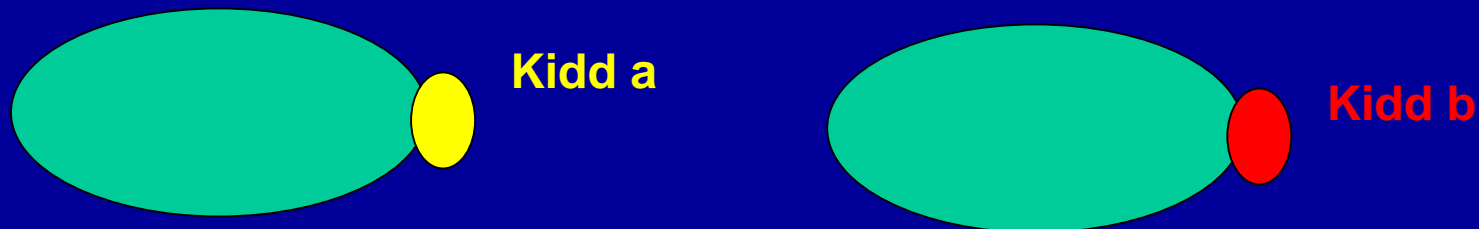


# La genetica

Si chiamano alleli polimorfici i caratteri espressi con più modalità.



**Kidd è un carattere dei globuli rossi che può essere espresso in due modi a e b: quindi è un allele polimorfico.**

## **Ripassiamo la storia:**

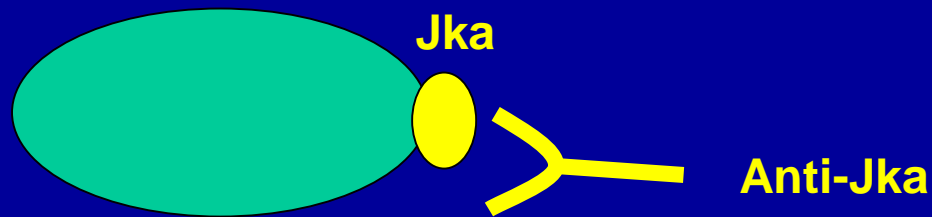
**Nel 1951 la signora Kidd partorì il sesto figlio, le cui iniziali sono JK.**

***Nel siero della neo-mamma fu trovato un anticorpo chiamato anti-Jka perché reagiva contro il piccolo JK che stava sviluppando la malattia emolitica del neonato.***

**Anti-Jka reagiva anche con il 77% della popolazione di Boston...**

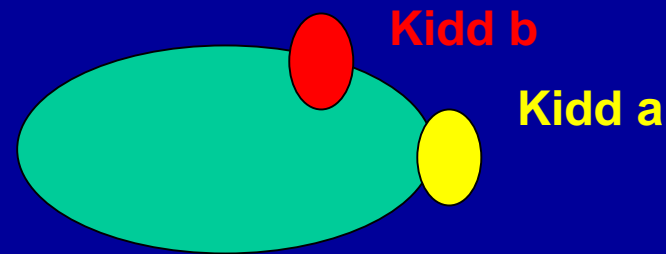
**Cosa rende diversa la signora Kidd dal suo bambino e da tutti questi Bostoniani?**

**Mrs Kidd non esprime l'antigene Jka e quindi il suo organismo ha cercato di difendersi producendo anticorpi, come se suo figlio fosse un microbo.**



# Torniamo alla genetica

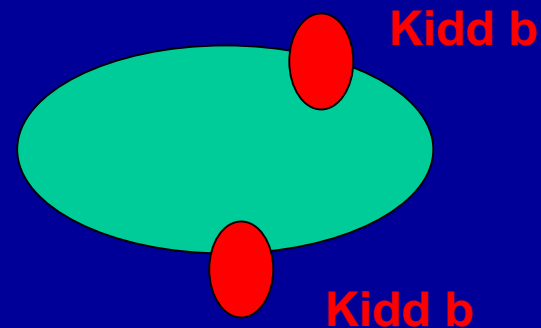
**Gli alleli sono codominanti se possono essere espressi insieme dallo stesso individuo.**



**Chi esprime contemporaneamente i due alleli si dice eterozigote ( $Jka+b+$ ).**

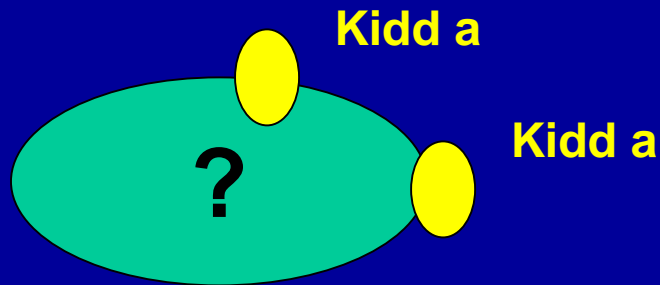
## ...ancora genetica

Chi esprime un solo allele è detto omozigote per esso.



Mrs Kidd era omozigote JKb (Jka-b+)

# Esistono anche gli omozigoti Jka?

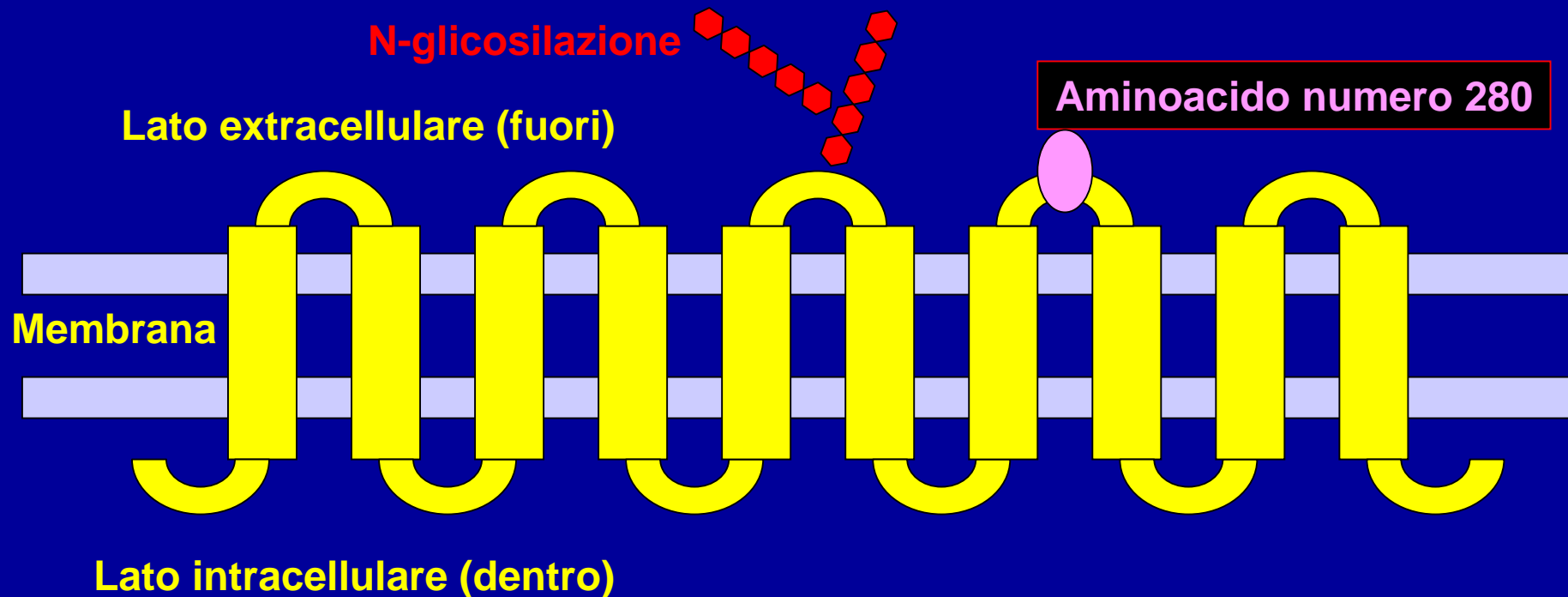


**Certo! E due anni dopo in Inghilterra è stato trovato un omozigote Jka (Jka+b-) che aveva prodotto anticorpi anti-Jkb.**



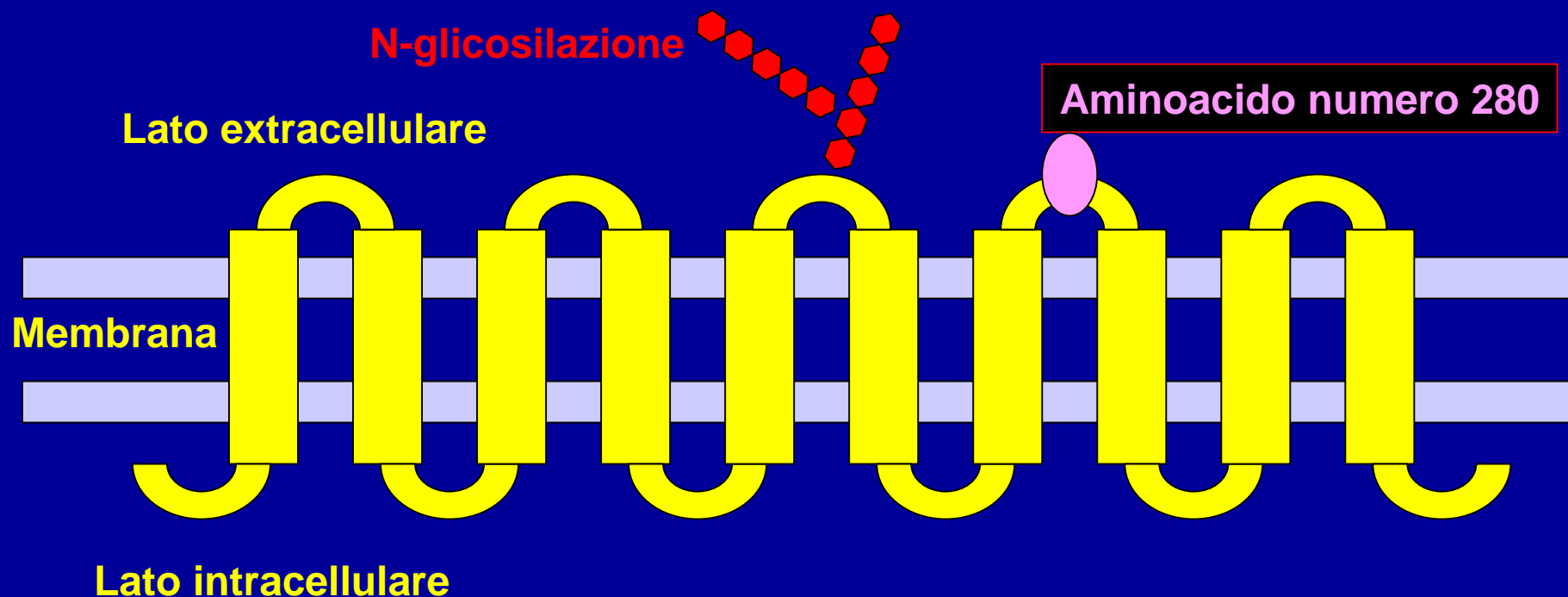
# Di cosa è fatto l'antigene Kidd?

Zuccheri e aminoacidi: è una glicoproteina espressa sulla membrana delle emazie.



## Tornando al Kidd...

L'unica differenza tra Jka e Jkb è nel 280mo aminoacido della sua catena peptidica:



**Jka porta Asp (acido  
aspartico con carica  
negativa)**

**Jkb porta Asn  
(asparagina con  
carica neutra)**



**Si dice quindi che il polimorfismo Jka/Jkb è dovuto  
alla sostituzione Asp280Asn sull'antigene Kidd.**

**Siccome Asp e Asn hanno catene laterali  
idrofile, tendono a uscire dalla proteina verso  
l'ambiente acquoso ed a stimolare la risposta  
immunitaria nelle persone predisposte.**

**A cos'era predisposta la signora Kidd?**

**A reagire contro l'antigene Jka**

**Perché?**

**Perché lei non esprimeva Jka ed il suo sistema immunitario ha prodotto degli alloanticorpi (= anticorpi contro il diverso da sé).**

**Come è venuta in contatto con Jka?**

**Con la gravidanza**

**Esistono altri modi?**

**Le trasfusioni**

**Sono pericolosi gli anticorpi anti Jk?**

**SI'**

**Possono determinare emolisi**

**Gli alloanticorpi anti-Jk possono essere difficili da identificare**

**Sovente sono IgG o misture di IgG e IgM**

**Alcuni anti-Jka reagiscono solo con emazie Jk(a+b-): controllare i pannelli!**

**Anti-Jka è responsabile di reazioni emolitiche ritardate anche mortali**

**Le malattie emolitiche neonatali da anti-Jk di solito sono lievi**

***NB: il Kidd è ben espresso sulle emazie neonatali ed è già presente alla 7a settimana***

# Esistono altri alloanti-Jk?

Nel 1959 il dr. Pirkenton descrisse un ittero post-trasfusionale in una donna ispanico-filippina con due figli.

*Nel suo siero fu trovato un anticorpo chiamato anti-Jk3 che reagiva sia con Jka che con Jkb.*

La donna non esprimeva né Jka né Jkb, ossia era Jk (a-b-)

Gli anti-Jk3 reagiscono bene in Coombs e sono potenziati dagli enzimi.

Spesso si accompagnano a anti-Jka o anti-Jkb con attività separabile.

**Il test di screening per il fenotipo Jk (a-b-) è la resistenza alla lisi all'urea 2M**

**Le emazie dei fenotipi comuni si lisano in 1 min.**

**Le emazie Jk(a-b-) impiegano 30 min.**

***Perché esiste questo fenotipo?***

**Ci sono almeno 5 mutazioni geniche differenti responsabili.**

**Il gene JK si trova sul braccio lungo del cromosoma 18 a livello delle bande 11 e 12 (18q11-12)**

**Attualmente il nome dei geni viene codificato dal progetto HUGO (Human Genome)**

**Il gene JK si chiama SLC14A1  
(Solute Carrier Family 14 Member 1)**

**Talvolta si possono verificare delle mutazioni per cui questo gene non viene espresso (Jka-b-)**

# Che funzione ha l'antigene Kidd?

E' un canale per l'urea.

In presenza di Urea 2M, Jka e Jkb la trasportano rapidamente dentro la cellula che diventa ipertonica, richiama acqua e si lisa

I globuli rossi Jk(a-b-) incorporano l'urea molto più lentamente, per cui resistono di più.

Andando a cercare geni simili, si è visto che ce n'è uno espresso nel rene che è fortemente simile (omologo) ed il rene ha bisogno di concentrare l'urea nelle urine

# **A cosa serve un canale per l'urea sulle emazie?**

**Il rene è molto vascolarizzato per cui quando l'emazia vi transita deve poter prima riempirsi e poi svuotarsi di urea, perché altrimenti si raggrinzirebbe o si liserebbe.**

**Inoltre il globulo rosso deve uscire dal rene lasciando lì tutta l'urea che l'organismo deve eliminare**

**Le persone Jk(a-b-) non hanno disturbi clinici ad eccezione di due casi in cui si è visto che avevano un deficit di concentrazione delle urine.**

# **GRUPPI EMATICI**

## **Il sistema MNSs**



# La glicoforina B: l'antigene Ss

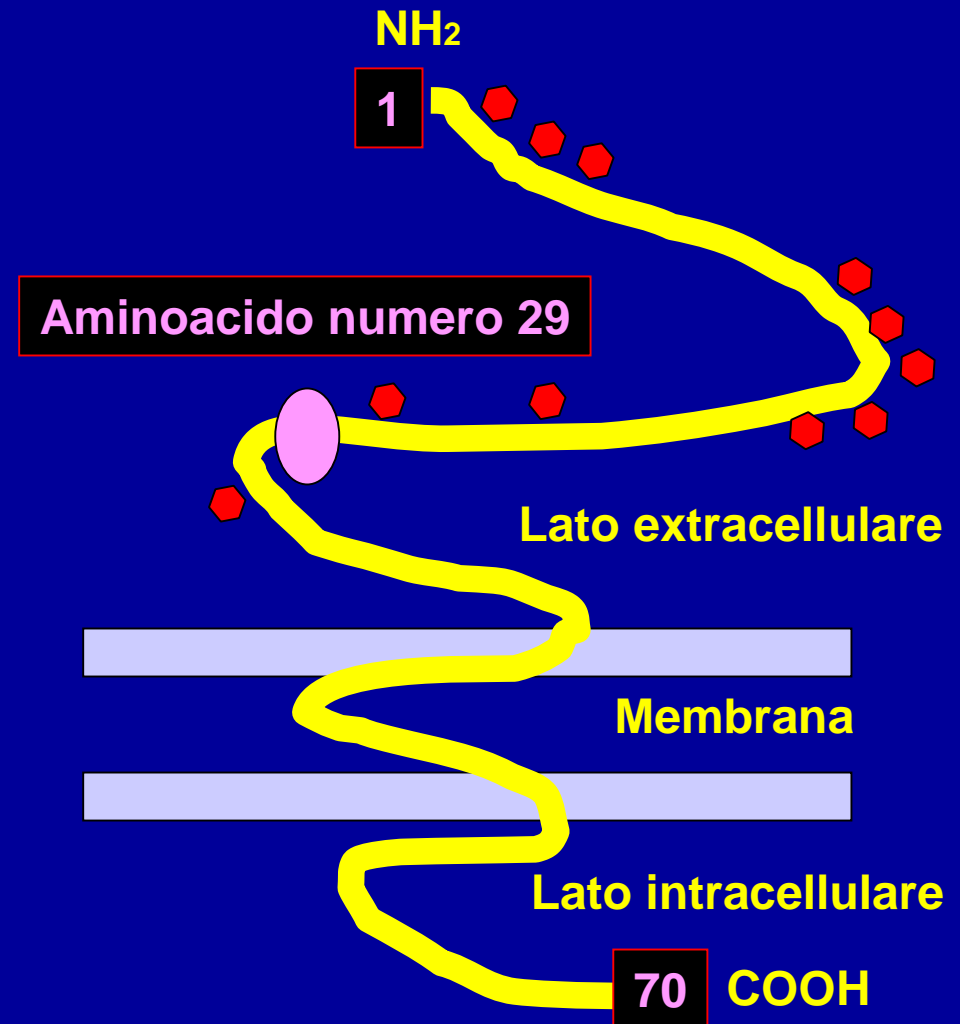
Glico= zucchero

Foro= portare

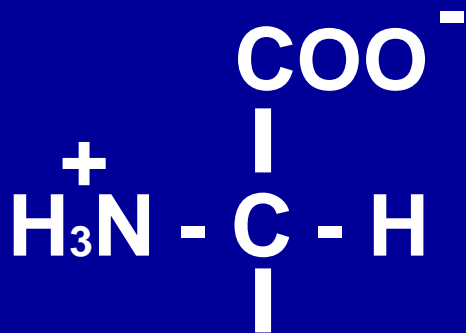
glicoforina = portatrice  
di zuccheri

◆ O-glicosilazione

Ss è un allele  
polimorfico dovuto alla  
sostituzione di un  
singolo aminoacido  
*Met29Thr*



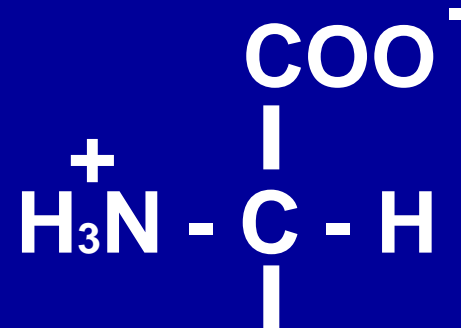
# *S porta la metionina*



*catena laterale*

*Si abbrevia Met*

*Ha la catena laterale idrofoba =  
ha paura dell'acqua*



*CH<sub>2</sub>*

|

*CH<sub>2</sub>*

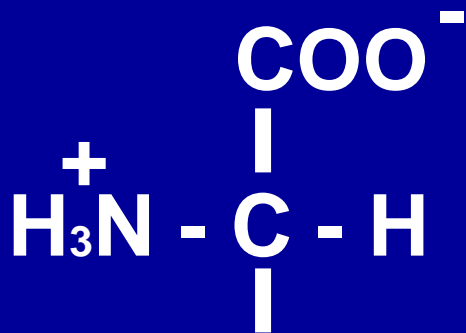
|

*S*

|

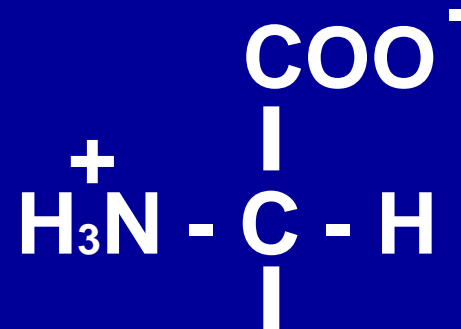
*CH<sub>2</sub>*

# $\bar{s}$ porta la treonina



**catena laterale**

*Si abbrevia Thr*

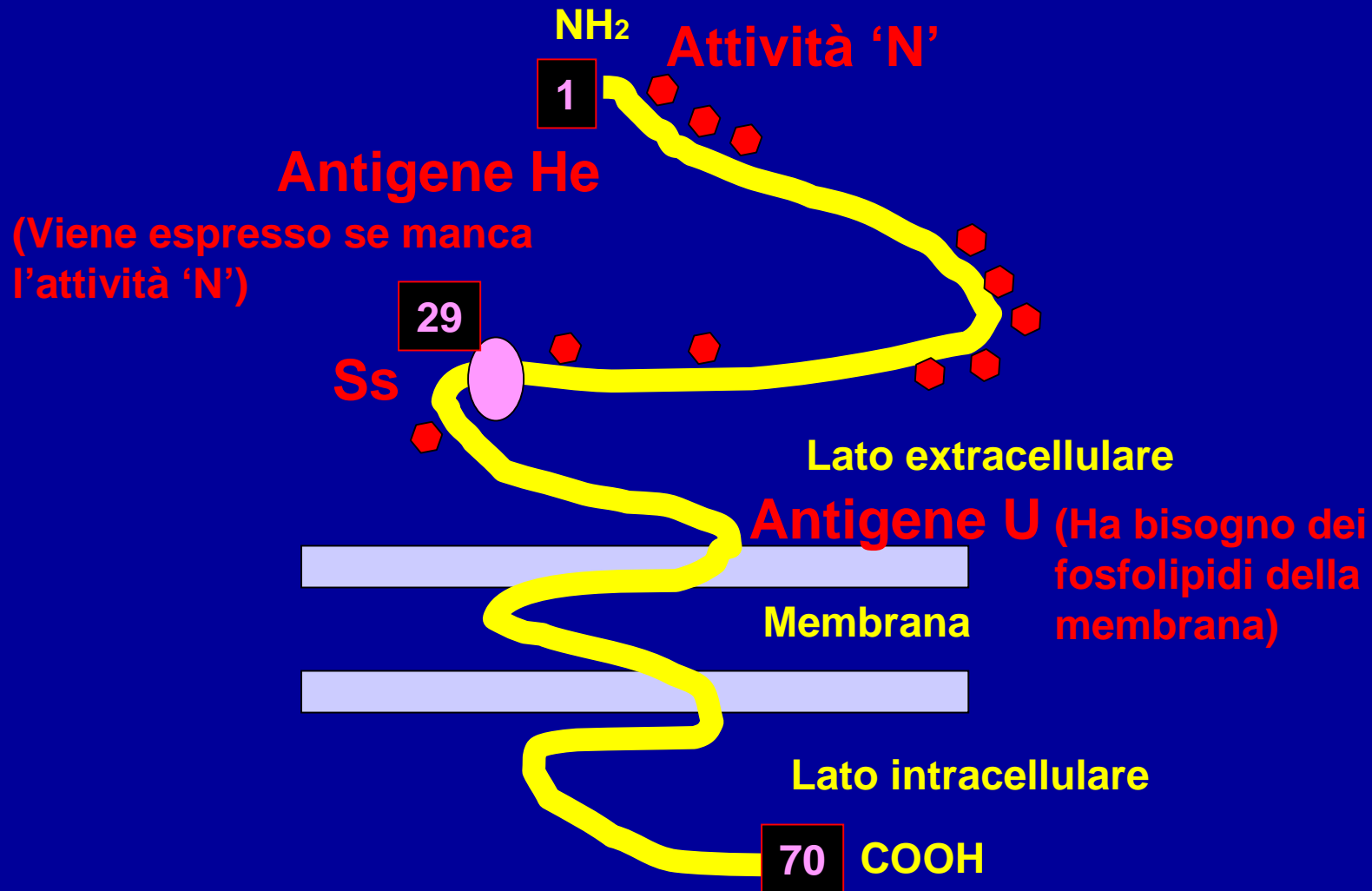


**HCOH**

**CH<sub>3</sub>**

**Ha la catena laterale idrofila neutra**

# La glicoforina B porta anche altri antigeni:



## **Come sono gli anticorpi anti glicoforina B?**

**Anti-S, anti-s e anti-U sono di solito IgG che non fissano il complemento.**

**Reagiscono in Coombs a 37°C, ma l'optimum termico si trova tra 10 e 22°C**

### **Anti-S**

**Può essere naturale (senza evento immunizzante)**



**Anti-S talvolta si trova in miscela con anticorpi contro antigeni privati.**

**Anti-S possono causare reazioni emolitiche e malattia emolitica del neonato anche fatale**

## Anti-s

Può essere IgG o IgM e si conoscono solo forme immuni

Anti-S possono causare reazioni emolitiche e malattia emolitica del neonato anche fatale

## Anti-U

Sono molto rari e sono espressi da individui cui manca la glicoforina B (e di conseguenza anche gli antigeni Ss)



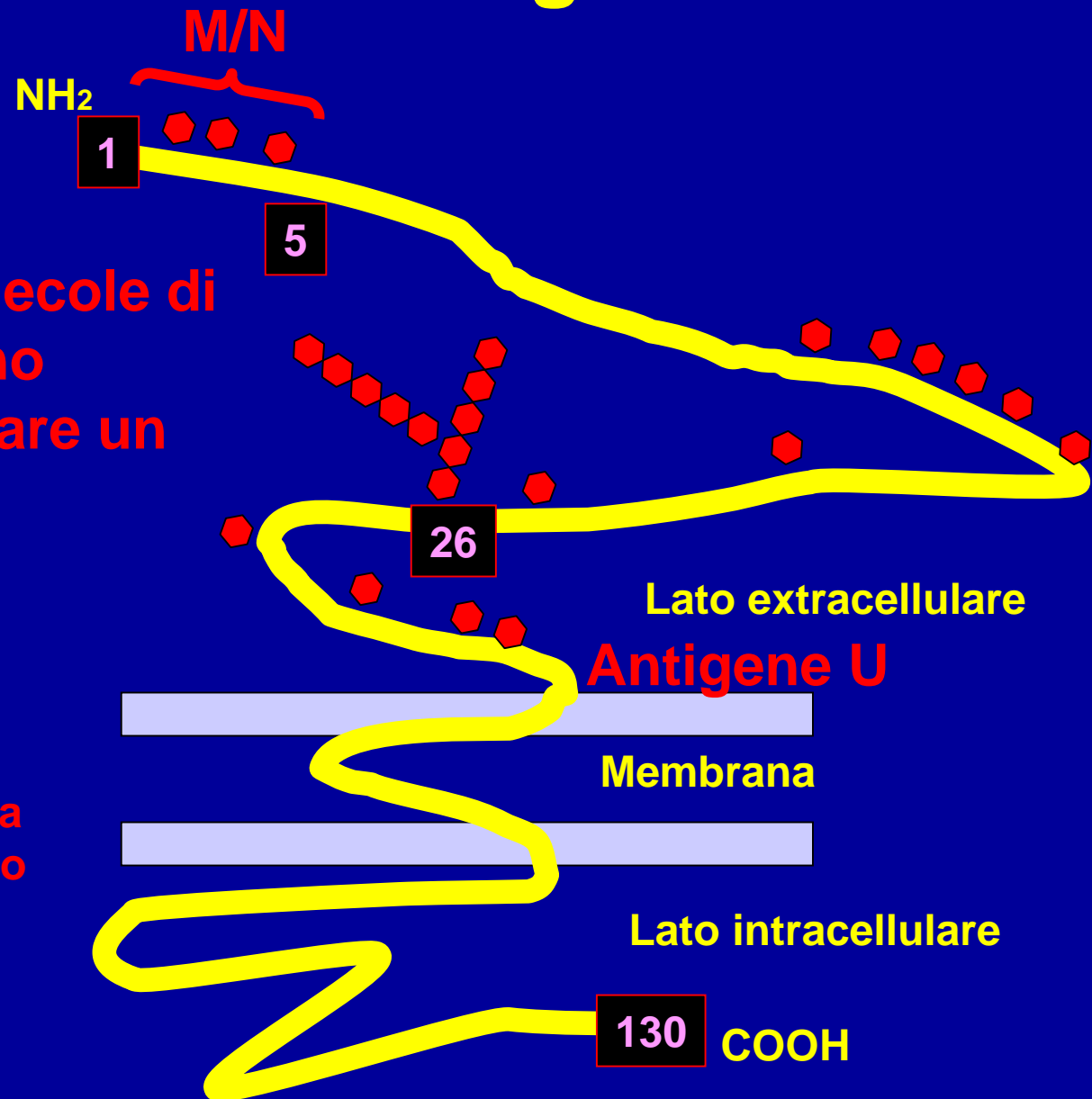
Il primo anti-U descritto aveva causato una reazione emolitica mortale

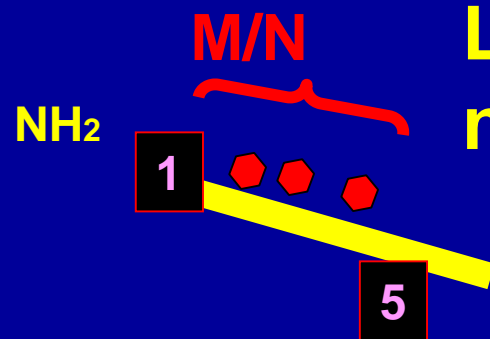
Il problema è trovare le emazie U- da trasfondere

# La glicoforina A

Di solito due molecole di glicoforina A sono associate a formare un dimero

La glicosilazione della glicoforina A è sovente incompleta e variabile, per cui diverse zone della catena peptidica possono rimanere scoperte.





La glicoforina A è polimorfica  
negli aminoacidi 1 e 5

M porta 1Ser e 5 Gly

Serina: idrofilo neutro

Glicina: idrofobo

N porta 1Leu e 5Glu

Leucina: idrofobo

Ac. glutammico: idrofilo acido



Sovente anti-M e anti-N hanno bisogno  
delle O-glicosilazioni per legarsi.

## **Anti-M**

**È un anticorpo naturale relativamente comune**

**Spesso è reattivo solo a 4°C**

**Alcuni anti-M reagiscono solo a pH 6.5**

**Spesso reagiscono solo con emazie M omozigoti**

## **Anti-N**

**Il problema principale è legato alla presenza del determinante 'N' anche sulla glicoforina B.**

**Di conseguenza le persone omozigoti per M, hanno 'N' e non producono anti-N**

**Inoltre gli anti-N a basse temperature agglutinano anche le emazie eterozigoti MN.**

**Può essere un anticorpo naturale**

## **Anti-N (continua)**

**Le rare persone M+N-S-s-U- (ossia che non esprimono la glicoforina B) possono sviluppare anti-N ad alto titolo.**

### **Significato clinico**

**Anti-M e anti-N che non reagiscono a 37°C non sono clinicamente significativi**

**Tuttavia sono descritte reazioni emolitiche da entrambi gli anticorpi.**

**Anti-M può dare malattia emolitica del neonato perché può distruggere i precursori eritroidi. Anti-N non è mai stato coinvolto.**