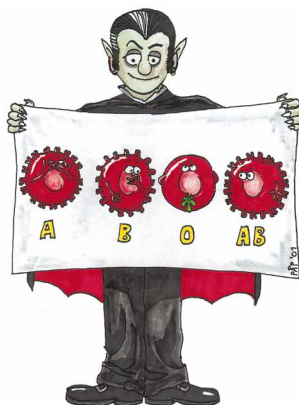


- ΔΕΥΤΕΡΟ ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ -

β. αιμοδοσία II



σύστημα ομάδων αίματος ABO



- 3.1 Ερυθροκυτταρικά αντιγόνα
 - 3.1.1 Γενικά
 - 3.1.2 Αντιγόνα του συστήματος ABO
 - 3.1.3 Υποομάδες αντιγόνου A
 - 3.2 Κληρονομικότητα των αντιγόνων ABO
 - 3.3 Ουσίες που αναγνωρίζουν τα αντιγόνα ABO φυτικής ή ζωικής προέλευσης
 - 3.4 Κατανομή των αντιγόνων ABO στην Ελλάδα
- ΠΕΡΙΛΗΨΗ
- ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ

3.1. Ερυθροκυτταρικά αντιγόνα

3.1.1 Γενικά

Αρκετές φορές κατά το παρελθόν, αναφέρονται προσπάθειες που έγιναν για να πραγματοποιηθούν μεταγγίσεις αίματος, από ζώο σε άνθρωπο ή από άνθρωπο σε άνθρωπο. Στην πλειοψηφία τους ήταν αποτυχημένες. Ο ασθενής παρουσίαζε βαρύτερες αντιδράσεις, αλλεργικά φαινόμενα, έντονο πόνο στο στήθος, οσφυαλγία, αιμοσφαιρινουρία κ.λπ. με συνήθη κατάληξη το θάνατο.

Το έτος 1900 ο Karl Landsteiner ανακάλυψε το σύστημα ABO, που αποτελεί και το σημαντικότερο από όλα τα συστήματα ομάδων αίματος.

Ο Landsteiner πήρε δείγματα αίματος από τους συναδέλφους του, χώρισε τον ορό από τα κύτταρα, έκανε εναιώρημα κυττάρων και ανέμειξε τον ορό του καθενός με τα εναιωρήματα των υπολοίπων. Τότε παρατήρησε ότι άλλα μείγματα έκαναν συγκόλληση και άλλα όχι. Με τη μέθοδο αυτή, κατηγοριοποίησε τα δείγματα σε τρεις ομάδες, τις A, B και O.

Δύο χρόνια αργότερα προστέθηκε και η τέταρτη ομάδα AB από τους Sturli και Decastello. Επίσης, ο Landsteiner διαπίστωσε πως με την παρουσία ή την απουσία δυο μονάχα αντιγόνων, των A και B, ήταν δυνατό να αποτυπωθεί η ύπαρξη 4 ομάδων αίματος. Ακόμα ανακάλυψε ότι **στον ορό κάθε ανθρώπου περιέχεται κάποιο αντίσωμα που ενεργεί εναντίον των αντιγόνων τα οποία απουσιάζουν από τα ερυθρά αιμοσφαίρια του συγκεκριμένου ατόμου (δηλαδή αν είναι ομάδας A περιέχει αντισώματα αντι-B).**

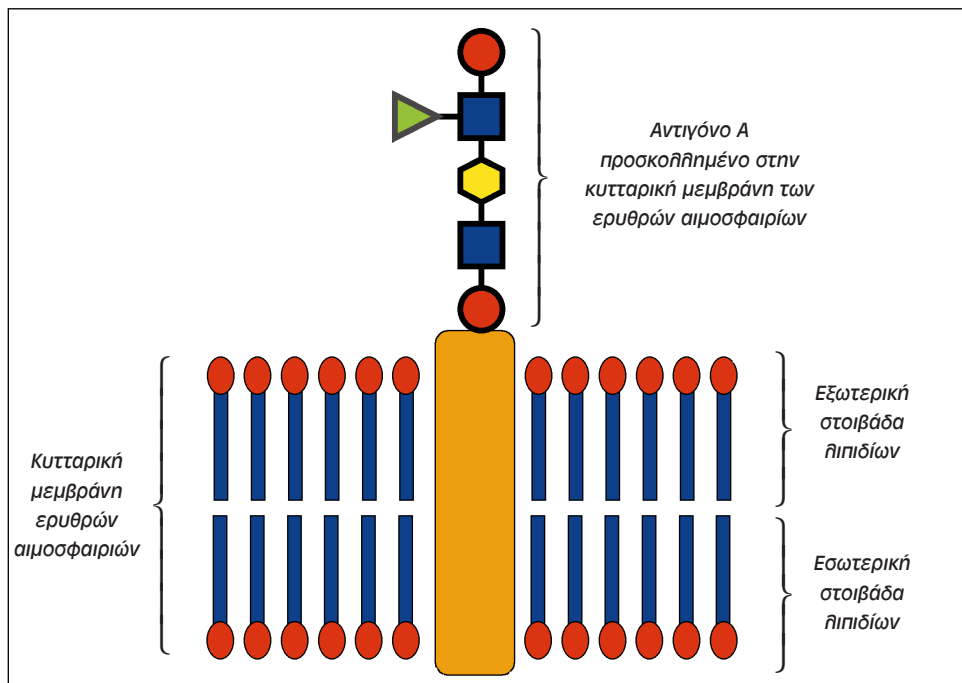
Τι πράγμα όμως είναι τα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα;

Η δομή της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (Εικόνα 3.1), σχηματίζεται από λιπίδια και πρωτεΐνες. Τα λιπίδια είναι τοποθετημένα με τη μορφή διπλής στοιβάδας (διπλοστοιβάδα). Από τις πρωτεΐνες άλλες είναι διαμεμβρανικές και άλλες όχι.

Βασικές πρωτεΐνες της μεμβράνης είναι οι γλυκοφορίνες A και B και η πρωτεΐνη 3. Αυτές διεκπεραιώνουν αρκετές λειτουργίες του κυττάρου αλλά ταυτόχρονα έχουν κυρίαρχο ρόλο σαν αντιγόνα. Οι προαναφερόμενες πρωτεΐνες είναι διαμεμβρανικές, επομένως κάποιο τμήμα τους εξέχει της κυτταρικής μεμβράνης. Ανάλογα με την αλληλουχία των αμινοξέων ή των σακχάρων του προεξέχοντος τμήματος, τα κύτταρα αποκτούν ταυτότητα. Τα αντιγόνα είναι τα δακτυλικά αποτυπώματα των κυττάρων. Πράγματι αυτά αποτελούν τα συστήματα ομάδων αίματος.

Η ερυθροβλάστη, ωριμάζοντας προς ερυθρό αιμοσφαίριο, χάνει έναν πολύ σημαντικό πληθυσμό αντιγόνων. Ωστόσο διατηρούνται αρκετά ώστε να μπορούν να καταταγούν σε 20 διαφορετικά συστήματα ομάδων αίματος.

Συνοψίζοντας, το πρωτεϊνικό τμήμα που εξέχει της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης παρέχει στο κύτταρο αντιγονική ικανότητα. Η αλληλουχία των αμινοξέων και των σακχάρων του τμήματος αποτελούν τα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα ή συγκολλητινογόνα.



Εικόνα 3.1. Σχηματική παράσταση της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των αντιγόνων της

3.1.2 Αντιγόνα του συστήματος ABO

Η μορφή των αντιγόνων του συστήματος ABO καθορίζεται από την αλληλουχία των σακχάρων που συνδέονται με την ερυθροκυτταρική μεμβράνη. Τα σάκχαρα μπορούν να συνδεθούν με τη μεμβράνη με δυο τρόπους. Είτε απευθείας το σάκχαρο ενώνεται με την εξωτερική λιπιδική στοιβάδα, προσκολληάται σε ένα μόριο σφίγγομυελίνης και σχηματίζεται ένα γλυκολιπίδιο, είτε το σάκχαρο συνδέεται με μια πρωτεΐνη σχηματίζοντας γλυκοπρωτεϊνικό δεσμό.

Τα σάκχαρα που δημιουργούν τις αντιγονικές αλυσίδες είναι 4. Τα εξής:

- ▶ N-ακετυλογαλακτοζαμίνη,
- ▶ D-γαλακτόζη,
- ▶ N-ακετυλογλυκοζαμίνη και

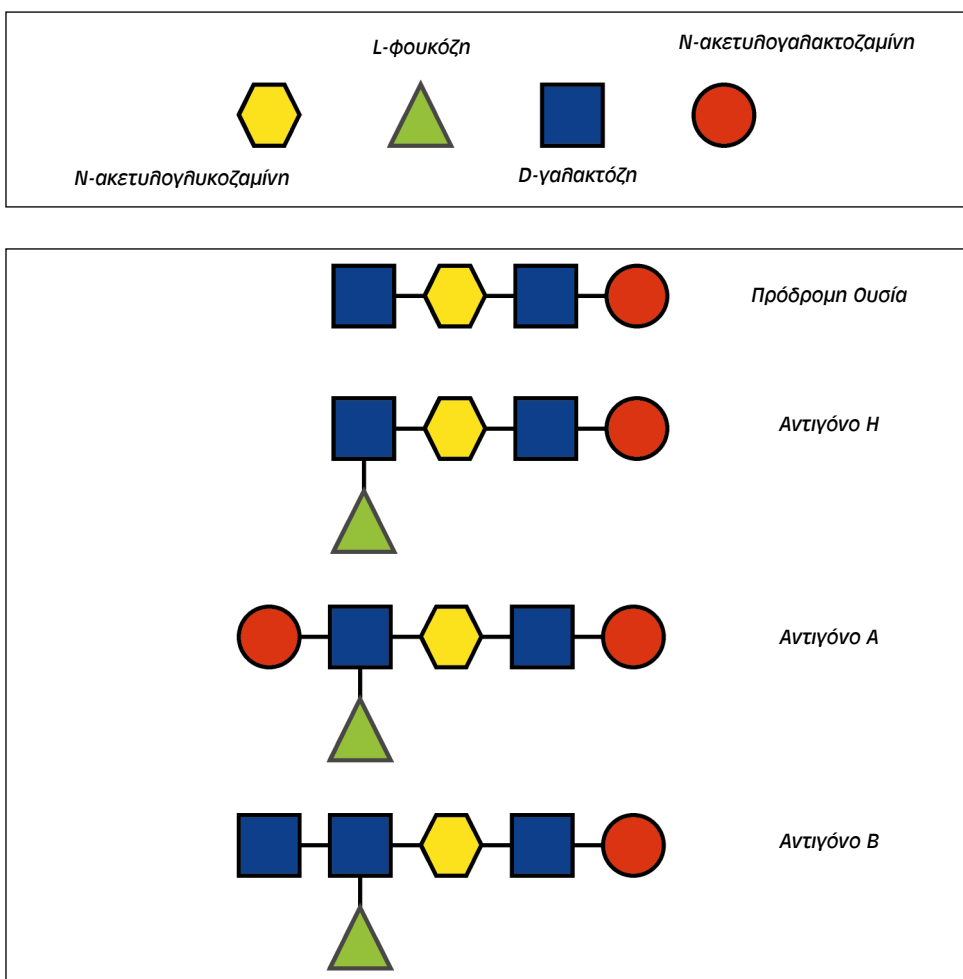
► L-φουκόζη.

Από αυτά προέρχονται όλες οι ομάδες του συστήματος ABO (Εικόνα 3.2).

Στην αρχή συντίθεται μια πρόδρομη ουσία που στερείται αντιγονικών ιδιοτήτων. Η πρόδρομη ουσία αποτελείται από σάκχαρα με την εξής αλληλουχία: N-ακετυλογαλακτοζαμίνη, D-γαλακτόζη, N-ακετυλογλυκοζαμίνη και D-γαλακτόζη.

Το μόριο της N-ακετυλογαλακτοζαμίνης είναι εκείνο που θα συνδεθεί με την ερυθροκυτταρική μεμβράνη (είτε με πρωτεΐνη, είτε με λιπίδιο).

Από την άλλη μεριά της αλυσίδας βρίσκεται το μόριο της D-γαλακτόζης. Αν προστεθούν και άλλα σάκχαρα, η αλυσίδα λαμβάνει αντιγονικές ιδιότητες. Μόλις προστεθεί μια L-φουκόζη, η πρόδρομη ουσία μετατρέπεται σε αντιγόνο H.



Εικόνα 3.2. Σχηματική παράσταση των αντιγόνων που απαρτίζουν το σύστημα ομάδων ABO

Το αντιγόνο H γίνεται αντιγόνο A αν προσθέσουμε μια N-ακετυλογαλακτοζαμίνη στη μεριά της D-γαλακτόζης.

Αντίθετα αν προσθέσουμε μια D-γαλακτόζη στο αντιγόνο H, θα τροποποιηθεί σε αντιγόνο B.

Ανάλογα με την παρουσία τους ή την απουσία τους διακρίνουμε τις εξής ομάδες:

1. Ομάδα A παρουσία των αντιγόνων H και A.
2. Ομάδα B παρουσία των αντιγόνων H και B.
3. Ομάδα AB παρουσία των αντιγόνων H, A και B.
4. Ομάδα O παρουσία του αντιγόνου H.

Παρατηρείται ότι το αντιγόνο H υπάρχει στο σύνολο των κατηγοριών και αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την έκφραση όλων των ομάδων του συστήματος ABO.

Ήδη αναφέρθηκε ότι στα άτομα, που τα ερυθρά τους δεν φέρουν κάποιο από τα αντιγόνα (συγκολλητινογόνα) αυτά, ο ορός τους περιέχει αντίσωμα (συγκολλητίνη) που ενώνεται και αντιδρά με το απόν αντιγόνο (στην περίπτωση που συνευρεθούν).

Ανάλογα με τα αντιγόνα που φέρουν στα ερυθρά τους και τα αντισώματα που περιέχουν στον ορό τους, κατατάσσουμε τους ανθρώπους σε 4 κύριες ομάδες του συστήματος ABO.

3.1.3 Υποομάδες αντιγόνου A

Παρά τις 4 κύριες ομάδες που περιγράφηκαν, από το 1911 είναι γνωστό πως η ομάδα A διακρίνεται σε υποκατηγορίες ($A_1, A_2, A_3, \dots, A_x$).

Οι σπουδαιότερες αυτών είναι δυο οι A_1 και A_2 .

Η A_1 παρουσία ανθρώπινου αντι- A_1 ορού ή ηεκτικής αντι- A_1 προκαλεί συγκολλήσεις στα κύτταρα. Αντίθετα τα κύτταρα A_2 υποομάδας δεν συγκολλούνται.

Ο ανθρώπινος αντι- A_1 ορός κυκλοφορεί στο εμπόριο. Η ηεκτική αντι- A_1 παράγεται από σπόρους του φυτού *Dolichos biflorus*.

Οι οροί αντι-A, σπανίως είναι ικανοί να ξεχωρίσουν μεταξύ A_1 και A_2 υποομάδας.

Από τα άτομα που έχουν ομάδα A, το 80% ανήκει στην υποκατηγορία A_1 και αναγνωρίζονται γιατί τα ερυθρά τους αιμοσφαίρια συγκολλούνται με την παρουσία του ορού αντι- A_1 .

Το υπόλοιπο 20% περίπου των ατόμων ομάδας A ανήκει στην υποομάδα A_2 . Τα ερυθρά αιμοσφαίρια αυτών των ανθρώπων συγκολλούνται από τον ορό αντι-A αλλὰ όχι από τον ορό ή τη ηεκτική αντι- A_1 .

Εκτός από την ομάδα A και η ομάδα B παρουσιάζει υποομάδες οι οποίες είναι πολύ σπάνιες και μικρότερης σημασίας.

3.2. Κληρονομικότητα των αντιγόνων ABO

Κατά τη γέννηση ενός ατόμου, τα αντιγόνα του συστήματος ABO δεν έχουν αναπτυχθεί εντελώς. Αναπτύσσονται μέχρι το 2ο-4ο έτος κατά την οποία συμπληρώνεται η ανάπτυξή τους και έκτοτε παραμένουν σταθερά για όλη την υπόλοιπη ζωή.

Η παραγωγή των συγκεκριμένων αντιγόνων ρυθμίζεται βάσει γενετικών κανόνων από καθορισμένα γονίδια.

Τα γονίδια που ρυθμίζουν την παραγωγή και την έκφραση των αντιγόνων εδράζονται στα μακρά σκέλη του χρωμοσώματος 9 και είναι τρία αλληλόμορφα ζεύγη.

Τα εξής:

1. Το ζευγάρι H/h, με το γόνο H επικρατή και το γόνο h υπολειπόμενο
2. Το ζευγάρι ABO, με τους γόνους A και B επικρατείς και το γόνο O υπολειπόμενο και
3. Το ζευγάρι Se/se, με το γόνο Se επικρατή και το γόνο se υπολειπόμενο.

- ▶ Όπως αναφέρθηκε στην πρώτη ενότητα του κεφαλαίου, αρχικώς συντίθεται μια πρόδρομη ουσία χωρίς αντιγονικές ιδιότητες. Κατόπιν προστίθεται ένα σάκχαρο και η πρόδρομη ουσία μετατρέπεται σε αντιγόνο H. Ουσιαστικά ο γόνος H ευθύνεται για την παραγωγή του αντιγόνου H. Όταν ο γονότυπος έχει τη σύσταση H/H ή H/h, τότε εξασφαλίζεται η σύνθεση του αντιγόνου H, που αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την παραγωγή των αντιγόνων A και B αφού είναι ο βιοχημικός σκελετός τους.
- ▶ Αναφορικά με το δεύτερο αλληλόμορφο ζεύγος των γόνων ABO γνωρίζουμε αρκετά στοιχεία. Το γονίδιο A ευθύνεται για την προσκόλληση ουσιών στο αντιγόνο H και τη μετατροπή του σε αντιγόνο A. Παρόμοια ο γόνος B, με ανάλογο τρόπο, συνδέει ουσίες στο αντιγόνο H και το μετατρέπει σε αντιγόνο B. Αντίθετα ο γόνος O αφήνει το αντιγόνο H να παραμένει ως έχει. Σύμφωνα με όλα αυτά, οι ομάδες κατά ABO εμφανίζουν τους εξής γονότυπους:

1. Ομάδα A: γόνοι A/A ή A/O και H/H ή H/h

2. Ομάδα B: γόνοι B/B ή B/O και H/H ή H/h

3. Ομάδα AB: γόνοι A/B και H/H ή H/h

4. Ομάδα O: γόνοι O/O και H/H ή H/h

- ▶ Το τρίτο αλληλόμορφο ζεύγος αφορά τους εκκριτικούς (secretors) γόνους. Αυτοί είναι οι Se (επικρατής γόνος) και se (υπολειπόμενος γόνος). Από τη δράση τους οφείλεται αν τα αντιγόνα της ομάδας ABO θα περιέχονται στα υγρά που εκκρίνουν οι αδένες ενός ανθρώπου (π.χ. σίελο κ.λπ.). Ο γόνος **Se είναι υπεύθυνος** για την παρουσία των αντιγόνων ABO στις εκκρίσεις. Απεναντίας ο γόνος **se δεν ευθύνεται** για την παρουσία τους στις εκκρίσεις. Όταν έχουμε γονότυ-

πο Se/Se ή Se/se, τότε τα άτομα είναι εκκριτικού τύπου. Στην περίπτωση όμως που πρόκειται για γονότυπο se/se, τα άτομα είναι μη εκκριτικού τύπου (nonsecretors), εκκρίνονται κάποιες γλυκοπρωτεΐνες που στερούνται της αντιγονικής δράσης των H, A, και B. Το 80% του πληθυσμού περίπου ανήκει στον εκκριτικό τύπο και το 20% στο μη εκκριτικό.

Πριν κλείσουμε αυτήν την ενότητα, δεν πρέπει να παραλείψουμε να αναφέρουμε την **ομάδα Bombay**.

Είδαμε πως ο γόνος H είναι υπεύθυνος για την παραγωγή του αντιγόνου H. Στην πολύ σπάνια περίπτωση, που το άτομο είναι ομόζυγο στον υπολειπόμενο γόνο h/h, τότε δεν παράγεται αντιγόνο H. Έτσι, μοιρονότι παράγονται σε ικανοποιητικά επίπεδα τα συστατικά για τη δημιουργία των A και B αντιγόνων, αυτά ουσιαστικά είναι ανάκα να συναρμολογηθούν αφού δεν υπάρχει αντιγόνο H, που αποτελεί τον κορμό των υπολοίπων.

Η ομάδα αυτή λέγεται «**φαινότυπος Oh**» ή «**ομάδα Bombay**» γιατί πρωτοανακαλύφθηκε στην Ινδία που συναντώνται και τα περισσότερα περιστατικά.

Ο ορός ανθρώπου με ομάδα Bombay περιέχει αντισώματα αντι-A, αντι-B και αντι-H, προκαλώντας συκολληήσεις με όλα τα ερυθρά του συστήματος ABO.

Ασθενής τέτοιας ομάδας μπορεί να λάβει μετάγγιση με αίμα μόνο της ίδιας ομάδας. Ευτυχώς είναι πολύ σπάνια και στον Ελληνικό χώρο σχεδόν ανύπαρκτη.

3.3. Ουσίες που αναγνωρίζουν τα αντιγόνα ABO φυτικής ή ζωικής προέλευσης

Σήμερα υπάρχουν αρκετά φυτικά ή ζωικά παρασκευάσματα που δρουν σαν συκολληήτινες. Η χρήση τους στα εργαστήρια και κυρίως στις αιμοδοσίες είναι ευρύτατα διαδεδομένη.

Η μεγάλη βοήθεια που μας προσφέρουν είναι η **ταυτοποίηση της ομάδας αίματος άγνωστων ερυθρών αιμοσφαιρίων**.

Μερικά από τα παρασκευάσματα αυτά που λέγονται και λεκτίνες είναι:

1. Η ουσία αντι-A, λαμβανόμενη από αδένες ή αυγά φιδιών που ανήκουν στα είδη *Helix pomatia*, *Helix hortensis* κ.ά.

2. Η ουσία αντι-B, αντλούμενη από το μύκητα *Fomes fomentarius*.

3. Η ουσία αντι-A₁, που παρασκευάζεται από σπόρους του φασολιού *Dolichos biflorus*. Έχει την πολύτιμη ιδιότητα να αντιδρά πολύ έντονα με ερυθρά υποομάδας A₁, προκαλώντας συκολληήσεις ενώ αντιδρά ελάχιστα ή καθόλου με ερυθρά υποομάδας A₂. Με τον τρόπο αυτό μπορούμε να διακρίνουμε τις υποομάδες της ομάδας A.

4. Η ουσία αντι-Η, η οποία λαμβάνεται από εκχυλίσματα του φασολιού *Ulex Europaeus*. Αυτή αντιδρά και προκαλεί συγκολλησεις με ερυθρά ομάδας O, A₂ και A₂B αλλήλα παρουσιάζει πολύ μικρή αντίδραση με ελάχιστη ή ανύπαρκτη συγκόλληση σε ερυθρά ομάδας A₁, A₁B και B.

3.4. Κατανομή των αντιγόνων ABO στην Ελλάδα

Στην Ελληνική καθώς και στην υπόλοιπη Ευρωπαϊκή φυλή, οι ομάδες, κατά το σύστημα ABO, που βρίσκονται σε μεγάλη αναλογία είναι οι A και O.

Σε λαούς άλλων φυλών, όπως οι Ινδοί καθώς και σε νομαδικές φυλές που ζουν στην Ευρώπη, η αναλογία αυτή αλλιάζει και πληθυσμιακή κατανομή των

Όσον αφορά τον Ελλαδικό γεωγραφικό χώρο, η πληθυσμιακή κατανομή των αντιγόνων του συστήματος ABO περιγράφεται στον παρακάτω πίνακα.

Γονότυπος	Φαινότυπος	Αντιγόνα	Συχνότητα %	Αντισώματα
A ₁ /A ₁ A ₁ /A ₂ A ₁ /O	A ₁	A ₁	32	Αντι-B
A ₂ /A ₂ A ₂ /O	A ₂	A ₂ , H	8	Αντι-B Αντι-A ₁ 3%
B/B B/O	B	B	14	Αντι-A ₁
A ₁ /B A ₂ /B	A ₁ B A ₂ B	A ₁ , B A ₂ , B	5	Κανένα Αντι-A ₁ 25%
O/O	O	H	41	Αντι-A Αντι-B
h/h	Bombay	Κανένα		Αντι-H Αντι-A ₁ Αντι-B

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Το πρωτεϊνικό τμήμα που εξέχει της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης παρέχει στο κύτταρο αντιγονική ικανότητα. Η αλληλοϋσχία των αμινοξέων και των σακχάρων του τμήματος αποτελούν τα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα ή συγκολλητινογόνα.

Το έτος 1900 ο Karl Landsteiner ανακάλυψε το σύστημα ABO, το οποίο αποτελεί και το σημαντικότερο από όλα τα συστήματα ομάδων αίματος.

Η μορφή των αντιγόνων του συστήματος ABO καθορίζεται από την αλληλοϋσχία των σακχάρων που συνδέονται με την ερυθροκυτταρική μεμβράνη. Τα σάκκαρα που δημιουργούν τις αντιγονικές αλυσίδες είναι 4. Από αυτά προέρχονται όλες οι ομάδες του συστήματος ABO. Στην αρχή συντίθεται μια πρόδρομη ουσία που στερείται αντιγονικών ιδιοτήτων. Σ' αυτήν αν προστεθούν και άλλα σάκκαρα, η αλυσίδα λαμβάνει αντιγονικές ιδιότητες. Το αντιγόνο H υπάρχει στο σύνολο των κατηγοριών και αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την έκφραση όλων των ομάδων του συστήματος ABO. Στα άτομα, που τα ερυθρά τους δεν φέρουν κάποιο από τα αντιγόνα (συγκολλητινογόνα) αυτά, ο ορός τους περιέχει αντίσωμα (συγκολλητίνη) το οποίο ενώνεται και αντιδρά με το απόν αντιγόνο (στην περίπτωση που συνευρεθούν).

Παρά τις 4 κύριες ομάδες που περιγράφηκαν, η ομάδα A διακρίνεται σε υποκατηγορίες. Οι σπουδαιότερες αυτών είναι δύο οι A_1 και A_2 .

Η παραγωγή των αντιγόνων ρυθμίζεται βάσει γενετικών κανόνων από καθορισμένα γονίδια. Τα γονίδια που ρυθμίζουν την παραγωγή και την έκφραση των αντιγόνων είναι τρία αλληλόμορφα ζεύγη.

Τα εξής:

1. Το ζευγάρι H/h, με το γόνο H επικρατή και το γόνο h υπολειπόμενο
2. Το ζευγάρι ABO, με τους γόνους A και B επικρατείς και το γόνο O υπολειπόμενο και
3. Το ζευγάρι Se/se, με το γόνο Se επικρατή και το γόνο se υπολειπόμενο.

Στην πολύ σπάνια περίπτωση, κατά την οποία το άτομο είναι ομόζυγο στον υπολειπόμενο γόνο h/h, τότε εμφανίζεται μια περίεργη ομάδα που λέγεται «**φαινότυπος Oh**» ή «**ομάδα Bombay**».

Σήμερα υπάρχουν αρκετά φυτικά ή ζωικά παρασκευάσματα που δρουν σαν συγκολλητίνες. Η χρήση τους στα εργαστήρια και κυρίως στις αιμοδοσίες είναι ευρύτατα διαδεδομένη.

Στην Ελληνική καθώς και στην υπόλοιπη Ευρωπαϊκή φυλή, οι ομάδες κατά το σύστημα ABO που βρίσκονται σε μεγάλη αναλογία είναι οι A και O.

**Ας εξετάσουμε τις γνώσεις μας:**

1. Ποια είναι η πρώτη ουσία με αντιγονικές ιδιότητες στο σύστημα ABO;
2. Ποια αντισώματα περιέχονται στον ορό δύο ανθρώπων που ο ένας έχει ομάδα AB και ο άλλος O;
3. Πώς ξεχωρίζουμε σε ποια υποομάδα ανήκει ένα άτομο ομάδας A;
4. Τι είναι η ομάδα Bombay;
5. Τι ρυθμίζουν οι γόνοι Se και se; Άτομο με γονότυπο se/se τι αντιγόνα περιέχει στις εκκρίσεις του;
6. Ένας τραυματίας με ομάδα αίματος O, αν χρειαστεί μετάγγιση αίματος θα βρει συμβατό αίμα εύκολα ή δύσκολα και γιατί;
7. Ποιο αντιγόνο του συστήματος ABO είναι η βάση για τα υπόλοιπα;