



Regionaalhaigla

Veregrupid ja haigused

Silvia Lember

PERH Immunohematoloogia referentlabor

Sissejuhatus

- Veri = elujõu ja igavese nooruse allikas
- On arvatud, et veregrupid mõjutavad isiksuse omadusi, IQ, sobivust teatud ametitesse jne.
- 1927: A grupi isikutel on raskeimad pohmellid ja B grupi isikud roojavad kõige ohtramalt
- 1930: O grupi isikutel on parimad hambad
- 1973: „Nature“: O grupi isikutel on kõrgem IQ kui A1 grupil; kõrgeim IQ on A2 grupi indiviididel

Sissejuhatus

- 1983 „Nature“: artikkel, milles konstateeriti, et kõrgemate ühiskonnaklasside liikmete hulgas on A grupi märgatav ülekaal
- 1997 – tänapäev: arvukalt raamatuid teemadel „Toitu õigesti vastavalt oma veregrupile“, „Veregrupid ja dieet“ jne.
- Ei ole teaduslikke andmeid, mis toetaksid eelnevaid imelikke ja naljakaid seoseid veregruppidega

Veregrupid

- Veregruppide antigeenid on geneetiliselt kodeeritud bioloogilised markerid
- Erütrotsütaarsed (RBC) veregrupid (seisuga jaanuar 2021):
 - 41 veregruppide süsteemi
 - >360 veregrupi antigeeni
- Kliiniliselt olulised veregrupisüsteemid:
 - ABO, Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS, Lewis, P, Lutheran
- Spetsiifilised veregrupid ka trombotsüütidel (HPA), leukotsüütidel (HLA), neutrofiilidel (HNA) jne

Veregruppide seos haigustega

- Arvukalt statistilisi seoseid:
 - Ole tähelepanelik: uuringud vähem kui 300 patsiendiga/isikuga ei ole tavaliselt informatiivsed
 - Ainult doonorite kasutamine kontrollgrupina ei taga usaldusväärseid tulemusi (eriti ABO grupi osas)
- Paljud statistilised seosed on hiljem tõendatud teaduslike leidudega
- Üha lisanduv tõendusmaterjal, et veregruppide antigeenidel on elutähtsad funktsioonid ja mängivad olulist bioloogilist rolli
 - Ei ole alati otsest seost erütrotsüütidega

Veregruppide antigeenide bioloogilised funktsioonid

- Transmembraansed kanalid ja transportijad
 - Kidd=> uurea, Diego=> anioonid, Colton=> H₂O, Rh=> NH⁴⁺
- Retseptorid ja adhesiooni molekulid
 - Lutheran=> laminiin, Duffy=> tsütokiinid + toksiliste kemokiinide ja põletikumediaatorite kõrvaldamine
- Ensüümid
 - Kell=> Zn-endopeptidaas, Cartwright=> atsetüülkoliinesteraas (AChE)

Veregruppide antigeenide kategooriad funktsiooni alusel:

- Struktuurvalgud
 - Rh, MNS=> +tagavad rakkude neg pinnalaengu = takistavad spontaanset agregatsiooni
- Komplementi reguleerivad glükoproteiinid
 - Cromer, Knops
- Seotus haigustega sõltub antigeenide bioloogilisest funktsioonist ja vastava veregrupisüsteemi antikehade olemasolust ja omadustest

Tõestatud seos haigustega:

NB! Mitte ainult ABO süsteemiga

- ABO veregrupe määratakse kõige sagedamini => kõige rohkem andmeid
- Bakteriaalsed ja viirusinfektsioonid
- Maligniteet
- Hemolüütilised aneemiad
- Hemolüütilised vereülekanne reaktsioonid
- Vastsündinu hemolüütiline tõbi
- Spontaansed abordid
- Hüübimishäired
- TA - GvH

Tõestatud seos haigustega:

- Seni suurim uuring ABO süsteemi veregruppide osas =>
- Rootsi, Karolinska Ülikool ja Lundi Ülikool
- Andmed avaldatud aprillis 2021
- Kasutati SCANDAT3-S andmebaasi, uuringus Σ 5.1 miljonit isikut
- => kinnitatud seos ABO veregruppide ja 49 erineva haiguse vahel

ABO ja H veregruppide süsteemid

- Paljude gram- neg organismide membraanidel on A, B ja H antigeenidele sarnased keemilised struktuurid
- Sarnaseid karbohüdraatstruktuure on kirjeldatud ka taimedel ja loomadel
- $\Rightarrow$ Stimuleerivad anti- A ja/või anti- B ja/või anti-H tootmist
- = „Loomulikud“ anti-A ja –B on bakteriaalsed antikehad, mis juhuslikult ristreageerivad RBCdega
- ABO ja H antikehad võivad neutraliseerida H-, A- või B- tüüpi struktuure kandvaid patogeene
- = Annavad evolutsioonilise eelise

Ülemaailmsed epideemiad ja ABO ja H veregruppide süsteemid

- Erinevused ABO veregruppide levikus maailmas on tõenäoliselt kunagiste epideemiate tulemus
- *Yersinia pestis*, *Vibrio cholerae* = H – tüüpi struktuurid
 - O geeni vähesus koolera- ja katku epideemia piirkondades /Türgi, Mongoolia, Põhja – Aafrika/
 - O grupi väike esinemissagedus Bangladeshi Gangese Delta piirkonnas → praktiliselt kõik hiljutised koolera pandeemiad on siit alguse saanud

Ülemaailmsed epideemiad ja ABO ja H veregruppide süsteemid

- *Pneumococcus*, rõugeviirus = A– tüüpi struktuurid
 - A geeni vähesus Aasias, Aafrikas, Islandis
- Nii rõuge- kui katkuepideemiad Indias, Mongoolias, Hiinas ja Ida-Venemaal →
 - Kõrgenenud B geeni sagedus
- Selgitab peamiselt veregruppide levikut/jaotumist, mitte uute veregruppide teket põhjustanud mutatsioone

Veregrupid ja infektsioonid

- NB! Vastuvõtlikkus/tundlikkus = haigestumise kõrgenenud risk + infektsioonid enamasti ägedamad
- Mehhanism:
 - Erinevate veregruppide antigeenid on retseptoriks parasiitidele, bakteritele ja viirustele
 - „Loomulike“ antikehade kaitsev efekt (ABO süsteem)
- Uued suunad: mikrobioomi ja metaboolsete profiilide erinevuste mõju erinevate infektsioonide/haiguste vastuvõtlikkusele ja kliinilisele kulule

- O grupp → tundlikkus koolera, tüüfuse ja paratüüfuse, parotiidi, tuberkuloosi, lepra tuberosa, Noroviiruste, *E. coli* O157 infektsioonidele
 - E.g. *E. coli* O157 puhang Šotimaal 1996: letaalistest juhtudest 87,5% olid O grupi patsiendid
- A grupp → rõugete, A tüve gripi, lepromatoosse lepra kõrgenenud sagedus
 - Hüperlipideemia kõrgenenud risk
 - Südamepuudulikkuse kujunemise kõrgenenud risk
 - Kõrgeima vähiriskiga grupp. Eelkõige kõhupiirkonna elundite vähki 20% sagedamini kui O grupi isikutel

- A grupi kõrgenenud vähirisk
- Vähirakkudele tekivad uued, nn. tuumori antigeenid
- Osadel tuumori antigeenidel on A või „A-tüüpi“ omadused
 - Ei sõltu patsiendi geneetilisest veregrupist
- $\Rightarrow$ A/AB grupi patsiendi immuunsüsteem ei tunnista õigeaegselt vööraaks
- ABO ja H antigeenide nõrgenemine või täielik kadu soliidtuumori rakkudelt maligniteedi progresseerumisel
- A, B ja H antigeenide kadu on proportsionaalne tuumori metastaatilise potentsiaaliga

- B grupp → kõrgenenud vastuvõtlikkus *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas sp.*, B tüve gripi infektsioonidele
 - Müokardi infarkti kõrgenenud risk
 - Bakteriaalse meningiidi madalam risk
- AB grupp → A ja B gruppide kombineeritud riskid
 - Dementsuse ja kognitiivsetet häirete kujunemise kõrgenenud risk vanemas eas

ABO veregrupid ja *Plasmodium falciparum*

- ABO veregrupid mõjutavad eelkõige malaaria patogeneesi erinevaid aspekte, mitte RBCde invasiooni
- Infitseerunud RBCd moodustavad rosette, kleepuvaid i/v agregate + kinnituvad teistele RBCdele, PLTle, veresoonte epiteelrakkudele
- ⇒ veresoonte blokeerumine, kudede k.a. aju verevarustuse häired, rakusurm
- O grupi RBCd ei moodusta rosette kergesti, rosetid on väiksemad ja nõrgem kleepumine
- O grupp = malaaria kergemad vormid sagedamini
- 66% väiksem tõenäosus pöördumatu kooma või eluohtliku aneemia kujunemiseks

Veregrupid ja hemostaas

- O grupp
- 25 – 30% madalamad vWF ja FVIII tasemed
- vWF sünteesi või sekretsiooni taset endoteelrakkudes ABO grupid ei mõjuta
- Märkimisväärselt kõrgem vWF katabolismi tase = proteolüüs ja/või plasma kliirens
 - WF poolestusaeg: 10 tundi O grupil ja 25 tundi A grupil

- Kõrgenenud kalduvus verejooksudele
- 75% tüüp 1 vWD patsientidest on O grupiga
- Veritsevate haavandite kõrgem sagedus
- O grupi väga kõrge sagedus aterosklerootiliste ateroomiga patsientide hulgas
- = kalduvus verejooksudele arteriaalseintes $\Rightarrow$ rohkem koekahjustusi

- A grupp (+ B ja AB grupid vähemas ulatuses)
- Märkimisväärselt kõrgemad FVIII, FV, FIX, vWF tasemed
- Arteriaalse trombemboolia märkimisväärselt kõrgem risk
 - K.a. Südame isheemiatõbi, perifeerne vaskulaartõbi
- Venooosse trombemboolia kõrgenenud risk
 - K.a. Süvaveeni tromboos, kopsuembolism
- Riskid kõrgemad rasedatel ja p/o kontraseptiivide kasutajatel
- Evolutsiooniliselt kujunenud: varasel inimesel eelis ellujäämisel
 - Väiksem risk eluohtlikele verejooksudele pärast vigastusi ning raseduse ja/või sünnituse ajal

ABO veregrupid ja *Helicobacter pylori*

- Seotud Lewis süsteemi ja sekreterstaatusega→
 - Le(a-b+) sekreterid (~80% valgetest), Le(a+b-) mittesekreterid (~20%)
- Le^b antigeen, eriti Le^b O grupi indiviididel, on retseptor *Helicobacter pylori* teatud tüvedele
 - => Gastriidi, mao-ja kaksteistsõrmiku haavandite, adenokartsinoomi kõrge risk + märkimisväärselt kõrgem risk verejooksudele
- Mõnedel *H. pylori* tüvedel on lisaks seostumisvõime A grupi Le^b antigeeniga
 - Siiski on nendel tüvedel OLe^b seostumise afiinsus ~5x kõrgem võrreldes ALe^b:ga

ABO polümorfism ja SARS-CoV-2 infektsioon

- Kaks suurimat molekulaardiagnostilist uuringut, esmased andmed:
 - NB! Uuringud teostatud nn „originaali“ = Wuhani viiruse pandeemia ajal/järgselt
- 23andMe
 - 750.000 isikut (COVID-19 patsiendid + kontrollgrupp)
- GWAS (genome-wide association study)
 - Itaaliast 835 juhitaval hingamisel COVID-19 patsienti + 1255 kontrolli
 - Hispaaniast 775 juhitaval hingamisel COVID-19 patsienti + 950 kontrolli
- Artiklid: New England Journal of Medicine, British Journal of Medicine, Vox Sanguinis etc

ABO polümorfism ja SARS-CoV-2 infektsioon

- Isiku ABO veregrupi „loomulikud“ antikehad võimelised esmasel nakatumisel osaliselt või harva täielikult inhibeerima/inaktiveerima viirust
 - NB! Sõltub riskifaktorite olemasolust
- Kõige tugevama efektiga on O grupi isikute anti-A
- Tõenäoliselt on kõige efektiivsemad IgA ja IgG klassi antikehad
 - IgA klass = primaarne roll limaskestade kaitses
 - SARS-CoV-2 paljuneb hingamisteede ja seedetrakti epiteelrakkudes mis kannavad ABO antigeene

ABO polümorfism ja SARS-CoV-2 infektsioon

- Infektsiooni käigus „omandab“ SARS-CoV-2 viirus peremeesorganismi ABO fenotüübi
 - Näiteks A grupi isikul kannab viirus A antigeeni
- O grupi isikutel nakatumisrisk madalam ning COVID-19 kulg kergem
- KUID infitseerununa nakatavad teisi kõige kergemini
- A ja AB grupi isikutel kõige kõrgem risk haigestuda + suurem tõenäosus haiguse raskele kulule
 - Lisaks mõjutab haiguse kulgu tromboosi, kopsuembolismi ja venoosse trombembolismi kõrge risk

Täna tähelepanu eest!