

Vérhez kapcsolódó polimorfizmus

Dr. Toldi József

OVSZ Szegedi Regionális Vérellátó
Központ

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

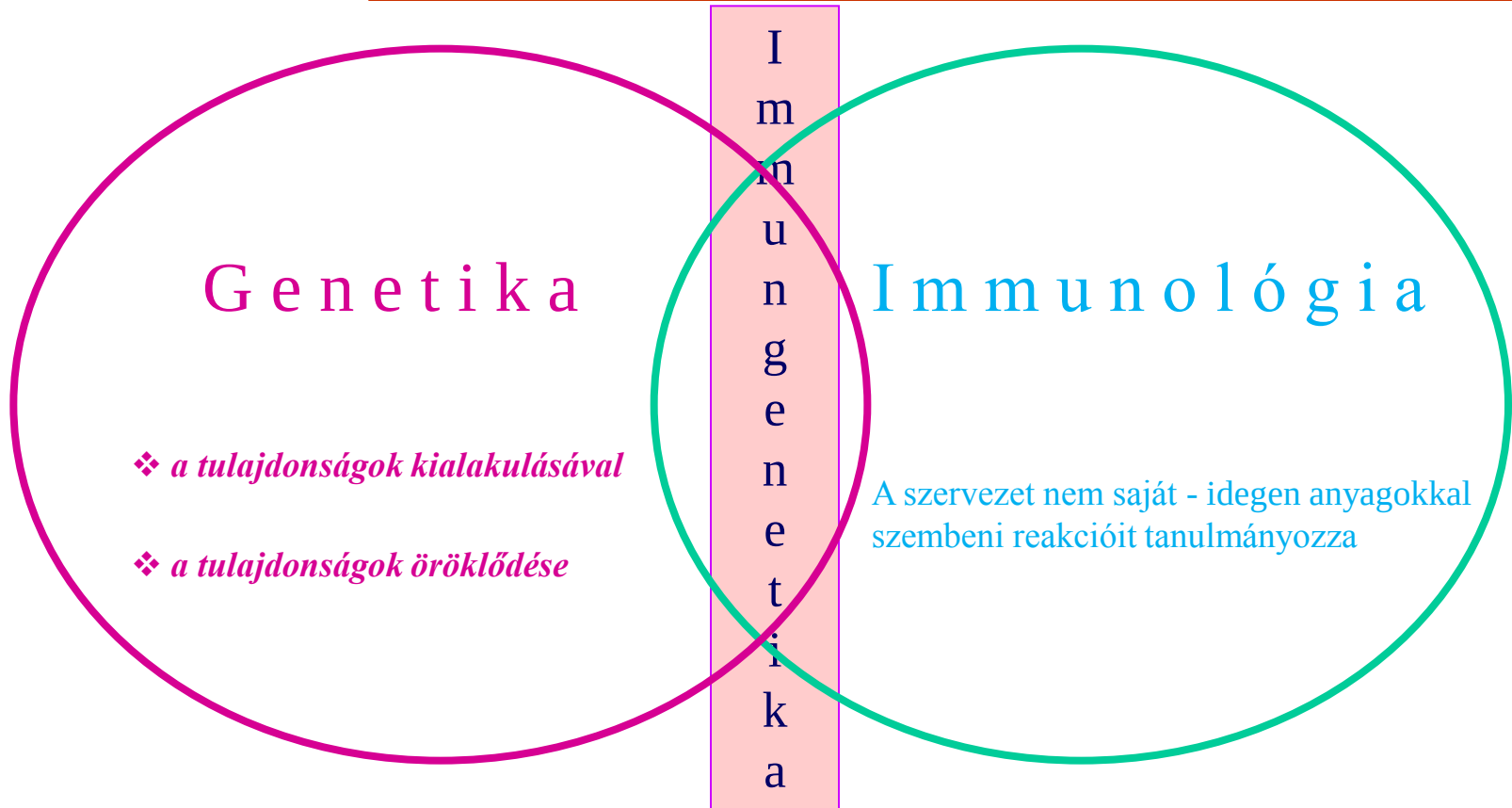
Vércsoport antigének



genetikailag determinált, egyéni kémiai tulajdonságok, fajon belül különbözőek s antigénként viselkednek



vörösvérsejten, fehérvérsejten, thrombocytákon, immunglobulinokon és egyéb vérfehérjéken megjelenő egyediséget kifejező öröklött jellegek
(Giblett)



Immungenetika a vér genetikai polimorfizmusát tanulmányozza immunológiai módszerekkel

A faj-specifikus antigének felfedezése

❖ **Blundell, J. (1829):** *A successful case of transfusion*

Lancet 1:431, 1829

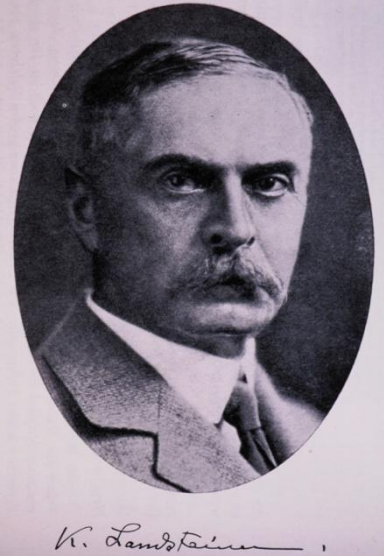
- ✓ a haemorrhagiás shock kialakulása transzfúzióval kivédhető
- ✓ eltérő fajokból származó vér transzfúziója a recipiensre nézve fatális következményekkel járhat

❖ **Creite A. (1869):** *Versuche über die Wirkung des Serumeiweisses nach Injection in das Blut*

Zeitschrift für Rationale Medizin

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

- ✓ kutya savó + birka vörösvérsejt → hemolízis

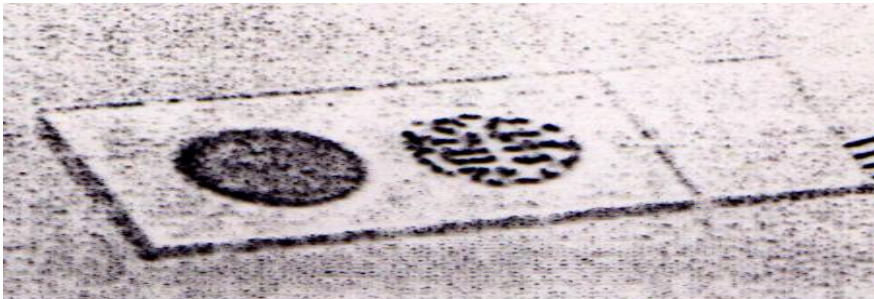


A humán sejten megjelenő - egyediséget kifejező jellegek felfedezése

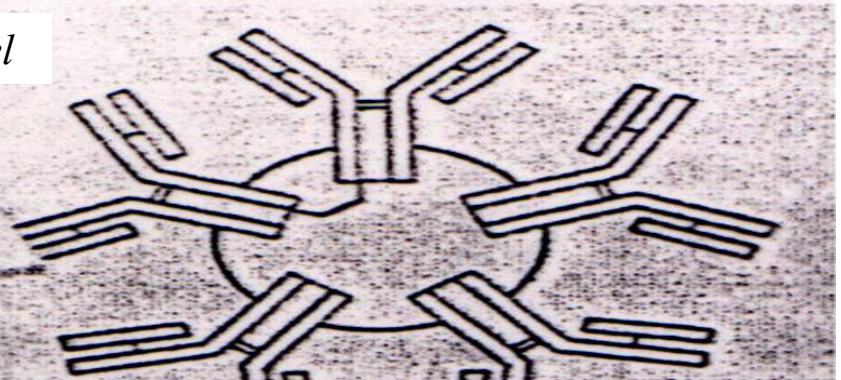
Landsteiner, K.: Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes.

Klin. Wschr., 14: 1132, 1901

„A” savójának reakciója „B” vörösvérsejtjeivel



antigén - antitest reakció (agglutináció)



a savóban megjelenő antitest szerepe

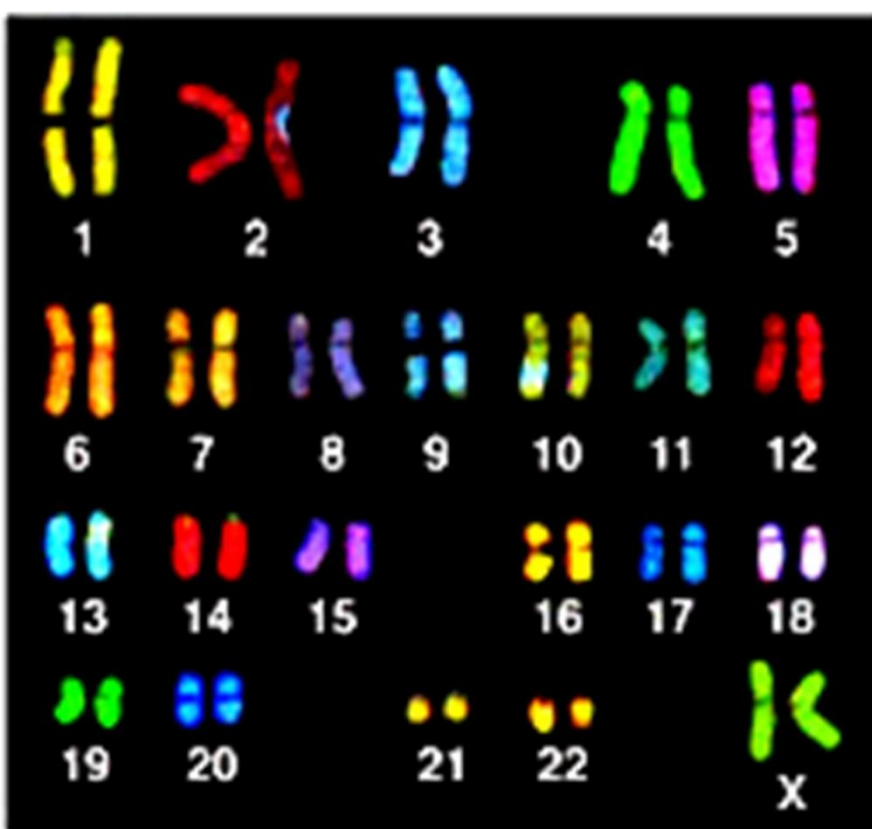
Landsteiner vizsgálatainak jelentősége

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

Vérhez kapcsolódó polimorf jellegek

	<i>Hisztokompatibilitási (HLA)</i>	<i>Differenciálódási</i>	<i>Szövetspecifikus</i>	<i>Struktúr glikoprotein</i>	<i>fajspecifikus</i>
vörösvérsejt	-	-	-	+	+
Trombocita	+/-	-	+	+	+
Granulocita	+	+	+	+	+
Monocita	+	+	-	+	+
Linfocita	+	+	+	+	+
Őssejt	+/-	-	-	-	+
Savófehérjék	+/-	-	+	+/-	+

Vörösvérsejten megjelenő polimorf tulajdonságot kódoló gének a humán populációban



22 autoszomális + 1 nemi (x; y) kromoszómapár

X nemi kromoszóma vércsoport

21.1	Kx (019)
P22.32	Xg (012)

Kromoszóma lokalizáció

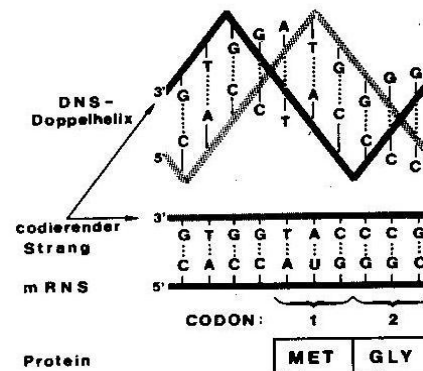
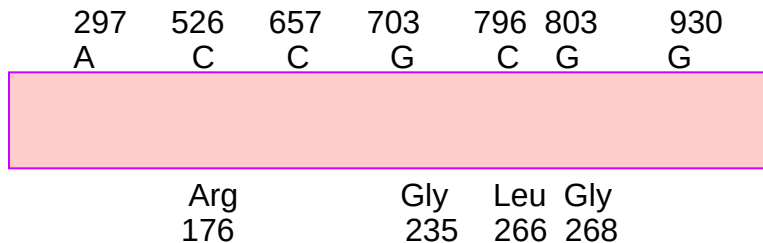
vércsoport

1.	p36.2 - p34 p36.2 – 22.1 q22 – q23	Rh (005) Scianna (013) Duffy (008)
2.	q14 – q24	Gerbich (020)
4.	q28 – q21	MNS (002)
7.	p14 q22 q33	Colton (015) Yt (011) Kell (006)
9.	q34.1 – q34.2	ABO (001)
12.	p13.2 – p12.1	Dombrock (014)
17.	q21 – q22	Diego (010)
18.	q11.1 – q11.2	Kidd (009)
19.	q13	H, (018) Se
	q13.2 p13.3	Lutheran (006) Lewis (007) LW (016)
22.	q11.2 – qter	PPk (003)

A polimorfizmus genetikai háttere

Az ősgén

***A101**



• Gén (DNS)

• Protein = antigén

❑ Véletlenszerű változások a gén szerkezetében

- a) Génkonverziós, illetve rekombináns események
- b) Exon duplikáció
- c) A teljes gén, vagy egy exon, illetve több nukleotid deleciója
- d) Nukleotidok inszerciója
- e) Egyetlen nukleotidot érintő csere

❑ A megváltozott bázissorrend következményei

- a) Aminosavcsere az antigén szerkezetében ('missence' mutáció)
- b) Idő előtti stop kodon ('nonsense' mutáció)
- c) Az mRNS molekula hasításának megváltozása ('splicing' mutáció)
- d) A génekszpresszió inaktíválása a promoter régió gátlása útján ('silencing')

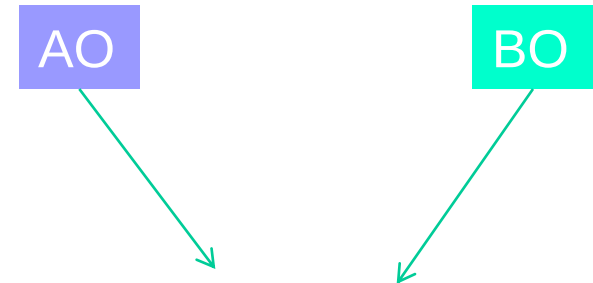
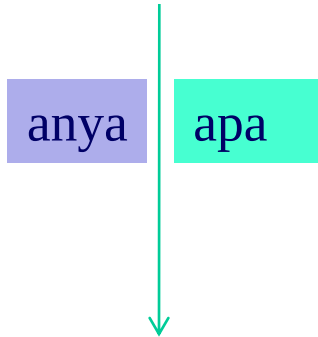
Génvariánsok megjelenése

- A, A2, A3, Aint, Am, Ael...
- B, B2, B3, Bint, Bm, Bel...
- O...

Az egyén vércsoport tulajdonságainak kialakulása

- 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) -

- gének öröklődése (mendeli öröklődés)
- génkölsönhatások eredménye
- környezeti hatások

- A sejteken megjelenő tulajdonság
 - Vércsoport (fenotípus) -

„A” antigén



Gregor Johann Mendel

(1822 – 1884)

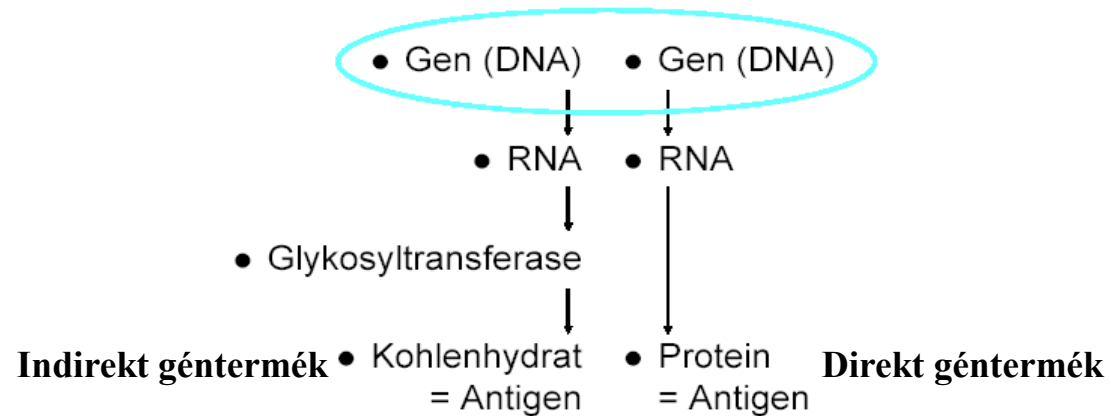
„Az öröklött tulajdonságok nem változnak meg generációnként, hanem szaporodási ciklusonként újra és újra kiválogatódnak”¹

Vörösvérsejten megjelenő vércsoport tulajdonság kialakulásának tényezői

- | | | |
|--------------------------------|---|--------------------------------------|
| ➤ szülői gének kombinációja | } | - szokványos (standard) antigének |
| ➤ gének öröklődése | | - antigén variánsok |
| ➤ génkölcsonhatások | | - ritka fenotípusok |
| ➤ környezeti hatások eredménye | | - az antigén abnormális kifejeződése |

Vércsoport gének fajtái

Gen und Antigen



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

✓ Regulátor gén
(*funkciót szabályzó gén*)

✓ Inhibitor gén

✓ Amorf, vagy csendes gén

Se, se (ABO vércsoport rendszer)

In(Lu) (Lutheran)

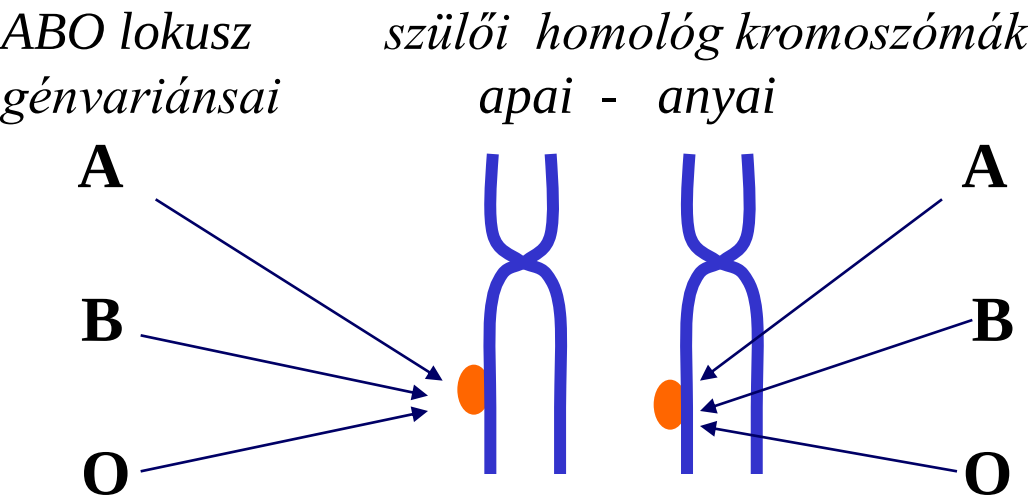
In(Jk) (Kidd)

O , Oh, (Bombay - ABO vércsoport)
le (Lewis)

p (P),

Ko (Kell); *Fy* (Duffy); *Jk* (Kidd)

❖ A szülői gének kombinációja



- A szülői génekre

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

❖ A gének mendeli öröklődése

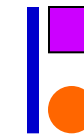
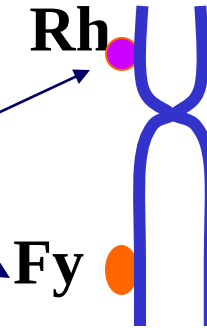
- *a domináns jelleg*
heterozigóta formában is kifejeződik
- *a recesszív jelleg*
csak homozigóta formában jelenik meg
- *intermedier öröklődés*
minkét szülői tulajdonság kifejeződik

Gének egymáshoz való viszonya a kromoszómán

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

szintetikus gének

1. kromoszóma

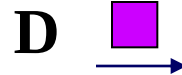


D
Ce

szorosan kapcsolt lokuszok

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

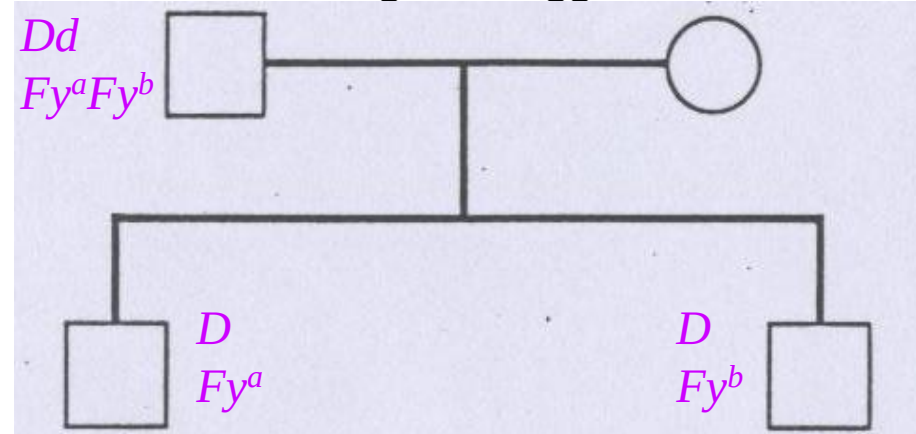
Apai



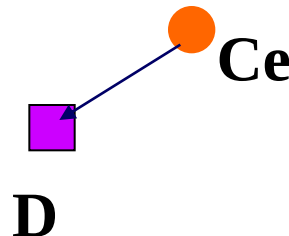
Anyai kromoszóma



Szintetikus gének független öröklődése

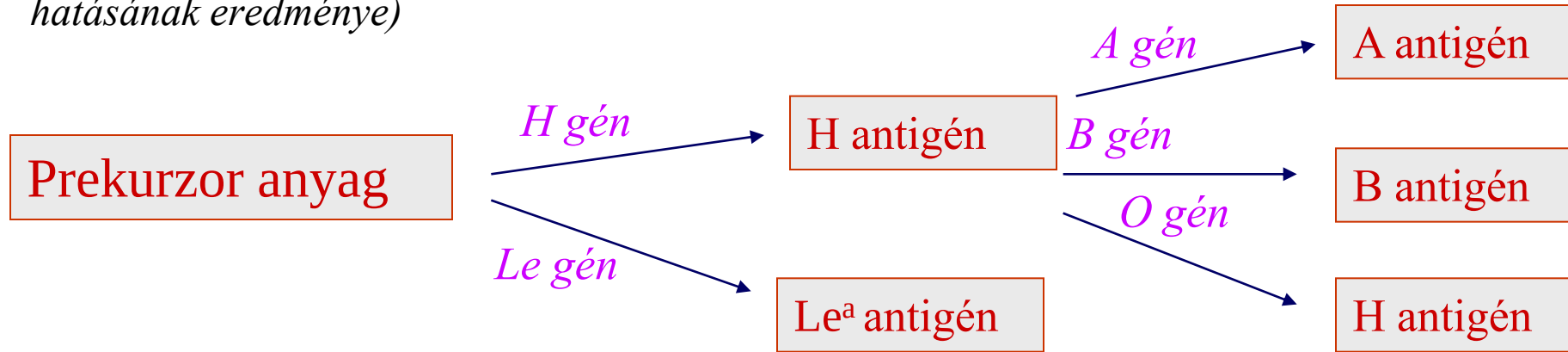


- **transz pozíció**
(különböző tulajdonságért felelős génlokuszok a szülői kromoszómákon)



❖ Génkölcsönhatások szerepe a végső fenotípus kialakításában

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



b) a gén egy másik gén antigén kifejeződését befolyásolja



Vércsoportrendszerek



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



9. q34.1 – q34.2 ABO

1. p36.2 - p34 RHD; RHCE

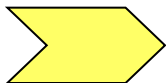
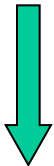
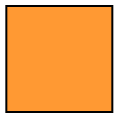
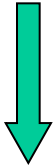
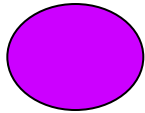
❑ A vörösvérsejten megjelenő polimorf jellegek osztályozása

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

- **Vércsoport rendszer (001 – 033^{ISBT 2012})**
- **Gyakori antigének (901 sorozat)**
- **Ritka antigének (700 sorozat)**
- **Antigén kollekciók (bevezetve: 1988)**

VÉRC SOPORTOK

004	RhD	1p36.11	RHD	~75kbp (10exon)	RhD (3.típusú IMF, 30 – 32 kDa protein, 417 AS)	D/-
			RHCE	~75kbp (10exon)	RhCE (3.típusú IMF, 30 – 32 kDa protein, 417 AS)	C/c, E/e...(52)



❖ génekre vonatkozó ismeretek

- ✓ *kromoszóma lokalizáció*
- ✓ *génszerkezet*
- ✓ *molekuláris mechanizmusok*
- ✓ *génvariánsok*

❖ antigénekre vonatkozó ismeretek

- ✓ *génporduktum*
- ✓ *antigénszerkezet*
- ✓ *epitopstruktúra*
- ✓ *antigénvariáns*

❖ antitestekre vonatkozó ismeretek

- ✓ *antitestspecifitás*
- ✓ *antitest tulajdonságok*
 - ✓ *in vitro*
 - ✓ *in vivo*

Vércsoportrendszer felosztása

❑ klinikai jelentőség szerint

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

❑ allél-variánsok száma szerint

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

❑ génlokuszok száma szerint csoportosítva

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

Vércsoportok jelölése

- az eredeti, illetve a numerikus jelölés szerint -

vércsoport antigének

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

vörösvérsejten megjelenő fenotípus

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

vércsoport gének

- ***Lu^a: LU*1 röviden LU 1***

vércsoport genotípus:

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

Vércsoportrendszerek jelentősége

☐ **transzfúziós (ABO, Rh, Kell ...)**

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

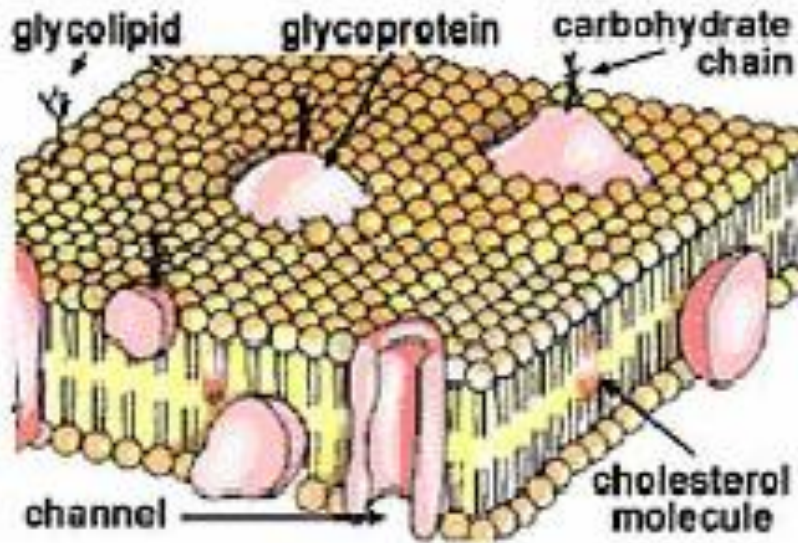
☐ **transzplantációs (ABO)**

☐ **igazságügyi-orvostani (ABO, Rh, MNSs ...)**

☐ **populáció-genetikai (ABO, Rh ...)**

☐ **antropológiai (ABO, Rh ...)**

Plazmamembrán szerkezete



➤ Nem kovalens kötéssel összetartott lipidekből és fehérjékből felépülő vékony filmréteg.

(Singers-Nicolson féle model)

1. Lipidek - a membrán vázszerkezetének kialakítása

2. Fehérjék - a speciális membránfunkciók biztosítása

Vörösvérsejtmembrán alkotóelemei

➤ **zsírok 43,6%**

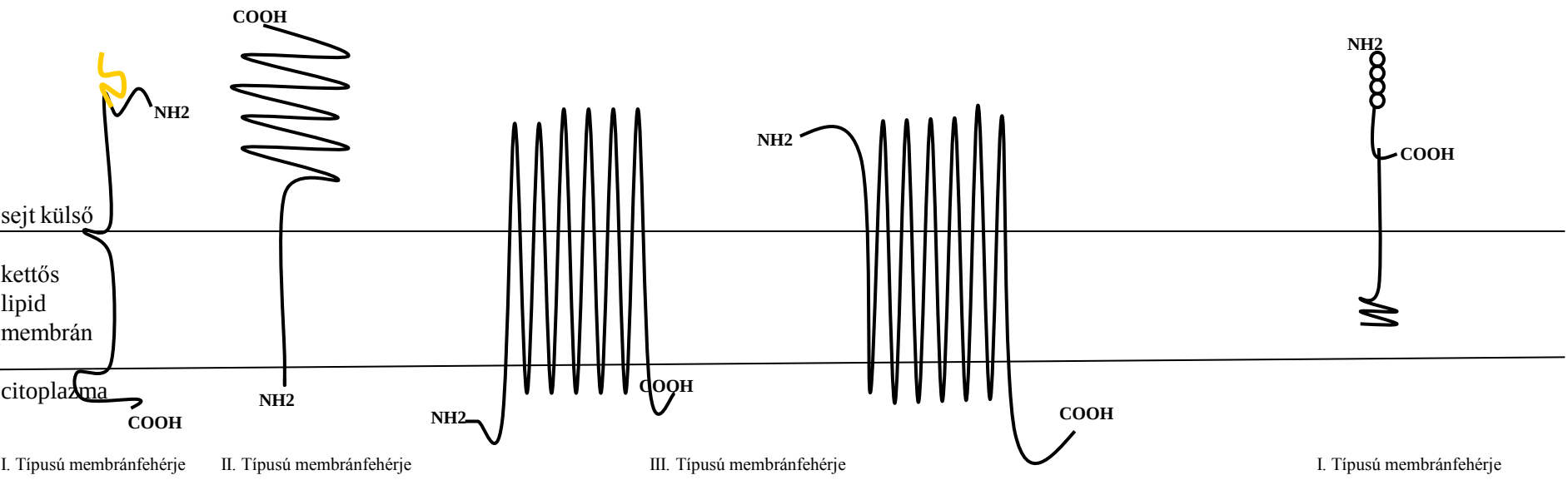
- foszfolipidek 60,5%
- koleszterol 25,3%
- koleszterolészterek, szabad zsírsavak, glycerid 3,5%
- glikoszfinbolipidek 10,5%

➤ **fehérjék 49,6%**

- periferiás fehérjék (extrinsic)
- integrált fehérjék (intrinsic)
- GPI kapcsolt fehérje

➤ **cukrok 7,2%**

- neutrális cukrok 5,5%
- amino - cukrok 27,8%
- N-acetilneuraminsav (sziálsav) 16,7%



- | | | | | |
|---|---|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Glikoforin A (M/N)• Glikoforin B (S/s)• LW glikoprotein• Lutheran• Knops• Indian | <ul style="list-style-type: none">• Kell glikoprotein | <p>❖ Intraceluláris NH₂ és COOH</p> <ul style="list-style-type: none">• RhD protein (D)• RhCE protein (C,c,E,e,Cw)• Band -3 protein (ABO, Diego)• Kid glikoprotein (Jka, Jkb...)• Aquaporin 1 glikoprotein (Coa/Cob)• CD44 glikoprotein (Ina/Inb) | <p>❖ Extraceluláris NH₂ - Intraceluláris COOH</p> <ul style="list-style-type: none">• Duffy glikoprotein (Fy) | <ul style="list-style-type: none">• ACE protein (Yta, Ytb)• Dombrock protein (Doa, Dob)• CD55 protein (Cromer)• JMH |
|---|---|--|---|---|

Antigén-dertermináns csoportok

- | | |
|--|---|
| <p>❖ Cukor molekulával determinált - indirekt géntermékek:</p> <ul style="list-style-type: none">• ABH• Lewis• Ii• P• T, Tn | <p>❖ aminosavval determinált - direkt géntermék:</p> <ul style="list-style-type: none">• MNSs• Rh• Kell• Duffy• Kidd |
|--|---|

Vércsoport membránstruktúrák funkciói

Membrán transzporter antigének

- **Diego band-3 fehérje** – anion transzporter
- **Kidd glikoprotein** – urea transzporter
- **Colton glikoprotein** – vízpumpa funkció
- **Rh/RhAG fehérje** - ammonium transzporter?, CO₂ gázcsere

Receptor és adhéziós antigének

- **Duffy, Lutheran, LW, CD147, Ok glikoprotein** -Ig szupercsalád
- **CD44, Indian, Xg, CD99, JMH**

Komplement regulációt befolyásoló antigének

- **DAF, CD55** – autolog komplement lízis elleni védőhatás
- **CROM, CR1, CD35, KN** – komplement kontroll funkció

Enzim funkciót biztosító antigének

- **Yt glikoprotein** – acetylcholin eszteráz
- **Kel glikoprotein** – endopetidáz
- **Dombrock glikoprotein** – ADP ribosyl transzferáz

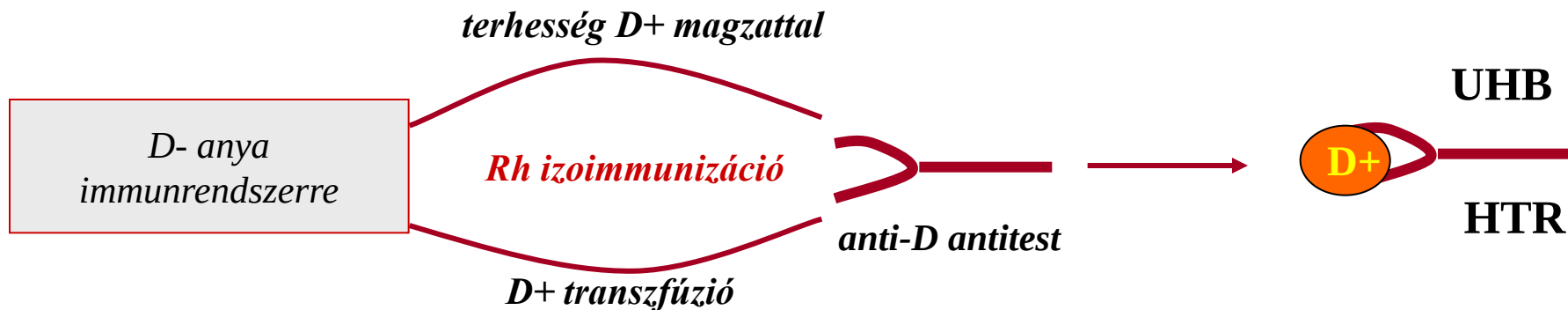
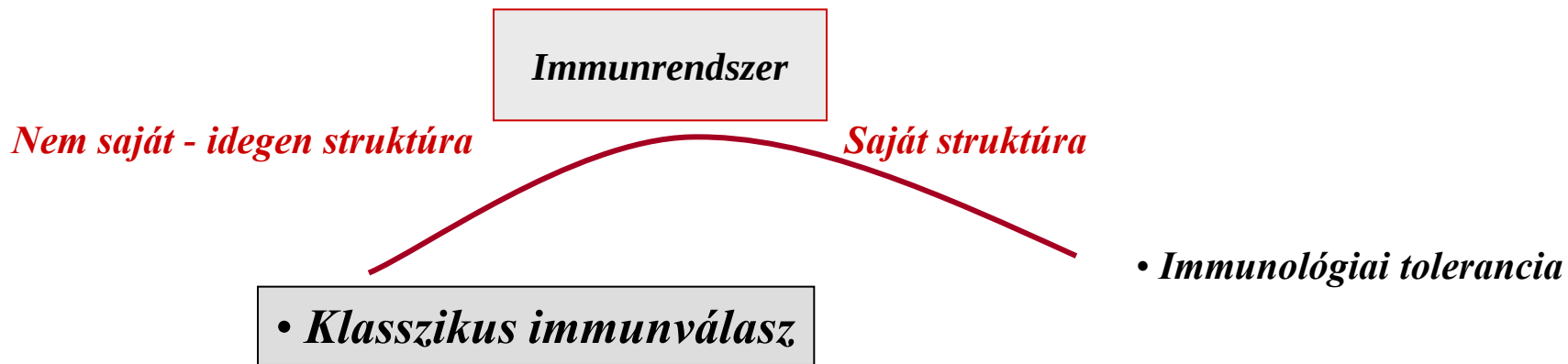
Vázfunkciót biztosító antigének

- **Diego band 3 fehérje**
- **Glykophorin C**
- **Gebrich**

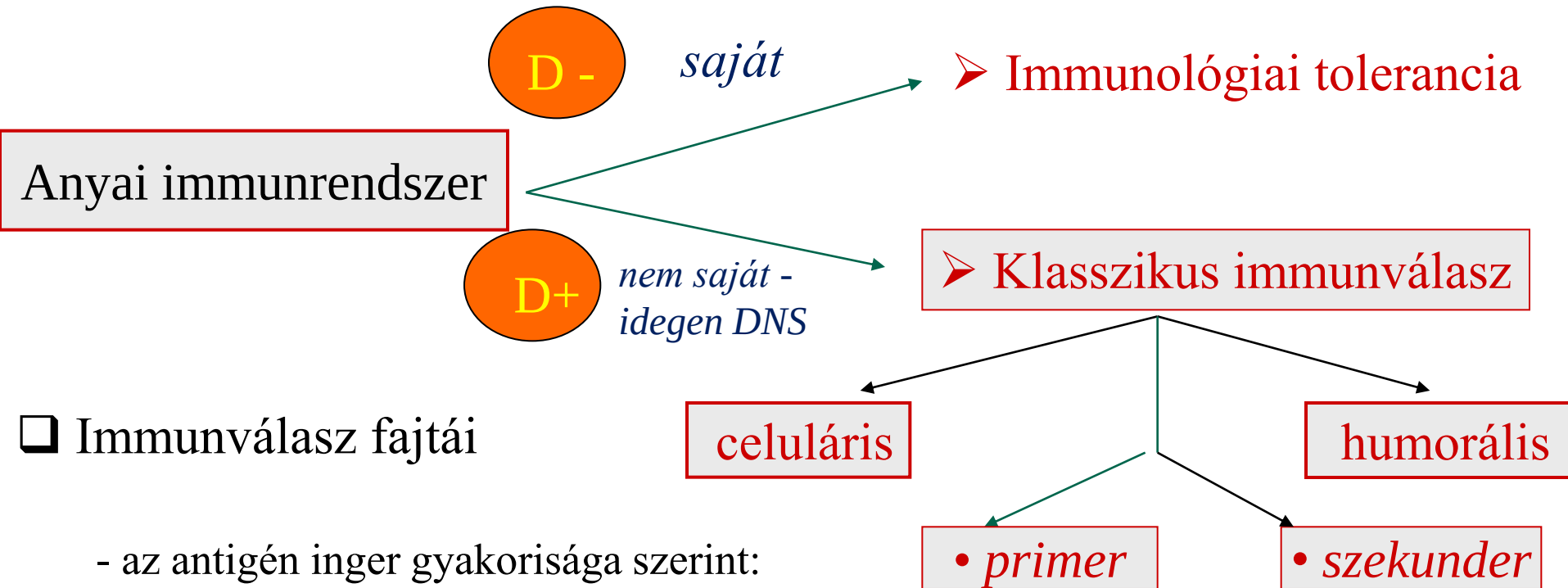
A polimorf jellegek antigén tulajdonságai

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

❖ Immunológiai felismerés (az immunrendszer működésének sajátossága)



Az immunrendszer működésének sajátosságai

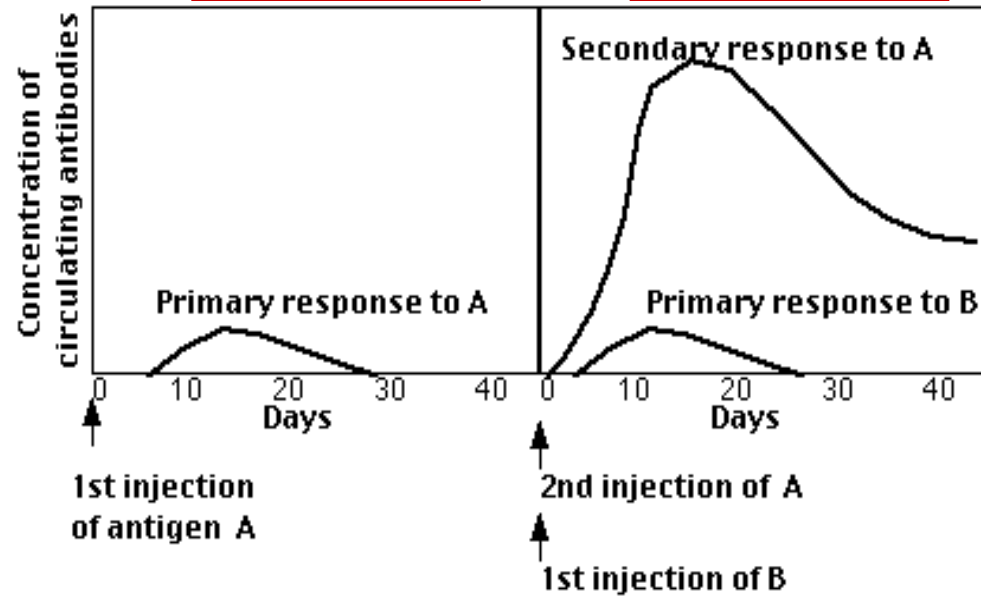


❑ Immunválasz fajtái

- az antigén inger gyakorisága szerint:

❑ Immunválasz jellegzetességei

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



Az antigén tulajdonságai



☐ immunogenitás

❖ az antigén immunválaszt kiváltó képessége

➤ az immunválaszt kiváltó képességet a teljes molekula (carrier és epitop) határozza meg.

Ismerünk:

- erős
- közepes
- gyenge antigenitású struktúrákat

➤ az immunogenitás függ:

- ✓ az antigén kémiai szerkezetétől
(fehérje - poliszaharid - lipid)
- ✓ Az antigén molekulasúlyától

☐ specifitás

❖ antigén determináns csoport (epitop) - az antitest kötődési helye

➤ az epitop kialakulhat:

- ✓ molekula elsődleges szerkezetéből
- ✓ molekula másodlagos szerkezetével
- ✓ kriptantigének feltárulásával

☐ az antigén és a gazdaszervezet viszonya

- xeno (hetero) eltérő fajból származó antigén
- allo (izo) azonos fajból származó antigén
- autoantigén saját DNS eredetű antigén

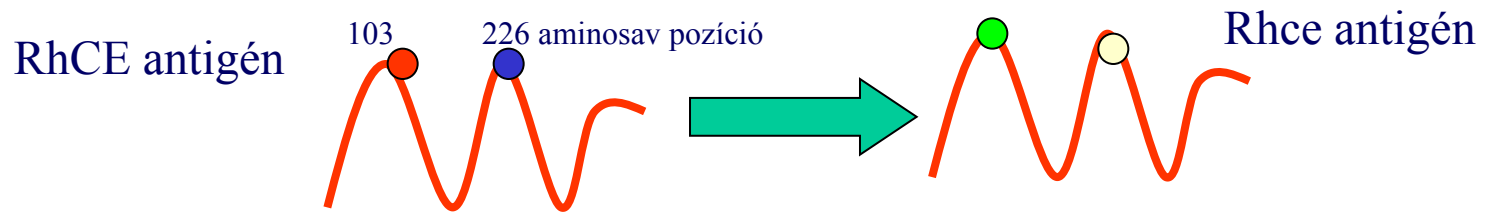
Az antigén determináns csoport (epitop)

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

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



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



❖ antigén valencia - az epitopok sűrűsége a vörösvérsejten

$1-2 \times 10^6$ ABH

$1-5 \times 10^5$ I

3×10^4 D, S, s, Fy, Jk

$2-5 \times 10^3$ Le, K, Lu

Vércsoport antigének fejlődése - ontogenezise

❑ *születéskor még nem határozható meg biztonságosan*

-I, Lea, Leb, Sda

❑ *születéskor meghatározható, de reakció-erőssége nem éri el a felnőttekre jellemző mértéket*

- A, B, P1, Lua, Lub, Yta, Xga, Vel

❑ *már születéskor jól meghatározható*

- Rh, K, Fy, Jk, MNSs, Di, Do, Sc

Vörösvérsejt alloantitestek

❑ meghatározás

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

❑ osztályozás

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

Vörösvérsejt alloantitestek élettani hatásai

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

Az antitestek élettani hatásait befolyásoló tulajdonságai

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

antigén - antitest reakciók

in vivo: - hemolizis

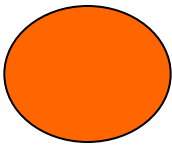
Antigén + *Antitest* → *Immunkomplex (AgAt)*

in vitro: - agglutináció

- szenzitizáció

- hemolizis

- komplementfixáció



a-D

ismeretlen

= minta

ismert

= reagens

antigén kimutatás (1)

ismert

=reagens

ismeretlen

=minta

antitest kimutatás (2)