα επικρατές γονίδιο που καταστέλλει τη λειτουργία του Lutheran γονιδίου
  - Παρουσία σε άνδρες ενός φυλοσύνδετου γονιδίου (στο Χ-χρωμόσωμα) που καταστέλλει τη λειτουργία του Lutheran γονιδίου

- Αντισώματα έναντι των Lu αντιγόνων
  - Σπάνια, ενίοτε φυσικώς παραγόμενα, δε συνδέουν συμπλήρωμα
  - Δε λογίζονται ως κλινικά σημαντικά
  - Εμπλέκονται σε ήπιες επιβραδυνόμενες αιμολυτικές αντιδράσεις

P^K, P, P^1 αντιγόνα

- Το αντιγόνο P1 παρουσιάζει δομή γλυκολιπιδίου
- Προέρχεται από ενζυμική μετατροπή ενός πρόδρομου αντιγόνου, του P^K, αρχικά σε P αντιγόνο και ακολούθως σε P1 αντιγόνο
- Γονίδιο στο 22q11.2
- Εκφράζεται σε ερυθρά και αιμοπετάλια



- Τα ερυθρά αιμοσφαίρια που φέρουν το P^K αντιγόνο:
  - Στο **~75% των Καυκασίων παρουσιάζουν φαινότυπο P1** (το P^K αντιγόνο μετατρέπεται σε P1 αντιγόνο)
  - Στο **~25% φαινότυπο P2** (όταν δεν υφίσταται μετατροπή του P^K σε P1)

- Ο φαινότυπος P1 κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο

- Πλήρης απουσία του αντιγόνου P^K (και επομένως και των P, P1) → φαινότυπος p (πολύ σπάνιος)

- Όταν υπάρχει το P^K αντιγόνο, αλλά δε μετατρέπεται σε P και P1, υφίσταται ο εξίσου σπάνιος φαινότυπος P^K

- Αντισώματα έναντι του P1 αντιγόνου συχνά παράγονται φυσικά σε P2 άτομα:
  - Πολύ σπάνια προκαλούν αιμολυτικές αντιδράσεις
  - Είναι ψυχρά IgM αντισώματα
  - Ενίοτε anti-P1 αντισώματα μπορούν να ανιχνευθούν στον ορό ασθενών με υδατίδες (εχινοκοκκικές) κύστεις

- Στον ορό ασθενών με φαινοτύπους p και P^K ανιχνεύονται anti-P^K και anti-P αντισώματα αντίστοιχα:
  - Είναι IgM, που δρουν στους 37^oC
  - Μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές αιμολυτικές αντιδράσεις
  - Σπανίως IgG-anti-P ή IgG-anti-P^K αντισώματα μπορούν να ανιχνευτούν σε πρώιμες αποβολές

- Το διφασικό αυτοαντίσωμα Donath-Landsteiner (παροξυντική αιμοσφαιρινουρία εκ ψύχους) είναι πάντοτε IgG και παρουσιάζει συχνότατα ειδικότητα για το P αντιγόνο

I/i αντιγόνα

- Τα I και i αντιγόνα δεν αποτελούν προϊόντα αντίστοιχων αλληλόμορφων γονιδίων, αλλά το **i αντιγόνο αποτελεί το βιοσυνθετικό πρόδρομο μόριο του I αντιγόνου**

- Γονίδιο στο 6p24 χρωμόσωμα

- Είναι υδατάνθρακες και εδράζονται στην εσωτερική δομή του ολιγοσακχαριδικού συμπλόκου, το οποίο φέρει τα ABO/H και Lewis αντιγόνα

- Εκφράζονται και στα αιμοπετάλια

- Τα ερυθρά αιμοσφαίρια των περισσότερων ενηλίκων συγκολλώνται ισχυρά παρουσία anti-I αντισώματος και μόνο ασθενώς παρουσία anti-i αντισώματος - Το αντίθετο συμβαίνει με τα ερυθρά αιμοσφαίρια ομφαλίου λώρου και νεογνών

- i-φαινότυπος σε ενήλικες:
  - Σε μεταλλάξεις που αδρανοποιούν το γονίδιο GCNT2 (το προϊόν του οποίου ενζυμικά μετατρέπει το i αντιγόνο σε I)
  - Σε αιματολογικά νοσήματα, όπως: *θαλασσαιμία, μεγαλοβλαστική αναιμία, σιδηροβλαστική αναιμία, κληρονομική σφαιροκυττάρωση, παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία, απλαστικές και δυσερυθροποιητικές αναιμίες*

- Αυτοαντισώματα έναντι του I και i αντιγόνου ανευρίσκονται αναστρέψιμα στον ορό ασθενών που πάσχουν από **λοιμώδη μονοπυρήνωση**

- Πολύ σπάνια ο τίτλος και το θερμικό εύρος τέτοιων αντισωμάτων μπορεί να προκαλέσει οξεία αιμόλυση

- Ψυχρά (IgM) αυτοαντισώματα με ειδικότητα για τα αντιγόνα I και i, και με την ικανότητα να δεσμεύουν συμπλήρωμα, ανευρίσκονται συχνά στην **αιμολυτική νόσο εκ ψυχροσυγκολλητινών**

Λοιπά αντιγόνα

Λιγότερο κλινικά σημαντικά αλλά καλώς περιγεγραμμένα σε αντιγονικά συστήματα είναι και τα εξής ερυθροκυτταρικά αντιγόνα:

- Chido-Rodgers
- Colton
- Cromer
- Diego
- Dombrock
- FORS
- Gerbich
- Gil
- Indian
- John Milton Hagen
- JR
- Knops
- Lan
- LW (Landsteiner-Weiner)
- Ok
- Raph
- Scianna
- Xg
- Yt (Cartwright)

- Τα υπόλοιπα αντιγόνα που δεν ανήκουν σε αντιγονικά συστήματα, κατατάσσονται σε:
  - *Υψηλής συχνότητας* (~6 αντιγόνα)
  - *Χαμηλής συχνότητας* (~18 αντιγόνα)
  - *Συλλογή αντιγόνων* (που ταξινομούνται σε κοινή κατηγορία με βάση γενετικές, ορολογικές και βιοχημικές δοκιμασίες)

Κλινικά σημαντικά αντιγόνα που λαμβάνονται υπόψη στη μετάγγιση όταν υφίσταται αντίσωμα εναντίον τους:

Anti-A, -B, -A,B
Anti-M (active at 37°C), -S, -s, -U
All Rh antibodies (except anti-C^w)
Anti-Lu^b, -Lu3
Kell antibodies (including anti-K, -k, -Kp^b, -Js^a, -Js^b, -Ku (but not anti-Kp^a , -Ul^a and -K17)
All Duffy antibodies (anti-Fy^a, -Fy^b, -Fy3, -Fy5)
All Kidd antibodies (anti-Jk^a, -Jk^b, -Jk3)
Anti-Di^b, -Wr^b
Anti-Sc1
Anti-Co^a
Anti-H (in O_h individuals)
Anti-Kx
Alloanti-I (active at 37°C)
Anti-P, -$PP1P^k$
Anti-Duclos, -DSLK (Rh_{null} cells suitable)
Anti-Vel
Anti-AnWj