ΟΜΑΔΕΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

(Αντιγόνα ερυθρών, λευκών και αιμοπεταλίων)

ή:

"ποιος έχει το αντιγόνο

και

ποιος το αντίσωμα"

Ανθή Γάφου, Αιματολόγος

Σκοπός

- Υπάρχουν πάνω από 200 αντιγονικά συστήματα των ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Κάθε Σύστημα Ομάδας περιλαμβάνει αντιγόνα που κωδικοποιούνται από 1 γονίδιο.
- Κάθε αντιγόνο χαρακτηρίζεται από 6 αριθμούς από το ISBT.
- Τα πρώτα 3 ψηφία αντιστοιχούν στο σύστημα (π.χ. για το ABO 001, 004 για το Rh κλπ), και τα 3 τελευταία αντιστοιχούν στα αντιγόνα του κάθε συστήματος με την σειρά ανακάλυψης τους.

  Για παράδειγμα, σύστημα ABO:

  - Α αντιγόνο 001.001
  - Β αντιγόνο 001.002

- Δυστυχώς (??) θα δούμε μόνο τα πιο σημαντικά

- **Θα συζητήσουμε για τα:**
- **Ερυθρο-κυτταρικά αντιγόνα**,
- **και την κλινική σημασία τους (και αναπόφευκτα και για τα αντίστοιχα αντισώματα)**

ΜΕΙΖΟΝΑ ΑΝΤΙΓΟΝΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΟΜΑΔΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ

Table 6·1 Major blood group systems (9 of 29)

ISBT No	Blood group system name	Major antigens	Chromosome location no.
001	ABO	A, B, A_1B, A_1	9
002	MNS	M, N, S, s, U	4
003	P	P_1	22
004	Rh	D, C, E, c, e	1
005	Lutheran	Lu^a, Lu^b	19
006	Kell	K, k, Kp^a, Kp^b, Js^a, Js^b	7
007	Lewis	Le^a, Le^b	19
008	Duffy	Fy^a, Fy^b, Fy3	1
009	Kidd	Jk^a, Jk^b, Jk3	18

Υπερφορτωση σκληρού
Οργανωθείτε !!!

Κλινικά σημαντικά αντιγόνα:

αντιγόνα έναντι των οποίων υπάρχουν ή σχηματίζονται αντισώματα που σχετίζονται με **καταστροφή των ερυθρών** που φέρουν τα αντιγόνα αυτά

- Αιμολυτική αντίδραση μετάγγισης ΣΕ (HTR)
- Αιμολυτική νόσος νεογνού (HDN)

ΚΑΙ

επειδή ή ψάχνουμε **αντιγόνα** ή τα **αντίστοιχα αντισώματα** τους

ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΞΕΥΡΟΥΜΕ ΓΙΑ ΤΑ ΑΝΤΙΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ:

1. Αν εμφανίζονται ως **φυσικά** ή μετά **από αλλοανοσοποίηση** (μετάγγιση, κύηση)
2. Την κλάση της ανοσοσφαιρίνης (**IgM**, **IgG** τα οποία περνούν τον πλακούντα)
3. Θερμικό εύρος (**ψυχρά** 4-22^0,**θερμά** 37^0 C)
4. Φάση δράσης **:** άμεση φυγοκέντρηση, αντισφαιρινικός ορός (AHG)
5. Ενεργοποίηση **συμπληρώματος** (C)

και τελικά

αν είναι υπεύθυνα για **αιμολυτική αντίδραση** (HTR), **αιμολυτική νόσο νεογνού** (HDN)

- Γιατί έχει σημασία το εύρος δράσης του αντισώματος?

- Τα **κλινικά σημαντικά** αντισώματα δρουν στους 37^0 C

Το σύστημα ΑΒΟ

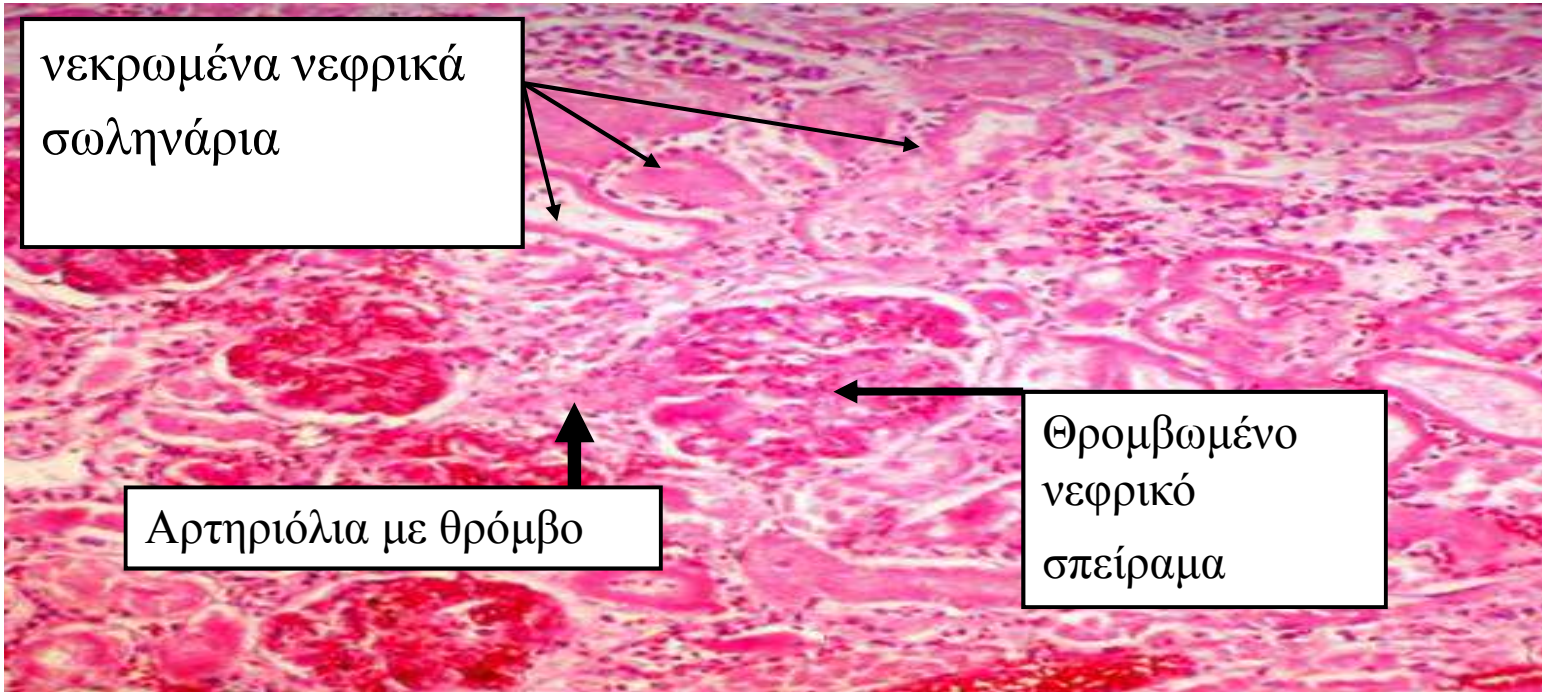
Γιατί είναι το πιο σημαντικό:

Είναι το **μόνο σύστημα** με **αναμενόμενα αντισώματα!!!**

Τα ΑΒΟ αντισώματα (IgG ή IgM) ενεργοποιούν άμεσα το **συμπλήρωμα** και οδηγούν σε **οξεία ενδοαγγειακή αιμόλυση**

Αυτό σημαίνει ότι η ασυμβατότητα ΑΒΟ είναι κατάσταση απειλητική για τη ζωή:

Η ΑΒΟ συμβατότητα μεταξύ δότη και λήπτη είναι **ο θεμέλιος λίθος** του ελέγχου πριν από τη μετάγγιση



Ο Carl Landsteiner:

- Ανακάλυψε το σύστημα ΑΒΟ το 1901

  Μαζί με 5 συνεργάτες ανακάλυψε την ευθεία και την ανάστροφη ομάδα ΑΒΟ αναμιγνύοντας ερυθρά με ορό.

- **Κανόνας Landsteiners: Αν ένα αντιγόνο είναι ΠΑΡΟΝ στα ερυθρά ατόμου, το αντίστοιχο αντίσωμα ΔΕΝ υπάρχει στον ορό του ατόμου «υπό φυσιολογικές συνθήκες»**

- Τα άτομα φτιάχνουν αλλοαντισώματα έναντι των αντιγόνων που **ΔΕΝ** έχουν.

- Ο κανόνας είναι σημαντικός για να καταλάβουμε την συμβατότητα μετάγγισης των ατόμων με μονάδες αίματος ΑΒΟ.

ABO αντισώματα

- Η εμφάνιση των ABO αντισωμάτων:

  Άνοση αντίδραση λόγω έκθεσης σε περιβαντολογικά αντιγόνα (όπως τοίχωμα βακτηρίων) παρόμοιων με Α και Β αντιγόνων κατά την νεογνική ηλικία, που οδηγεί σε σχηματισμό ABO αντισωμάτων.

- Εμφανή μετά τους πρώτους 3-6 μήνες ζωής
- Φθάνουν στο επίπεδο του ενήλικα στα 5-10 έτη
- Εξασθενούν με την ηλικία >65 έτη
- Τα νεογνά μπορούν παθητικά να αποκτήσουν μητρικά αντισώματα (τα IgG λόγω μεγέθους, περνούν τον πλακούντα)

- Έχει νόημα η ανάστροφη ομάδα σε νεογνά?

  -Όχι γιατί τα αντισώματα είναι της μητέρας

- Τι μπορεί να παρατηρηθεί στην ανάστροφη ομάδα των ηλικιωμένων ατόμων?

  -Ασθενείς συγκολλήσεις του ορού του ασθενούς με τα γνωστά ερυθρά

Ομάδα ABO

ABO ομάδα	Ποιο αντιγόνο έχουν τα **ερυθρά**	Ποιο αντιγόνο **δεν** έχουν τα **ερυθρά**	Ποιο **αντίσωμα** υπάρχει στον **ορό**
A	**A**	**B**	**Anti-B**
B	**B**	**A**	**Anti-A**
O	**-----**	**A & B**	**Anti-A,B**
AB	A **&** B	**-----**	**-----**

ABO αντιοροί

Προσοχή στην ισχύ των αντιδράσεων

Anti-A, Anti- B αντιοροί

Μονοκλωνικοί/ανθρώπειοι,Υψηλής ειδικότητας,IgM

Αναμενόμενη ισχύς αντίδρασης 3+ έως 4+

Anti-AB αντιορός
Μονοκλωνικοί/ανθρώπειοι
Αναμενόμενη ισχύς αντίδρασης 2+ έως 4+

ABO αντισώματα

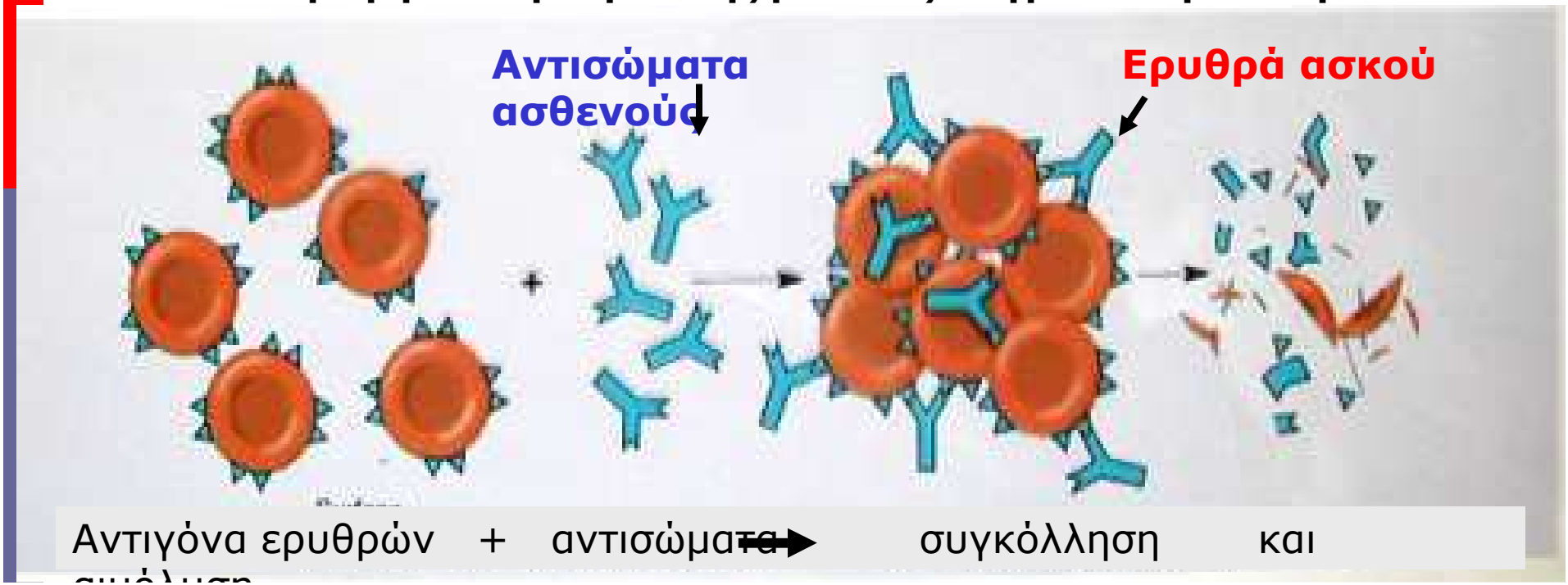
- Σε άτομα ομάδας Α και Β η κυρίαρχη τάξη αντισωμάτων είναι IgM
- Σε άτομα ομάδας Ο η κυρίαρχη τάξη αντισωμάτων είναι IgG (με λίγο IgM)
- Βέλτιστη θερμοκρασία αντίδρασης in vitro 22-24^{o}C ή και χαμηλότερη
- Ενεργοποιούν το συμπλήρωμα στους 37^{o}C (κυρίως τα IgM, μερικά IgG)
  - Οδηγούν σε οξεία αιμολυτική αντίδραση
- Μετά από μετάγγιση-κύηση: κυρίως IgG

- Ποιά ΑΒΟ ομάδα μητέρας ευθύνεται συχνότερα για αιμολυτική ΑΒΟ νόσο νεογνού?

  - Η ομάδα Ο γιατί τα αντισώματα είναι IgG

ABO ασυμβατότητα / Αιμόλυση

- **Η μετάγγιση με λάθος ομάδα ΑΒΟ μπορεί να αποβεί μοιραία.**
- **Πχ αν δώσουμε σε ασθενή Β μονάδα Α**
- **<u>Τα αντισώματα</u> anti-A στον ορό του ασθενούς με ομάδα Β, θα επιτεθούν στα Α ερυθρά της μονάδας ΣΕ**
- **Η καταστροφή των ερυθρών της μονάδας οδηγεί σε αιμόλυση**



Αντιγόνα ερυθρών + αντισώματα → συγκόλληση και αιμόλυση

ΣΥΜΒΑΤΕΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ

- Η ομάδα ΑΒ δύναται να μεταγγιστεί από όλους

  τους τύπους (ΠΑΝΔΕΚΤΗΣ)
- Η ομάδα Ο μόνο από τον εαυτό της
- Η ομάδα Α από τις ομάδες Α και Ο
- Η ομάδα Β από τις ομάδες Β και Ο
- Η ομάδα Ο είναι πανδότης

Σεβόμαστε τα αντισώματα στον ορό του ασθενούς

Δεν αλλάζουμε ομάδα ΑΒΟ παρά μόνο σε έλλειψη της συγκεκριμένης ομάδας ή σε ευαισθητοποιημένο ασθενή με πολλαπλά συνήθως αλλοαντισώματα.

Γενετική ΑΒΟ και Η

Η παραγωγή και η έκφραση των αντιγόνων του συστήματος ΑΒΟ ελέγχεται από 3 διαφορετικά συστήματα γονιδίων που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Αυτά είναι:

- **Hh (αλλήλια:** Η επικρατούν και h άμορφο)
- **Sese (αλλήλια: Se** επικρατούν και **se** άμορφο)
- **ΑΒΟ (αλλήλια: Α,Β** επικρατούντα και **Ο** υπολειπόμενο)

* Άμορφο=σιωπηλό=δεν κωδικοποιεί για αντιγόνο

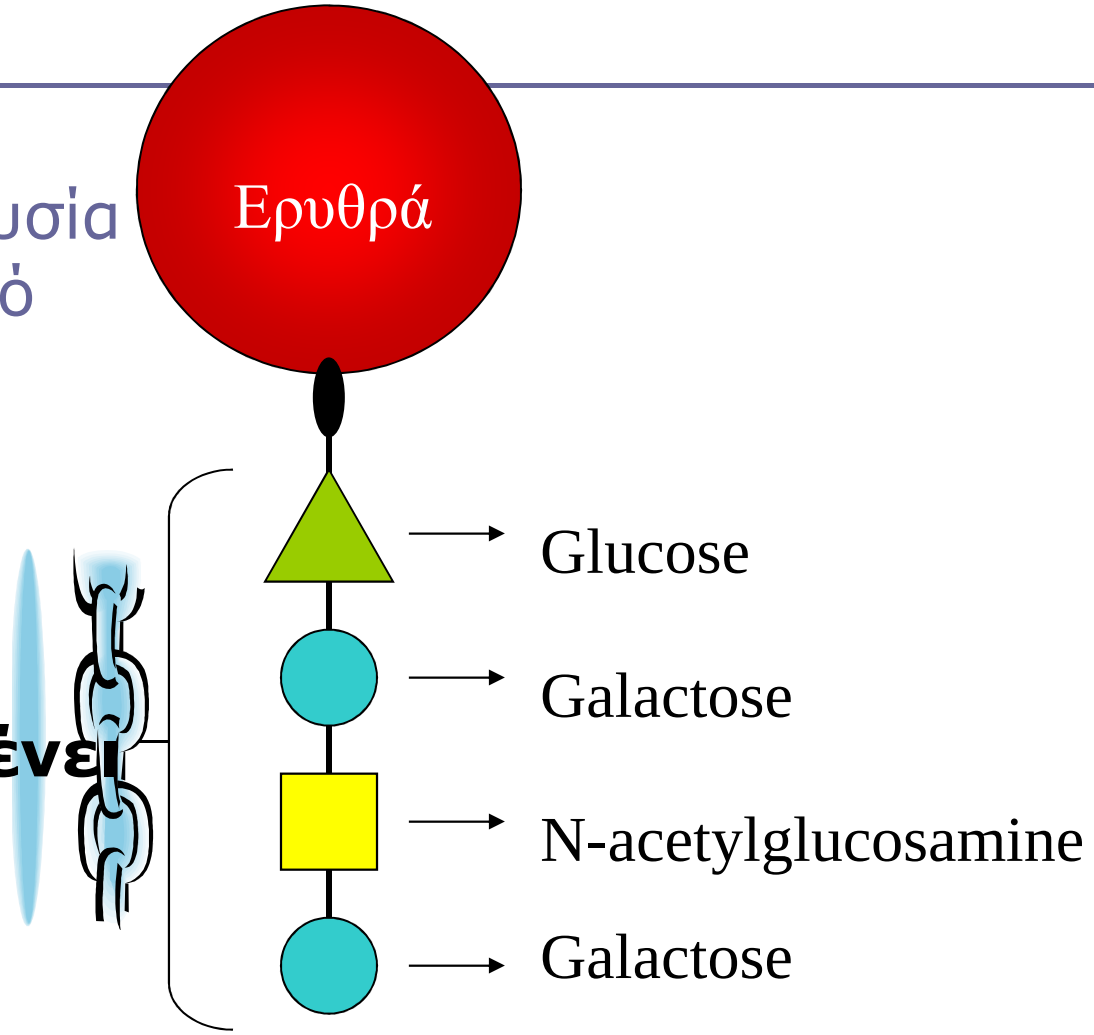
ABH αντιγόνα- εντόπιση στους ιστούς

- Τα γονίδια δεν εκφράζονται μόνο στα ερυθροκύτταρα αλλά και στα επιθηλιακά και στα ενδοθηλιακά κύτταρα
- Τα ABH αντιγόνα έχουν ευρεία κατανομή στο σώμα:
  - ερυθρά
  - λευκά (σε εξασθενημένη μορφή)
  - αιμοπετάλια (σε εξασθενημένη μορφή)
  - στους ιστούς
  - εκκρίσεις

Πρόδρομη Ουσία (**precursor substance**, PS)

Η πρόδρομη ουσία αποτελείται από πρωτεΐνες και λιπίδια

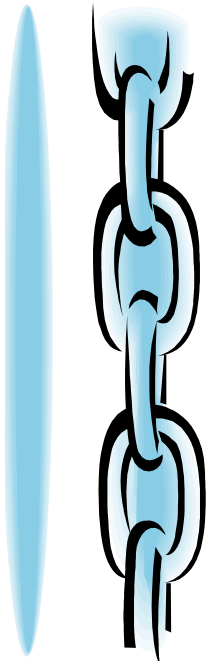
Η πρόδρομη ουσία παραμένει η ίδια



Σχηματισμός αντιγόνων Η, ΑΒΟ

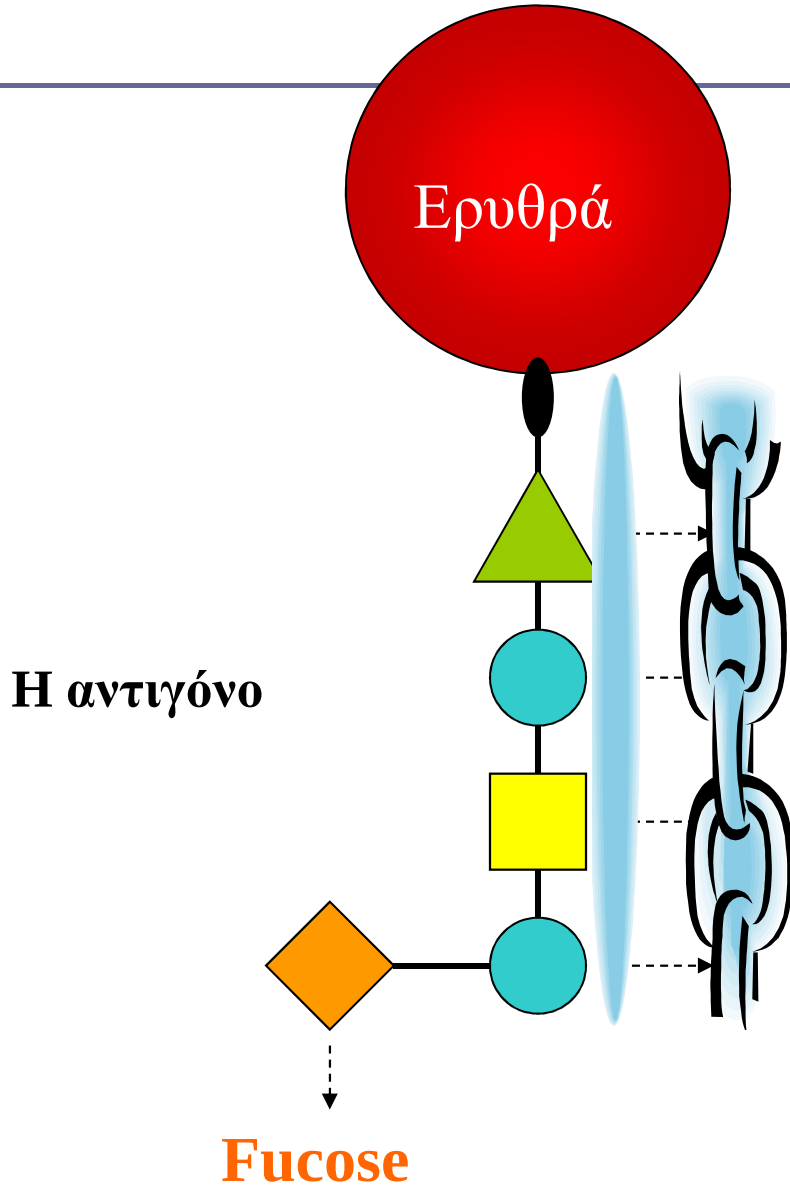
Τα αντιγόνα Η,Α,Β χτίζονται πάνω στην πρόδρομη ουσία

Τα γονίδια Η,Α,Β είναι υπεύθυνα για τον σχηματισμό ενζύμων (τρανσφερασών) που προσθέτουν διαφορετικά σάκχαρα στην πρόδρομη ουσία



ΠΡΟΔΡΟΜΗ ΟΥΣΙΑ

Σχηματισμός Η αντιγόνου

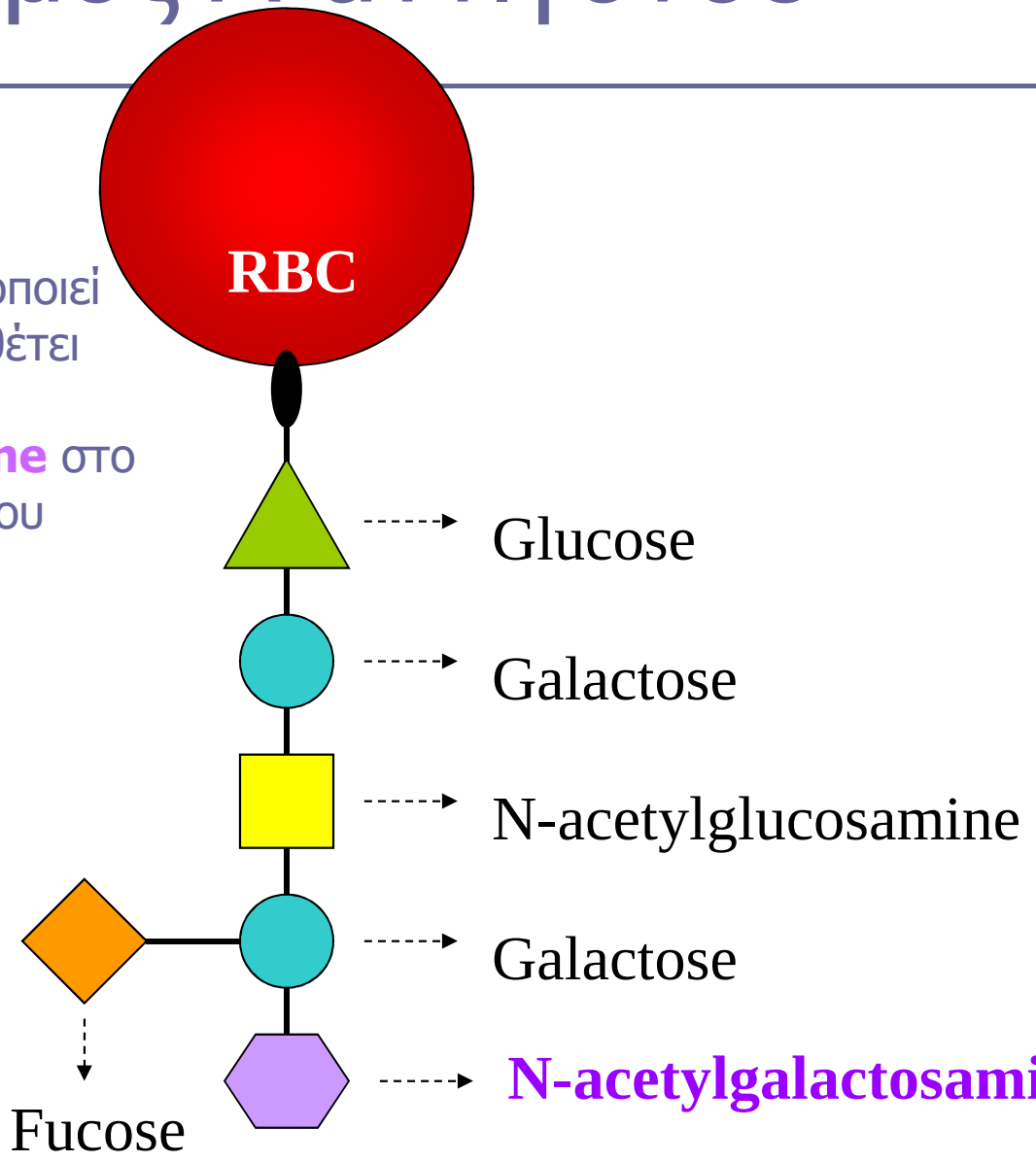


Το αντιγόνο Η είναι η βάση
για να χτιστούν
τα Α και Β αντιγόνα.

Το γονίδιο *H*
κωδικοποιεί το ένζυμο
που προσθέτει
σάκχαρο fucose στο
τέλος της πρόδρομης
ουσίας

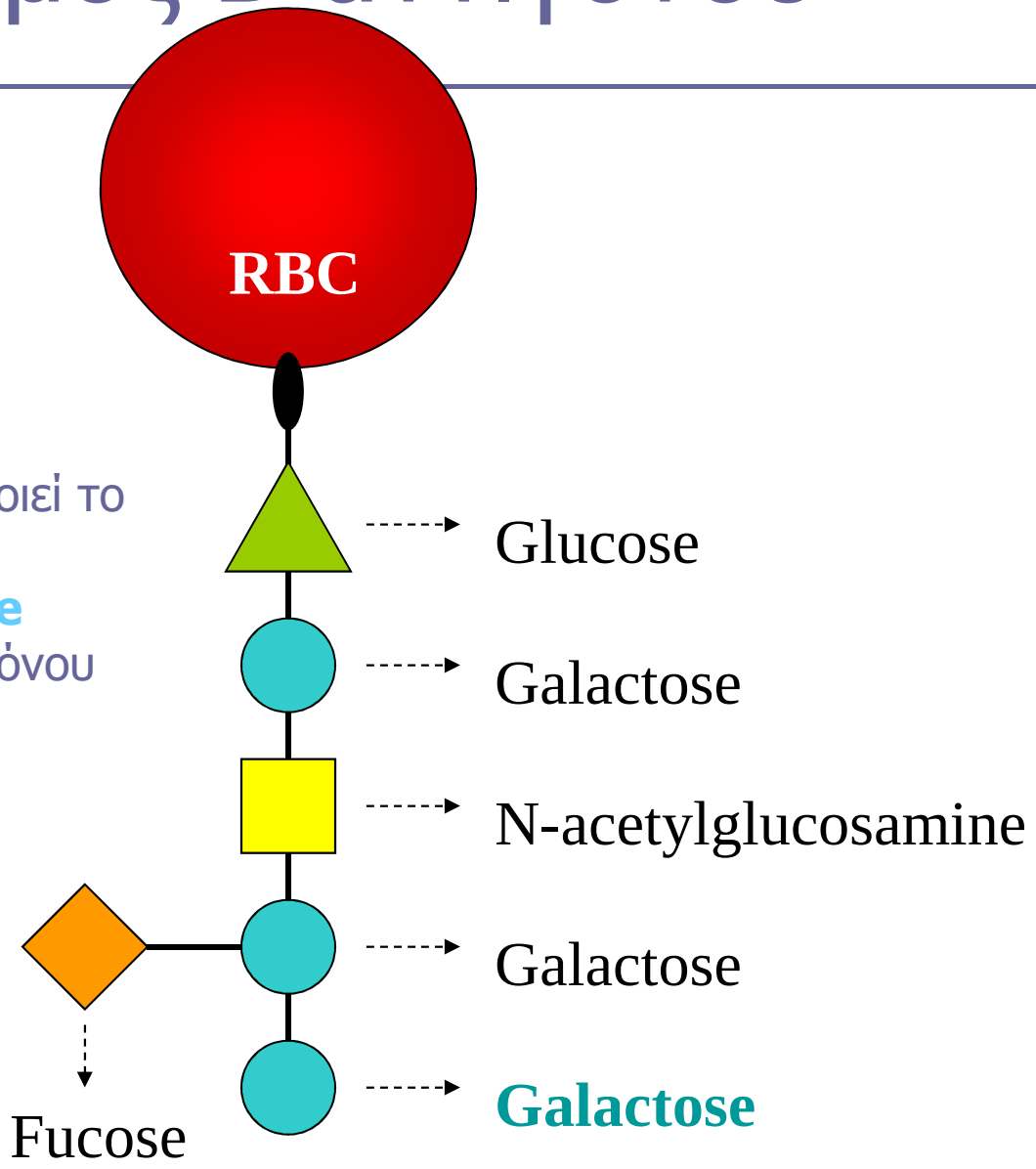
Σχηματισμός Α αντιγόνου

Το γονίδιο Α κωδικοποιεί το ένζυμο που προσθέτει **σάκχαρο N-acetylgalactosamine** στο τέλος του Η αντιγόνου



Σχηματισμός Β αντιγόνου

Το γονίδιο Β κωδικοποιεί το ένζυμο που προσθέτει **σάκχαρο D-galactose** στο τέλος του Η αντιγόνου



ABO γονότυπος / φαινότυπος

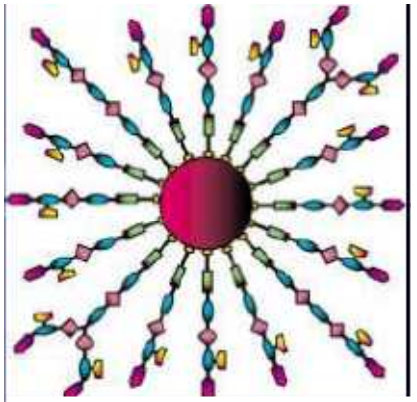
Φαινότυπος **Ομάδα αίματος**	Πιθανός γονότυπος
A	AA **ή** AO
B	BB **ή** BO
AB	AB
O	OO

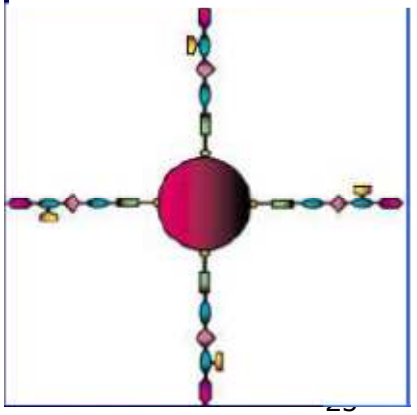
ABO υποομάδες

- Οι ABO υποομάδες διαφέρουν στην ποσότητα του αντιγόνου της μεμβράνης των ερυθρών
- Οι υποομάδες έχουν λιγότερη ποσότητα αντιγόνου
- Τα αντίστοιχα ένζυμα δεν είναι τόσο αποτελεσματικά στην **μετατροπή του Η αντιγόνου** σε Α ή Β αντιγόνο
- Οι υποομάδες Α είναι συχνότερες από τις υποομάδες Β
- Οι υποομάδες Α και Β διαχωρίζονται από την ισχύ της αντίδρασης με αντιορούς anti-A,anti-B, anti-A,B, και anti-H

Υποομάδες Α

- Η κυριότερη υποομάδα: A2 (~22%)
- Αντιδρά έντονα με αντιορό anti-A
- Για την διάκριση A1 / A2 ερυθρών χρησιμοποιείται λεκτίνη *Dolichos biflorus* (anti-A1)
  - 80% των Α ή ΑΒ ατόμων είναι A1
  - 20% είναι A2 και A2B





- Ποιά είναι η διαφορά μεταξύ αντιγόνων A1 and A2;

i. Είναι ποσοτική
ii. Ο A2 γόνος ΔΕΝ μετατρέπει όλο το αντιγόνο Η σε Α
iii. Το αποτέλεσμα είναι λιγότερες θέσεις A2 αντιγόνου σε σύγκριση με τις πολλές θέσεις A1

Φαινότυπος A_2

- **Γιατί ο A_2 φαινότυπος είναι σημαντικός?**

  Το 3% των A_2 και το 25% των A_2B ατόμων μπορούν να έχουν στον ορό anti-A1 (φυσικό)

- Αυτό μπορεί να δημιουργήσει ασυμβατότητα όταν γίνει διασταύρωση με μονάδα ερυθρών A1

Το αντιγόνο Η ποσοτικά

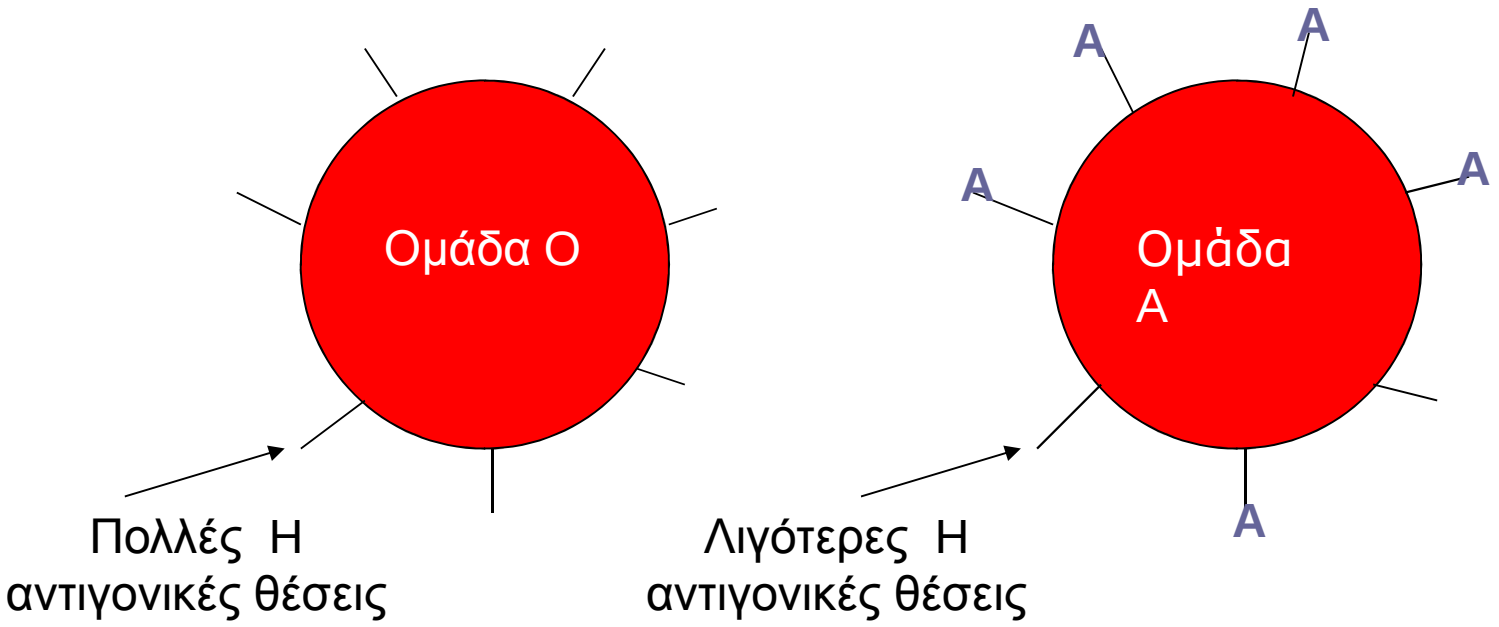
Η ποσότητα του αντιγόνου Η στα ερυθρά διαβαθμίζεται ανάλογα με την ομάδα

O>A2>B>A2B>A1>A1B

Γιατί στην ομάδα Ο έχουμε περισσότερο Η αντιγόνο?

Διότι τα άτομα ομάδας Ο δεν έχουν Α και Β γόνους ώστε να μετατρέψουν το Η αντιγόνο σε Α και Β αντιγόνο

Το αντιγόνο Η ποσοτικά



Το περισσότερο Η αντιγόνο σε άτομα ομάδας Α έχει μετατραπεί σε Α αντιγόνο

Άλλες Α υποομάδες

- Υποομάδες Α

  A_{int} (intermediate), **A_3**, A_x, A_m, A_{end}, A_{el}, A_{bantu}

- **A_3** ερυθρά εμφανίζουν **μεικτό πληθυσμό** με πολυκλωνικό anti-A ή anti-A,B αντιορό

***μεικτός πληθυσμός** = μικρές συγκολλήσεις ερυθρών με φόντο μη συγκολλημένα ερυθρά

- Ίσως έχουν και anti-A_1

Β Υποομάδες

Οι Β υποομάδες είναι λιγότερο συχνές

B_3, B_x, B_m, and B_{el}

Table 13-2. Serologic Reactions Observed in Persons With A and B Phenotypes*

Red Blood Cell Phenotype	Αντίδραση ερυθρών με αντιορούς					Αντίδραση ορού με γνωστά ερυθρά				Saliva of Secretors Contains
	A	B	A,B	H	A_1	A_1	A_2	B	O	
A_1	4+	0	4+	0	4+	0	0	4+	0	A & H
A_{int}	4+	0	4+	3+	2+	0	0	4+	0	A & H
A_2	4+	0	4+	2+	0	†	0	4+	0	A & H
A_3	$2+^{mf}$	0	$2+^{mf}$	3+	0	†	0	4+	0	A & H
A_m	0/±	0	0/±	4+	0	0	0	4+	0	A & H
A_x	0/±	0	1+/2+	4+	0	2+/0	1+/0	4+	0	H
A_{el}	0	0	0	4+	0	2+/0	0	4+	0	H
B	0	4+	4+	0		4+	4+	0	0	B & H
B_3	0	$1+^{mf}$	$2+^{mf}$	4+		4+	4+	0	0	B & H
B_m	0	0	0/±	4+		4+	4+	0	0	B & H
B_x	0	0/±	0/2+	4+		4+	4+	0	0	H

*Modified from Beattie[12]

†The occurrence of anti-A_1 is variable in these phenotypes. A_2 persons frequently have anti-A_1; A_3 persons usually do not, but a few A_3 individuals with anti-A_1 in the serum have been found.

1+ to 4+, agglutination of increasing strength; ±, weak agglutination; mf, mixed-field pattern of agglutination; 0, no agglutination.

Επίκτητο Β

- Άτομα ομάδας Α
- Το αντιγόνο Α τροποποιείται σε Β
- Αν ο αντιορός Β ανιχνεύει το επίκτητο Β, τα ερυθρά αντιδρούν ήπια
- Η ανάστροφη ομάδα συγκολλά τα ερυθρά Β
- Στον ορό έχουν αντι-Β που δεν αντιδρούν με τα δικά τους κύτταρα.
- Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν νόσο του γαστρεντερικού
- 10% ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου έχουν επίκτητο Β

Άλλα περίεργα στο σύστημα ABO

- Bombay φαινότυπος (O_h)
- Περιγράφηκε για πρώτη φορά στη Βομβάη
- Πολύ σπάνιος (130 περιστατικά παγκοσμίως)
- Γονότυπος hh
- Ο γονος h είναι άμορφος και κωδικοποιεί για ελάχιστη έως καθόλου παραγωγή ενζύμου
- Ο γονότυπος hh οδηγεί σε αδυναμία παραγωγής Η αντιγόνου
- Τα ερυθρά **δεν** έχουν Η και άρα Α, ή Β αντιγόνο (ο ασθενής τυποποιείται ως Ο)
- Τα ερυθρά Βομβάη **δεν** συγγολλώνται με anti-A, anti-B, ή anti-H (δεν υπάρχουν τα αντίστοιχα αντιγόνα)
- Ο ορός Βομβάη έχει ισχυρό anti-A, anti-B και anti-H που συγκολλούν τα ερυθρά **όλων** των ομάδων ABO

Σύστημα Rh

- Μετά το σύστημα **ABO,** το σύστημα Rh είναι το σημαντικότερο για την πρακτική μεταγγίσεων
- Το σύστημα Rh περιλαμβάνει 49 αντιγόνα ένα εκ των οποίων είναι το D
  -Είναι λάθος να αναφέρουμε Rh αρνητικό εννοώντας D αρνητικό
  -Το σωστό είναι **Rh(D)** αρνητικό
- Το Rh σύστημα περιλαμβάνει εκτός από το D αντιγόνο, και άλλα κλινικά σημαντικά αντιγόνα:
  C, c, E & e
- **Σεβόμαστε τον φαινότυπο Rh στις μονάδες των πολυμεταγγιζόμενων ασθενών**
- Τα Rh αντιγόνα είναι καλά αναπτυγμένα κατά τον τοκετό
- Η έκφραση των Rh αντιγόνων **ΕΝΙΣΧΥΕΤΑΙ** σε ερυθρά που έχουν κατεργασθεί με ένζυμο (πχ παπαινη, βρωμελείνη, φισίνη)

Γιατί το Rh(D) είναι τόσο σημαντικό?

- Αντίθετα με το σύστημα ABO τα D αρνητικά άτομα ΔΕΝ έχουν φυσικά αντισώματα anti-D.
- Ο σχηματισμός anti-D απαιτεί την έκθεση στο αντιγόνο D με μετάγγιση ή κύηση
- Το D αντιγόνο είναι πολύ ανοσογόνο
  - >80% των Rh D αρνητικών ατόμων που εκθέτονται σε Rh D θετικό αίμα θα αναπτύξουν anti-D αντισώματα.
  - Η σειρά ανοσογονικότητας:

D > c > E > C > e

Rh (D) αντιγόνο

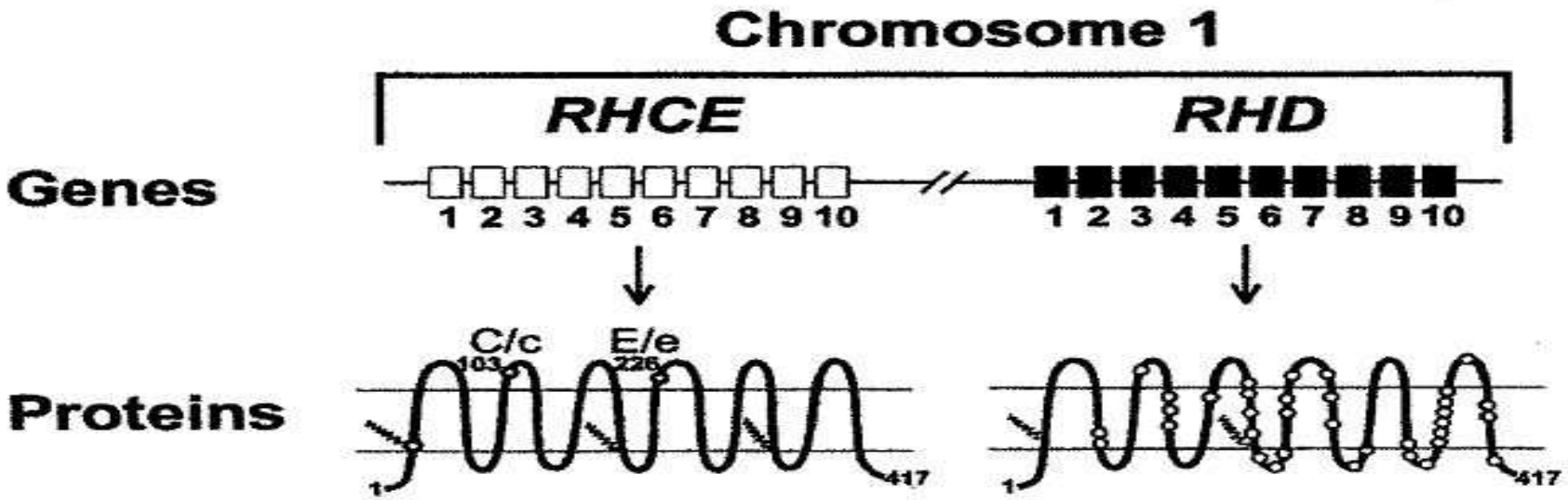
- Για το λόγο αυτό όλα τα άτομα τυποποιούνται πλην του ΑΒΟ και ως προς D
- Αν είναι Rh(D) αρνητικά πρέπει να λάβουν Rh(D) αρνητικό αίμα.
- Αυτό είναι πολύ σημαντικό σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας
- Rh (D) θετικά άτομα μπορούν να λάβουν

  και Rh (D) αρνητικό

  και Rh (D) θετικό αίμα

- Γιατί είναι πολύ σημαντικό να μην ευαισθητοποιήσουμε γυναίκα Rh(D) αρνητική αναπαραγωγικής ηλικίας με Rh(D) παράγωγο

- Για να αποτρέψουμε αιμολυτική νόσο του νεογνού σε επόμενη κύηση



Δυο στενά συνδεδεμένα γονίδια ελέγχουν την έκφραση **ΟΛΩΝ** των Rh αντιγόνων

***RHD* γονίδιο**

καθορίζει την παρουσία πρωτεΐνης που προσδίδει D αντιγονικότητα στα ερυθρά

***RHCE* γονίδιο**

καθορίζει την παρουσία των C, c, E, e αντιγόνων

Τα αλλήλια είναι (συνκυρίαρχα)

RHCe,
RHCE,
RHcE,
RHce

ΘΕΩΡΙΑ Fisher-Race:

- Ο φαινότυπος Rh καθορίζεται από την παρουσία ή απουσία των Rh antigens:

  D, C, c, E, e

  - **d μικρό**: σημαίνει την ΑΠΟΥΣΙΑ του D αντιγόνου
  - **ΔΕΝ** υπάρχει d αντιγόνο ή αλλήλιο.
  - Συνήθως παραλείπουμε την αναγραφή του **d** στο φαινότυπο
- Τα γονίδια Rh είναι **συγκυρίαρχα**

Weiner Απλότυποι	**Fisher-Race**	**Καυκάσιοι (%)**
R^1r	**DCe/dce**	**33**
R^1R^1	**DCe/DCe**	18
rr	dce/dce	15
R^1R^2	Dce/DcE	11
R^2r	DcE/dce	9
R^2R^2	DcE/DcE	2
r′r	dCe/dce	1
r′r′	dCe/dCe	0.01
r″r	dcE/dce	1
r″r″	dcE/dcE	0.03
R^0r	Dce/dce	2

Φαινότυπος D variant

- Στα περισσότερα άτομα τα ερυθρά αντιδρούν άμεσα στην πλάκα ή στην άμεση φυγοκέντρηση εμφανίζοντας **μακροσκοπικά ορατή συγκόλληση** με αντιορό anti-D

- Αυτά τα άτομα χαρακτηρίζονται **Rh(D) θετικά**
  - Ισχύς συγκόλλησης από 1+ έως 3+ ή +4

- ΌΜΩΣ, σε ορισμένα D-θετικά άτομα τα ερυθρά ΔΕΝ δίνουν συγκόλληση στην πλάκα ή στην άμεση φυγοκέντρηση με αντιορό Anti-D.

D variants

Υπάρχουν 3 μηχανισμοί που οδηγούν στην εμφάνιση ασθενούς έκφρασης του D αντιγόνου

1. Γενετικός (Weak D)
2. Φαινόμενο θέσης (Weak D)
3. Partial D (D Mosaic)

1. ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ

- Το RHD γονίδιο κωδικοποιεί για εξασθενημένη έκφραση του αντιγόνου D.
  - Το D αντιγόνο είναι πλήρες, αλλά υπάρχουν λιγότερες αντιγονικές θέσεις στα ερυθρά.
  - Η διαφορά είναι ποσοτική!
  - Συχνότητα <1% σε καυκάσιους και λίγο πιο συχνό σε Αφρικανούς (συνήθως Dce απλότυπος).
- Δίνει συγκόλληση 1+/0 στην άμεση φυγοκέντρηση.
- Δίνει ισχυρή συγκόλληση με προσθήκη αντισφαιρινικού ορού (AHG) ορού.
- *Ο ασθενής μπορεί να μεταγγισθεί με ασφάλεια με D θετικά παράγωγα αίματος*

2. ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΘΕΣΗΣ (αλληλεπίδραση γονιδίων)

- Το C αλλήλιο βρίσκεται σε αντιθετική (trans) θέση με το D αλλήλιο

  Πχ: **D**ce/d**C**e, DcE/dCE

- Αυτό **ΔΕΝ** συμβαίνει όταν το C είναι σε **cis** θέση

  Πχ: DCe/dce

- *Ο ασθενής μπορεί να μεταγγισθεί με ασφάλεια με D θετικά παράγωγα αίματος.*

3. Partial D (D Mosaic)

- Λείπουν 1 ή περισσότερα ΜΕΡΗ του αντιγόνου D
  - Το D αντιγόνο αποτελείται από πολλά επιτόπια
  - Φαινότυποι D variants: DII, DFR, DIII,DIV,DV, DVII,DHR, DDV, και **DVI**
  - Ο φαινότυπος **DVI** έχει τη μεγαλύτερη κλινική σημασία
  - Εχει συχνότητα 0,02-0,05% στην Καυκάσια φυλή
  - Η πλειοψηφία των Rh (D) θετικών ατόμων με α**λλοαντίσωμα αντι-D** έχουν φαινότυπο DVI
- ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ
  - Το άτομο φαίνεται σαν D θετικό αλλά σχηματίζει **αλλοαντίσωμα** anti-D που συγκολλά όλα τα D θετικά ερυθρά εκτός από τα ΔΙΚΑ ΤΟΥ.

Με τους συνήθεις αντιορούς δεν μπορούμε να διαφοροποιήσουμε ποιος μηχανισμός είναι υπεύθυνος για το **D variant** του ασθενούς!!!!!

.

Καθορισμός Weak-D: ΑΙΜΟΔΟΤΕΣ

- Όταν τυποποιούμε αιμοδότες ως προς D αντιγόνο, ο αντιορός πρέπει να ανιχνεύει το DVI ως Rh D θετικό
- Πρέπει να γνωρίζουμε επακριβώς τον τύπο D των αιμοδοτών.. Γιατί ?
  - Κυρίως για την μετάγγιση των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και των παιδιών.
- Οι ασκοί αίματος καθορίζονται ως Rh D θετικοί αν υπάρχει ίχνος D αντιγόνου πάνω στα ερυθρά.

Καθορισμός Weak-D: ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Οι περισσότεροι ασθενείς **D variant** μπορούν να πάρουν D θετικό αίμα χωρίς να αναπτύξουν anti-D γιατί το Partial D είναι **πολύ σπάνιο**

- 2 διαφορετικά μονοκλωνικά αντιδραστήρια εκ τον οποίων το 1 οπωσδήποτε IgM, τα οποία **ΔΕΝ** πρέπει να ανιχνεύουν το DVI
- Διενεργείται **ΜΟΝΟ** εξέταση D και αν ο ασθενής είναι αρνητικός **ΔΕΝ** προχωράμε σε περαιτέρω εξέταση.
- Τυποποιούν τον ασθενή (δέκτη) σαν **Rh (D) αρνητικό**
- **Μεταγγίζουν τον ασθενή με Rh(D) αρνητικά παράγωγα αίματος**
- Ορισμένοι ασθενείς που θα μπορούσαν να μεταγγισθούν με ασφάλεια παράγωγα **Rh (D) θετικά (περίπτωση 1, 2 D variant) καταναλώνουν παράγωγα Rh (D) αρνητικά (σπατάλη)**

Ασθενείς που χρειάζονται καθορισμό D variant

- Επίτοκες: η μητέρα πρέπει να καθορισθεί ως προς D variant DIV αν έχει νεογνό Rh (D) θετικό.

- Νεογνά

Rh ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ (Κλινικά Σημαντικά)

- Συνήθως μετά από μετάγγιση, κύηση:
- Συνήθως IgG (anti-D, anti-C, anti-c, κλπ.)
- Τα Rh αντισώματα ΔΕΝ συνδέουν το συμπλήρωμα
  - μόνο σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις
  - προκαλούν εξωαγγειακή αιμόλυση (σπλήνα, πιο ήπια)
- Περνούν το πλακούντα

  -Προκαλούν αιμολυτική νόσο νεογνού (HDN)

Σύστημα Kell Αντιγόνα

- Τα αντιγόνα Kell βρίσκονται μόνο στα ερυθρά

- Συνήθως ο φαινότυπος του συστήματος Kell περιλαμβάνει **ΟΛΑ** τα αντιγόνα **υψηλής συχνότητας** (k, Js^b, Kp^b)
  και **ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΕΝΑ**
  χαμηλής συχνότητας αντιγόνο: K ή Js^a ή Kp^a.

  π.χ. συνήθης φαινότυπος Kell :
  k k, Js^a, Js^b, Kp^b ή
  K,k, Js^b, Kp^b

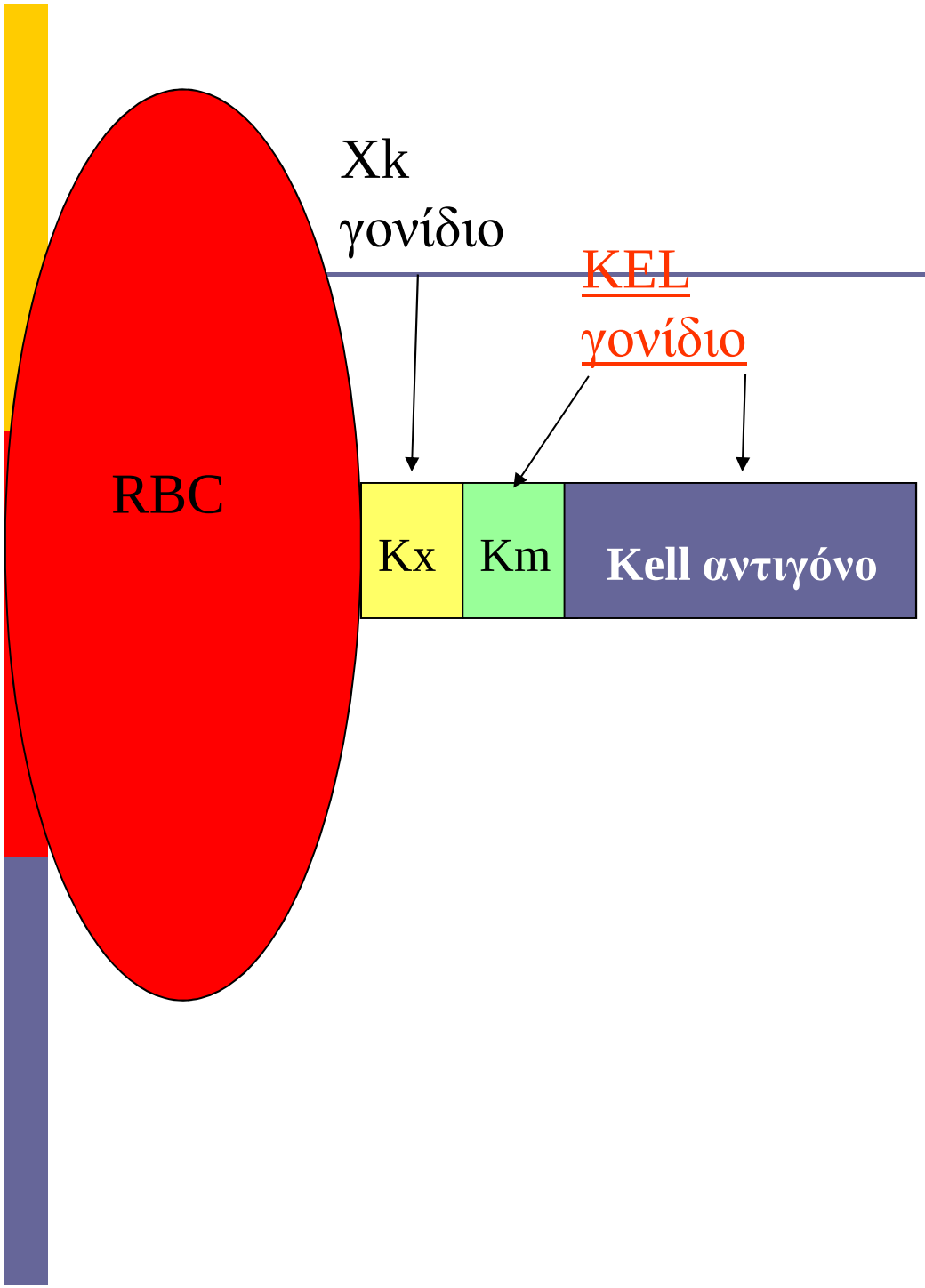
- Η έκφραση των Kell αντιγόνων **ΔΕΝ** ενισχύεται σε ερυθρά που έχουν κατεργασθεί με ένζυμο (πχ παπαινη, βρωμελείνη, φισίνη)

Σύστημα Kell Αντιγόνα

- Τα Kell αντιγόνα(K & k) είναι πολύ ανοσογόνα
  Αμέσως μετά το D αντιγόνο

- **Σεβόμαστε τον φαινότυπο** Kell **στις μονάδες των πολυμεταγγιζόμενων ασθενών**

- Εκφράζεται καλά στον τοκετό.Το αντιγόνο ανιχνεύεται στα εμβρυικά κύτταρα ήδη από την 10η βδομάδα κύησης



Το KEL γονίδιο κωδικοποιεί 2 πρωτεΐνες (Kell & Km) στην ερυθροκυτταρική μεμβράνη
Όλα τα αντιγόνα του συστήματος Kell βρίσκονται σε αυτές τις πρωτεΐνες:
Kell/k, Kpa/b, Jsa/b

Γενετικές μεταλλάξεις ελέγχουν την παρουσία των αντιγόνων χαμηλής συχνότητας του συστήματος Kell (K, Kpa, Jsa).

Σύστημα Kell Αντιγόνα

Φαινότυπος	Καυκάσιοι (%)	Αφρικανοί (%)
K– k+	91.0	96.5
K+ k+	8.8	3.5
K+ k–	0.2	<0.1
Kp (a+ b–)	<0.1	0
Kp (a+ b+)	2.3	**Σπάνιος**
Kp (a– b+)	97.7	100
Js (a+ b–)	0	1
Js (a+ b+)	**Σπάνιος**	19
Js (a– b+)	100	80

Υψηλής συχνότητας

K+ = 9% **Kp^a = 2.3%** **Js^a = Σπάνιο**

k + = 99.8% **Kp^b = 100%** **Js^b = 100%**

Kell αντισώματα (Κλινικά Σημαντικά)

- Συνήθως μετά από μετάγγιση κύηση (σπάνια φυσικά)
- Συνήθως IgG

- Τα Kell αντισώματα ενεργοποιούν το συμπλήρωμα μόνο έως το C3, άρα όχι ενδαγγειακή αιμόλυση
  - προκαλούν εξωαγγειακή αιμόλυση (σπλήνα, πιο ήπια)

- Δύσκολο να βρεθεί αίμα σε ασθενή με anti-k (το k είναι υψηλής συχνότητας αντιγόνο)

- Περνούν το πλακούντα

-Προκαλούν αιμολυτική νόσο νεογνού (HDN)

Σύστημα Kidd ΓΕΝΕΤΙΚΗ

- Βρίσκονται **μόνο** στην ερυθροκυτταρική μεμβράνη
- Τρία αλλήλια: *Jk^a, Jk^b,Jk*

  Jk^a, Jk^b Συγκυρίαρχα, *Jk* σιωπηλό αλλήλιο (άμορφο)
- **Φαινόμενο δόσης** (τα κύτταρα πρέπει να είναι ομοζυγωτικά για να ανιχνεύσουν το αντίστοιχο αντίσωμα)
- Η έκφραση των Kidd αντιγόνων **ενισχύεται** σε ερυθρά που έχουν κατεργασθεί με ένζυμο (πχ παπαινη, βρωμελείνη, φισίνη)

Φαινότυπος	**Καυκάσιοι (%)**	**Αφρικανοί (%)**	**Ασιάτες (%)**
Jk (a+ b-)	28	57	23
Jk (a+ b+)	49	34	50
Jk (a- b+)	23	9	27
Jk (a- b-)	Πολύ σπάνιο		Σπάνιο

Συχνότητα Jk^a 77%, Jk^b : 72%

Kidd αντισώματα (Κλινικά Σημαντικά)

- Συνήθως μετά από μετάγγιση κύηση,
- Συνήθως IgG
- συνδέουν το C,

  - προκαλούν ενδοαγγειακή αιμόλυση (συνήθως όχι οξεία)

Ανιχνεύονται κυρίως μέσω του πολυδύναμου AHG (IgG & C3d)

Ελαττώνεται ο τίτλος των αντισωμάτων και μόνο η παρουσία του συμπληρώματος στα ερυθρά μαρτυρά την παρουσία τους

ΕΧΟΥΝ ΚΑΚΗ ΦΗΜΗ!!!!

- Γραπτή ενημέρωση του ασθενούς για την παρουσία αντισώματος
- πάντα αρνητικές μονάδες

- Περνούν το πλακούντα

  -Προκαλούν αιμολυτική νόσο νεογνού (HDN)

Σύστημα Duffy αντιγόνα:

- Το γονίδιο Duffy κωδικοποιεί για γλυκοπρωτείνη που βρίσκεται και σε άλλους ιστούς: εγκέφαλο, νεφρούς, σπλήνα, καρδιά και πνεύμονα.
- Τα αντιγόνα Duffy αποτελούν υποδοχέα για το πλασμώδιο vivax
- Αλλήλια: **Fy^a, Fy^b,** Fy^x, Fy^3, Fy^4 Συνκυρίαρχα & Fy (σιωπηλό)
- Μέτρια ανοσογόνα
- **Φαινόμενο δόσης** (τα κύτταρα πρέπει να είναι ομοζυγωτικά για να ανιχνεύσουν το αντίστοιχο αντίσωμα)
- Τα Fy^a, Fy^b & Fy6 αντιγόνα **καταστρέφονται** από ένζυμα (φισίνη, παπαίνη, βρωμελείνη)
- Δεν συντηρούνται καλά: εκλούονται από τα ερυθρά και ελαττώνεται η έκφρασή τους

Duffy ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Φαινότυπος	**Καυκάσιοι %**	**Αφρικανοί %**	**Ασιάτες %**
Fy (a+b-)	17	9	90.8
Fy (a+b+)	49	1	8.9
Fy (a-b+)	34	22	0.3
Fy (a-b-)	rare	68	0

Ορισμένοι πληθυσμοί της Αφρικής είναι 100% Fy(a–b–).

Duffy αντισώματα (Κλινικά Σημαντικά)

- Συνήθως μετά από μετάγγιση κύηση,
- Συνήθως IgG
- Ανιχνεύονται κυρίως μέσω AHG
- Προκαλούν αιμόλυση
- Περνούν το πλακούντα

  -Προκαλούν αιμολυτική νόσο νεογνού (HDN)

Σύστημα MN Ss αντιγόνα:

- Βρίσκονται μόνο στα ερυθρά
- Τα γονίδια κωδικοποιούν τη παραγωγή 2 διαφορετικών γλυκοφορινών ή σιαλογλυκοπρωτεινών της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης
- Τα M & N βρίσκονται στην Glycophorin A, και τα S & s και U στην Glycophorin B
- M & N locus και S & s locus είναι συνδεδεμένοι και βρίσκονται στο ίδιο χρωμόσωμα (4).
- 4 σημαντικά αντιγόνα M N S s U
- Φαινόμενο δόσης (τα κύτταρα πρέπει να είναι ομοζυγωτικά για να ανιχνεύσουν το αντίστοιχο αντίσωμα)
- **Καταστρέφονται** από ένζυμα (φισίνη, παπαίνη, βρωμελείνη)

Σύστημα MNSs : ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Φαινότυποι	Blacks (%)	Whites (%)
M+	74	78
N+	75	72
S+	30.5	55
s+	94	89
U+	**99**	**99.9**

Υψηλής συχνότητας

Anti-M αντισώματα
(Τα περισσότερα μη κλινικά σημαντικά)

- Συνήθως φυσικά (όχι από μετάγγιση)
- Κυρίως IgM (κάποια IgG & IgM)
- Αντιδρούν καλλίτερα σε ΘΔ αλλά αν εύρος δράσης έως τους 37 ή δρουν με AHG **θεωρούνται κλινικά σημαντικά**
- Αν έχουν και IgG κλάση μπορούν να προξενήσουν αιμολυτική αντίδραση ή αιμολυτική νόσο νεογνού (σπάνια)

Anti-N Antibodies

- Συνήθως φυσικά (όχι από μετάγγιση)
- IgM ή IgG ψυχρά
- Δεν συνδέουν το συμπλήρωμα
- ΔΕΝ προκαλούν αιμόλυση ή αιμολυτική νόσο νεογνού

Ss αντισώματα (Κλινικά Σημαντικά)

- Συνήθως μετά από μετάγγιση
- Συνήθως **IgG**
- Προκαλούν αιμόλυση ή αιμολυτική νόσο νεογνού
- Δρούν στους 37^{o}C και στην φάση AHG

Σύστημα Lutheran

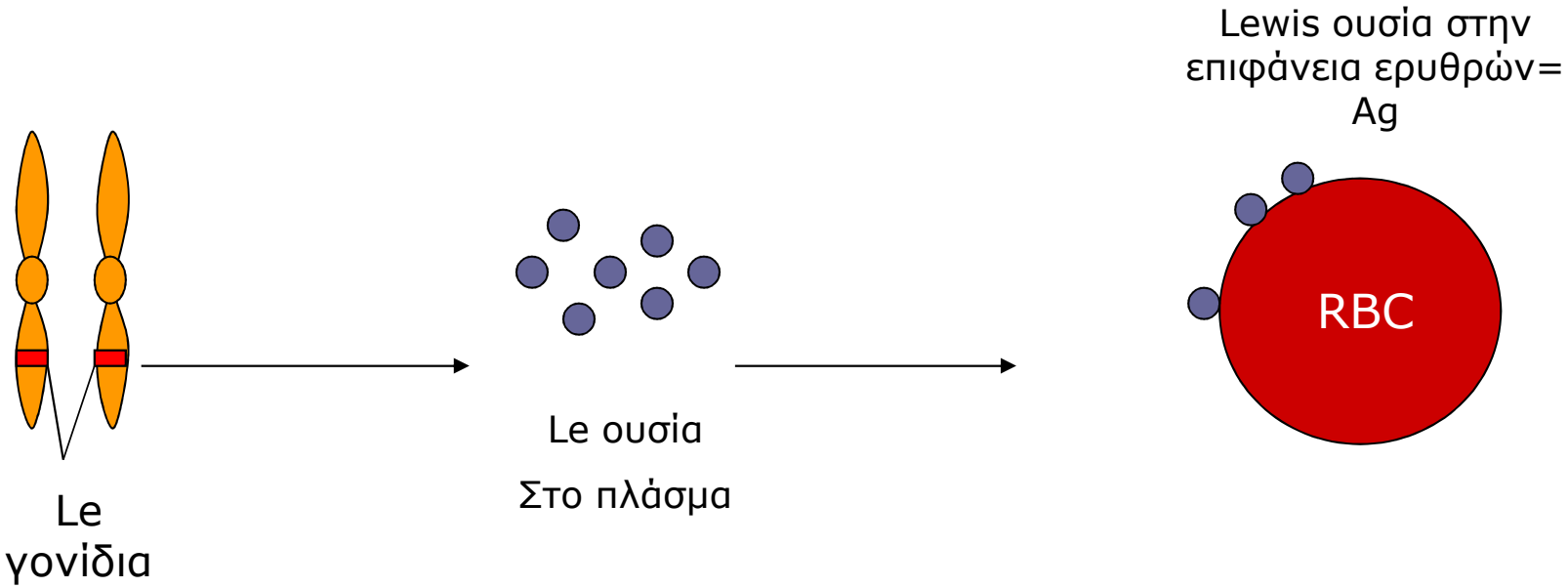
- Γονίδια: *Lu^a* & *Lu^b, συνγκυρίαρχα*
- Τα περισσότερα άτομα (92%) έχουν Lu^b αντιγόνο, Lu(a-b+)
- Ο φαινότυπος Lu(a-b-) είναι σπάνιος
- Εκφράζονται ασθενώς στον τοκετό

Lutheran αντισώματα (μή Κλινικά Σημαντικά)

- Anti-Lu^a
  - IgM & IgG (φυσικά ή αλλοάνοσα)
  - Δρά σε ΘΔ
  - Ήπια αιμορραγική νόσος νεογνού
- Anti-Lu^b
  - Σπάνια (το Lu^b είναι αντιγόνο υψηλής συχνότητας)
  - IgG
  - Αιμολυτική αντίδραση (σπάνια αιμολυτική νόσο νεογνού)

Lewis αντιγόνα

- **Διαλυτά** αντιγόνα στο πλάσμα (και υγρά σώματος) παραγόμενα από ιστούς
- **Προσροφούνται** στα ερυθρά
- Η έκφραση των Lewis αντιγόνων **ΕΝΙΣΧΥΕΤΑΙ** σε ερυθρά που έχουν κατεργασθεί με ένζυμο (πχ παπαινη, βρωμελείνη, φισίνη)



Lewis ΓΕΝΕΤΙΚΗ

- Η έκφραση των γονιδίων Lewis συνδέεται με τα γονίδια *Hh*, *Se*,
- Αν υπάρχει το *Le* γονίδιο παράγεται η ουσία Le^a
- *Τα γονίδια Le*, *H*, και *Se* πρέπει να συνυπάρχουν ΌΛΑ για να μετατραπεί το Le^a σε Le^b.

  Πχ:

  - Le se H ⇨ Le(a+b-)
  - Le Se H ⇨ Le(a-b+)
  - le H se ⇨ Le(a-b-)
  - le hh se ⇨ Le(a-b-)

Lewis αντισώματα (μη Κλινικά Σημαντικά)

- Συνήθως φυσικά σε άτομα Le(a-b-)
- Σπάνια σε άλλους φαινότυπους
- Είναι IgM (αν συνδέει το συμπλήρωμα είναι αιμολυτικό)

- Επειδή οι έγκυες παροδικά γίνονται Le(a-b-) ανιχνεύονται άμεσα μετά από κύηση
- Όχι κλινικά σημαντικα ?
  - Τα Le αντισώματα του ασθενούς **εξουδετερώνονται** από τα **διαλυτά** αντιγόνα του ασθενούς στο πλάσμα
  - Τα IgM **ΔΕΝ** περνούν τον πλακούντα
  - Τα αντιγόνα **ΔΕΝ** είναι καλά ανεπτυγμένα στον τοκετό

Σύστημα I αντιγόνα :

- Τα αντιγόνα: I , i
- Σχηματίζονται στην πρόδρομη ουσία των ερυθρών
- Τα νεογέννητα έχουν i αντιγόνο
- Οι ενήλικες έχουν I αντιγόνο
- Το i antigen (γραμμική μορφή) μετατρέπεται σε I (διακλαδωμένη) περίπου στους 18 μήνες ζωής

- Η έκφραση των I , i αντιγόνων **ΕΝΙΣΧΥΕΤΑΙ** σε ερυθρά που έχουν κατεργασθεί με ένζυμο (πχ παπαινη, βρωμελείνη, φισίνη)

I αντισώματα

- Συνήθως αυτοαντισώματα. Άλλο anti-I είναι πολύ σπάνιο
- IgM
- Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν αυτό-anti-I +/-anti-IH
- Μπορεί να συνδέει το συμπλήρωμα (δεν κάνει αιμόλυση εκτός και αν δρά στους 37°)
- Anti-I:
  - Σχετίζεται με νόσο Ψυχρών Συγκολλητινών (~ παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία)
  - Μετά από πνευμονική λοίμωξη από ***Mycoplasma pneumoniae***

  - Anti-i:
  - Σπάνιο, σχετιζόμενο με λοιμώδη μονοπυρήνωση

Σύστημα P

- Οι πιο συχνοί φαινότυποι είναι P_1 και P_2
  - P_1 – αποτελείται από P_1 & P αντιγόνα (75%) -ελαττώνεται η ισχύς του στην συντήρηση
  - P_2 – αποτελείται μόνο από P αντιγόνο
- Θυμίζει το ABO
- Όπως στην υποομάδα A_2, τα P_2 άτομα φτιάχνουν anti-P_1

P αντισώματα

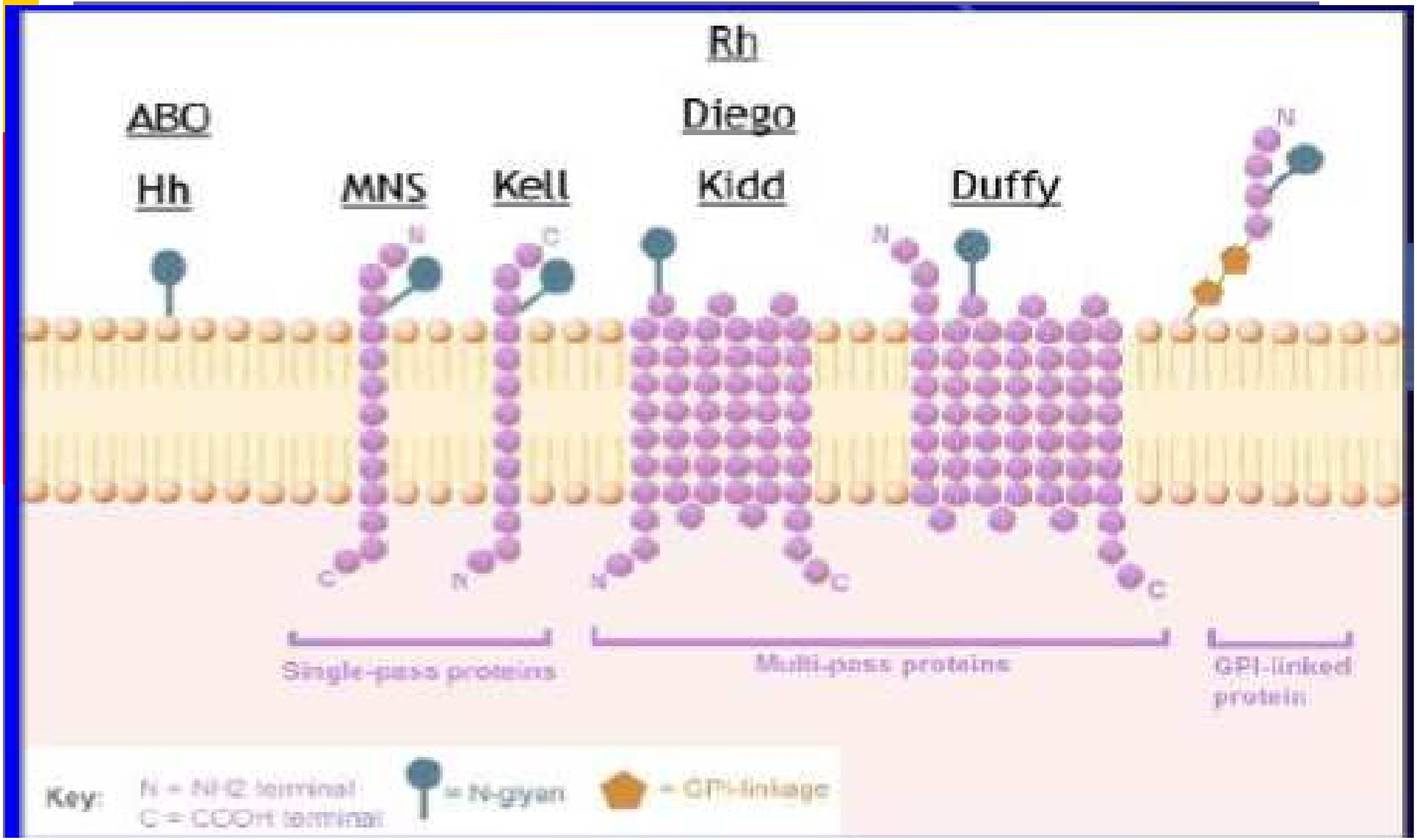
- Anti-P_1
  - Φυσικά IgM
  - Μη κλινικά σημαντικά

- Anti-P (**Donath-Landsteiner antibody)**
  - Σε ασθενείς με παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία **(PCH)**
  - Πρόκειται για αυτοαντίσωμα anti-P (IgG) που συνδέει το συμπλήρωμα σε χαμηλή θερμοκρασία (δάκτυλα, μύτη). Η αιμόλυση προκαλείται στους 37^0 C

Συμπληρωματικές διαφάνειες

- Γενική θεωρία: Διαφάνειες 76- 83
- ABO: Διαφάνειες 84-104
- Rh: Διαφάνειες 105-122
- Kell: Διαφάνειες 123,124

Τα αντιγόνα στην μεμβράνη των ερυθρών



ΟΡΙΣΜΟΙ

- Ως **αντιγόνο** (antigen, διεθνές σύμβολο **Ag)**, χαρακτηρίζεται γενικά ένα σύνθετο μόριο (πρωτεΐνη, πολυσακχαρίτης, λιπίδιο και νουκλεΐνικό οξύ) που μπορεί να αντιδράσει με ένα αντίσωμα.
- Ιστορικά, η λέξη πήρε την ονομασία της από την ικανότητα του μορίου να παράγει (**gen**erate) *αντισώματα* (**anti**bodies).

Λεξικό βασικών όρων

- Χρωμόσωμα (σωματικά, φυλετικά)
- Γονίδιο=τμήμα DNA που ελέγχει κάποιο χαρακτηριστικό (μέσω παραγωγής πρωτεϊνών) π.χ. χρώμα ματιών, **αντιγόνα** ομάδας αίματος
- Αλλήλιο= ποικιλία γονιδίου π.χ. Α,Β,Ο για την ομάδα αίματος
- Γονότυπος= συνδυασμός γονιδίων

  -Ετερόζυγος= φέρει 2 διαφορετικά γονίδια (πχ ΑΒ)

  -Ομόζυγος= φέρει το ίδιο γονίδιο (πχ ΑΑ)
- Κυρίαρχο αλλήλιο= εκφράζεται σε ετεροζυγωτική μορφή
- Υπολειπόμενο αλλήλιο= εκφράζεται μόνο σε ομοζυγωτική μορφή
- Φαινότυπος = το αποτέλεσμα έκφρασης των 2 αλληλίων

  Πχ Α αντιγόνο + Ο αντιγόνο

  Α αντιγόνο + Α αντιγόνο

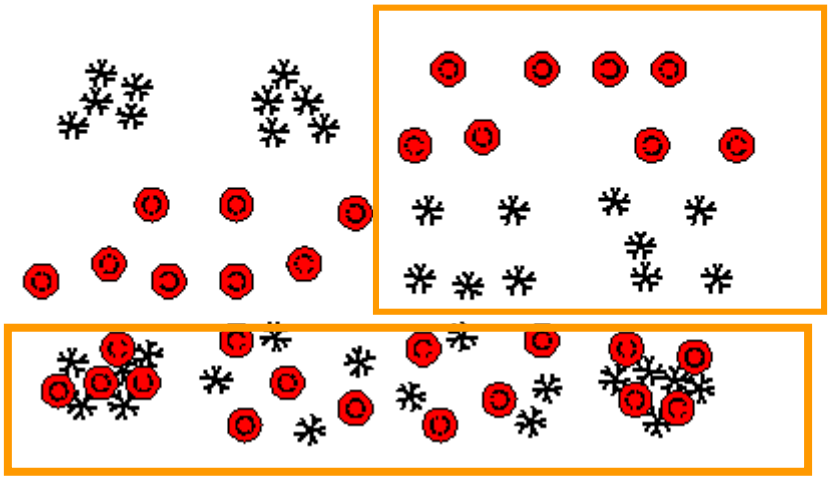
- Ο φαινότυπος της ομάδας αίματος μπορεί να ταυτοποιηθεί ορολογικά.

ΓΕΝΙΚΑ
ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΟΜΑΔΑΣ= ΣΥΓΚΟΛΛΗΤΙΝΟΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

Στην ουσία πρόκειται για ανίχνευση αντισωμάτων στα ερυθρά με ειδικούς αντιορούς

&

αντισωμάτων στον ορό με γνωστά αντιγονικά ερυθρά



ΨΥΧΡΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ (IgM)

- Anti-Le^a
- Anti-Le^b
- Anti-I
- Anti-P1
- Anti-M
- Anti-A, -B, -H
- Anti-N

LI$_i$PMA$_{BH}$N

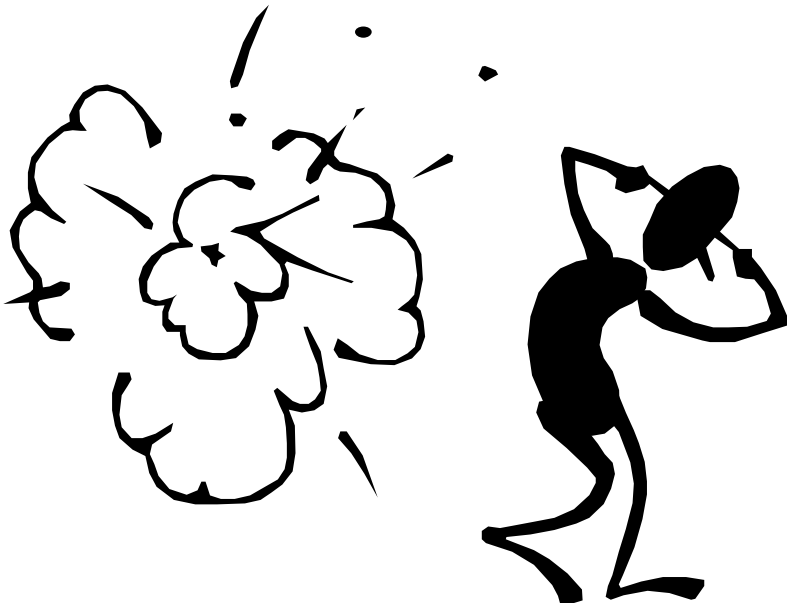
ΦΥΣΙΚΆ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

ΘΕΡΜΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ (IgG)

- Rh
- Kell
- Duffy
- Kidd
- S,s

Δράση ενζύμων :

Παπαινη,βρωμελείνη,φισίνη



Αύξηση έκφρασης	Καταστροφή
Kidd Rh Lewis I P	Fy^a and Fy^b M, N S, s

Φαινόμενο δόσης:

- **Kidds** and **Duffy** the Monkey (**Rh**) eat lots of **M&Ns**

Jk^a, Jk^b, (Kidd) Fy^a, Fy^b, (Duffy) C, c, E, e (Rh) (no D), M, N, S, s (MNSs)

adapted from *Clinical Laboratory Science Review: A Bottom Line Approach* (3rd Edition)

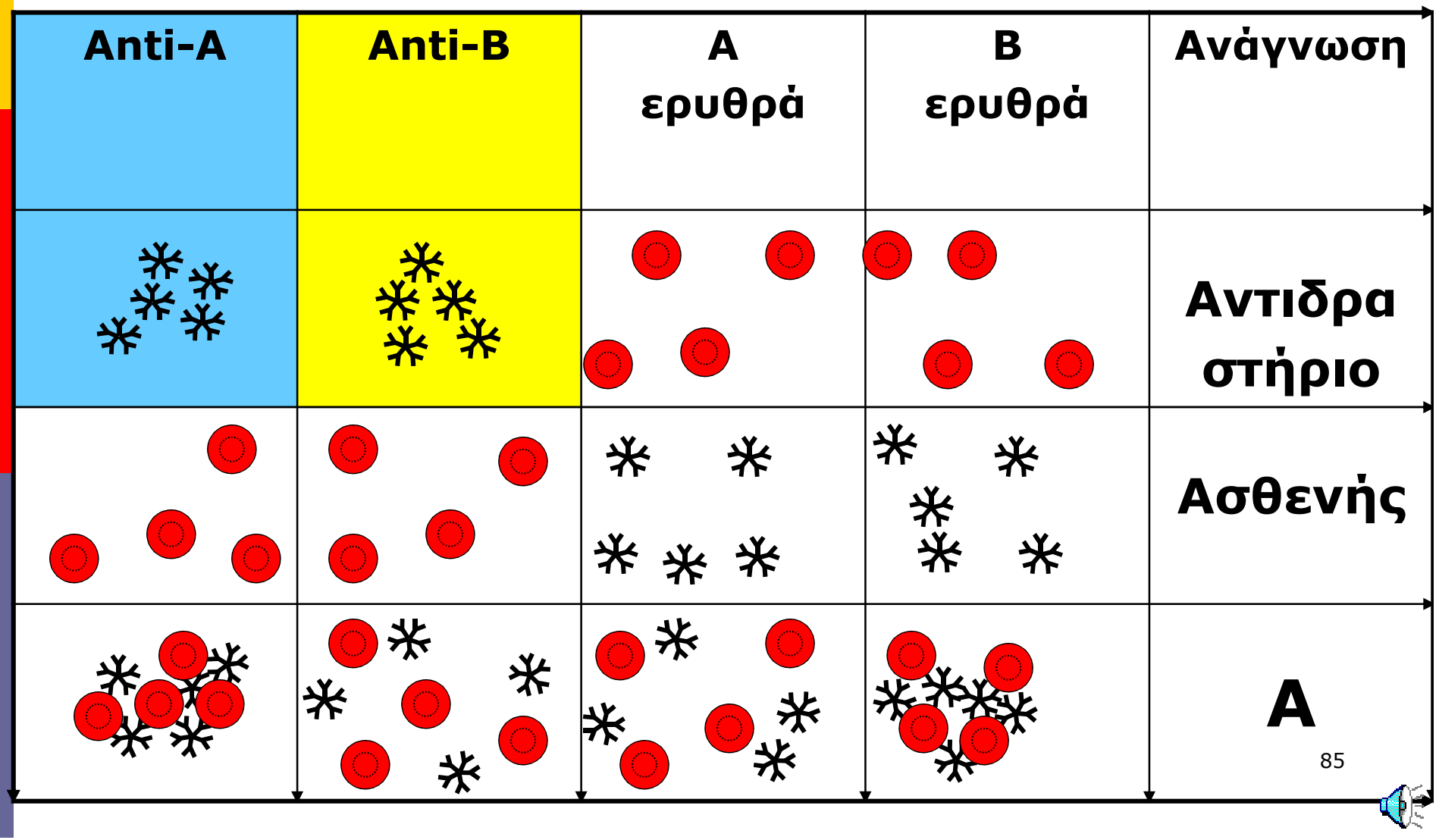
ABO ομάδα

- Ομάδα από τα ερυθρά : η αντίδραση των εξεταζομένων ερυθρών με αντιορούς anti-A και anti-B

- Ανάστροφη ομάδα: η αντίδραση του εξεταζομένου ορού με αντιδραστήριο γνωστά ερυθρά ομάδας Α και Β

ABO ομάδα

© ‘06, James T. Perkins



Ομάδα από τα ερυθρά:

Καθορισμός ABO **αντιγόνων** στην επιφάνεια των **ερυθρών** με την χρήση **αντιορών**.

	Ερυθρά ασθενούς & αντιορός:		
Ασθενής	**Anti-A**	**Anti-B**	**Αποτέλεσμα**
1	0	0	
2	4+	0	
3	0	4+	
4	4+	4+	

Ανάστροφη ομάδα

Καθορισμός **αντισωμάτων** ABO που βρίσκονται στον **ορό** του ασθενούς με την χρήση **γνωστών ερυθρών.**

	Ορός ασθενούς **&** γνωστά ερυθρά:		
Ασθενής	**A** ερυθρά	**B** ερυθρά	**Αποτέλεσμα**
1	4+	4+	
2	0	4+	
3	4+	0	
4	0	0	

ABO ομάδα

	Αποτέλεσμα αντίδρασης ερυθρών ασθενούς & αντιορό :		Αποτέλεσμα αντίδρασης ορού ασθενούς & γνωστά ερυθρά :		ABO ομάδα	Λευκούς %	Μαύρους %
	Anti-A	Anti-B	A ερυθρά	B ερυθρά			
1.	0	0	+	+		45	49
2.	+	0	0	+		40	27
3.	0	+	+	0		11	20
4.	+	+	0	0		4	4

ABO αντιγόνα

Παρουσία-Εντόπιση

1.ΠΑΡΟΥΣΙΑ

Η παρουσία ή η απουσία των ABH αντιγόνων ελέγχεται από τα H και ABO γονίδια

2.ΕΝΤΟΠΙΣΗ

Α) ΣΤΗΝ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ

Η παρουσία ή η απουσία των ABH αντιγόνων ελέγχεται από το H γονίδιο

Β)ΣΤΙΣ ΕΚΚΡΙΣΕΙΣ

Η παρουσία ή η απουσία των ABH αντιγόνων ελέγχεται από το Se γονίδιο

Η & ΑΒΟ Αλλήλια

καθορίζουν την παρουσία τρανσφερασών (ενζύμων)

- **Η και h αλλήλια (h άμορφο)**
  - ΗΗ,Hh: έχουν την ειδική Η τρανφεράση
  - hh : δεν έχουν την ειδική Η τρανφεράση

- Α, Β και Ο αλλήλια(Ο άμορφο)
  - ΑΑ,ΑΟ: έχουν την ειδική Α τρανσφεράση
  - ΒΒ,ΒΟ: έχουν την ειδική Β τρανσφεράση
  - ΑΒ: έχουν και την Α και την Β τρανσφεράση
  - ΟΟ: δεν έχουν καμιά Α,Β τρανσφεράση

ABO Γενετική

Hh γονίδια – H & h αλλήλια (h άμορφο)

Sese γονίδια – Se & se αλλήλια (se άμορφο)

ABO γονίδια– A, B & O αλλήλια

1. Ελέγχει την παρουσία των H, A, & B αντιγόνων στα ερυθρά και στις εκκρίσεις
2. Ελέγχει την παρουσία του H αντιγόνου στις εκκρίσεις
3. Κληρονομείται 1 αλλήλιο από κάθε γονέα, που κωδικοποιεί ένζυμο, το οποίο προσθέτει σάκχαρο στο H αντιγόνου

ABO Γενετική

- Το αντιγόνο Η βρίσκεται στα ερυθρά όταν έχουμε Hh ή HH γονότυπο
- Το αντιγόνο Η **δεν** βρίσκεται στα ερυθρά όταν έχουμε hh γονότυπο
- Το αντιγόνο Α βρίσκεται στα ερυθρά όταν έχουμε Hh, HH, και A/A,A/O, ή A/B γονοτύπους
- Το αντιγόνο Β βρίσκεται στα ερυθρά όταν έχουμε Hh, HH, και B/B,B/O, ή A/B γονοτύπους

ABO αντιγόνα στις εκρίσεις

- **Οι εκρίσεις περιλαμβάνουν σωματικά υγρά όπως** το πλάσμα, σίελο, αρθρικό υγρό κλπ
- τα αντιγόνα ερυθρών είναι διαλυτές ουσίες (A, B, και H) και βρίσκονται στις εκρίσεις. Την παρουσία ελέγχουν τα γονίδια *H* και *Se*

Πατέρας *A*/*O* Μητέρα *B*/*O*		Μητέρα	
		B	*O*
Πατέρας	*A*	A/B	A/O
	O	B/O	O/O

A_1 / A_2

	Anti-A αντιορός	Anti-A_1 αντιορός	Anti-H αντιορός	ABO αντισώματα στον ορό	Αριθμός αντιγονικών θέσεων στα ερυθρά
A_1	4+	4+	**0!!!**	Anti-B	900 x10^3
A_2	4+	0	3+	Anti-B & ίσως anti-A_1	250 x10^3

*Flynn, J. (1998). *Essentials of Immunohematology*

ABO αντισώματα σε ομάδα Ο

- Φυσικό Anti-A,B αντίσωμα
  - Δεν διαχωρίζεται σε anti-A και anti-B αντίσωμα. Αν προσθέσουμε Α ερυθρά σε ορό ομάδας Ο (αντίσωμα anti-A,B) θα απομακρυνθεί όλο το αντίσωμα όχι μόνο το anti-A!!
- Αλλοάνοσο Anti-A,B
  - Αν άτομο ομάδας Ο, εκτεθεί σε Α ή/και Β αντιγόνα η αλλοάνοση αντίδραση έχει σαν αποτέλεσμα σχηματισμό αντιστοίχως ξεχωριστά anti-A και/ή anti-B αντισωμάτων.

    π.χ. σε εμβρυοπλακουντιακή αιμορραγία μητέρας ομάδας Ο, που κυοφορεί μωρό Α ομάδας (αιμολυτική νόσος νεογνού)

ABO αντισώματα

- Ο ορός ομάδας Α περιέχει anti-B
- Ο ορός ομάδας Β περιέχει **anti-A**
- Ο ορός ομάδας ΑΒ δεν περιέχει αντισώματα
- Ο ορός ομάδας Ο περιέχει
- **anti-A**,
- anti-B,
- και anti-A,B

ξεχωρίζει σε anti-A και anti-A1

Το anti-A1 δεν συγκολλά τα A2 ερυθρά

Δεν υπάρχει anti-A2

ABO αντισώματα

- Ο ορός ομάδας Α περιέχει anti-B
- Ο ορός ομάδας Β περιέχει **anti-A**
- Ο ορός ομάδας ΑΒ δεν περιέχει αντισώματα
- Ο ορός ομάδας Ο περιέχει
- **anti-A**,
- anti-B,
- και anti-A,B

Το anti-AB συγκολλά τα Α, Β, ΑΒ ερυθρά

Δεν ξεχωρίζει σε anti-A και anti-B

Είναι κυρίως IgG, και μικρό % IgM

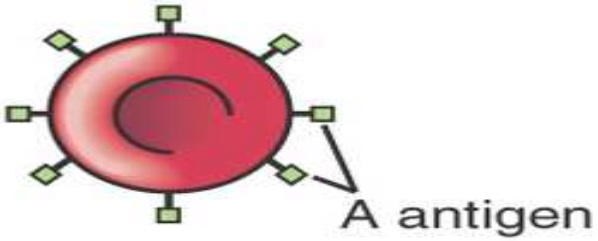
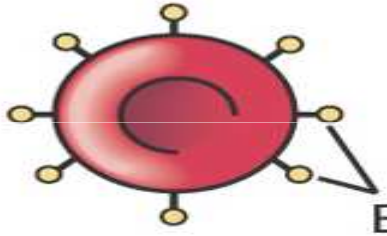
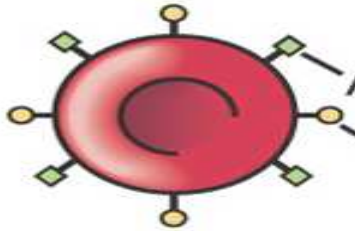
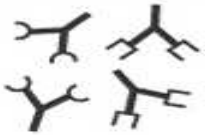
Ποια ΑΒΟ ομάδα μητέρας έχει τον υψηλότερο κίνδυνο για Αιμολυτική νόσο του νεογνού?

- Η ομάδα Ο – επειδή η κυρίαρχη τάξη είναι IgG, γιατί διαπερνά τον πλακούντα.
- Οι ομάδες Α και Β επίσης αλλά μόνο τα αλλοάνοσα όχι τα φυσικά. Αυτό σημαίνει ότι μόνο μετά από έκθεση σε ξένα ΑΒΟ αντιγόνα σχηματίζονται anti-A ή anti-B τα οποία είναι κυρίως τάξης IgG.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ—ΥΠΟΟΜΑΔΕΣ A_1 ,A_2

Γονότυπος (γονίδια)	**Φαινότυπος (ομάδα αίματος)**	**Αντιγόνα στα ερυθρά**	**Αντίσωμα στο πλάσμα**
A_1 A_1 , A_1 A_2 A_2 A_2, A_2 O	A_1 (23-25%) A_2 (6-10%)	A_1, (H) A_2, (H)	anti-B, anti-H Anti-B, anti-A_1
BB, BO	B(8-17%)	B,(H)	Anti-A/A_1
A_1B A_2 B	A_1B(3%) A_2B(1%)	A,A_1,B A,B,H	Anti-H Anti-A_1
O,O **H,h**	O(43-50%) **Oh Bombay**	H ------	Anti-A,-A_1,-B Anti-A,-A_1,-B,-H_{100}

ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

Blood Type	Antigen (RBC membrane)	Antibody (plasma)	Can receive blood from	Can donate blood to
A (40%)	 A antigen	Anti-B antibodies	A, O	A, AB
B (10%)	 B antigen	Anti-A antibodies	B, O	B, AB
AB (4%)	 A antigen B antigen	No antibodies	A, B, AB, O	AB
O (46%)	No antigen	Both Anti-A and Anti-B antibodies 	O	O, A, B, AB

Copyright © 2006, 2003 by Mosby, Inc. an affiliate of Elsevier Inc.

ΠΙΘΑΝΟΙ ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ/ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΤΕΚΝΩΝ

ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ	ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ	ΤΕΚΝΑ
AxA	AAxAA	A (AA)
	AAxAO	A (AA or AO)
	AOxAO	A (AA or AO),O(OO)
BxB	BBxBB	B (BB)
	BOxBO	B (BB or BO), O (OO)
	BBxBO	B (BB or BO)
AxAB	AAxAB	AB (AB) or A (AA)
	AOxAB	AB (AB), A (AA, AO), B(BO)

ΠΙΘΑΝΟΙ ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ/ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΤΕΚΝΩΝ

ΦΑΙΝΌΤΥΠΟΙ	ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ	ΤΕΚΝΑ
AxB	AAxBB	AB (AB)
	AAxBO	AB (AB), A (AO)
	AOxBO	AB (AB), O (OO)
AxO	AAxOO	A (AO)
	AOxOO	A (AO), O (OO)
BxO	BBxOO	B (BO)
	BOxOO	B (BO), O (OO)

ABO αντισώματα:Ομάδα Β ή Ο

- έχουν anti-A και Anti-A_1 αντισώματα:

1)Anti-A

Συγκολλά A_1 και A_2 ερυθρά

2)Anti-A_1

- Συγκολλά μόνο A_1 ερυθρά
- Οι A_2 και A_2B φαινότυποι μπορεί να σχηματίσουν anti-A_1 αντισώματα.

Rh ονοματολογία

- Διάφορες ομάδες ερευνητών δημοσίευσαν σχεδόν ταυτόχρονα την ονοματολογία και την αντίστοιχη θεωρία κληρονομικότητας:
  1. Fisher-Race
  2. Weiner
  3. Rosenfeld
  4. ISBT

Table 6–2. Fisher-Race Phenotypes of the Rh System: Frequencies in the United States

	Frequency (%)			
Gene Combination	**White**	**Black**	**Native American**	**Asian**
DCe	42	17	44	70
dce	37	26	11	3
DcE	14	11	34	21
Dce	4	44	2	3
dCe	2	2	2	2
dcE	1	0	6	0
DCE	0	0	6	1
dCE*	0	0	0	0

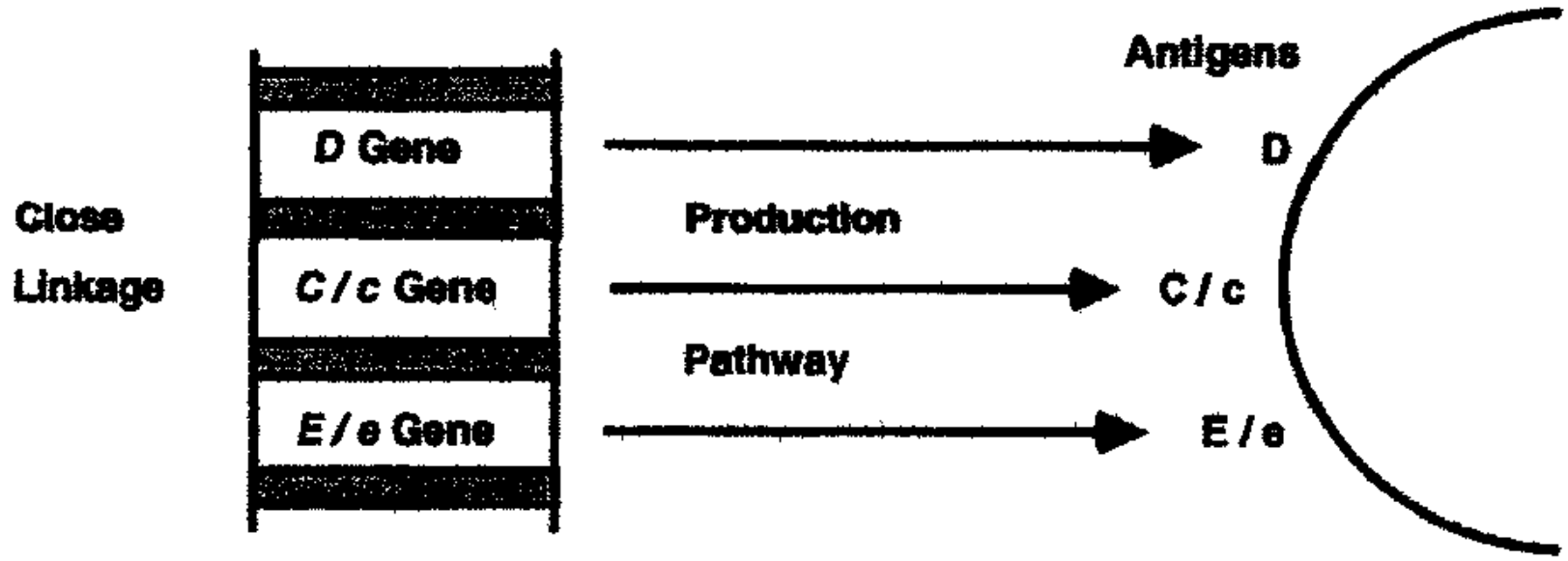
Source: Widmann,[9] p 130, with permission.
*Frequency less than 1%, but phenotype has been found.

ΘΕΩΡΙΑ/Ονοματολογία Weiner

- Η σύγχρονη γενετική ΔΕΝ υποστηρίζει την θεωρία Weiner.

- Θα πρέπει να είμαστε εξοικειωμένοι με την αντιστοιχία της ονοματολογίας Fisher-Race DCE / Weiner.

- Απλότυποι (haplotype):
  - **ΚΕΦΑΛΑΙΟ R** σημαίνει την παρουσία του αντιγόνου D στον απλότυπο
  - **μικρό r** σημαίνει την απουσία του D, και σημειώνεται 'd', κλπ.



Στη θεωρία του Fish-Race κάθε γονίδιο παράγει 1 αντιγόνο

το D γονίδιο codes την παρουσία του D αντιγόνου.

Το C γονίδιο codes γονίδιο C αντιγόνου, κοκ.

Συνδυασμός γονιδίων και αντιγόνα

Απλότυπος	Γονίδια	Αντιγόνα	Φαινότυπος
R^1	*RHD, RHCe*	D, C, e	R_1
r	*RHce*	c, e	r
R^2	*RHD, RHcE*	D, c, E	R_2
R^0	*RHD, RHce*	D, c, e	R_0
r′	*RHCe*	C, e	r′
r″	*RHcE*	c, E	r″
R^z	*RHD, RHCE*	D, C, E	R_z
r^y	*RHCE*	C, E	r^y

Reagent					Antigens Present	Probable Phenotype
Anti-D	Anti-C	Anti-E	Anti-c	Anti-e		
+	+	0	+	+	D,C,c,e	R_1r
+	+	0	0	+	D,C,e	R_1R_1
+	+	+	+	+	D,C,c,E,e	R_1R_2
+	0	0	+	+	D,c,e	R_0R_0/R_0r
+	0	+	+	+	D,c,E,e	R_2r
+	0	+	+	0	D,c,E	R_2R_2
+	+	+	0	+	D,C,E,e	R_1R_z
+	+	+	+	0	D,C,c,E	R_2R_z
+	+	+	0	0	D,C,E	R_zR_z
0	0	0	+	+	c,e	rr
0	+	0	+	+	C,c,e	r′r
0	0	+	+	+	c,E,e	r″r
0	+	+	+	+	C,c,E,e	r′r″

Ο πιο πιθανός γονότυπος Rh

- Οι υποθέσεις βασίζονται στην συχνότητα των φαινοτύπων.
  - Δεν μπορούμε να προβλέψουμε τον πιο πιθανό γονότυπο αν δεν ξέρουμε την συχνότητα των φαινοτύπων Rh
- Αν τα ερυθρά εκφράζουν τα αντιγόνα C & c ή E & e τα αντίστοιχα γονίδια είναι παρόντα (Ετερόζυγος).
- Αν τα ερυθρά εκφράζουν μόνο C ή c και μόνο E ή e το άτομο είναι Ομοζυγώτης για το αντίστοιχο γονίδιο.

Ο πιο πιθανός γονότυπος Rh

1.Ποια αντιγόνα υπάρχουν στα ερυθρά ?

Πχ : D, C, c, E

Ποια γονίδια αντιστοιχούν στα αντιγόνα αυτά?

-RHD, RHCE, RHcE

2. Ποιοι απλότυποι περιλαμβάνουν αυτά τα αντιγόνα?

-DcE, dcE, DCE, dCE

3. Ποιοι είναι οι πιο συχνοί?

χρειαζόμαστε 2: 1 από τον πατέρα και 1 από την μητέρα)

- DcE & dcE (R_2 and r")

4. Ο πιο πιθανός γονότυπος είναι: DcE/dcE

Ο πιο πιθανός γονότυπος

ΓΕΝΙΚΟΣ ΚΑΝΟΝΑΣ:

- Μην ΠΡΟΣΘΕΤΕΤΕ αντιγόνα=

  -Αν ένα αντιγόνο ΔΕΝ υπάρχει στο φαινότυπο ΜΗΝ συμπεριλάβετε τον αντίστοιχο απλότυπο στους πιθανούς.

- Μην ΑΦΑΙΡΕΙΤΕ αντιγόνα=

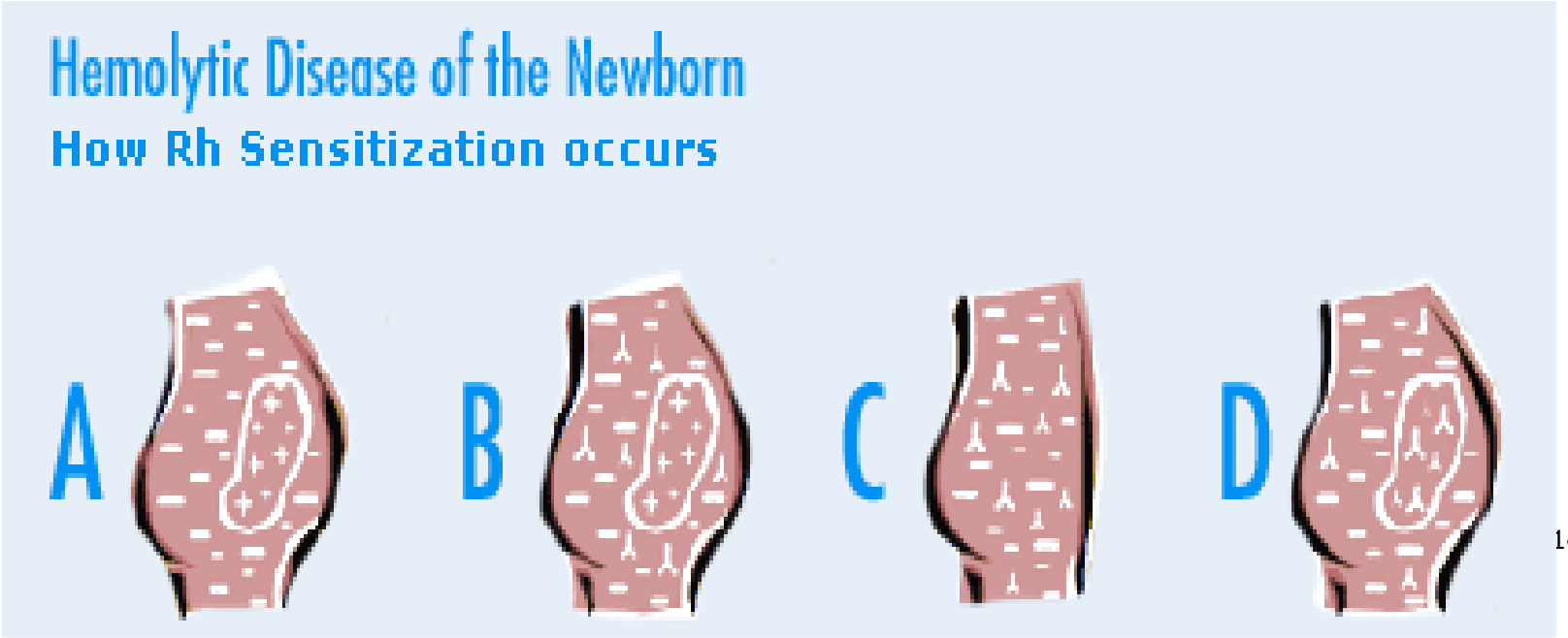
  - Αν ένα αντιγόνο υπάρχει στο φαινότυπο πρέπει να συμπεριλάβετε τον αντίστοιχο απλότυπο στους πιθανούς.

Rh Αιμολυτική νόσος νεογνού

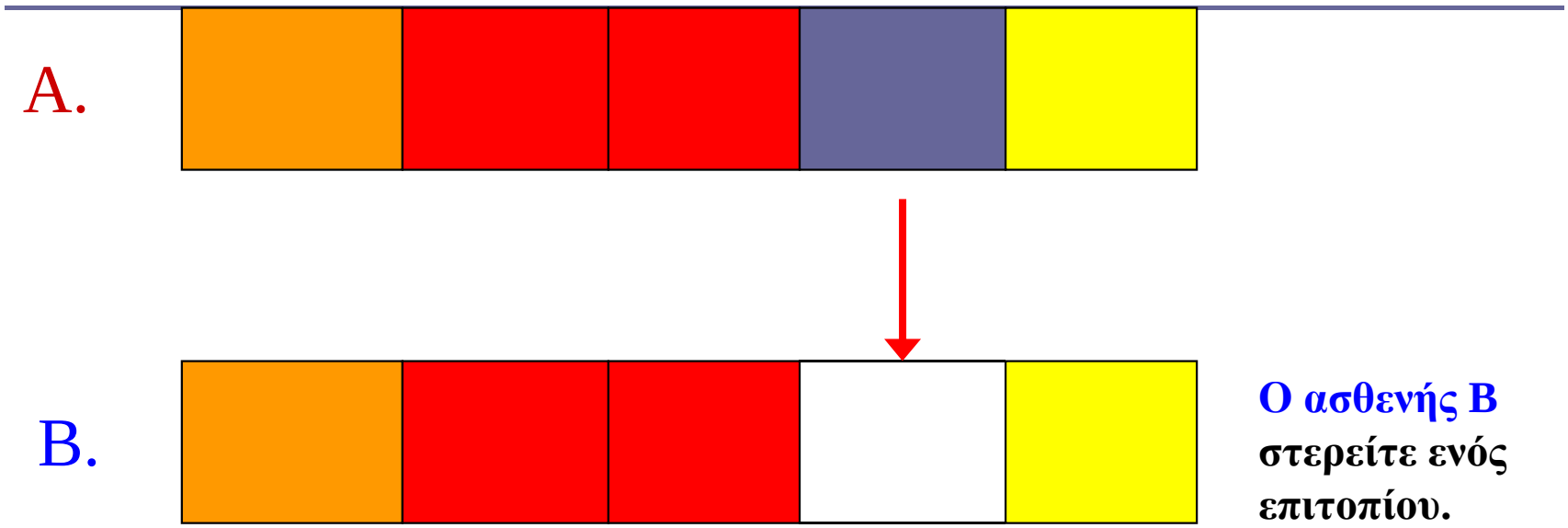
- Α.Το έμβρυο στην 1η κύηση είναι Rh (D) θετικό

- Β1. κατά την 1η κύηση τα ερυθρά είναι Rh (D) του εμβρύου περνούν στην κυκλοφορία της μητέρας ή
- Β2. Η μητέρα έχει μεταγγισθεί στο παρελθόν με αίμα Rh (D) θετικό

- C. Η μητέρα φτιάχνει/ή έχει αντισώματα έναντι του Rh (D) αντιγόνου
- D. Σε επόμενη κύηση με έμβρυο Rh (D) θετικό τα αντισώματα περνούν στον πλακούντα και καταστρέφουν τα ερυθρά του εμβρύου



Partial D: άνω από 90 επιτόπια σχηματίζουν το D αντιγόνο. Κάθε χρώμα αντιπροσωπεύει διαφορετικό επιτόπιο.



Η διαφορά μεταξύ του **ατόμου Α** και του **ατόμου Β** βρίσκεται σε 1 επίτοπο του D αντιγόνου.

Το πρόβλημα είναι ότι ο **ασθενής Β** μπορεί να φτιάξει αντίσωμα έναντι του παραγώγου αίματος από το **άτομο Α**

Ωστόσο **και τα 2 άτομα** με τον συνήθη έλεγχο ρουτίνας με anti-D φαίνονται σαν Rh D θετικά

Rh (D) ΑΝΤΙΟΡΟΙ

IgM, Saline

- Συγκολλάει ισχυρά στην πλάκα ή στην άμεση φυγοκέντρηση
- Χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη.
- Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την τυποποίηση D σε ερυθρά με θετική Άμεση Coombs (ερυθρά καλυμμένα με αντισώματα)
- Πολύ ακριβός!!

Rh (D)ANTIOPOI
Monoclonal Polyclonal Blend Anti-D

- Οι μονοκλωνικοί anti-D αντιοροί λόγω υψηλής ειδικότητας μπορούν να χάσουν κάποια partial D
- Μείξη μονοκλωνικού IgM & πολυκλωνικού IgG:
  - Ενίσχυση της αντίδρασης σε ΘΔ
  - Δυνατότητα εξέτασης Weak-D σε AHG φάση
- Χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη: δεν είναι απαραίτητη η χρήση control

Rh (D) ANTIOPOI
Monoclonal Blend Anti-D

- Μείγμα μονοκλωνικών IgM & IgG
- Προσθήκη πολλαπλών κλώνων για να αυξηθεί η ανίχνευση του Partial D
- Χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτείνη: Δεν χρειάζεται control εκτός από AB Rh (D)

Rh Null φαινότυπος

- Λείπουν ΟΛΑ τα Rh αντιγόνα
  - Λείπουν και τα 2 γονίδια *RHD, RHCE*
  - Δεν υπάρχουν D, C, c, E, e αντιγόνα στα ερυθρά

- Ήπια αιμολυτική αναιμία (τα Rh αντιγόνα είναι σημαντικά στην ακεραιότητα της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης)

- Μεταγγίζονται ΜΟΝΟ με Rh Null φαινότυπο.

Άλλα Rh αντιγόνα

C^w αντιγόνο

- Συνήθως βρίσκεται σε συνδυασμό με C ή c αντιγόνο
- Λευκοί 2% ,αφρικανοί σπάνιο
- **Anti-C^w** βρίσκεται ΚΑΙ σαν αλλοάνοσο (μετάγγιση/κύηση) ΚΑΙ σαν φυσικό

f (ce) αντιγόνο

- c & e σε *cis* θέση, (δηλ στον ίδιο απλότυπο)
- Το f Ag είναι Σύνθετο αντιγόνο (ce), όμως ενιαίο
- anti-f : για την τυποποίησή του πρέπει να χρησιμοποιήσουμε
- Ερυθρά R_1R_2 (f αρνητικά)
- Ερυθρά R_1r (f θετικά)

Άλλα Rh αντιγόνα

rh_i (Ce) αντιγόνο

- Σύνθετο αντιγόνο C & e σε *cis* position
  - Ερυθρά R^1R^2 είναι θετικά για το rh_i αντιγόνο
  - R^0R^z είναι αρνητικά για το rh_i αντιγόνο

G αντιγόνο

- Το G antigen συνήθως εκφράζεται ασθενώς και συνδέεται με την παρουσία του αντιγόνου VS.
- Σχεδόν πάντα παρόν σε ερυθρά με C ή D αντιγόνο
- Αντισώματα έναντι του G φαίνεται ότι έχουν ειδικότητα anti-C+D, αλλά η δραστικότητα του anti-G ΔΕΝ ΜΠΟΡΕΙ να διαχωριστεί σε anti-C και Anti-D.

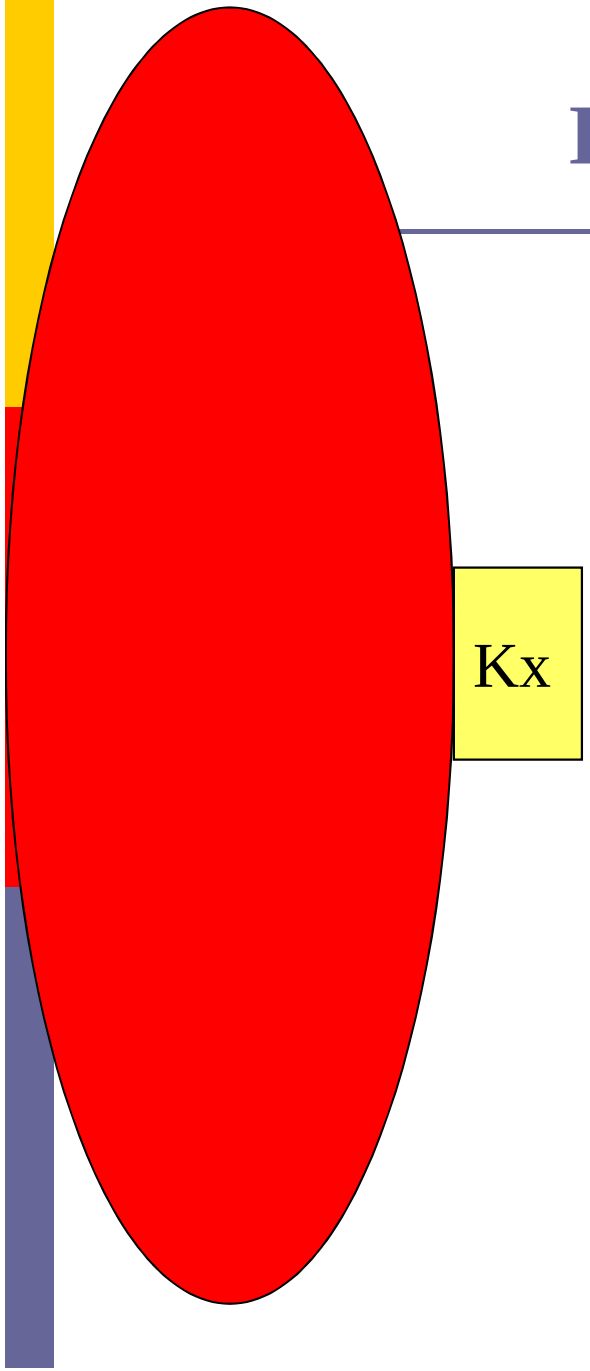
Άλλα Rh αντιγόνα

V, VS αντιγόνα

Φαινότυπος : D– (-D-)

- Τα C, c, E, e αντιγόνα λείπουν.
- Πολύ ισχυρή έκφραση του D αντιγόνου
- Μπορεί να εμφανισθούν αντισώματα έναντι όλων των απόντων αντιγόνων
- Συνήθως κάνουν anti-Rh17 αντίσωμα .

Kell Null (K_0) φαινότυπος



1. Το K^0 είναι σιωπηλό αλλήλιο Kell
2. Σε ομοζυγωτία K^0K^0 δεν εκφράζονται Kell αντιγόνα .
3. Αυξάνει η έκφραση του K_x αντιγόνου
4. Πολύ σπάνιο

Φαινότυπος McLeod

1. Στερείται Kx και Km αντιγόνων
2. Ασθενής έκφραση των αντιγόνων του Kell συστήματος
   - Μόνο σε άνδρες : φυλοσύνδετη κληρονομικότητα (X)
   - Συνδυάζεται με χρόνια κοκκιωματώδη νόσο **Chronic Granulomatous Disease (CGD):** αυξημένες βακτηριακές λοιμώξεις
3. Αιμόλυση ερυθρών: αντιρροπούμενη αιμολυτική αναιμία με ακανθοκύτταρα, ΔΕΚ, κλπ.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ

- Γιατί δεν αλλάζουμε **παρά μόνο σε ανάγκη** την ομάδα της μονάδας ΣΕ, με ομάδα συμβατή με την ομάδα του ασθενούς

-η μονάδα ΣΕ μπορεί να περιέχει αντισώματα αντι-Α , αντι- Β σε υψηλό τίτλο

Ποια ΑΒΟ ομάδα μητέρας έχει τον υψηλότερο κίνδυνο για Αιμολυτική νόσο του νεογνού?

- Η ομάδα Ο – επειδή η κυρίαρχη τάξη αντισωμάτων είναι IgG, γιατί διαπερνά τον πλακούντα.

Έχει νόημα η ανάστροφη ομάδα σε νεογνό?

Ανάστροφη ομάδα (στον ορό) δεν έχει νόημα σε νεογνό ή αίμα ομφαλίου λώρου.
Τα αντισώματα είναι της μητέρας

Τί είδους αίμα θα δώσουμε σε άτομα με ομάδα Βομβάη;

- Αίμα απο άλλο άτομο με Βομβάη (συγγενές)
- ή αυτόλογη μετάγγιση
- ή διεγχειρητική διάσωση
- ή (άν μας παίρνει ο χρόνος) θα επικοινωνήσουμε με τράπεζα σπανίων δοτών

Ποια η σημασία του αντιγόνου υψηλής συχνότητας

- Αν ο ασθενής έχει αντίσωμα έναντι αντιγόνου υψηλής συχνότητας είναι δύσκολο να ευρεθεί μονάδα ΣΕ με αρνητικό φαινότηπο ως προς το συγκεκριμένο αντιγόνο
- Πρέπει να ελεγχθούν οι συγγενείς 1^{ου} βαθμού
- Αλλιώς πρέπει να γίνει επικοινωνία με τράπεζα σπανίων ομάδων

Συχνότητα φαινοτύπων

Γιατί πρέπει να ξέρομε τις συχνότητες των φαινοτύπων για κάθε αντιγονικό σύστημα?

1. Δίνει στους εξεταστές την ευχαρίστηση να μας αγχώνουν
2. Όταν έχομε παρουσία αλλοαντισώματος σε ασθενή, πρέπει να διαλέξουμε μονάδες αρνητικές ως προς το αντίστοιχο αντιγόνο. **Μας βοηθάει να ξέρουμε πόσες μονάδες πρέπει να φαινοτυπήσουμε ώστε να βρούμε ασκό με αρνητικό**.

Πχ αν ο ασθενής έχει anti-Jk^a πόσες μονάδες πρέπει να φαινοτυπήσουμε ως προς Jk^a αντιγόνο για να βρούμε 2 συμβατές μονάδες?

77% του πληθυσμού είναι θετικοί για το αντιγόνο και άρα 23% είναι ΑΡΝΗΤΙΚΟΙ. Περίπου 2 στις 10 μονάδες αναμένονται αρνητικές.

Πρέπει να φαινοτυπήσουμε 10 μονάδες.