Sistemas Antigénicos Eritrocitarios de estructura carbohidratada

Lewis

P

Ii

CURSO PARA BIOQUÍMICOS Y BIÓLOGOS QUE SE DESEMPEÑAN EN SERVICIOS DE HEMOTERAPIA Y BANCOS DE SANGRE

Dr. Silvio Rosell

Campo de la Inmunohematología

- El estudio de los antígenos y anticuerpos presentes en la sangre, tanto en condiciones normales como patológicas
- Es el estudio de los marcadores antigénicos propios de los glóbulos rojos, plaquetas, leucocitos y proteínas plasmáticas, como así también de las respuestas inmunológicas que estos provocan
  - Sólo los antígenos de los sistemas RH, KELL, MNS y LW, son específicos de la línea eritroide

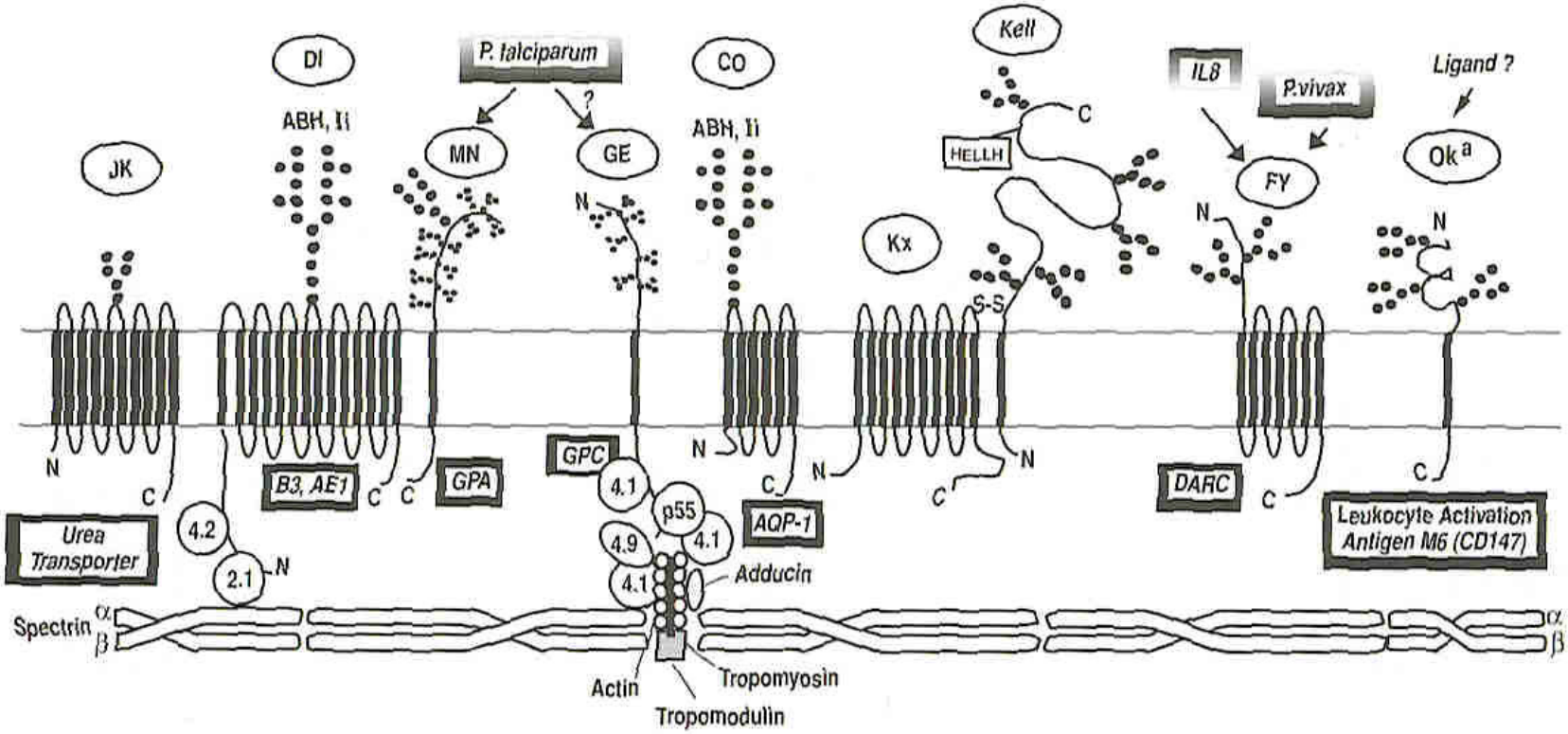
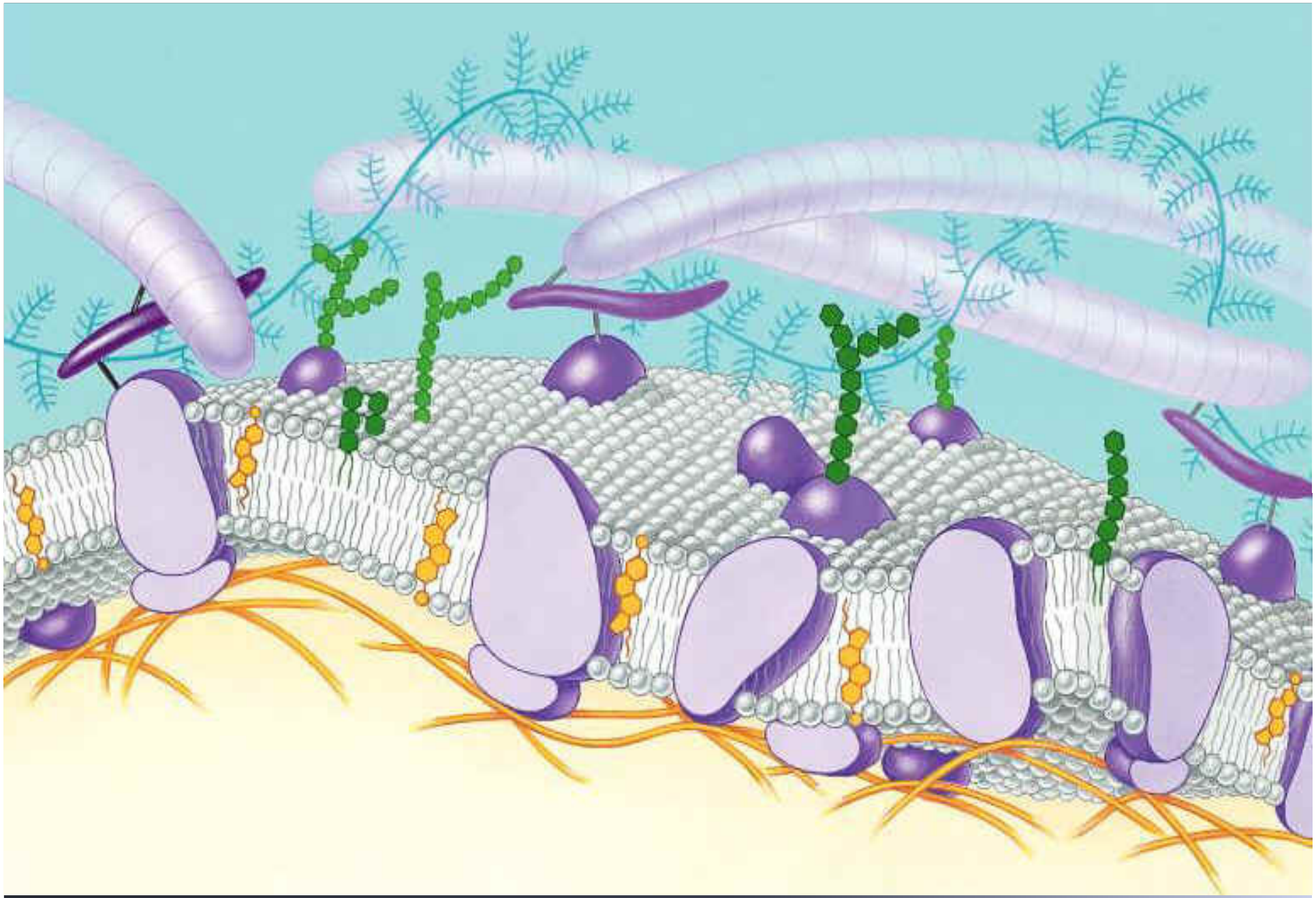


Figure 2-3. Models of the structure of some blood-group-active proteins and their interaction with the underlying skeleton. The blood group specificity as well as the common names of each membrane componenta is indicated above and below the phospholipid bilayer, respectively. Ligand binding specificity is given when appropriate. Carbohydrate chains are also mentioned (individual sugar units schematized by a close circle (large for N-linked chains, small for short O-linked chains). The scheme includes molecules assigned with transport (urea transporter, band 3, AQP-1, Kx?), receptor (GPA, Fy), adhesion (CD147) or enzyme (Kell?) function. Band 3 and GPC are the main attachment sites of the membrane skeleton to the phospholipid bilayer.



Nomenclatura

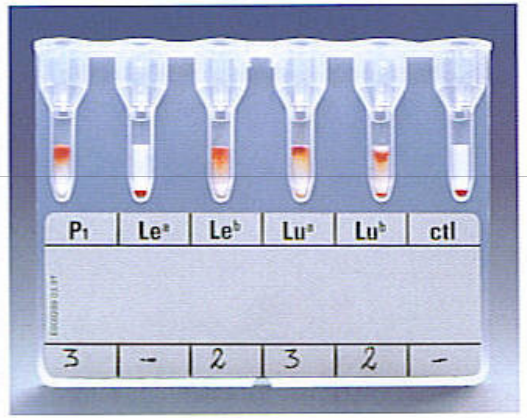
SISTEMA	GENES	ANTIGENOS	FENOTIPOS
MNS	*M N S s*	M N S s	M+ N+ S-s+
Duffy	*FYa FYb*	Fy ^{a} y Fy ^{b}	Fy (a+b-)Fy (a+b+)Fy (a-b+)Fy (a-b-)
Kell	*Kk* Kp^{a} Js^{a}	Kk Kp^{a} Js^{a}	K+k+ Kp(a+b-) Js (a+b-)
Kidd	Jk^{a} Jk^{b}	Jk^{a} Jk^{b}	Jk (a+b+)

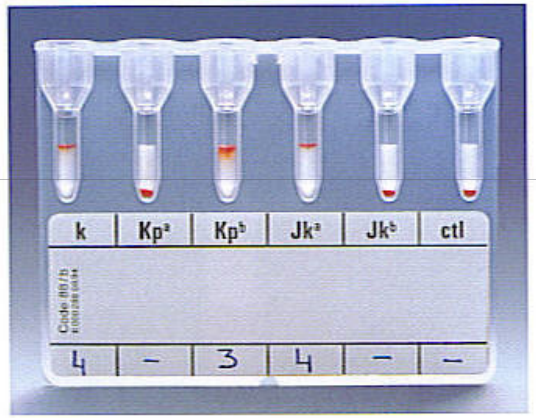
Issit, Daniels, Garratty, Pineda

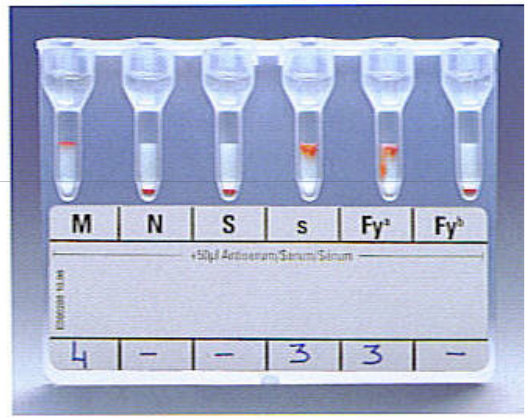
Sistemas antigénicos eritrocitarios

ISBT No.	System	ISBT-Symbol	Number of antigens	Major antigens	Chromosome Locus
001	ABO	ABO	4	A, B, AB, A_1	9 q - 34.1 - q 34.2
002	MNSs	MNS	4	M, N, S, s,U , Ena	4 q 28 - q 31
003	P	P	6	P1	22 q 11.2 - qter
004	Rh	RH	5	D, C, E, c, e	1 p 36.2 - p 34
005	Lutheran	LU	2	Lua, Lu^b, Luab, Lu4	19 q 12 - q 13
006	Kell	KEL	3	K, k, Kpa, Kp^b, Js^a	7 q 33
007	Lewis	LE	6	Le^a, Leb, Leab	19 p 13.3
008	Duffy	FY	6	Fy^a, Fyb, Fy3, Fy4	1 q 22 - q 23
009	Kidd	JK	3	Jka, Jkb, Jkab	18 q 11.1 - q 11.2
010	Diego	DI	2	Dia, Dib, Wr^a, Wrb	17 q 12 - q 21
011	Cartwright	YT	1	Yta, Ytb	7 q 22
012	Xg	XG	1	Xga	Xp 22.32
013	Scianna	SC	7	Sm, Bu3, Sc3	1 p 36.2 - p 22.1
014	Dombrock	DO	6	Doa, Dob, Gya, Hy, Joa	12p12.3
015	Colton	CO	3	Coa, Cob, Coab	7 p 14
016	Land. /Wiener	LW	7	Lwa, LWb, Lwab	19 p 13.2 - cen
017	Chido / Rogers	CH/RG	9	Ch 1, Ch 2, Ch 3, Rg 1, Rg 2, WH	6p21.3
018	Hh	H	1	H	19 q 13
019	Kx	XK	1	Kx	Xp 21.1
020	Gerbich	GE	9	Ge 2, Ge 3, Ge 4, Wb	2 q 14 - q 21
021	Cromer	CROM	1	Cra, Tca, Tcb, Tc^c, Dra	1 q 32
022	Knops	KNOPS	9	Kna , Kn^b, McCa, Sla, Yka	1 q 32
023	Indian	IN	4	Ina, Inb	11 p 13

Fenotipificación



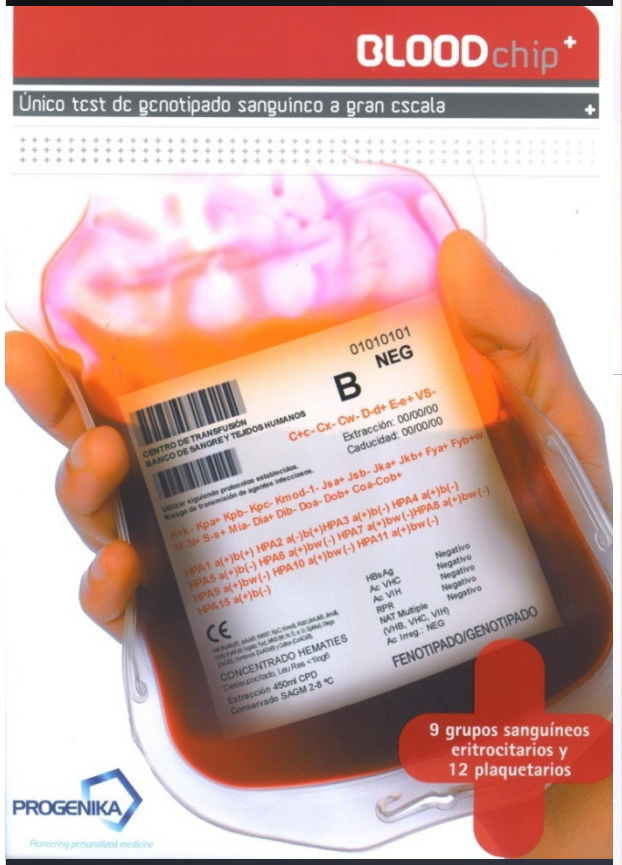




Fenotipos y variantes genotípicas

GRUPO SANGUÍNEO		FENOTIPOS	NÚMERO DE GENOTIPOS DETECTADOS POR BLOODchip®v2.0
	ABO (ABO/001)	O, A, B, AB y Weak A	A1A1, A1A1(C467T), A1A2/A1A1(C467T), A1B, A1O1, A1O1v, A1O2, A1O3, A1O4, A1O5, A2A2, A2B, A2O1, A2O A2O2, A2O3, A2O4, A2O5, AelO1 ,AO1, AO1(C467T), AO1/AO1v, AO1v, AO1v(C467T), B/BO1v, BB, BO1, BO1/BO1 BO1v, BO2, BO3, BO4, BO5, O1(467T)/B, O1/O1-A2 hybrid, O1O1, O1O1v, O1O2, O1O3, O1O4, O1O5, O1v/O1v-A: O1v04, O1vAel, O1vO1v, O1vO2, O1vO3, O1vO5, O2O2, O2O3, O2O4, O2O5, O3O3, O3O4, O3O5,
	RhD (RH/004)	RhD+	RhD+
		RhD-	RHD(1)-CE(2-10), RHCE(1-9)-D(10), RHD-CE(2-8)-D, RHD-CE(2-9)-D, RHD-CE(2-7)-D, RHD-CE(3-8)-D, RHD-CE(9)-D, RHD-CE(4-7)-D, RHD-CE(4-8)-D, RHD-CE(8-9)-D, RHD 361del11nt (FS, 155X), RHD 94insT (FS, 35X), RHD (908-909insTGGCT), RHD (del329-330), RHD (del343), RHD (del449), RHD (487del4), RHD (711delC), RHD (W16X RHD (Q41X), RHD (W90X), RHD (G212V), RHD (Y269X), RHD (Y311X), RHD (G314V), RHD (Y330X), RHD (Y401X), R (IVS4+1G>T), RHD (IVS8+1G>A), RHD Psi, r's, RHCE (1-3) - RHD (4-10), IVS3+2T>A*, RHD (785 delA)*
		Del	RHD (IVS1+1 G>A), RHD (IVS3+1 G>A), RHD (L153P), RHD (M295I), RHD (147delA), RHD (K409K), RHD (X418L), R (Q405X), IVS3+2T>A*, RHD (785 delA)*
		Partial D	D (Gneg), DAR / DOL, DAR / weak D type 4.2, DAR-E, DBT I, DBT II, DFR II, DCS, DFR I, DFW, DHK (E233K), DHMi, DI DIM, DMH, DNB, DNU, DOL, DWI, RHD (F223V), weak D type 4.2 (DAR) / RHD Psi, DII, DIII / r's, DIIIb, DIIIc, DIII IV, D type 4 / DAR, DIII type 5 / DAR, DIII type 5 / DVa type 1 (Kou), DIII type 5 / RHD Psi, DIIIa, DIIIa / DAR, DIIIb / DAR DIIIb / DNB, DIIIc / DAR, DIIIv / DIII vii / r's, DIVb/DIVb(J), DIV III, DIV IV, DIV IV/r's, DIVa, DV, DVa type 1 (Kou), DV ty 3, DVa type 4 (SM)/DVa type 5 (HK) DV type 6 (Jpn) (MK/TT/YH), DVa type 8 (TO), DVI type I or type II, DVI type II DVI type IV, DVII, RoHar, RHD(1-6)-CE(7-10).
		Weak D	weak D type 1, weak D type 2, weak D type 3, weak D type 4, weak D type 4.1, weak D type 4.0 4.1 / RHD_ Psi, DV type 1 (Kou) / weak D type 4.0, DAR (weak D type 4.2), DAR (weak D type 4.2)/r's, weak D type 5, weak D type 7, weak D type 11, weak D type 14, weak D type 15, weak D type 17, weak D type 29, weak D type 38, weak D type 4 weak D type 66
ERITROCITARIOS	RhCcEe (RH/004)	C, c, Cw, Cx, E, e, VS, r´s	C, c, Cw, Cx, E, e, VS, ceAR, r´s
	Kell (KEL/006)	K, k, Kpa, Kpb, Kpc Kmod, Jsa, Jsb	K, k, Kpa, Kpb, Kpc, Kmod, Jsa, Jsb, 1Ser193
	Kidd (JK/009)	Jka, Jkb	JK A, JK B, JKnull, JKnull IN5
	Duffy (FY/008)	Fya, Fyb	FY A, FY B, FyGATA, Fyx
	MNS (MNS/002)	M, N, S, s, U, Mia	M, N, S, s, Uin5, GpMur Mi III, U 230, Uxxxxx
	Diego (DI/010)	Dia, Dib	DI A, DI B
	Dombrock (DO/014)	Doa, Dob	DO A, DO B
	Colton (CO/015)	Coa, Cob	CO A, CO B
PLAQUETARIOS	HPA	HPA1a, HPA1b, HPA2a, HPA2b, HPA3a, HPA3b, HPA4a, HPA4b, HPA5a, HPA5b, HPA6a, HPA6bw, HPA7a, HPA7bw, HPA8a, HPA8bw, HPA9a, HPA9bw, HPA10a, HPA10bw, HPA11a, HPA11bw, HPA15a, HPA15b	HPA1a, HPA1b, HPA2a, HPA2b, HPA3a, HPA3b, HPA4a, HPA4b, HPA5a, HPA5b, HPA6a, HPA6b, HPA7a, HPA7b, HPA HPA8b, HPA9a, HPA9b, HPA10a, HPA10b, HPA11a, HPA11b, HPA15a, HPA15b

Blood Chip



++ VARIANTES ALÉLICAS Y FENOTÍPICAS DETECTADAS CON BLOODchip® v2.0 ++

GRUPO SANGUÍNEO		FENOTIPOS	NÚMERO DE GENOTIPOS DETECTADOS POR BLOODchip®
	ABO (ABO/001)	O, A, B, AB y Weak A	58
	RhD (RH/004)	RhD+	1
		RhD-	34
		Del	8
		Partial D	53
		Weak D	19
ERITROCITARIOS	RhCcEe (RH/004)	C, c, Cw, Cx, E, e, VS, r´s	9
	Kell (KEL/006)	K, k, Kpa, Kpb, Kpc Kmod, Jsa, Jsb	9
	Kidd (JK/009)	Jka, Jkb	4
	Duffy (FY/008)	Fya, Fyb	4
	MNS (MNS/002)	M, N, S, s, U, Mía	8
	Diego (DI/010)	Dia, Dib	2
	Dombrock (DO/014)	Doa, Dob	2
	Colton (CO/015)	Coa, Cob	2
PLAQUETARIOS	HPA	HPA1a, HPA1b, HPA2a, HPA2b, HPA3a, HPA3b, HPA4a, HPA4b, HPA5a, HPA5b, HPA6a, HPA6bw, HPA7a, HPA7bw, HPA8a, HPA8bw, HPA9a, HPA9bw, HPA10a, HPA10bw, HPA11a, HPA11bw, HPA15a, HPA15b	24

Sistema antigénico Lewis

Antígenos y fenotipos Le^a y Le^b

Reglas generales

- Los adultos con un gen *Le* son Le(a-b+) o Le(a+b-)
- Secretores de ABH son Le(a-b+)
- Los no secretores son Le(a+b-)
- Los homocigotos para *le* tienen eritrocitos Le(a-b-)
- Hay excepciones a estas reglas

Fenotipos Lea y Leb

- La sangre fetal, muestras de cordón y neonatos son generalmente Le(a-b-)
- Durante la infancia se observa una transición fenotípica pudiendo ser Le(a+b+) antes de adoptar el fenotipo Le(a-b+)
- Las mujeres Lewis positivas pueden ser temporalmente Le(a-b-) durante el embarazo
- Las personas con fenotipo Bombay, que no presentan sustancia H en eritrocitos y secreciones son:
  - Le(a+b-) si el gen *Le* está presente
  - Le(a-b-) si no lo está

Fenotipos Le^a y Le^b

- Los eritrocitos de fenotipo Le(a+b+) con fuerte expresión de ambos antígenos es sumamente infrecuente en adultos caucásicos
- Le(a+b+) es relativamente común en el este y sudeste asiáticos como en la región del pacífico
- Alguna expresión de Le^a puede detectarse en personas con fenotipo A_2 Le(a-b+) si se utilizan técnicas potenciadoras
- No se encuentra presencia de antígeno Le^b en células Le(a+) de no secretores ABH

Secreciones

- Los antígenos Lewis son facilmente detectados en saliva por inhibición de la hemaglutinación
- Anti-Le^a es inhibido por saliva de individuos con fenotipo eritrocitario Le(a+b-) o Le(a-b+), aunque con diferencia de intensidad
- Le^b está presente en saliva de individuos con eritrocitos Le(a-b+)
  - Sorpresivamente al aumentar la sensibilidad de las técnicas se encuentra sustancia Le^b en saliva de no secretores ABH
- Los antígenos Lewis pueden detectase en leche humana, secreciones gastrointestinales, orina, líquido seminal y líquido amniótico

Plasma

- Le^a es fácilmente detectado en plasma de individuos con eritrocitos Le(a+b-)
  - Al igual que en el caso de la saliva, trazas de Le^a pueden detectarse en plasma de gente con fenotipo Le(a-b+)
- Le^b está presente en plasma de individuos Le(a-b+)
- Los glicoesfingolípidos plasmáticos transportan a las estructuras Lewis para su incorporación dentro de la membrana eritrocitaria
- Los antígenos Lewis en saliva son glicoproteínas y no pueden ser adsorbidos por los eritrocitos
  - Resultan mas efectivos que el plasma para la inhibición de la hemaglutinación por anticuerpos Lewis

Síntesis

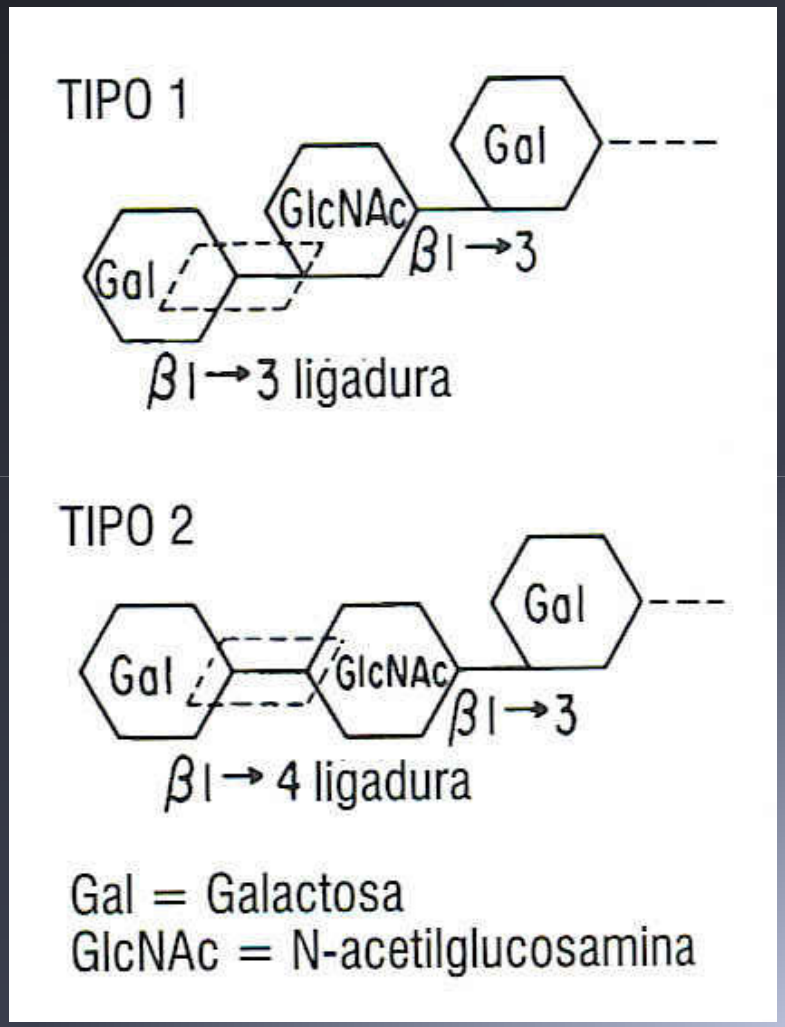
- El lugar de síntesis de las sustancias Lewis es desconocido
- Receptores de transplantes de médula ósea, riñón o hígado mantienen sus propios fenotipos Lewis eritrocitarios
- La observación de elevados niveles de sustancia Lewis a nivel intestinal sugiere este origen
- Pequeñas cantidades de glicolípidos Lewis se han identificado en plasma e intestino delgado de individuos con fenotipos Le(a-b-)
  - sugiriendo la presencia en bajas cantidades de una α-4-fucosiltransferasa

Genética y bioquímica

- El gen *Le* codifica una fucosiltransferasa que agrega fucosa en ligadura α(1→4) a la GlcNac subterminal de los oligosacáridos de tipo 1
- Esta configuración tiene actividad Le^a
- Si sobre esta estructura actúa la fucosiltransferasa codificada por el gen *Se,* fija la fucosa en ligadura α(1→2) a la Gal terminal
- Esta configuración tiene actividad Le^b
- El gen *Le (FUT 3)* se encuentra en el cromosoma 19p13.3
  - *Se (FUT 2)* en 19q13 y *Hh (FUT 1)* en 19q13

Bioquímica

- En las cadenas de tipo 2, el carbono 4 no esta disponible para la fijación de fucosa
- Las cadenas de tipo 2 nunca expresan actividad Lewis
- Los oligosacáridos de las moléculas intrínsecas de la membrana eritrocitaria son de tipo 2



Adsorción de los antígenos a los eritrocitos

- Está bien establecido que los eritrocitos no sintetizan cadenas de carbohidratos con el tipo 1, por lo que no pueden sintetizar los antígenos Lewis
- Los lípidos plasmáticos se intercambian lentamente con los lípidos de la membrana eritrocitaria
- La composición de fosfolípidos y ácidos grasos en membranas de glóbulos rojos, se asemejan a las del plasma
- Le^b se adsorbe en forma preferencial respecto a Le^a

Desarrollo de los antígenos Lewis

- Los antígenos Le^a y Le^b no pueden ser detectados en muestras de cordón por aglutinación directa
- Los antígenos Lewis comienzan a aparecer sobre los eritrocitos tempranamente luego del nacimiento
- Le^a aparece primero. Eritrocitos de infantes con un gen *Le* generalmente se transforman en Le(a+) durante los primeros meses de vida
- En caucásicos a los 3 meses de edad el 80% de los infantes es Le(a+)
- Este número cambia a los niveles del adulto de 20% a los 2 años
  - Durante este periodo el fenotipo eritrocitario Le(a+b+) es frecuente

Variaciones

- Para los 6 años de edad la proporción de Le(b+) alcanza los niveles del adulto
  - El hallazgo de Le^a y Le^b en el plasma de infantes tiene correlato temporal con la aparición de esos antígenos en los eritrocitos
- En la población china el 50% de las muestras de cordón resultan Le(a-b+) y 50% Le(a-b-)
- Las sustancias Lewis se encuentran en líquido amniótico obtenido por amniocentesis a partir de las 15 semanas de gestación
  - si se corresponde con fenotipos Lewis y secretor

Los antígenos Lewis durante el embarazo

- La aglutinabilidad de eritrocitos con anti-Le^a o anti-Le^b puede estar disminuida durante el embarazo
- Se han visto casos de embarazadas con potentes anti-Le^b en su suero
- 3 meses luego del parto no se hallaba al anticuerpo y sus eritrocitos eran Le(a-b+)

Los antígenos Lewis durante el embarazo

- La frecuencia de 11% de Le(a-b-) en no embarazadas llega hasta un 36% en mujeres al momento del parto
- Los niveles de Le^b oligosacáridos activos secretados en la orina de mujeres Le(a-b+) se eleva significativamente durante el embarazo y lactancia
- El incremento comienza en el primer trimestre, alcanza su máximo en la primera semana post parto y retorna a los niveles de no embarazadas al cesar la lactancia

Fenotipo y frecuencia

Eritrocitos

- En población europea, americana y asiática las frecuencias fenotípicas son las siguientes:
  - Le(a+b-) 19-22%
  - Le(a-b+) 70-72%
  - Le(a-b-) 4-11%
- La frecuencia génica calculada varía de 0.67 a 0.80

Fenotipo y frecuencia

- Porcentajes fenotípicos de población africana:
  - Le(a+b-) 19-23%
  - Le(a-b+) 52-55%
  - Le(a-b-) 22-29%
- El fenotipo Le(a+b+), infrecuente en población negra y caucásica, alcanza mayor incidencia en algunas poblaciones como:
  - Chinos de Taiwán (25%)
  - Polinesios (10-40%)
  - Aborígenes australianos (10%)

Lewis en secreciones

Se observan frecuencias similares a la de los estudios eritrocitarios

Anticuerpos Lewis
Anti- Le^a Humano

- Anti-Le^a no es infrecuente
  - Puede ser encontrado en 1/ 300 sueros estudiados
- El aloanti-Le^a aglutinante sólo se encuentra en individuos con eritrocitos Le(a-b-)
  - posiblemente sólo en aquellos secretores ABH, y menos en los de grupo 0 que en los de otros grupos
- Estos anticuerpos son de aparición natural y predominantemente Ig M
  - Es sumamente infrecuente el hallazgo de Ig G puros

Anti- Le^a

- Anti-Le^a usualmente presenta algo de reacción cruzada con el oligosacárido Le^b
- La aglutinación de eritrocitos con anti-Le^a es generalmente fuerte a bajas temperaturas y pueden no reaccionar a 37ºC
- Anti-Le^a usualmente fija complemento
  - Algunos anticuerpos Le^a lisan a eritrocitos Le(a+) en presencia de complemento
- Las células tratadas con proteasas incrementan su reactividad con este anticuerpo

Anti- Le^a

Animal

- Puede encontrarse anti- Le^a de origen natural en gallinas o proveniente de conejos sensibilizados

Monoclonal

- Existen diferentes ejemplares de origen monoclonal que constituyen excelentes reactivos para agrupamiento

Anti-Le^b

Humano

- Algunos anti-Le^b reaccionan específicamente con eritrocitos O Le(b+) ó A_2 Le(b+) y otros reaccionan con todas las células Le(b+)
- Se los ha llamado anti-Le^{bh} y anti-Le^{bl}
- Anti-Le^b muestra las mismas características serológicas que anti-Le^a

Animal y **Monoclonal**

Existen anticuerpos de estos orígenes

Significancia clínica de los anticuerpos Lewis

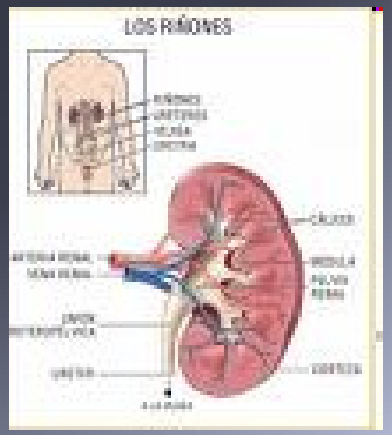
- A pesar de ser anticuerpos relativamente comunes, sólo unos pocos ejemplos han sido causantes de reacciones transfusionales
- Esto es probablemente porque:
  - La mayoría de estos anticuerpos son no activos a 37ºC
  - Los antígenos Lewis en el plasma del donante neutralizan a los anticuerpos del receptor
  - Los antígenos se eluyen desde los eritrocitos transfundidos en un receptor Le(a-b-)

Significancia clínica de los anticuerpos Lewis

- Los pacientes con anticuerpos Lewis pueden ser transfundidos con eritrocitos compatibles en una prueba cruzada realizada a 37ºC con reactivos Ig G
- Estos anticuerpos no causan enfermedad hemolítica del recién nacido severa
  - probablemente porque los antígenos están presentes en las secreciones fetales pero no sobre los glóbulos rojos
- Algunos ejemplos de anticuerpos Ig G activos a 37ºC fueron causantes de PCD positiva

Anticuerpos Lewis y transplante renal

- La relación entre el hallazgo de anticuerpos Lewis citotóxicos y la supervivencia del injerto en riñones transplantados es controversial
- Según los datos actuales no se recomienda la selección de los riñones a ser injertados por su fenotipo Lewis



Otros antígenos asociados con Lewis

Le^{abx}, el antígeno originalmente llamado Le^{x}

- Un antígeno llamado Le^{x} está presente en células Le(a+b-) y Le(a-b+) pero no en Le(a-b-)
- Estudios posteriores mostraron la heterogeneidad de especificidades de estos anticuerpos que detectan a grandes determinantes disacáridos comunes a Le^{a} y Le^{b} por lo que se lo llama Le^{abx}

Le^c y Le^d

- Le^c y Le^d son antígenos que se encuentran sobre los eritrocitos de adultos Le(a-b-) de individuos no secretores y secretores respectivamente
- Le^a, Le^b, Le^c y Le^d no son intrínsecos de los eritrocitos sino adsorbidos desde el plasma
- El fenotipo Le(a-b-c-d-) es extremadamente infrecuente y se encuentra asociado a la deficiencia de α-3-fucosiltranferasa

Le^x, Le^y

- Le^x y Le^y son los isómeros de tipo 2 de Le^a y Le^b
  - No son realmente antígenos de grupo sanguíneo y su presencia o ausencia en secreciones está determinada por los genes del locus secretor
  - Usualmente se expresan en pequeñas cantidades pero aumentan sus niveles en patología oncológica de origen endodérmico

Distribución en otras células sanguíneas

Leucocitos

- Al igual que en los eritrocitos los linfocitos adsorben los antígenos Lewis desde el plasma
- Los granulocitos y monocitos no expresan antígenos ABH o Lewis
  - independientemente del fenotipo secretor
- Puede hallarse en su superficie Le^x y sialil-Le^x que cumplen funciones fisiológicas como moléculas de adhesión celular

Distribución en células sanguíneas y en otros tejidos

Plaquetas

- El antígeno Le^a puede ser detectado sobre plaquetas y su origen es la adsorción a la membrana desde el plasma

Otros tejidos

- Los antígenos ABH Lewis se encuentran ampliamente distribuidos en el cuerpo humano

Asociación con enfermedades

- El antígeno Le^b actúa como receptor a la mucosa gástrica del *helicobacter pylori* un patógeno asociado con el desarrollo de:
  - gastritis
  - úlcera gástrica
  - Adenocarcinoma
  - PTI
- Esto puede estar relacionado con la mayor probabilidad de desarrollar úlcera gástrica y duodenal que se observa en los individuos de grupo 0

Pérdida de expresión

- La pérdida de la expresión de antígenos Lewis sobre los eritrocitos puede ocurrir en la mononucleosis infecciosa complicada con hemólisis inmune, en varias formas de cáncer (páncreas, estómago, colo-rectal, vía biliar y vejiga) y en cirrosis alcohólica, pancreatitis alcohólica y en enfermedad renal severa pero no en la enfermedad hepática de origen no alcohólico

Sistema antigénico
Ii

Introducción

- El concepto de aglutinación fría fue definido como **el hallazgo de auto-anticuerpos que reaccionan con eritrocitos en forma óptima en el frío (0ºC)**
- Esos auto-anticuerpos fueron llamados aglutininas frías o críoaglutininas
- Bajos títulos de aglutininas frías están presentes en el suero de todos los adultos
- El más prevalente de esos auto-anticuerpos pertenece a una heterogéneo grupo de especificidades llamado Anti-I

Generalidades

- Estos anticuerpos reaccionan con la mayoría de los eritrocitos de adultos
- No reaccionan o lo hacen muy débilmente con las células de neonatos
- Anti-I es generalmente débil
  - Título no superior a 64
- Se han encontrado ejemplos muy potentes en pacientes con enfermedad de hemaglutininas frías o cursando una infección por *mycoplasma pneumoniae*
- En el infrecuente fenotipo llamado **i** del adulto, los eritrocitos expresan muy poco antígeno **I**

Ii

- Aloanti-I está generalmente presente en el suero de los adultos **i**
- El antígeno **i** tiene una relación recíproca con **I**
- Este se expresa sólo débilmente en las células de la mayoría de los adultos pero fuertemente con células fetales, neonatales e **i** adulto
- Las crioaglutininas Anti-i pueden ser hemolíticas y suelen estar presentes en el suero de pacientes con mononucleosis infecciosa

Estructuras

- Los determinantes de **I** e **i** son estructuras de carbohidratos que residen en las porciones subterminales de los oligosacáridos asociados a glicoproteínas y glicolípidos de membrana
- Se trata de estructuras internas del oligosacárido activo ABO y H
  - La estructura de **i** es una cadena lineal repetitiva de unidades de *N*-acetilactosamina fijada a dos unidades de disacáridos pertenecientes a los oligosacáridos de tipo 1 y 2 de los eritrocitos
- Es el precursor de las estructuras activas **I** ramificadas

Modificaciones secuenciales

- Durante el desarrollo normal el antígeno **i** es convertido a antígeno **I** al producirse la ramificación de las cadenas lineales de oligosacáridos
- Este paso bioquímico es catalizado por una β-6-*N*-acetilglucosamiltransferasa, el producto del gen ***I***

Nomenclatura

- Siguiendo la nomenclatura de ISBT los antígenos Ii comprenden la colección Nº 207
- **I** es **I1** (207001) e **i** es **I2** (207002)
- La mayoría de las aglutininas frías son anticuerpos con especificidad **I** o **i**
  - Se conocen otras especificidades de crioaglutininas, pero igualmente tienen la capacidad de detectar a determinantes antigénicos de estructuras carbohidratadas sobre glicoproteínas y glicolípidos de membrana

Especificidades de Crioaglutininas

Antigen	Ad	Cd	i ad	Pap	Sial
I	+	w	w	+	+
i	w	+	+	+	+
I^T	w	+	w	+	+
j	+	+	+	+	+
Pr_{1-3}	+	+	+	0	0
Pr_4	+	+	+	0	+
Sa	+	+	+	w	0
Sia-Ib1 Gd_1	+	+	+	+	0
Sia-Ib2 Gd_2	+	+	+	+	0
Sia-b1 Fl	+	w	w	+	0
Sia-II Vo	w	+	+	+	w
Li	w	+	+	+	0
Lud	+	w	+	w	0
Me	+	+		+	+
Om	+	+		+	+
Ju	+	+		w	w
IgM^{wOh}	0	0	0	0	+
Rx	+	w	+	+	+

Ii antígenos

- Fue Weiner en 1956 quien por primera vez le dio el nombre **I** al antígeno de intensidad de expresión variable detectado por un auto-anticuerpo de alto título
- Los eritrocitos de algunas pocas personas reaccionaban muy débilmente
- Este fenotipo **I** débil fue designado como **i**
- El tratamiento de los eritrocitos con sialidasa o proteasas aumenta la expresión de los antígenos **Ii**
- El Nº de determinantes antigénicos fue estimado entre 32.000 a 500.000 por eritrocito

i

- Cuando Marsh y Jenkins en 1960 encontraron anticuerpos fríos que reaccionaban fuertemente con células de cordón e **i** adultas, pero débilmente con las células adultas normales, llamaron a esos anticuerpos Anti-i
- Algunos potentes Anti-i pueden reaccionar con células adultas, pero su título es hasta 1000 veces mayor con células de cordón
- Las células **i** adultas tienen mayor expresión de **i** que las células de cordón
- La expresión del antígeno **i** está deprimida por el gen In(Lu)
  - un inhibidor dominante del Lutheran y otros antígenos eritrocitarios

IT

- Es el nombre dado a un antígeno detectado por aglutininas frías presentes en el suero de una elevada proporción de habitantes de la Melanesia
- Su característica distintiva es que se expresa fuertemente en células de cordón, débilmente en células adultas normales y más débilmente aún en células **i** adultas
- Existe una asociación entre la expresión débil del antígeno **IT** y la ovalocitosis hereditaria
  - Patología en donde existe una expresión debilitada de una variedad de antígenos de grupo sanguíneo

i en adultos
Otros fenotipos infrecuentes

- Las células de este fenotipo son ricas en antígeno **i**
- Presentan niveles muy bajos de **I**
- Se encuentran algunas diferencias serológicas que definen dos subtipos:
  - (i) i1 mayormente en caucásicos
  - (ii) i2 encontrado en población africana

Frecuencia y herencia de i

- En diferentes poblaciones estudiadas la frecuencia de **i** adulto es de 0,01% a 0,03%
- Los estudios genéticos familiares muestran que:
  - ***Ii*** es independiente de los locus de otros sistemas antigénicos eritrocitarios
- ***i*** es un carácter recesivo probablemente alelo de ***I***
- ***I*** codifica una transferasa que utiliza a i como sustrato para producir I
  - El gen que codifica **β-6-*N*-acetilglucosaminiltranferasa** ha sido asignado al cromosoma 9q21

Bioquímica y genética

Estructura de I e i

- Los antígenos **Ii** son carbohidratos presentes en las estructuras internas de los complejos oligosacáridos que transportan a los antígenos ABH y Lewis
  - No sólo se los detecta en eritrocitos sino en varios tipos celulares y secreciones corporales
- La estructura no ramificada básica de **i** es una polilactosamina unida a dos unidades de *N*-acetilactosamina
  - El paraglobósido que tiene unidades simples de lactosamina es no **i** activo
- En las células de fenotipo Bombay la expresión de **I** se encuentra aumentada

Biosíntesis de antígenos I i

- La biosíntesis del antígeno **i** requiere la acción secuencial de dos enzimas:

  β-3-*N*-acetilglucosaminiltranferasa

  β-4-galactosiltranferasa

- El antígeno **i** es transformado en la estructura **I** activa por una enzima ramificante:

  β-6-N-acetilglucosaminiltranferasa

  – Esta enzima tiene menor actividad en células fetales explicando la falta de cadenas oligosacáridas ramificadas y la consecuente baja expresión de **I**

- La presencia de cantidades normales de antígeno **I** en saliva, leche y plasma de adultos **i,** sugiere la participación de diferentes enzimas en otros tejidos

Asociación entre i adulto y cataratas congénitas

- Según estudios familiares en población china y japonesa existe asociación entre el fenotipo **i** y esta patología
- La naturaleza de la asociación entre **Ii** y cataratas congénitas es desconocida
  - Una posible explicación es que sería el resultado de una pequeña delección cromosómica que afecta a más de un locus
    - Situación análoga a la causa de la asociación entre el fenotipo McLeod y la enfermedad granulomatosa crónica asociada al X

Distribucion de I i

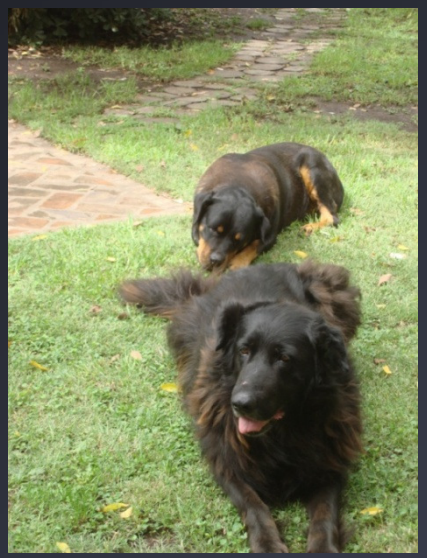
- Se encuentran cantidades variables de actividad antigénica de esta especificidad en diferentes fluidos corporales
  - » Saliva
  - » Leche
  - » Plasma
  - » Otros
- Se los puede hallar en otras células sanguíneas en cantidades variables dependiendo de los diversos estadíos madurativos
  - » Linfocitos
  - » Granulocitos
  - » Macrófagos
  - » Plaquetas

Otros tejidos

- El antígeno **i** se halla presente en las células en mitosis de diferentes líneas:
  - Linfoblastos
  - Fibroblastos
  - Eritroblastos
  - Timocitos
- En general puede decirse que hay una relación directa entre la expresión de **i** y el grado de indiferenciación celular
  - Esto se observa en algunas patologías oncohematológicas y en anemias hemolíticas diseritropoyéticas

Otras especies animales

- Los estudios con células de animales no primates como perros, gatos y cerdos muestran que no existe desarrollo del **i** a la estructura ramificada **I**



Ontogénesis y oncogénesis

- Los antígenos **Ii** muestran una forma de evolución antigénica en eritrocitos y otros tejidos
- La conversión de **i** a **I** ocurre como resultado de la ramificación de las cadenas de carbohidratos de glicoproteínas y glicolípidos catalizada por una β-6-*N*-acetilglucosaminiltranferasa
- Esta conversión es temporalmente cercana al momento del nacimiento

Ontogénesis y oncogénesis

- El aumento de I ramificado y la reducción concomitante de la expresión del antígeno i alcanza los niveles del adulto entre los 6 y 18 meses
- La conversión de **i** a **I** es parte del proceso continuo de diferenciación eritroide
- Los neocitos tienen mayor expresión de **i** que las células más antiguas
- Los antígenos **Ii** tienen su expresión alterada en células neoplásicas

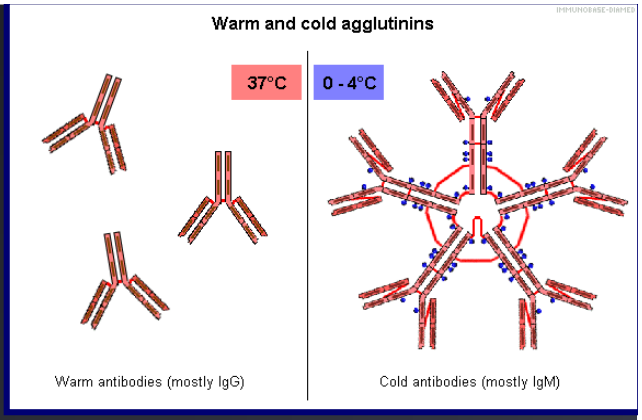
Ontogénesis y oncogénesis

- En las palabras de Watanabe y Hakomori

"El proceso de ontogénesis de las cadenas de carbohidratos de grupo sanguíneo ocurre paso tras paso de elongación y arborización.

Un bloqueo del desarrollo de estas cadenas de carbohidratos ocurre en los procesos de oncogénesis"

Anticuerpos Ii Autoanti-I



- Los potentes anticuerpos responsables de la enfermedad de aglutininas frías tienen usualmente especificidad Anti-I
- Son generalmente Ig M pero se hallan a veces mezclas de Ig M e Ig G
- Estos anticuerpos aglutinan en forma directa a la mayoría de las células a 4ºC
  - con variaciones rango térmico pero generalmente inactivos por encima de 30ºC

Asociaciones

- Autoanti-I puede aparecer como resultado de un proceso infeccioso mas típicamente por *Mycoplasma pneumoniae*
- Más de un 50% de los pacientes con neumonía inducida por *M. pneumoniae* produce elevados títulos de crioaglutinina durante las primeras 3 semanas luego de la aparición de los síntomas respiratorios
  - Esto ocurre por la acción patogénica, al modificar a los receptores sialilados transformándolos en inmunogénicos y el anticuerpo es producido contra la estructura modificada
- Se ha vinculado la producción de altos títulos de Anti-I con otras infecciones

Aloanti- I

- Anti-I puede hallarse presente en el suero de individuos **i**
  - Sin embargo, las células adultas **i** poseen pequeñas cantidades de antígeno **I,** pero este anticuerpo no reacciona con eritrocitos autólogos
- Son invariablemente Ig M y activos únicamente a bajas temperaturas
- Ejemplos infrecuentes pueden ser hemolíticos y tener un rango térmico superior a los 37ºC
  - Este anticuerpo tiene el potencial de provocar una reacción transfusional peligrosa

Anti-i

- El aloanti-i no ha sido identificado
- Autoanti-i ha sido hallado en pacientes con anemia hemolítica autoinmune con diagnóstico de Leucemia Mieloide
- Anti-i es una alternativa infrecuente al Anti-I en la enfermedad por hemaglutininas frías
- También puede encontrarse en el suero de pacientes con mononucleosis infecciosa y ser ocasionalmente causa de hemólisis
- Si bien el Anti-i en mononucleosis infecciosa puede aparecer hasta en un 90% de los casos, sólo unos pocos desarrollan complicaciones hemolíticas

Anti-i

- Estos anticuerpos pueden ser Ig M o en algunos casos Ig G Anti-i combinado con Ig M Anti-I
- La presencia Anti-i está asociada con inmunodeficiencias hallándose en el 50% de los pacientes con el síndrome de Wiskott-Aldrich
  - una infrecuente inmunodeficiencia recesiva asociada al cromosoma X
- El 64% de los pacientes con SIDA también desarrollan Anti-i
  - cabe acotar que la co-infección con virus de Epstein-Barr es sumamente frecuente
- La Ig G materna auto-anti-i puede atravesar la placenta resultando una PCD positiva en células de cordón y neonatos

Anticuerpos Ii y los grupos ABO, H y P

- Considerando la heterogeneidad de los anticuerpos Ii y la cercana asociación bioquímica entre Ii y los antígenos H, A y B no es una sorpresa que estos muestren alguna preferencia por asociaciones con los monosacáridos inmunodominantes de H, A o B
- El más abundante de estos anticuerpos es Anti-HI que puede no reaccionar o hacerlo muy débilmente con células **I** positivas de los fenotipos H deficientes
- Asimismo muestran mayor reactividad con células O o A_2 en comparación con las A_1

Antígenos Ii y enfermedades

- Desde 1964 se conoce la asociación de una expresión aumentada del antígeno **i** con Talasemia, Anemias hipoplásticas y Leucemias agudas
- Otras condiciones diseritropoyéticas están asociadas con elevada expresión del antígeno **i** en eritrocitos
  - Anemia depranocítica
  - Anemia diseritropoyética congénita del tipo II (HEMPAS)
  - Síndrome de Diamond-Blackfan
  - Eritropoyesis mieloblástica
  - Eritropoyesis sideroblástica

Antígenos Ii y enfermedades

- El tiempo acortado de maduración entre los precursores medulares y la sangre periférica sería la causa de la expresión elevada de **i**, pero esta teoría no brinda una respuesta completa
- El antígeno **i** se detecta en linfocitos adultos y células de cordón
- En la LLC hay una reducción de la expresión del antígeno **i**
- Los linfoblastos pueden ser distinguidos de los mieloblastos en la LLA por la expresión diferenciada de **i** que es mayor en estos últimos

Sistema antigénico P

Introducción

- Durante la búsqueda de nuevos polimorfismos, inyectando a conejos con eritrocitos humanos Landsteiner y Levine descubrieron en 1927 el sistema de grupo sanguíneo P, en una serie de experimentos en los que también se conocieron las bases del sistema de MN
- El suero obtenido era probado frente a eritrocitos de diferentes personas
- Uno de esos anticuerpos que no estaba relacionado con el grupo ABO o MN, definía dos tipos de sangre llamados P+ y P-

Evolución

- En 1955 Sanger observó que las células del fenotipo infrecuente Tj(a-) eran P-
- La nomenclatura fue modificada
  - P+ se transformó en P1
  - P- en P2
  - Tj(a-) en p
- El descubrimiento de los Ag P^k en 1959 y Luke (LKE) en 1965 complicaron la nomenclatura

Fenotipos P

Table 4.1 The P blood groups: phenotypes and antibodies

Phenotype	Frequency in white people	Anti-P1	Anti-P	Anti-P^k	Anti-LKE	Anti-PP1P^k
P_1	75%	+	+	0*	+	+
P_2	25%	0	+	0*	+	+
p	Very rare	0	0/w	0	0	0
P_1^k	Very rare	+	0	+	0	+
P_2^k	Very rare	0	0	+	0	+
LKE+	98%	+ or 0	+	0	+	+
LKE–	2%	+ or 0	+	+†	0	+
Source of antibody		P_2 people; animals; MAbs	P^k people; MAbs	Anti-PP1P^k adsorbed with P_1 cells; MAbs	LKE– people; MAbs	p people

*Very weak P^k on these cells cannot be detected by agglutination tests with anti-P^k separated from anti-PP1P^k by adsorption with P_1 cells.
†P^k expression on LKE– cells less strong than P^k expression on P_1^k and P_2^k cells.
MAbs, monoclonal antibodies; w, weak positive reaction.

Antígeno P

- Los estudios bioquímicos mostraron que el Ag P era el más abundante gilcoesfingolípido globósido en la membrana eritrocitaria
- Se demostró la existencia de más de una vía biosintética involucrada en la síntesis de este Ag
- Detalles de la genética de las glicosiltransferasas responsables de la síntesis de estos Ags no han sido del todo resueltos
- Existe suficiente evidencia de la participación de más de un locus relacionado en la biosíntesis de los Ags del sistema P
- Por esto no puede ser considerado como un único sistema de grupo sanguíneo

Nomenclatura

- Según la terminología de ISBT el sistema P lleva el número 003
- Se asigna el símbolo P1 y contiene solo un antígeno, P1 (003001)
- P, P^k y LKE si bien están serológicamente relacionados no son controlados por el mismo locus y se encuentran incluidos en la colección de antígenos globósidos (209)

Antígeno P1 y anti-P1 Frecuencia y herencia

La frecuencia de P1 como fenotipo eritrocitario es variable según las poblaciones en estudio

- Se acerca al 80% en la raza blanca
- Es mayor en africanos y sudamericanos y menor en asiáticos
- En japoneses es menor al 30%

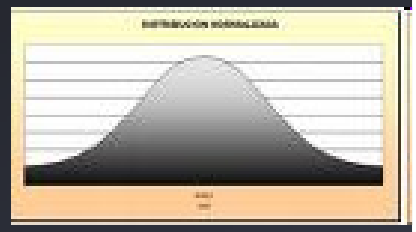
Antígeno P1 y anti-P1
Frecuencia y herencia

Las frecuencias génicas estimadas son las siguientes:

$P1^{+}$	0.5401	$P1^{+}/P1^{+}$	0.2917
$P1^{-}$	0.4599	$P1^{+}/P1^{-}$	0.4968
		$P1^{-}/P1^{-}$	0.2115

P1 fue asignado al cromosoma 22q11.2

Variación en intensidad



- Si bien se considera que la variación en la intensidad de la reactividad de P1 se encuentra controlada genéticamente se observa una curva de distribución normal en lugar de las frecuencias mendelianas
- *In(Lu)* inhibidor dominante de la expresión del Lutheran y de otros antígenos eritocitarios también inhibe la expresión de P1

Desarrollo y distribución

- El desarrollo del Ag P1 no se completa hasta los 7 años de edad o más, por lo que no es confiable la tipificación en menores de un año
- En la etapa embrionaria, su expresión es mayor cerca de la semana 12 y disminuye para la 28
  - Esto pudiera tener relación con la aparición de abortos tempranos recurrentes
- El Ag P1 también se expresa en linfocitos, granulocitos y monocitos

Otras fuentes de substancia P1

- Substancia P1 activa ha sido obtenida de otras fuentes y es utilizada para realizar pruebas de inhibición de la hemaglutinación
- Mencionamos:
  - Quiste hidatídico
  - Huevos de palomas y tortugas
  - Anélidos
    - Equinococos, Fasciola hepática, áscaris y lombriz de tierra

Anti-P1

Aloanti-P1

- Es una especificidad común, usualmente una aglutinina débil activa solamente a temperaturas bajas
- Si se utilizan técnicas suficientemente sensibles Anti-P1 puede ser hallado en la mayoría de los individuos P2
- Anti-P1 no suele aglutinar a los eritrocitos por encima de 25ºC, por lo que es infrecuentemente considerado como clínicamente significativo

Anti-P1

- Se han descripto algunos Anti-P1 atribuidos a estimulación por transfusión
- Existen descripciones aisladas de Anti-P1 aglutinante a 37ºC causante de reacción hemolítica fatal
- Anti-P1 puede ser hallado como especificidad separable en el suero de personas de fenotipo p utilizando pruebas de adsorción con células P2
- No se han hallado ejemplos de Anti-P1 en individuos P_2^k
- Se han utilizado como sueros hemotipificadores Anti-P1 de origen animal y monoclonal

Antígeno P y anti-P
Antígeno P

- Se ha identificado que se trata de un globósido que se encuentra en todos los eritrocitos excepto en los fenotipos infrecuentes p y P^k
- La intensidad de su expresión es similar en adultos P1 y P2
- El Ag P se halla bien desarrollado al nacimiento
- En otras células sanguíneas está presente en linfocitos, granulocitos y monocitos

Receptor celular

- El antígeno P (globósido) es un receptor celular para parvovirus B19, causante del eritema infeccioso conocido como la quinta enfermedad de la infancia y ocasionalmente de severos desórdenes de la eritropoyesis
- Individuos con el fenotipo p, que carecen de globósido, impresionan ser resistentes a la infección por parvovirus B19

Anti-P

Aloanti-P

- Se lo encuentra en el suero de todos los individuos P^k
- Puede ser separado por adsorción diferencial de sueros de individuos p con células P_1^k y P_2^k
- Es hemolítico en presencia de complemento
- La mayoría tiene componente Ig G e Ig M
  - Algunos tienen además componente Ig A

Monoclonal \ Lectinas

- Antiguamente se utilizaban lectinas de extractos de salmón
- Actualmente existen anticuerpos monoclonales para su utilización como reactivos tipificadores

Autoanti-P y Hemoglobinuria paroxística por frío (HPF)

- El suero de pacientes con HPF, tiene positividad en las pruebas de Donath-Landsteiner
- Este anticuerpo es una Ig G que se une en presencia de complemento a 0ºC y hemolisa las células a medida que se eleva la temperatura
- Esta hemolisina bifásica generalmente tiene especificidad P (no siempre)
- Reacciona con células P1 y P2 pero no con P^k
- Los auto-anticuerpos P que sólo se detectan en LISS a temperatura ambiente, no suelen dar positividad en las pruebas de Donath-Landsteiner

Fenotipo P^k , antígeno P^k y anti- P^k

Fenotipo P^k

- Los eritrocitos de individuos P^k expresan este Ag y pierden el Ag P
- La expresión de P^k es igualmente uniforme en individuos P_1 o P_2
- Todos los individuos P^k poseen un anti-P natural en su suero que reacciona con células P1 y P2 por igual
- La mayoría de los sueros de individuos P^k reaccionan débilmente con las de fenotipo p aunque se han observado excepciones

Frecuencia y herencia

- El fenotipo P^k es más infrecuente que p
- Su mayor incidencia se advierte en población finlandesa y japonesa
- La expresión del fenotipo P^k no se hereda como carácter dominante y el gen causante de su expresión no es alelo del locus P1

P^k antígeno

- A pesar de su infrecuente expresión en la membrana eritrocitaria se trata de un Ag público presente en fibroblastos de todos los individuos P1 y P2 y sólo ausente en los p
- Su expresión es mayor en individuos que portan el Ag Luke
- P^k actualmente (CD77) se encuentra en linfocitos, granulocitos, monocitos, plaquetas, músculo liso del tracto digestivo y urogenital
- En las células tumorales su expresión se encuentra aumentada

Anti- P^k

Alo

- Se lo encuentra junto con Anti-P y Anti-P1 en suero de individuos p

Auto

- Escasos ejemplos han sido relacionados con anemia hemolítica autoinmune

Monoclonal

- Existen reactivos monoclonales para hemotipificación e investigación

LKE y Anti-LKE

- La complejidad del desarrollo histórico del sistema P aumentó cuando en 1965 Tippett reportó un sistema aglutinante llamado LUKE
- Una aglutinina dirigida contra un Ag de alta frecuencia fue hallada en el suero del señor Luke y fue relacionada con el sistema P al no reaccionar con células de fenotipo P y P^k
- El Ag eritrocitario recibió el símbolo LKE y el anticuerpo Anti-LKE

Antígenos LKE

- Poseen la misma estructura que los antígenos estadío-específicos embrionarios 4
- Bioquímicamente se lo ha identificado como un trisacárido de una única serie de globo-gangliósido que con el agregado de 2 azúcares al globósido, ácido siálico y galactosa, adquiere la especificidad serológica que reacciona con Anti-LKE

Frecuencia y herencia de LKE

- LKE es un carácter con patrón de herencia mendeliano dominante que no está relacionado con otros locus de sistemas de grupo sanguíneo
- Sus frecuencias génicas y fenotípicas calculadas son:

LKE^+	0.8923	*LKE^+/ LKE^+*	*0.7962*
LKE^-	*0.1077*	*LKE^+/ LKE^-*	*0.1922*
		LKE^-/ LKE^-	*0.0116*

Fenotipo p y Anti-PP1P^k

- En 1951 Levine y col. describieron un anticuerpo en el suero de una mujer con carcinoma gástrico que reaccionaba con todas las células enfrentadas exceptuando a las propias y las de su hermana
- El anticuerpo fue llamado Anti-Tja
    - T de tumor y j por el nombre de la paciente
- Posteriormente Sanger fue quien relacionó a los sujetos Tj(a-) con el sistema P
- Propuso llamarlos p y considerarlo el resultado de la homocigocidad para un alelo recesivo en el locus *P1*

Frecuencia y herencia p

- El fenotipo p es sumamente infrecuente
- Existe variabilidad poblacional y el aumento de la frecuencia fenotípica esta relacionada con un mayor grado de endogamia, *eg*:
  - Amish en Ohio
  - Isleños en Japón
- La frecuencia génica general estimada para p es de 0.0024 resultando una frecuencia fenotípica esperada de 5.8 por millón

Anticuerpos en suero de individuos p

- Todos los individuos p tienen anticuerpos naturales en su suero que aglutinan o hemolisan a los eritrocitos enfrentados
- Estos pueden ser separados en distintas especificidades por adsorción diferencial con células de diferentes fenotipos P hallándose tres componentes, por lo que el original Anti-Tja es llamado Anti-$PP1P^k$
- Información adicional sobre las características serológicas fue obtenida de pruebas de inmunoadsorción con diferentes glicoesfingolípidos globósidos

Anti-PP1P^k

- La mayoría de los Anti-PP1P^k son de componente Ig G a diferencia del Anti-P1 de individuos P2 que suele ser Ig M
- La transfusión de pequeños volúmenes de glóbulos rojos incompatibles en sujetos con este anticuerpo causa reacción hemolítica severa
- Anti-PP1P^k es potencialmente causa de abortos espontáneos recurrentes

Asociación de anticuerpos P con abortos espontáneos recurrentes

- La incidencia de abortos espontáneos recurrentes es significativamente mayor en mujeres con fenotipo p
- No ha sido suficientemente aclarada la importancia relativa de las diferentes especificidades del Anti-PP1P^{k}
- No se ha arribado a explicaciones contundentes debido a la existencia de hijos P1 de mujeres p

Fenotipo p e infección urinaria

- Se ha demostrado que las estructuras de P1 y P^k actúan en la adhesión de *escherichia coli* a eritrocitos y al epitelio urogenital
- Sería posible una resistencia natural a infecciones urinarias y pielonefritis
- Se ha descripto la asociación de una mayor incidencia de infecciones urinarias en mujeres P1 que en el fenotipo P2

Otros anticuerpos del sistema P

- Se han visto otras especificidades relacionadas, como anticuerpos que reaccionan con células de fenotipo p y en forma débil o no lo hacen con células de otros fenotipos, especificidad llamada Anti-p
- Issitt describió anticuerpos con reacciones diferenciales cruzadas con los antígenos I como Anti-IP o Anti-IP1

Bioquímica

- La bioquímica del sistema P es compleja
- La biosíntesis de los antígenos P, al igual que en los antígenos ABH, ocurre por la adhesión secuencial de monosacáridos a un sustrato precursor, catalizado por glicosiltransferasas
- Existen más de una vía biosintética, lo que determina diferentes series de antígenos
- Todos los antígenos del sistema P sólo se expresan en los glucolípidos de los glóbulos rojos y no en glucoproteínas

Bioquímica

- La serie de antígenos paraglobósidos (P1 y Sialosilparaglobósido) parten del paraglobósido (lacto-*N*-neotetraosilceramida) que es un precursor tipo 2 de antígenos ABH, P1 y algunos gangliósidos
- Las series de antígenos globósidos incluyen a los antigenos P^k, P(globosido) y LKE

Bioquímica

- P^k se forma con el agregado de Gal en ligadura $\alpha(1\rightarrow4)$ a las Gal terminales de lactosilceramida
- Si se agrega GalNac en ligadura $\beta(1\rightarrow3)$ se transforma en globósido P
- Otra estructura llamada paraglobósido, que es el precursor de los Ag ABH, el agregado de Gal en ligadura $\alpha(1\rightarrow4)$ forma los Ag P1
- Los Ag p resultan del agregado de NeuNAc a la galactosa terminal en ligadura $\alpha(2\rightarrow3)$

Preguntas y comentarios

Gracias por su amable atención

Momento de receso

medicinatransfusional@hotmail.com