

Nové antigeny a systémy krevních skupin 2024

Martin Písačka

Referenční laboratoř pro imunohematologii, ÚHKT Praha

Table of blood group antigens within systems v12.5 30-SEP-2024


System		Antigen number											Total in system	
		001	002	003	004	005	006	007	008	009	010	011		012
001	ABO	A	B	A,B	A1	...								4
002	MNS	M	N	S	s	U	He	Mi ^a	M ^c	Vw	Mur	M ^g	Vr	50
003	P1PK	P1	...	p ^k	NOR									3
004	RH	D	C	E	c	e	f	Ce	C ^w	C ^x	V	E ^w	G	56
005	LU	Lu ^a	Lu ^b	Lu3	Lu4	Lu5	Lu6	Lu7	Lu8	Lu9	...	Lu11	Lu12	28
006	KEL	K	k	Kp ^a	Kp ^b	Ku	Js ^a	Js ^b	Ul ^a	K11	K12	38
007	LE	Le ^a	Le ^b	Le ^{ab}	Le ^{bH}	ALe ^b	BLE ^b							6
008	FY	Fy ^a	Fy ^b	Fy3	...	Fy5	Fy6							5
009	JK	Jk ^a	Jk ^b	Jk3										3
010	DI	Di ^a	Di ^b	Wr ^a	Wr ^b	Wd ^a	Rb ^a	WARR	ELO	Wu	Bp ^a	Mo ^a	Hg ^a	23
011	YT	Yt ^a	Yt ^b	YTEG	YTLI	YTOT	YTGT							6
012	XG	Xg ^a	CD99											2
013	SC	Sc1	Sc2	Sc3	Rd	STAR	SCER	SCAN	SCAR	SCAC	SCAB			10
014	DO	Do ^a	Do ^b	Gy ^a	Hy	Jo ^a	DOYA	DOMR	DOLG	DOLC	DODE			10
015	CO	Co ^a	Co ^b	Co3	Co4									4
016	LW	LW ^a	LW ^{ab}	LW ^b	LWEM					4
017	CH/RG	Ch1	Ch2	Ch3	Ch4	Ch5	Ch6	WH				Rg1	Rg2	9
018	H	H												1
019	XK	Kx												1

Table of blood group antigens within systems v12.5 30-SEP-2024

System		Antigen number												Total in system
		001	002	003	004	005	006	007	008	009	010	011	012	
020	GE	...	Ge2	Ge3	Ge4	Wb	Ls ^a	An ^a	Dh ^a	GEIS	GEPL	GEAT	GETI	13
021	CROM	Cr ^a	Tc ^a	Tc ^b	Tc ^c	Dr ^a	Es ^a	IFC	WES ^a	WES ^b	UMC	GUTI	SERF	20
022	KN	Kn ^a	Kn ^b	McC ^a	SI1	Yk ^a	McC ^b	SI2	SI3	KCAM	KDAS	DACY	YCAD	13
023	IN	In ^a	In ^b	INFI	INJA	INRA	INSL							6
024	OK	Ok ^a	OKGV	OKVM										3
025	RAPH	MER2												1
026	JMH	JMH	JMHK	JMHL	JMHG	JMHM	JMHQ	JMHN	JMHA					8
027	I	I												1
028	GLOB	P			PX2	ExtB								3
029	GIL	GIL												1
030	RHAG	Duclos	Ol ^a	DSLK	... §	Kg	SHER	THIN						6
031	FORS	FORS1												1
032	JR	Jr ^a												1
033	LAN	Lan												1
034	VEL	Vel												1
035	CD59	CD59.1												1
036	AUG	AUG1	At ^a	ATML	ATAM									4
037	KANNO	KANNO1												1
038	SID	Sd ^a												1

Table of blood group antigens within systems v12.5 30-SEP-2024


System		Antigen number											Total in system	
		001	002	003	004	005	006	007	008	009	010	011		012
039	CTL2	VER	RIF	Cs ^a	Cs ^b	BROS								5
040	PEL	PEL												1
041	MAM	MAM												1
042	EMM	Emm												1
043	ABCC1	WLF												1
044	ER	Er ^a	Er ^b	Er3	ERSA	ERAMA								5
045	CD36	CD36.1												1
046	ATP11C	LIL												1
047	MAL	AnWj												1



Table of blood group antigens within systems v12.5 30-SEP-2024

System		Antigen number											
		013	014	015	016	017	018	019	020	021	022	023	024
002	MNS	M ^e	Mt ^a	St ^a	Ri ^a	Cl ^a	Ny ^a	Hut	Hil	M ^v	Far	s ^D	Mit
004	RH	Hr _o	Hr	hr ^S	VS	C ^G	CE	D ^w	...
005	LU	Lu13	Lu14	...	Lu16	Lu17	Au ^a	Au ^b	Lu20	Lu21	LURC	LUIT	LUGA
006	KEL	K13	K14	...	K16	K17	K18	K19	Km	Kp ^c	K22	K23	K24
010	DI	Vg ^a	Sw ^a	BOW	NFLD	Jn ^a	KREP	Tr ^a	Fr ^a	SW1	DISK	DIST	
020	GE	GECT	GEAR										
021	CROM	ZENA	CROV	CRAM	CROZ	CRUE	CRAG	CROK	CORS				
022	KN	KNMB											
		025	026	027	028	029	030	031	032	033	034	035	036
002	MNS	Dantu	Hop	Nob	En ^a	ENKT	`N'	Or	DANE	TSEN	MINY	MUT	SAT
004	RH	...	c-like	cE	hr ^H	Rh29	Go ^a	hr ^B	Rh32	Rh33	Hr ^B	Rh35	Be ^a
005	LU	LUAC	LUBI	LUYA	LUNU	LURA	LUOM						
006	KEL	VLAN	TOU	RAZ	VONG	KALT	KTIM	KYO	KUCI	KANT	KASH	KELP	KETI

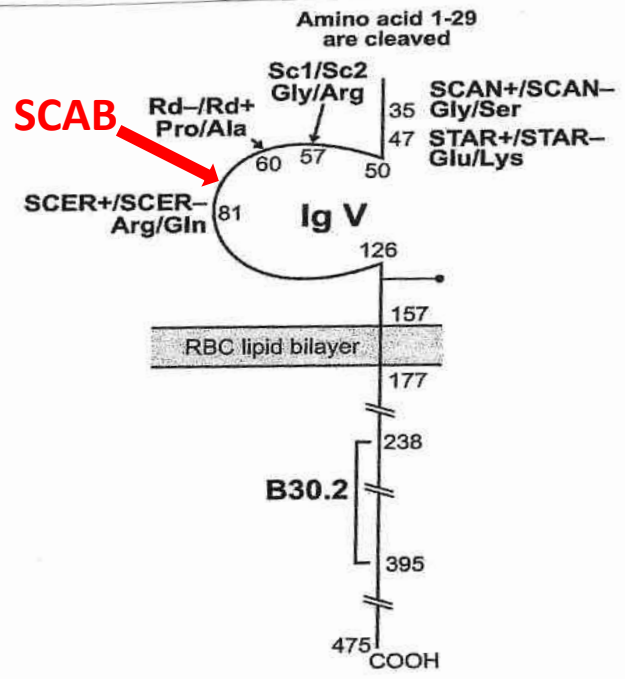
Table of blood group antigens within systems v12.5 30-SEP-2024

System		Antigen number											
		037	038	039	040	041	042	043	044	045	046	047	048
002	MNS	ERIK	Os ^a	ENEP	ENEH	HAG	ENAV	MARS	ENDA	ENEV	MNTD	SARA	KIPP
004	RH	Evans	...	Rh39	Tar	Rh41	Rh42	Crawford	Nou	Riv	Sec	Dav	JAL
006	KEL	KHUL	KYOR	KEAL	KHIZ	KHOZ							
		049	050	051	052	053	054	055	056	057	058	059	060
002	MNS	JENU	SUMI										
004	RH	STEM	FPTT	MAR	BARC	JAHK	DAK	LOCR	CENR	CEST	CELO	CEAG	PARG
		061	062	063	064	065	066	067	068	069	070	071	072
004	RH	CEVF	CEWA	CETW									

Antigens in blue have provisional status.
 Antigen Lu11 is under review pending further decisions.
 § RHAG4 was made obsolete 2018-06-02

Nové antigeny již známých systémů

- **System Scianna (ISBT 013):**
 - Znám od 1974, pojmenován podle příjmení první imunizované
 - Gen *ERMAP (SC)* na chromozomu 1
 - Glykoprotein ERMAP patří do imunoglobulinové super-rodiny /IgSF/ s jednou IgV doménou
 - Dosud známo 8 antigenů, 2 LFA a 6 HFA
 - Protilátky většinou nezpůsobují žádné nebo jen mírné HTR a žádné nebo mírné HON /s výjimkou u anti-Rd – zde i závažné/
 - Kazuistika anti-LFA s případy těžkých HON s nutností IUT, probandka měla mutaci c.C217G dávající vznik polymorfizmu p. Arg73Gly – nový antigen dostal označení **SCAB**



Nové antigeny již známých systémů

- **System CTL2 (ISBT 039):**

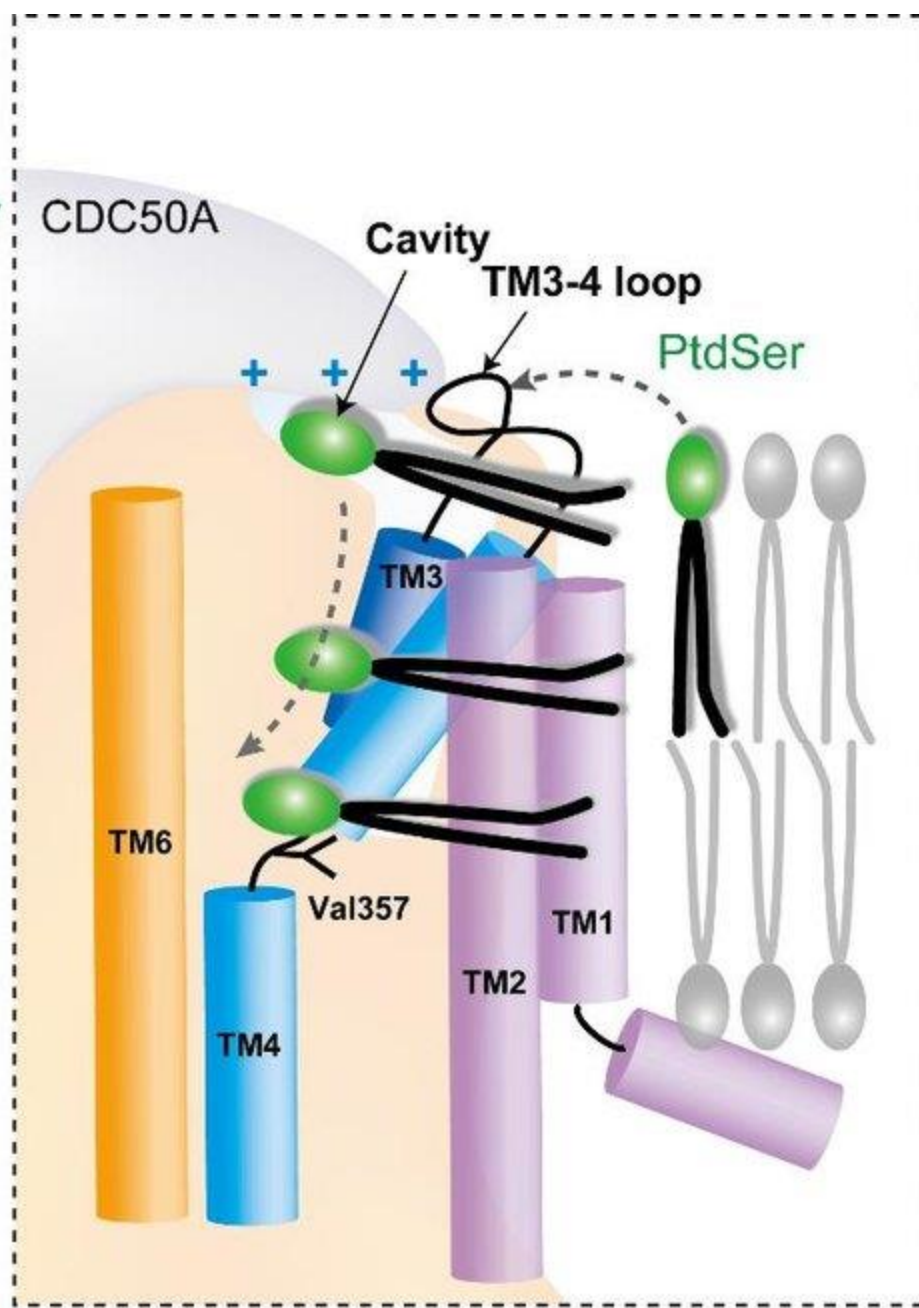
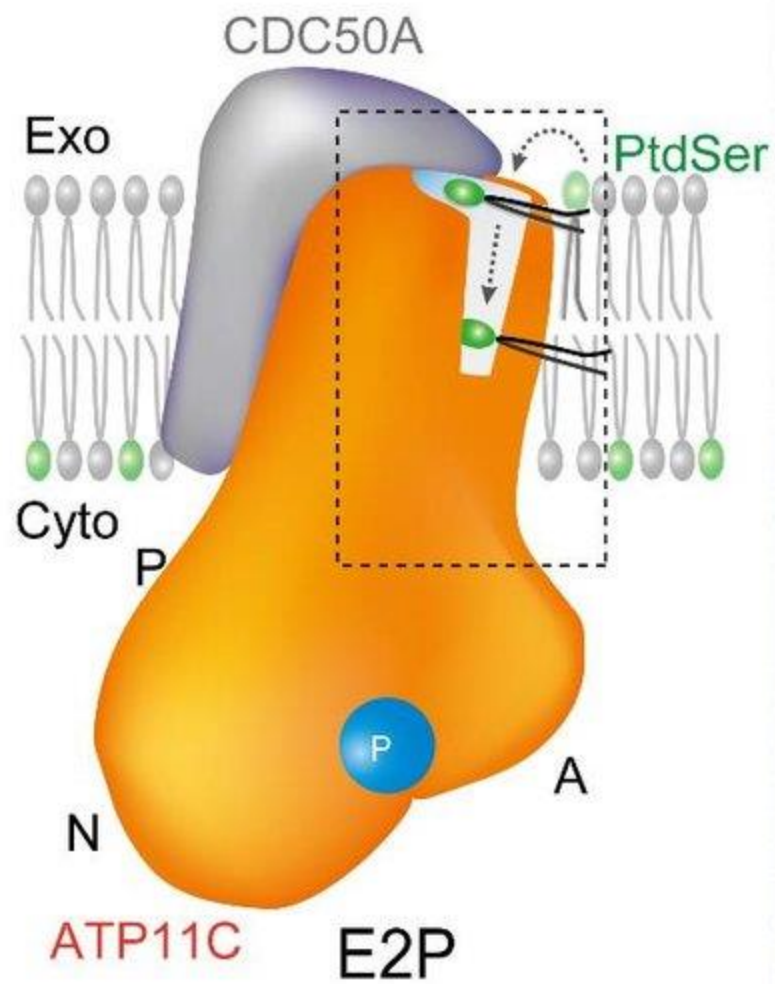
- Znám od 2019, pojmenován podle nosiče antigenů – Choline like transporter 2 (velký multipass protein o 704/706 aa), nachází se na erythrocytech a neutrofilech (Cs^a/HNA-3a a Cs^b/HNA-3b)
- Gen *CTL2 (SLC44A2)* na chromozomu 19
- Dosud známé 4 antigeny, 2 antitetické Cs^a a Cs^b a 2 HFA VER a RIF
- Anti-HNA klinicky významné /NAN a TRALI/
- Kazuistika: při předoperačním vyšetření zachycena středně silná anti-HFA
- Celoexomové sekvenování odhlalilo vzácnou homozygotní mutaci c.C451T (Leu151Phe)
- nový antigen dostal označení **BROS** (Bristol-Rotterdam-Sanguin)

Nový systém **ATP11C** (ISBT 046)

- Byla identifikována anti-HFA protilátka s dosud neznámou specifitou u 7 mužských pacientů /ze 4 rodin/, kromě jednoho měli všichni těžkou formu hemolílie B
- Navzájem byli serologicky kompatibilní ... to znamená, že pravděpodobně měli společný vzácný fenotyp
- Bylo provedeno celoexomové sekvenování s různými typy filtrování výsledků
- Reaktivita protilátky byla charakterizována průtokovou cytometrií a pomocí CRISPR-Cas9 K562 modelu
- Sekvenování odhalilo různě rozsáhlé delece v chromozomu X
- Kandidáty byly 3 společně chybějící geny: *MCF2*, *CXorf66* a *ATP11C*

Nový systém **ATP11C** (ISBT 046)

- Nejpravděpodobnějším kandidátem byl gen *ATP11C*, o které je známo, že kóduje na erytrocytech přítomnou flipázu, zprostředkující transmembránový transport fosfatidylserinu
- Průkazy, že ATP11C flipáza nese antigen:
 - Western blot s polyklonální anti-ATP11C potvrdil chybění flipázy u pacientů „APT11C null“ s protilátkou, zatímco u ostatních byla reakce pozitivní
 - V buněčné linii K562 s „knock-out“ ATP11C chyběla serologická i imunoprecipitační reakce s protilátkou, avšak po cílené transfekci ATP11C plazmidem se reaktivita plně obnovila
- Antigen pojmenován **LIL** /podle města Lille, kde byl detekován/



Klinický význam ATP11C

- ATP11C je hlavní strukturou pro membránový transport fosfatidylserinu /90% dle předchozích studií/
- Fosfatidylserin je považován za marker „stárnutí“ erytrocytů
- Paradoxně u ATP11C null pacientů nebyly kromě mírné anémie žádné známky erytroidních poruch /rheologické ani morfologické/
- Nebyla zjištěna kompenzace žádnou jinou flipázou nebo skramblázou
- Inaktivace ATP11C na CD34+ buňkách neovlivnila erytroidní diferenciaci ani proliferaci
- B lymfocyty jevily poruchy funkce a u 3 pacientů byly neurodevelopmentální poruchy
- O klinickém významu anti-ATP11C nebyly zatím podány žádné informace

Nový systém MAL (ISBT 047)

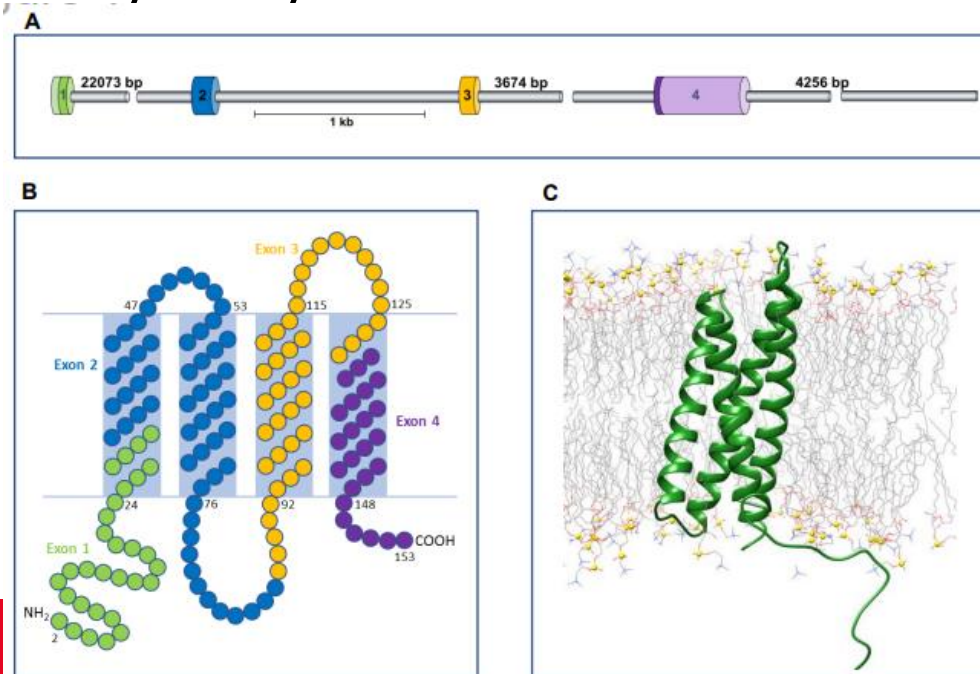
- V roce 1972 byla identifikována alo-anti-HFA (unpublished), 1982 pojmenována **anti-An** a antigen Anton, v 1983 **autoprotilátka anti-Wj**, v 1985 bylo zjištěno, že jde o stejnou specifitu ... odtedy název **AnWj antigen a anti-AnWj protilátka**
- Jde o HFA s výskytem 99,9% v populacích, „pravý“ (vrozený) AnWj- fenotyp byl pozorován v jednotkách případů na Blízkém Východě (Izrael); častěji je nalézána auto-anti-AnWj u jedinců s přechodně ztraceným nebo značně sníženě exprimovaným AnWj antigenem
- Pupečnickové erythrocyty jsou AnWj-, exprese se objevuje od 3 do 36 dnů od narození (mechanismus dosud nejasný)

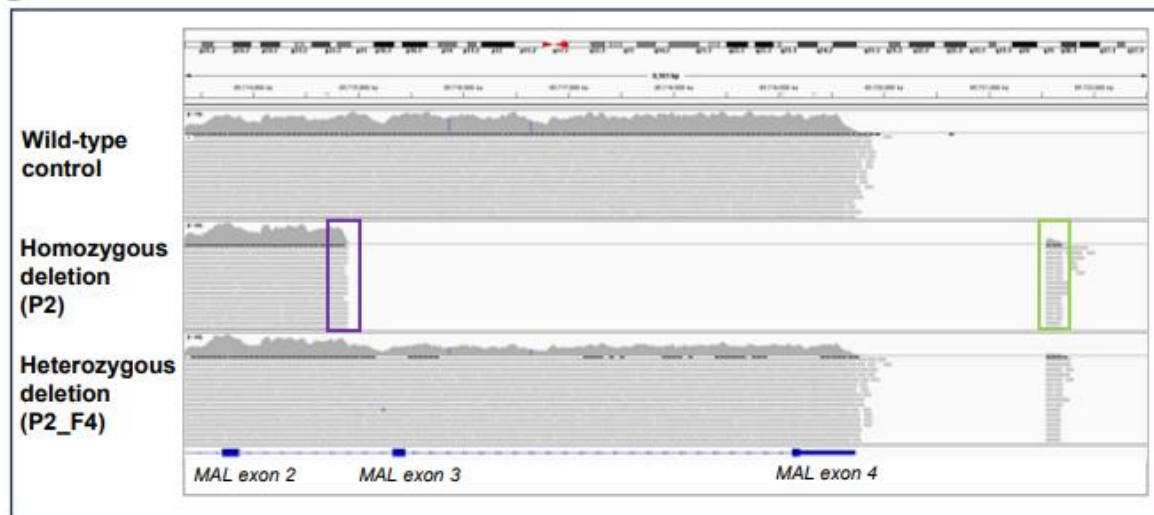
Nový systém MAL (ISBT 047)

- Původní alo-anti-HFA byla indukována v těhotenství ... ale nebyly pozorovány klinické známky HON
- V souvislost s transfuzemi však jde o klinicky významnou specifitu, s popisem i **akutních potransfuzních reakcí**
- AnWj je receptorem pro *Haemophilus influenzae*
- AnWj je rezistentní vůči proteázám a nízkému pH, efekt DTT (200nM) je variabilní
- Genetický podklad do 2024 nejasný /spekulace o CD44 či produktu *SMYD1* genu nepotvrzeny/

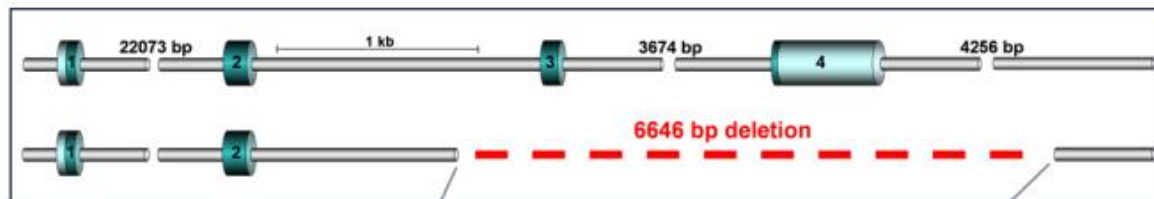
Nový systém MAL (ISBT 047)

- Celoexomové sekvenování odhalilo homozygocii pro rozsáhlou delecii v genu **MAL**, lokalizovaném an chromozomu 2, kódujícím integrální „multi-pass“ membránový proteolipid **Mal** /**M**yelin **a**nd **L**ymphocyte Protein/ o velikosti 17 kDa, poprvé popsáný na T-lymfocytech

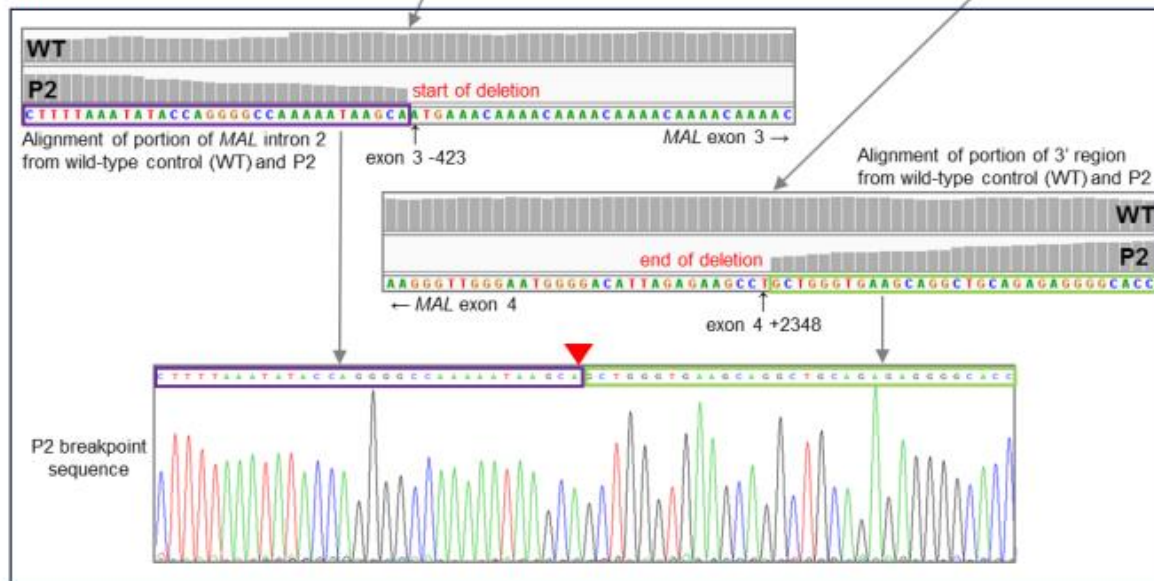




B

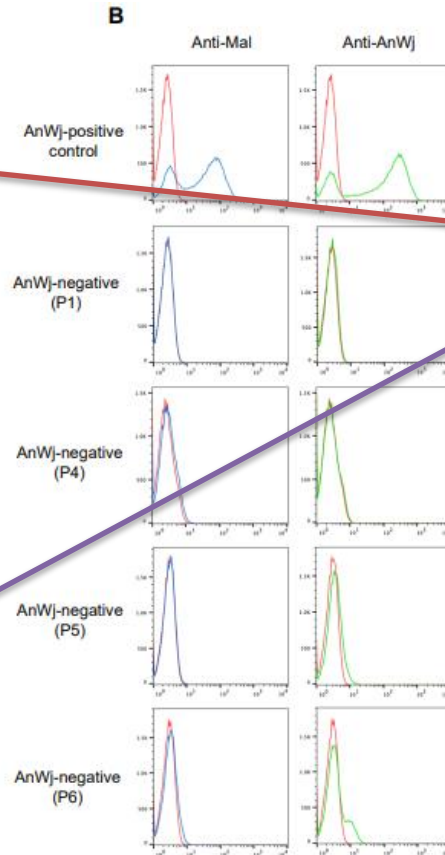
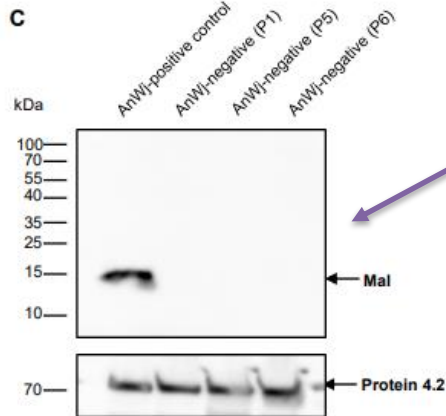
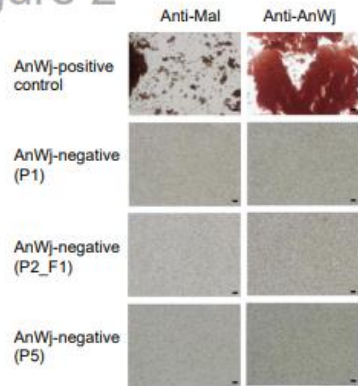


C



Nový systém MAL (ISBT 047)

Figure 2



Průkazy souvislosti Mal a AnWj

- Sérologické testy
- Immunoblotting
- Průtoková cytometrie
- Studium „knock-out“ (KO) *MAL* linií v různých kombinacích s KO *SMYD1*
- Obnovení exprese AnWj po transfekci KO linií *MAL* genem a nikoliv *SMYD1*

Nový systém MAL (ISBT 047)

- Závěr:
 - Popsán nový systém krevních skupin MAL s jediným antigenem, známým již 50 let: AnWj
 - Biologicky zajímavá dvojí role Mal proteolipidu v kancerogenezi:
 - Zvýšená exprese asociována se špatnou prognózou u akutní dospělé T-buněčné leukémie, primárního mediastinálního B-velkobuněčného lymfomu a Hodgkinova lymfomu
 - Ztráta exprese způsobená metylací promoteru u karcinomu jícnu, snížená exprese u mnoha epiteliálních malignit /ca tlustého střeva, prsu a močového měchýře/

Scientists Finally Cracked a 50-Year-Old Bloody Mystery

A newly-discovered rare blood type could help tens of thousands of people around the world.

BY [DARREN ORF](#) PUBLISHED: SEP 19, 2024 8:00 AM EDT

[SAVE ARTICLE](#)



Bloomberg Creative // Getty Images

Děkuji za pozornost