



GRUPPI EMATICI

Il sistema KIDD

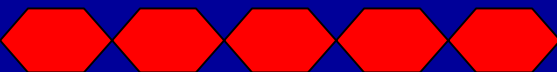
Dr.ssa Liliana Calosso - SIMT ASL10 - Pinerolo


liliana.calosso@lycos.it

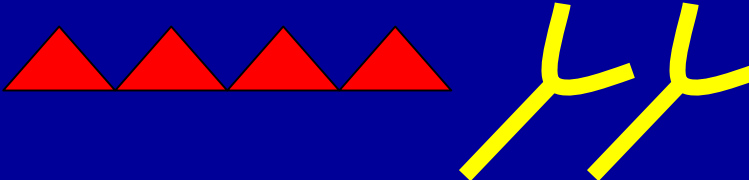
Ripassiamo l'immunologia...

Gli antigeni sono molecole:

1. **Proteine** 

2. **Zuccheri** 

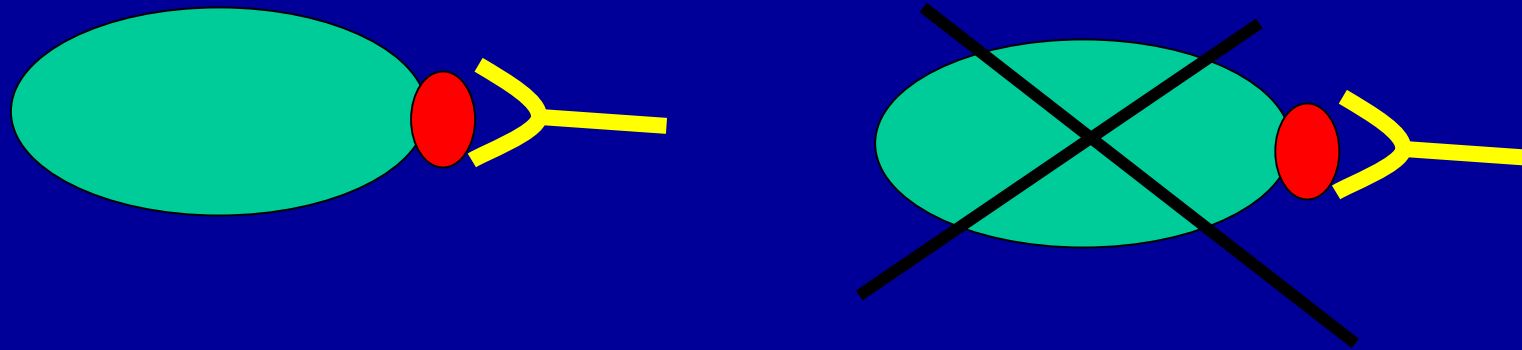
3. **Grassi** 

4. **Acidi nucleici** 

Gli antigeni stimolano l'organismo a produrre "anticorpi" che li riconoscono

Ripassiamo l'immunologia...

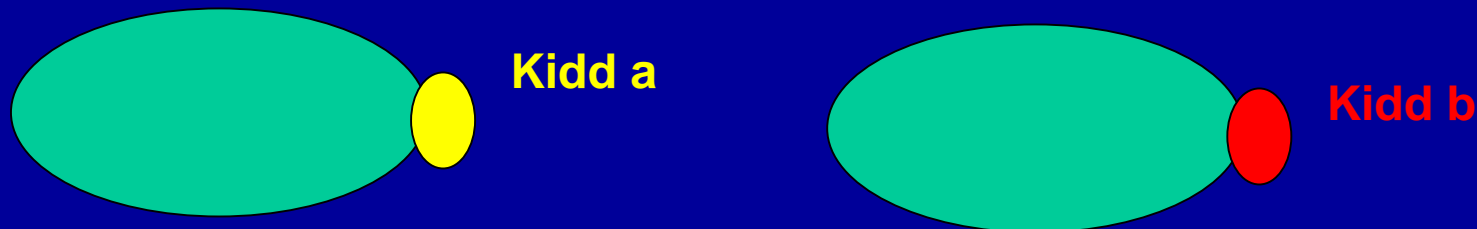
La reazione antigene-anticorpo ha lo scopo di distruggere l'antigene e la struttura che lo esprime



A noi interessano gli antigeni espressi dai globuli rossi

Ripassiamo 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:

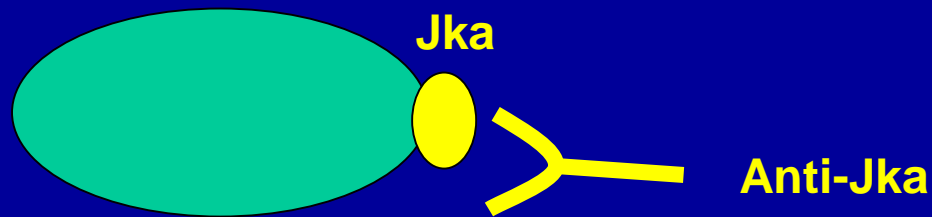
Nel 1951 la signora Kidd partorì il sesto figlio, le cui iniziali sono JK.

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...

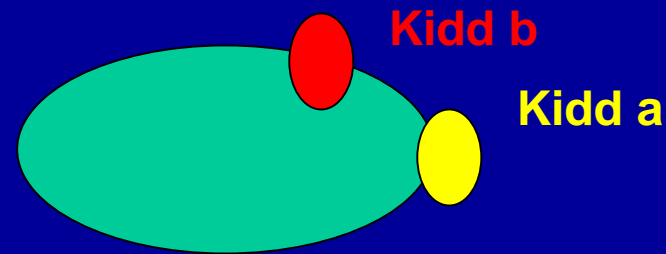
Cosa rende diversa la signora Kidd dal suo bambino e da tutti questi Bostoniani?

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

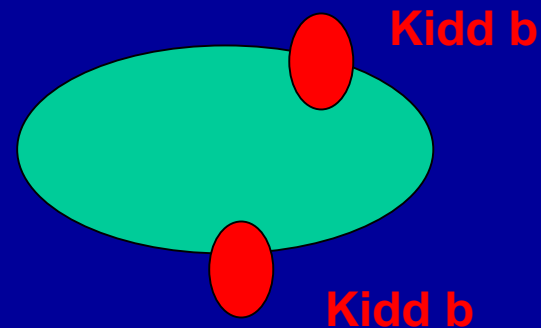
Gli alleli sono codominanti se possono essere espressi insieme dallo stesso individuo.



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

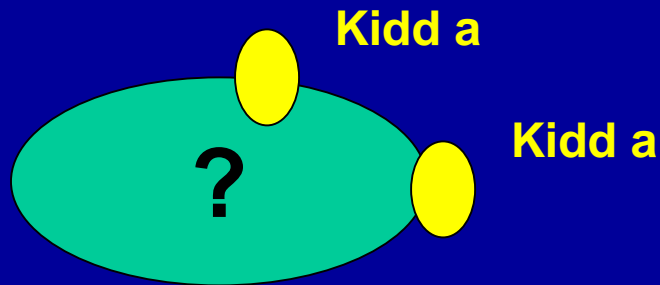
...ancora genetica

Chi esprime un solo allele è detto omozigote per esso.



Mrs Kidd era omozigote JKb (Jka-b+)

Esistono anche gli omozigoti Jka?

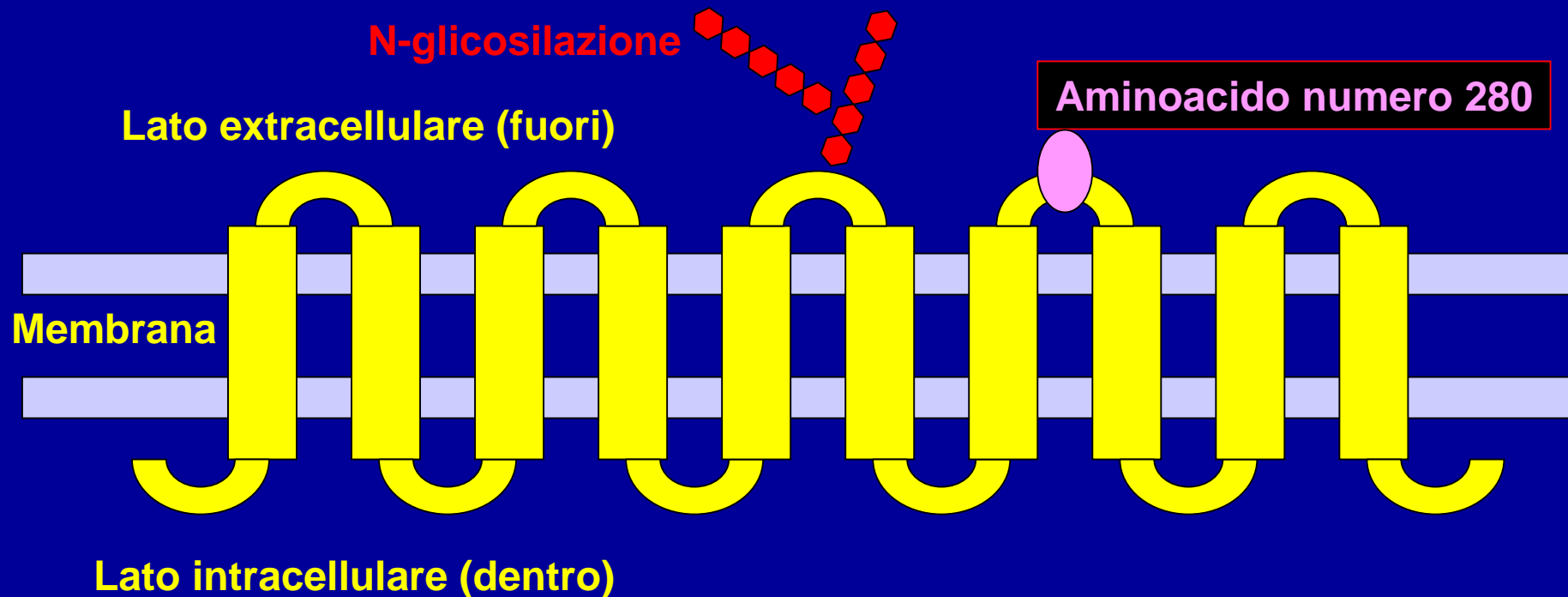


Certo! E due anni dopo in Inghilterra è stato trovato un omozigote Jka (Jka+b-) che aveva prodotto anticorpi anti-Jkb.



Di cosa è fatto l'antigene Kidd?

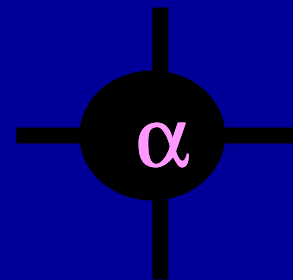
Zuccheri e aminoacidi: è una glicoproteina espressa sulla membrana delle emazie.



Ripassiamo la biochimica

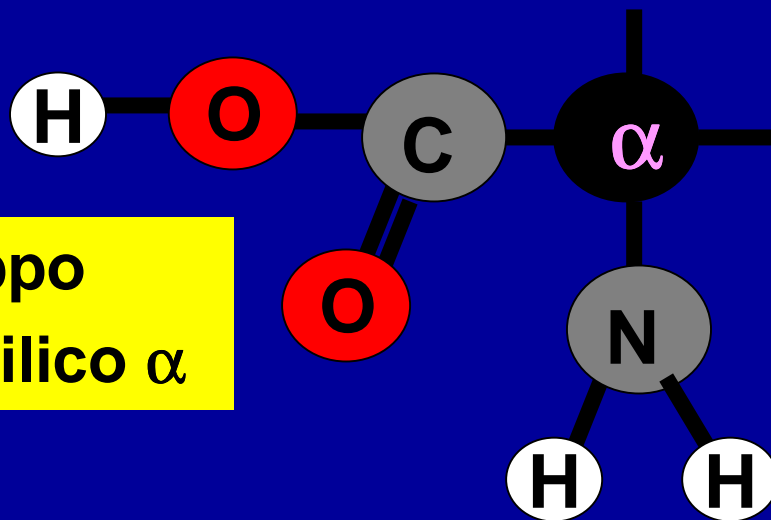
Si chiamano aminoacidi i mattoni che costituiscono lo scheletro delle proteine (catena peptidica).

Un aminoacido è costituito da un carbonio centrale (alpha) che può impegnarsi in quattro legami con altri atomi



Ripassiamo la biochimica

Il carbonio alpha si lega ad un gruppo carbossilico (COOH) acido.



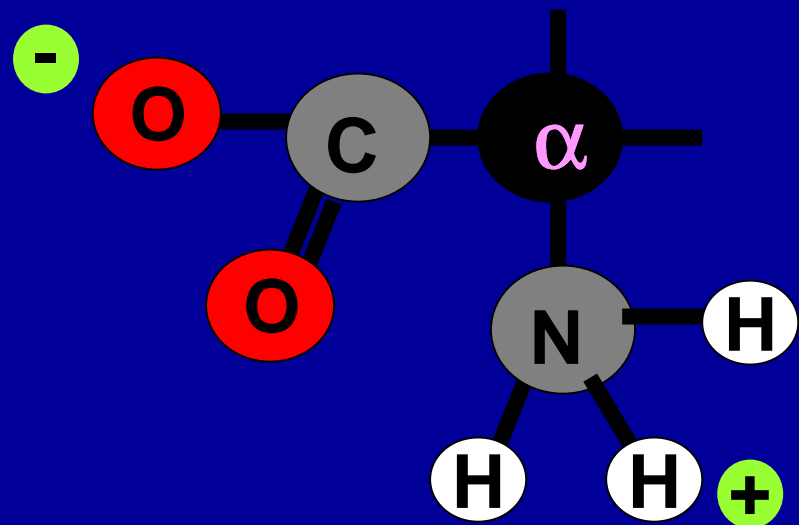
Gruppo carbossilico α

Il carbonio alpha si lega anche ad un gruppo aminico (NH₂) basico

Gruppo aminico α

Ripassiamo la biochimica

A pH 7 cioè nell'organismo gli aminoacidi sono ionizzati e presentano il COOH con carica elettrica negativa.

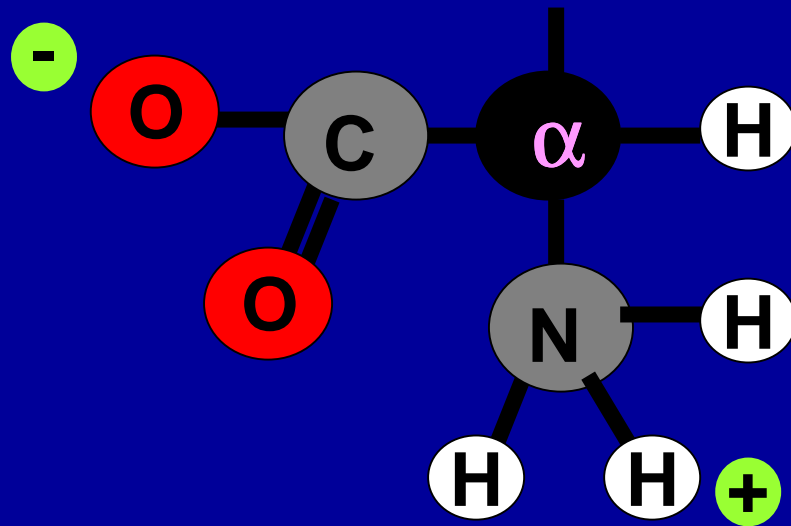


E l'NH₂ con carica positiva

In totale questo ibrido (zwitterione) ha comunque carica neutra.

E gli altri due legami del C α ?

L'ultimo dalla catena laterale



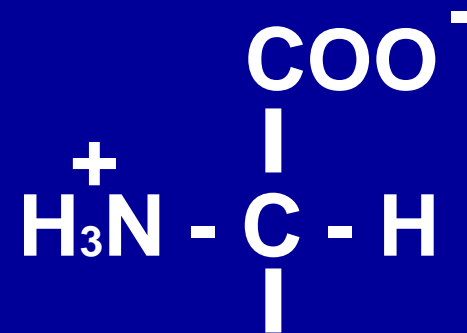
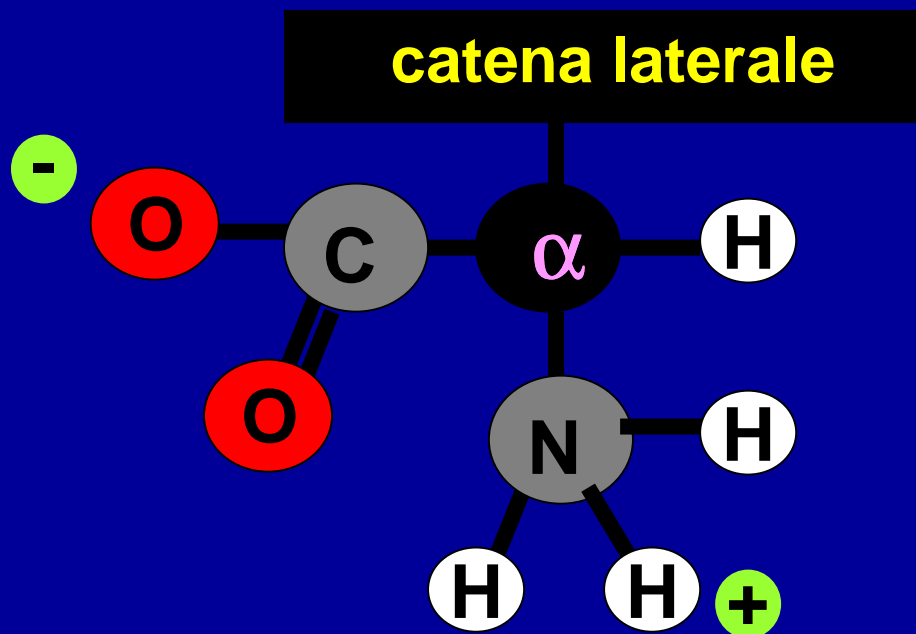
Uno è occupato da
un atomo di
Idrogeno

Ricordiamo la catena laterale

Nell'organismo umano ci sono 20 diverse catene laterali disponibili.

Per ogni catena laterale ho un aminoacido diverso.

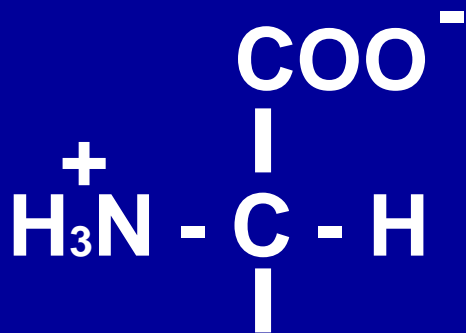
Semplifichiamo la scrittura:



catena laterale

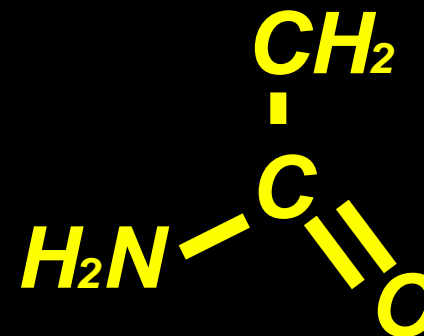
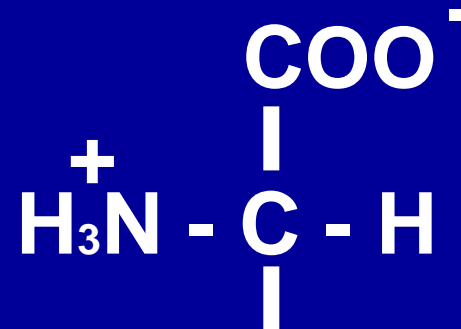
che è responsabile delle caratteristiche dell'aminoacido

Ad esempio... l'asparagina



catena laterale

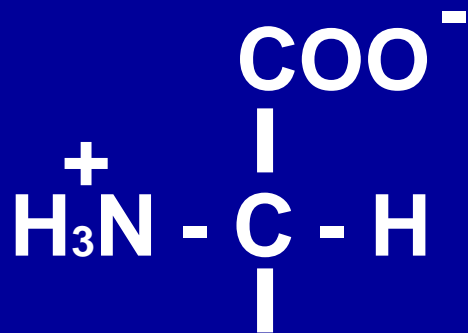
Si abbrevia Asp



Ha la catena laterale idrofila, ossia amica dell'acqua

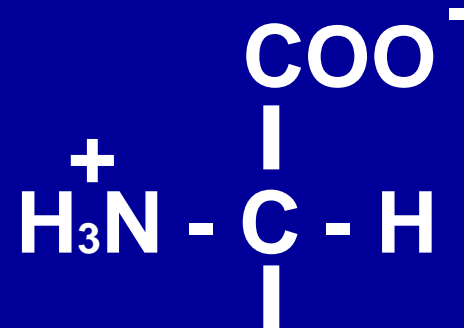
A pH 7 l'Asp ha carica neutra

Ad esempio... l'aspartato



catena laterale

Si abbrevia Asn



CH₂

COO⁻

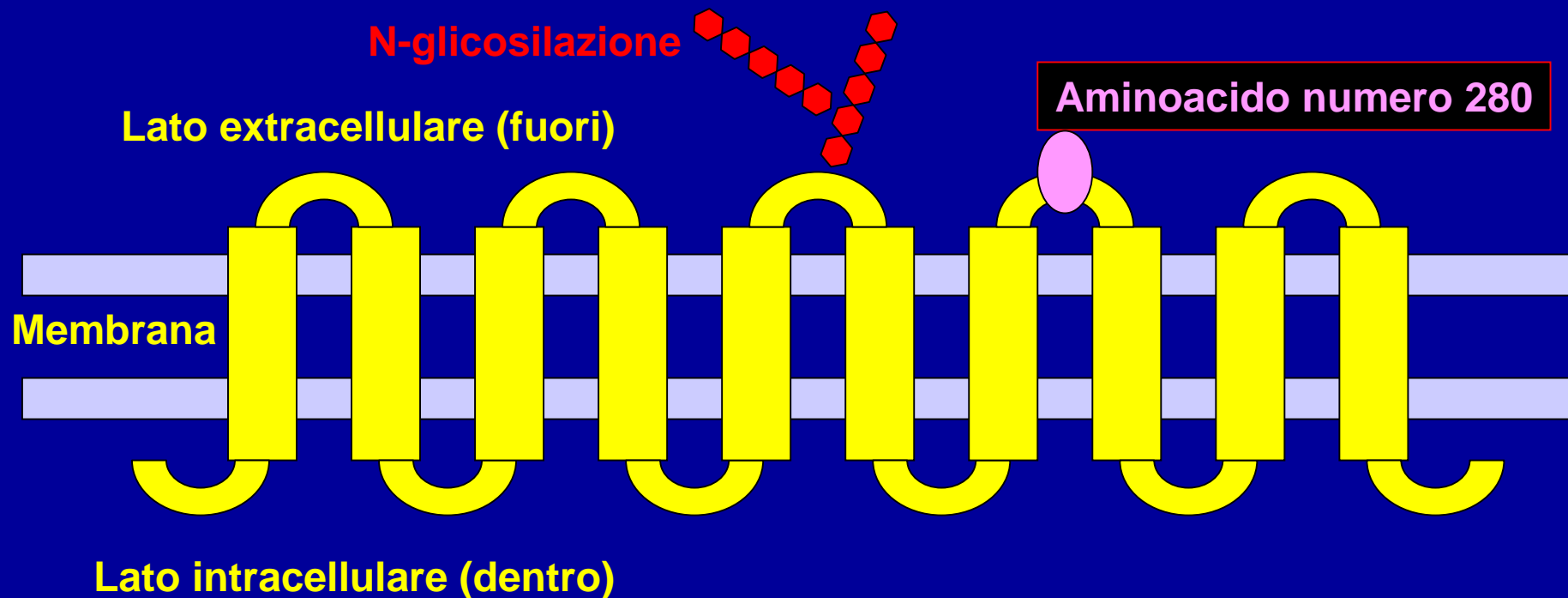
Ha la catena laterale idrofila acida = acido aspartico

A pH 7 l'Asn ha carica negativa.



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.

Torniamo alla genetica

I geni sono sequenze di DNA che codificano le proteine e si trovano nei nostri cromosomi.

Noi possediamo 23 x 2 cromosomi e i geni dei gruppi sanguigni sono sparsi su tutti

I cromosomi si studiano mettendoli in ordine dal più grande al più piccolo e colorandoli con il Giemsa.

Il colorante bandeggia i cromosomi e le bande sono numerate dal centromero verso i telomeri.

In questo modo si può dare un'indirizzo a ciascun gene.

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 MMSs

Dr.ssa Liliana Calosso - SIMT ASL10 - Pinerolo



La glicoforina B: l'antigene Ss

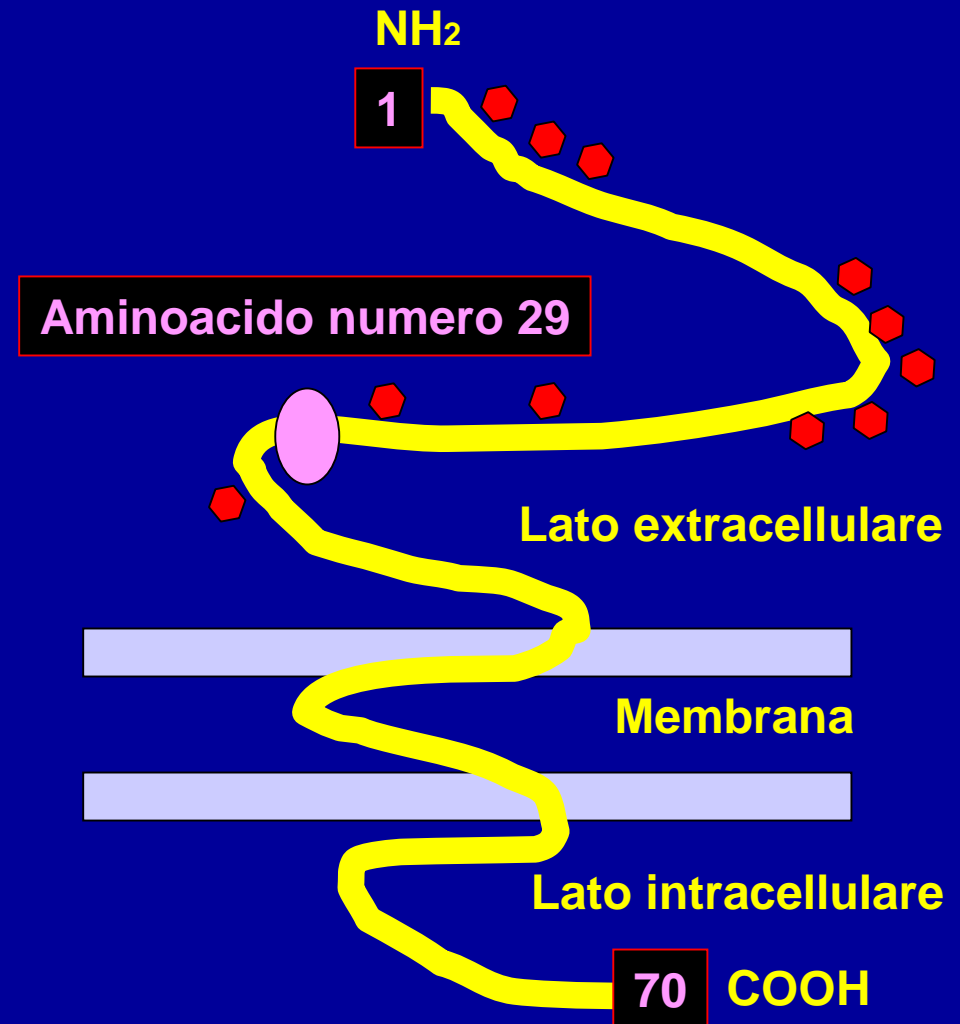
Glico= zucchero

Foro= portare

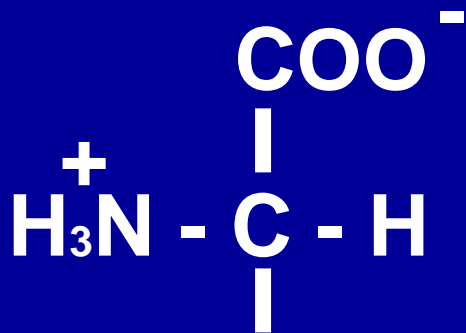
glicoforina = portatrice
di zuccheri

◆ O-glicosilazione

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



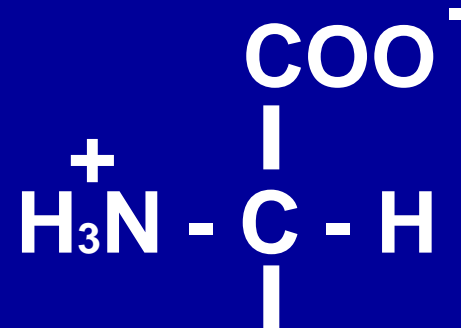
S porta la metionina



catena laterale

Si abbrevia Met

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



CH₂

|

CH₂

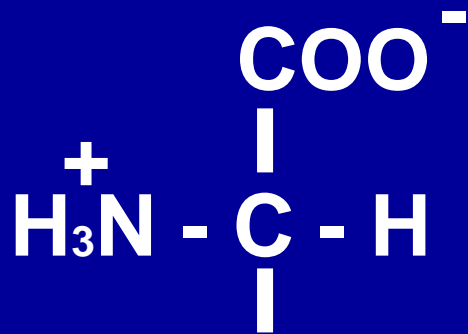
|

S

|

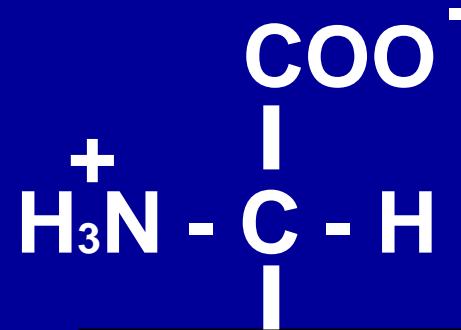
CH₂

\bar{s} porta la treonina



catena laterale

Si abbrevia Thr



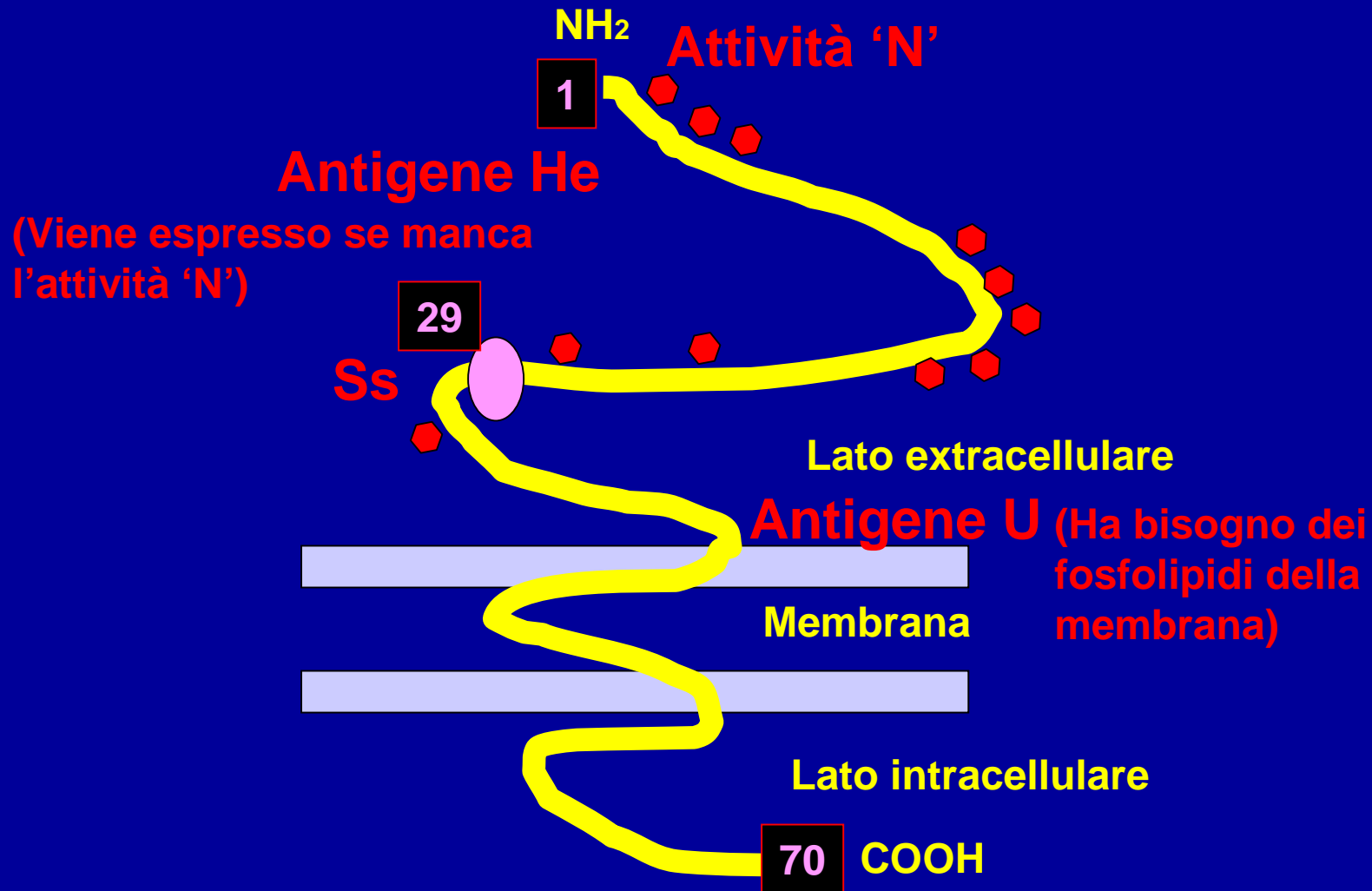
HCOH

|

CH₃

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

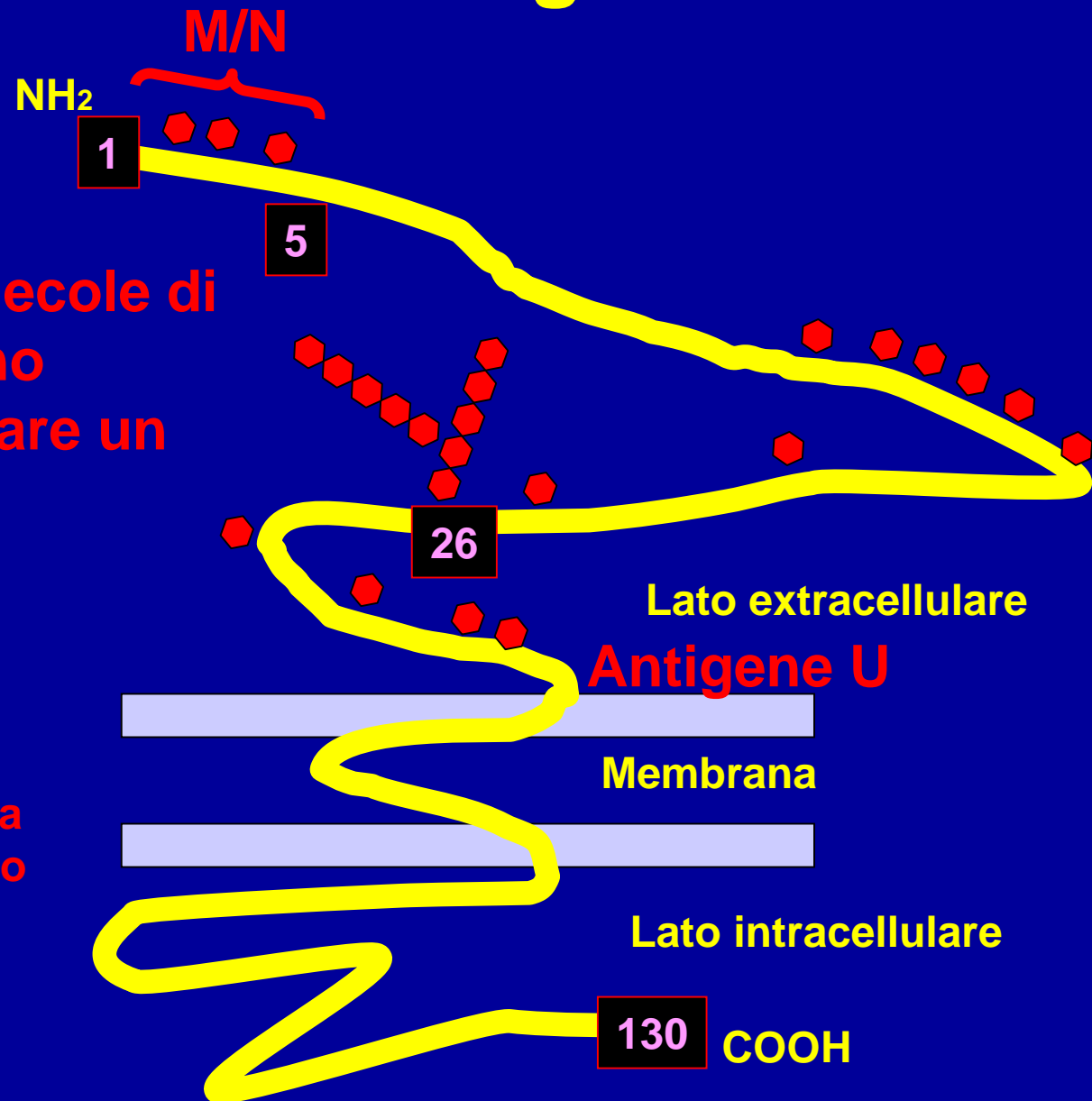
Il problema è trovare le emazie U- da trasfondere

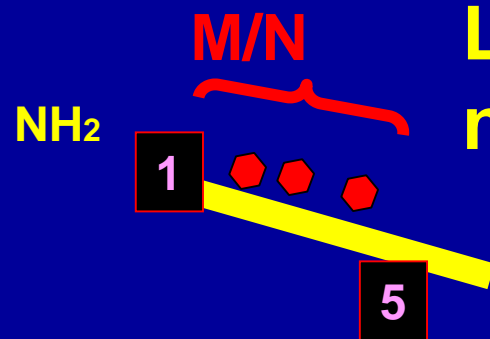


La glicoforina A

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.



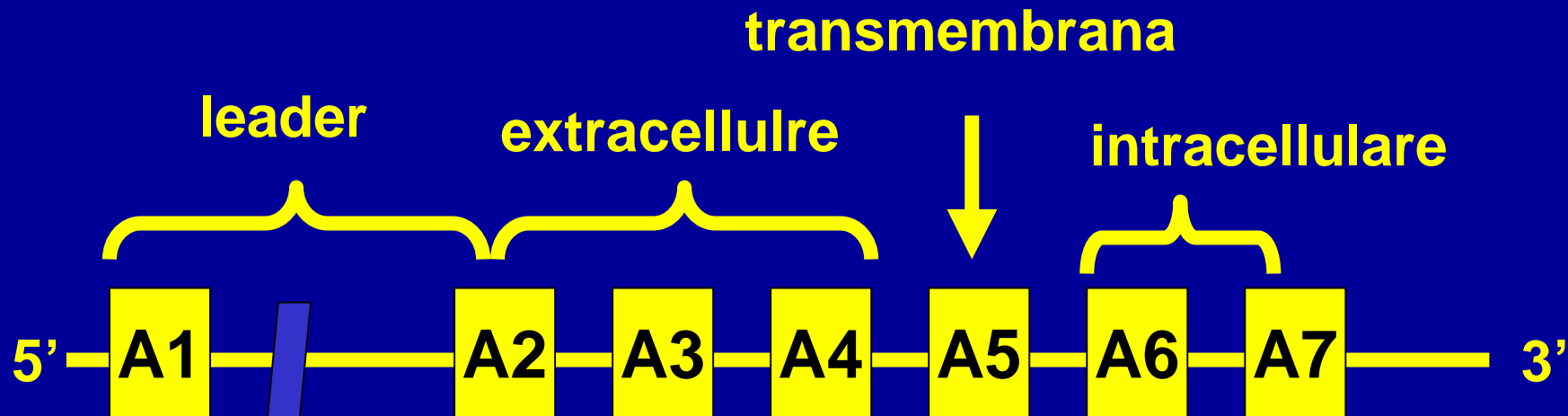
Vediamo il gene della glicoforina A *GYPA*

Il gene si trova sul cromosoma

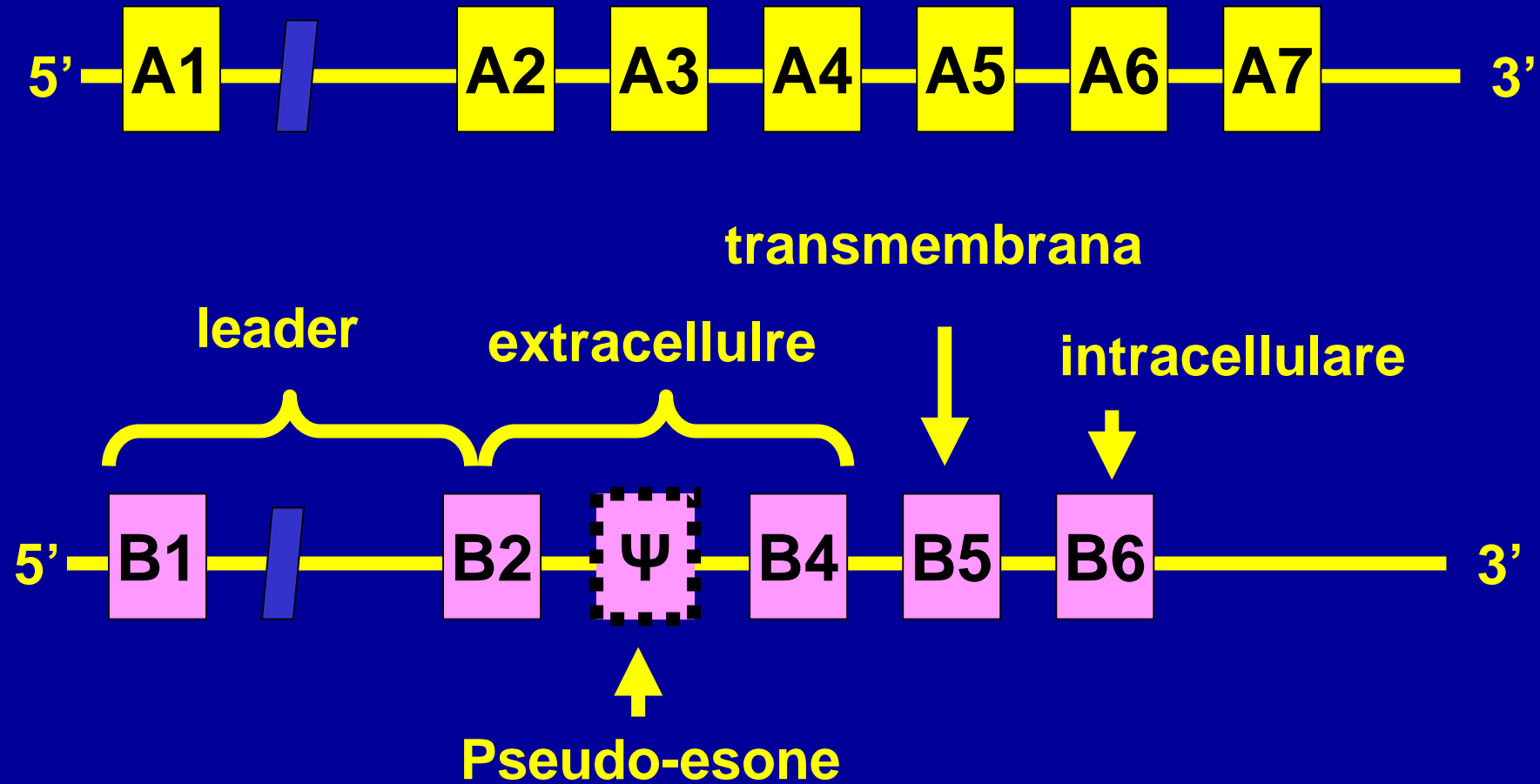
I geni sono fatti di parti codificanti (esoni) che si schematizzano con dei rettangoli

Gli esoni sono separati da introni che si schematizzano come linee

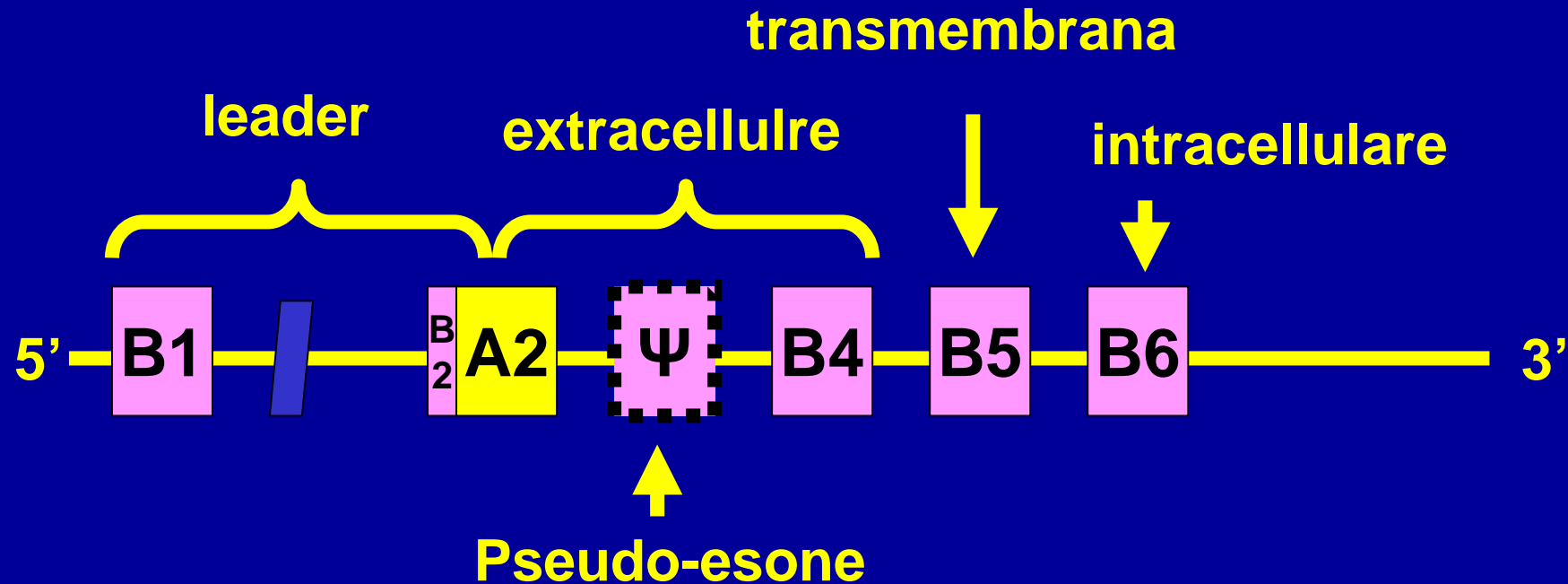
7 esoni



Il gene della glicoforina B è organizzato come GYPA, ma gli manca un esone



Poiché sono molto simili, questi geni si possono ricombinare (= mescolare) originando glicoforine ibride.



Questo gene origina una glicoforina B mutata che esprime un pezzo di GYPA.

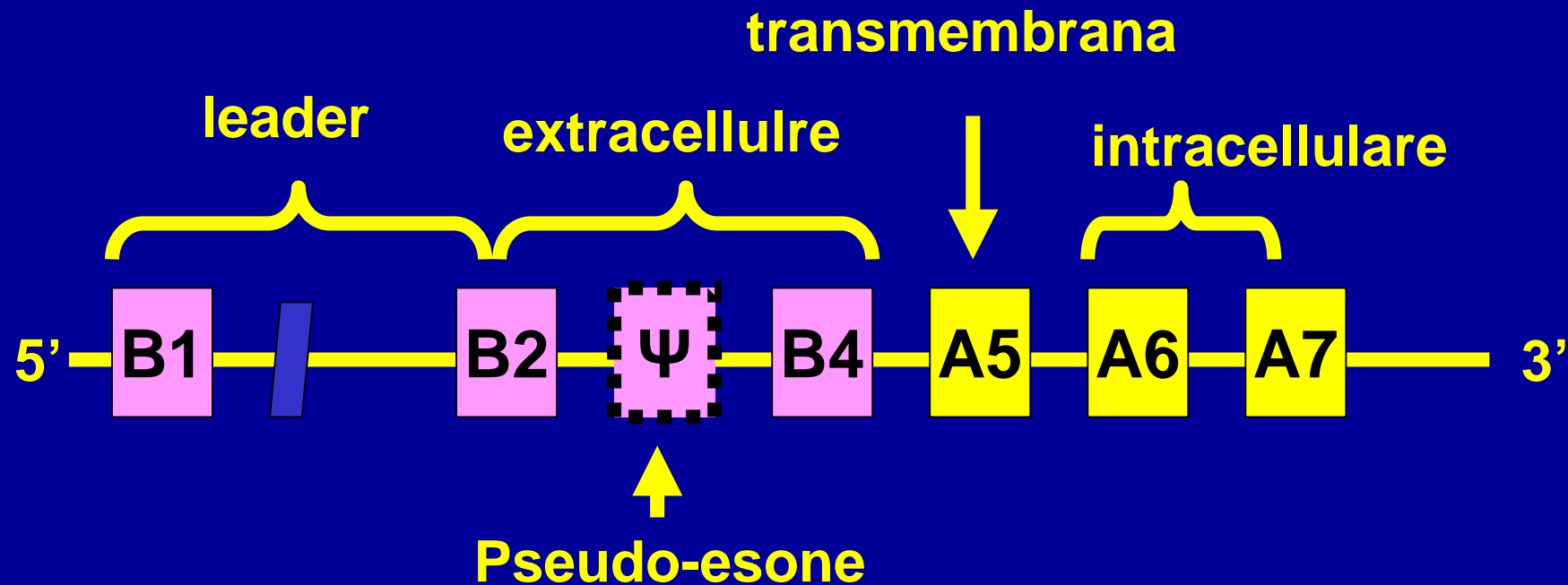
Tale pezzo fuori posto è l'antigene He

Anti-He

**Sono stati trovati in un coniglio immunizzato
con le emazie di Mrs Henshaw.**

Esistono alloanticorpi anti-He

La glicoforina Dantu è fatta da B extracellulare e da A per il resto



Gli individui Dantu+ hanno un antigene 'N' ed un s. Lo screening si fa trattando le emazie con ficina + la lectina di *Vicia Graminea*

Gli allo-anti-Dantu si trovano in miscele di anticorpi

GRAZIE!

