

Dědičnost krevně skupinových systémů

Krevní skupiny jsou určovány pomocí specifických antigenů na membráně erytrocytů. Přítomnost těchto antigenů je podmíněna geneticky^[1], přičemž v současnosti je známo již okolo 30 krevně skupinových systémů. Největší význam má znalost krevně skupinových systémů pro krevní transfúze. Využití krevních skupin pro potvrzení paternity je dnes již obsoletní a je zcela nahrazeno DNA fingerprintingem.

Historie

Jako první objevil krevní skupiny (přesněji krevní skupiny ABO systému) vídeňský lékař **Karl Landsteiner** již v roce 1900 (identifikoval však pouze 3 skupiny). Za svůj objev obdržel v roce 1930 Nobelovu cenu za medicínu a fyziologii.^[2] Spolu s Alexandrem Wienerem se podílel i na objevu Rh systému v roce 1937. Nezávisle na Landsteinerovi objevil o sedm let později krevní skupiny (a to hned všechny čtyři) i český psychiatr **Jan Janský**.

ABO systém.

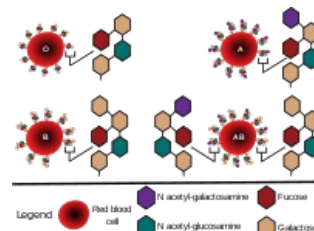
 *Podrobnější informace naleznete na stránce ABO systém.*

Nejvýznamnější z antigenů jsou právě **aglutinogen A** a **aglutinogen B**. Název aglutinogen poukazuje na schopnost těchto antigenů uplatňovat se v procesu shlukování – aglutinace krve. Podle toho, které z těchto aglutinogenů jsou přítomny, se určuje krevní skupina:

Charakteristická **přítomnost protilátek** – IgM a IgG – trvale přítomny v séru.

Antigeny ABO = glykolipidy = krátké oligosacharidy vyčnívající z povrchu erytrocytů - napojeny na **lipidovou molekulu** v plazmatické membráně. **Molekuly A a B** se liší pouze v posledním cukerném zbytku:

- **A** = N-acetyl-galaktosamin
- **B** = galaktosa
- poslední **cukerné antigeny** zodpovídají za to, že molekuly jsou rozpoznávány jako **různé antigeny**



Struktura antigenů u jednotlivých krevních skupin systému ABO

- **Skupina A** – Tvoří se pouze aglutinogen A.
- **Skupina B** – Tvoří se pouze aglutinogen B.
- **Skupina AB** – Tvoří se oba aglutinogeny.
- **Skupina 0** – Netvoří se ani jeden aglutinogen.











Přesněji řečeno – v případě krevní skupiny 0 se netvoří aglutinogen (antigen) A nebo B. Nalézt zde však můžeme tzv. **antigen H**, což je vlastně prekursor pro antigen A i B. V některých textech je proto skupina 0 nazývána skupinou H.

Pro expresi antigenů ABO systému nutná souhra několika genů - hlavní lokus ABO (chromosom 9) a H-lokus (19. chromosom)

H - lokus: 2 alely – H / h; H, kóduje fukosyltransferasu

V krevní plazmě jsou naopak obsaženy bílkovinné protilátky zvané **aglutininy** (anti-A, anti-B). O tom, které typy protilátek jsou v krvi obsaženy, opět rozhoduje krevní skupina člověka.

- **Skupina A** – Tvoří se pouze aglutinin anti-B.
- **Skupina B** – Tvoří se pouze aglutinin anti-A.
- **Skupina AB** – Netvoří se žádný aglutinin.
- **Skupina 0** – Tvoří se oba aglutininy (tj. anti-A i anti-B).

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type				
Antibodies in plasma			None	
Antigens in red blood cell				None

Tabulka přítomných antigenů a protilátek u jednotlivých krevních skupin systému ABO

Chemická podstata aglutinogenů a aglutininů

Aglutinogeny jsou antigenové struktury na membránovém povrchu. Základní stavební jednotkou je **oligosacharid**, vzniklý kombinací 4 monosacharidů (L-fukosa, D-galaktosa, N-acetylglukosamin, N-acetylgalaktosamin). **Antigen H** (jakožto prekursor antigenů A i B) je tvořen 5 monosacharidy; pokud je k těmto navázán ještě 6. monosacharid – jedná se o antigen A nebo B – podle toho, který monosacharid je navázán.

Aglutininy patří mezi imunoglobuliny (gamma-globuliny). Přirozené protilátky (jako třeba anti-B protilátky u skupiny A) patří mezi IgM protilátky, zatímco protilátky, které vznikly až při imunizaci jedince (např. anti-D protilátky), jsou typu IgG.

Podskupiny

Antigenita u skupiny A nemusí být jednotná. Rozlišujeme několik **podskupin** (A1–A6) podle antigeny těchto skupin (nejsilnější antigenitu a tudíž nejsilnější reakci s anti-A protilátkami má skupina A1, nejslabší A6). Nižší antigenita je podmíněna nižším procentuálním zastoupením erytrocytů s antigenem A (zbylé erytrocyty mají pouze antigen H). Obdobná je situace u skupiny B. V případě skupiny AB rozlišujeme podskupiny rovněž – můžeme se setkat například se skupinou A2B1.

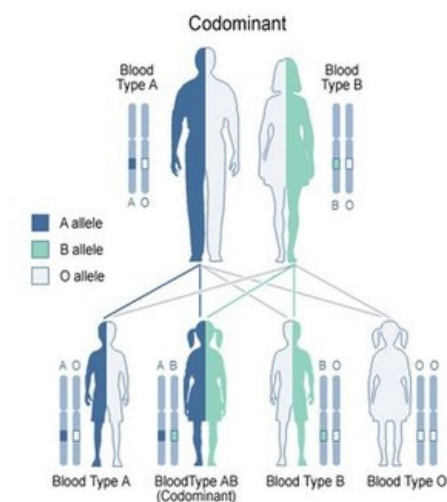
Dědičnost ABO systému

Dědičnost je relativně jednoduchá. Uplatňují se různé alely jednoho genu (**ABO gen**; 9q34; OMIM: +110300 (<https://omim.org/entry/110300>)) Alely podmiňující tvorbu aglutinogenu (buď A, nebo B) jsou dominantní vůči alele, která nepodmiňuje tvorbu žádného aglutinogenu. Mezi sebou jsou kodominantní. Vztah genotypu a fenotypu ukazuje následující přehled:

- Fenotyp – **krevní skupina A** – Genotyp *AA* nebo *AO*
- Fenotyp – **krevní skupina B** – Genotyp *BB* nebo *BO*
- Fenotyp – **krevní skupina AB** – Genotyp *AB*
- Fenotyp – **krevní skupina 0** – Genotyp *OO*

V některých případech tedy můžeme vyloučit rodičovství na základě znalosti krevních skupin rodičů a dítěte. V praxi **známe ovšem pouze fenotyp**, nikoli genotyp jedince – tudíž musíme uvažovat všechny možné genotypy, určující daný fenotyp. Máme následující možnosti:

- **Rodiče A X A** – Dítě – A nebo 0
- **Rodiče A X B** – Dítě – A, B, AB nebo 0
- **Rodiče B X B** – Dítě – B nebo 0
- **Rodiče A X 0** – Dítě – A nebo 0
- **Rodiče B X 0** – Dítě – B nebo 0
- **Rodiče AB X AB** – Dítě – A, B nebo AB
- **Rodiče AB X A** – Dítě – A, B nebo AB
- **Rodiče AB X B** – Dítě – A, B nebo AB
- **Rodiče AB X 0** – Dítě – A nebo B
- **Rodiče 0 X 0** – Dítě – pouze 0



Příklad kodominance v dědičnosti ABO systému

Fenotyp Bombay

I tvorba **antigenu H** je geneticky podmíněna (**FUT1 gen**; 19q13.3; OMIM: +211100 (<https://omim.org/entry/211100>)). Může dojít k vzácnému případu, že jedinec je *hh* recesivní homozygot a netvoří tedy antigen H. Protože tento antigen je prekurzorem pro tvorbu antigenů A i B, může být syntéza antigenů A či B přerušena již v tomto kroku. Ve výsledku bude mít jedinec fenotyp skupiny 0 (nebude u něj prokázán antigen A, respektive antigen B), ačkoli jedinec může nést geny pro tvorbu některého z těchto antigenů (A či B, případně obou). Představme si situaci, že jedinec má genotyp *AA* ale zároveň i *hh*. Fenotypově mu bude určena krevní skupina 0 (právě tento fenotyp se označuje jako fenotyp Bombay). Pokud bude mít potomka s jiným jedincem se skupinou 0 – tentokrát ovšem jde o jedince s genotypem *OO* a *HH* – potom bude mít tento potomek krevní skupinu A (genotyp *AO Hh*). Výsledkem bude tedy situace, která odporuje základním pravidlům dědičnosti krevních skupin. Jedná se však o velmi vzácný fenomén (v obecné rovině spadající pod pojem recesivní epistáze, poprvé identifikovaný právě v Indii).

Rh systém

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Rh systém.*

Kromě systému antigenů ABO se rozlišuje ještě velké množství dalších systémů (Rh, MNSs, Lewis, P atd.). Nejznámější je systém Rh, objevený Landsteinerem a Wienerem na základě pokusu s krví makaků (*Macaca mulatta*, angl. Rhesus macaque/monkey)^[3]. Podle tohoto systému dělíme osoby na **Rh pozitivní** (Rh+) a **Rh negativní** (Rh-). Význam zde mají zejména antigeny C, D, E / c, d, e. Rozhodující je vliv antigenu D. Pokud je u jedince přítomen antigen D – je jedinec Rh pozitivní. Jedinci s antigenem d jsou Rh negativní (ve skutečnosti d není specifický antigen – vyjadřuje se tak nepřítomnost antigenu D).

Protilátky proti Rh pozitivní skupině (anti-D protilátky) se u Rh negativního jedince nevyskytují přirozeně (na rozdíl od ABO systému), ale objeví se až **v případě imunizace** jedince Rh pozitivní krví (např. při nevhodné transfuzi nebo při inkompatibilním těhotenství). V ČR jsou přibližně čtyři pětiny obyvatelstva Rh pozitivní.



Karl Landsteiner
(1868–1943)

Dědičnost Rh systému

Na dědičnosti Rh systému se podílí dva geny: **RHD** (1p36.2-p34; OMIM: *111680 (<https://omim.org/entry/111680>)), který určuje přítomnost / nepřítomnost antigenu D, a **RHCE** (1p36.2-p34; OMIM: +111700 (<https://omim.org/entry/111700>)), který určuje antigeny C/c a E/e. Jak již bylo řečeno, pro Rh+ fenotyp je rozhodující přítomnost antigenu D. Můžeme tedy zjednodušeně říci, že Rh+ se dědí dominantně a osoby Rh negativní jsou recesivní homozygoti

- **Rodiče Rh+ X Rh+ = Dítě Rh+ nebo Rh-**

- **Rodiče Rh+ X Rh-** = Dítě Rh+ nebo Rh-
- **Rodiče Rh- X Rh-** = Dítě pouze Rh-

Hemolytická nemoc novorozenců

 Podrobnější informace naleznete na stránce *Hemolytická nemoc novorozenců*.

Při **inkompatibilním** těhotenství, kdy matka je Rh-, zatímco dítě (plod) zdědilo po otci Rh+, dochází k tzv. fetální erytroblastóze. Fetální erytroblastóza (nyní spíše označovaná jako hemolytická nemoc novorozenců) je stav, kdy matčin imunitní systém bojuje proti plodu (plod je Rh+, matčin imunitní systém tento antigen nezná a považuje jej za cizorodý), začne vytvářet protilátky, které u plodu způsobí různé formy novorozenecké žloutenky (příčinou je hemolýza), v horším případě také různé nervové poruchy. První těhotenství většinou rizikové nebývá (díky placentární bariéře nedochází k mísení krve matky s krví plodu), krev novorozence se do matčina oběhu dostane až při samotném porodu. Ovšem toto množství stačí k imunizaci matky, proto každé další nekompatibilní těhotenství by bylo mnohem rizikovější. V současné době se tomuto zamezuje **podáním anti-D protilátek** do 72h po porodu (případně i po potratu nebo po provedení invazivní prenatalní diagnostiky).

Hemolytická nemoc novorozenců může být vzácněji podmíněna i inkompatibilitou v jiných krevně skupinových systémech.

Odkazy

Související články

- Krevní skupiny
- ABO systém
- Rh systém
- Fetální erytroblastóza

Externí odkazy

- The Blood Group Antigen Gene Mutation Database (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gv/mhc/?cmd=bgmut/home>)
- Blood Typing Systems Other Than ABO (<http://www.bloodbook.com/type-sys.html>)

Zdroj

- ŠÍPEK, Antonín. *Genetika* [online]. [cit. 2009-05-31]. <<http://www.genetika-biologie.cz/krevni-skupiny>>.

Reference

1. BLUMENFELD, OO a SK PATNAIK. Allelic genes of blood group antigens: a source of human mutations and cSNPs documented in the Blood Group Antigen Gene Mutation Database. *Human Mutation*. 2004, roč. 23(1), s. 8-16, ISSN 1059-7794.
2. The Nobel Foundation. *The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1930* [online]. ©2009. [cit. 31. 5. 2009]. <<https://www.nobelprize.org/?p=10275>>.
3. LANDSTEINER, Karl a Alexander S WIENER. An Agglutinable Factor in Human Blood Recognized by Immune Sera for Rhesus Blood.. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1940, roč. 43(1), s. 223-223, ISSN 0037-9727.