

DI TRUYỀN NHÓM MÁU

Mục tiêu

Sau khi học xong phần này, sinh viên có thể:

- Biết được bản chất hóa học và tính đặc hiệu của kháng nguyên nhóm máu ABO, Rh và Duffy
- Trình bày cơ sở phân tử của nhóm máu ABO, Rh và Duffy

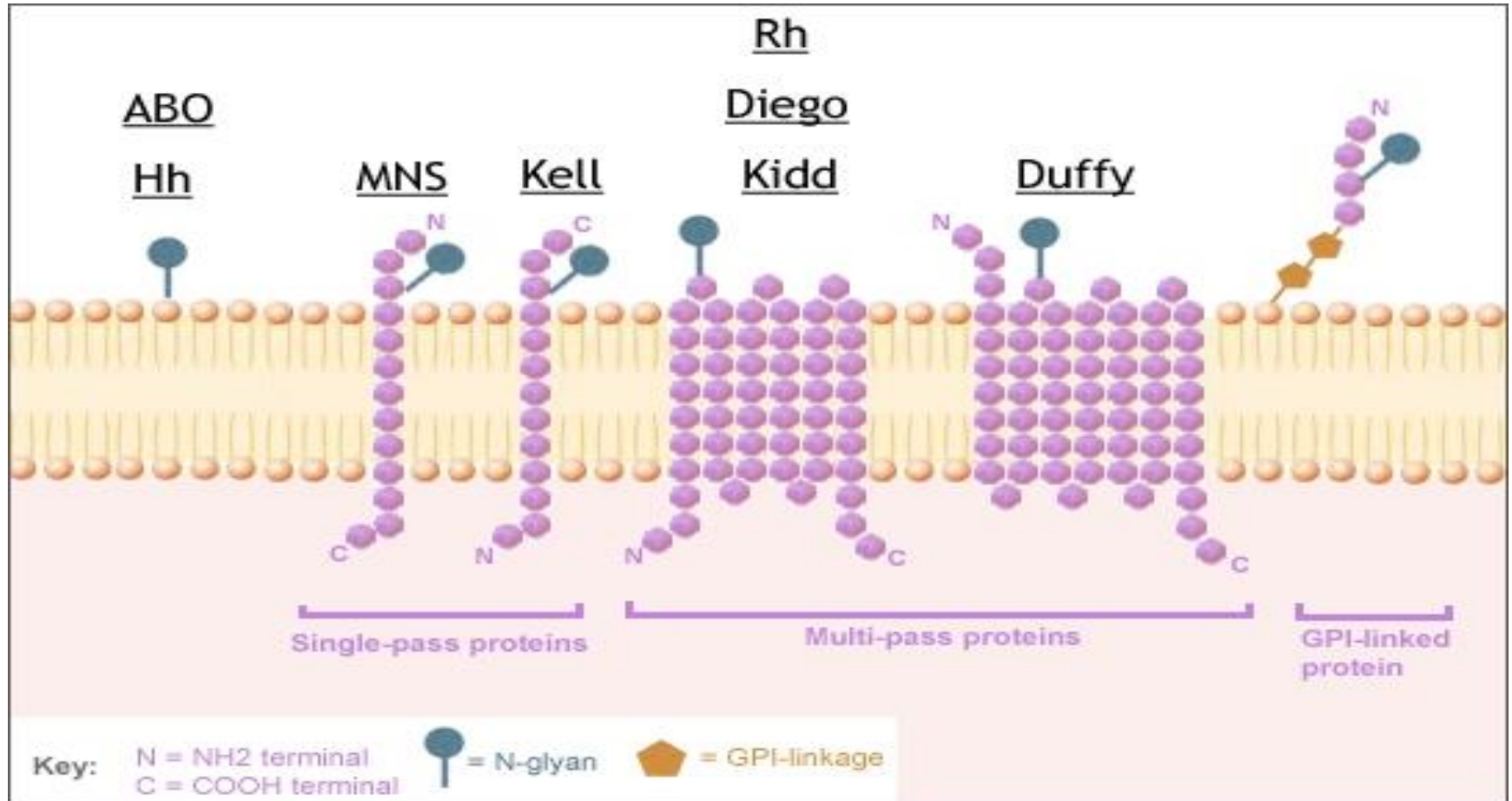
Các kháng nguyên (KN) kích thích một đáp ứng miễn dịch

Một **kháng nguyên** là bất kỳ một chất nào đó mà hệ thống **miễn dịch** có thể **đáp ứng**.

Hệ thống miễn dịch thường không tấn công những “kháng nguyên tự thân” (self-antigens).

Màng tế bào của mỗi tế bào hồng cầu chứa hàng triệu các **KN** mà những **KN** này được nhận diện bởi hệ thống miễn dịch. Vì vậy, việc đảm bảo những **KN** của tế bào hồng cầu được truyền phải phù hợp với **KN** của tế bào hồng cầu của bệnh nhân là cần thiết cho an toàn truyền máu.

*KN tế bào hồng cầu có thể là **đường** hoặc **protein***



Hình 1. Một vài kháng nguyên nhóm máu ở màng tế bào hồng cầu.

KN hồng cầu quyết định nhóm máu

Ở người có nhiều loại hệ nhóm máu khác nhau (ABO, Rh, MNSs, P, Duffy, Kell....), do các gen khác nhau trên nhiễm sắc thể thường hoặc nhiễm sắc thể giới tính chi phối và di truyền trong quần thể theo các cơ chế khác nhau.

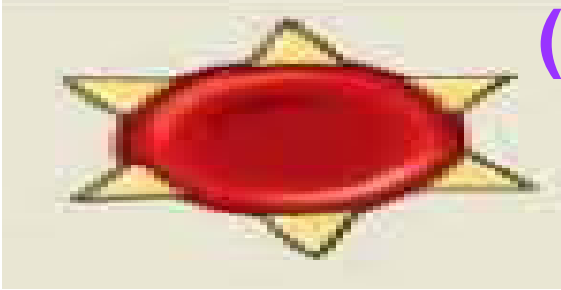



Có 2 nhóm máu có vai trò chính trong y học đó là ABO (có 4 loại A, B, AB và O) và Rh (Rh D âm hoặc Rh D dương).


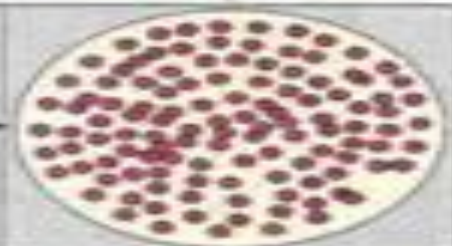
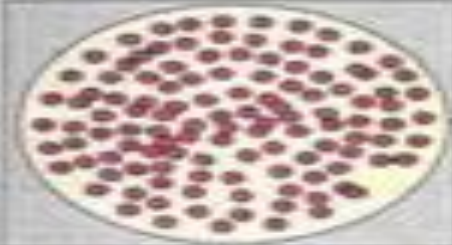



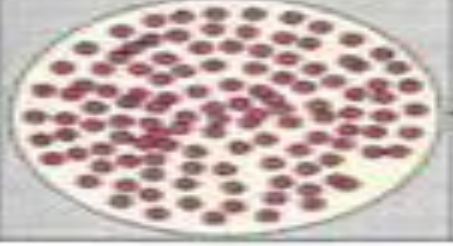
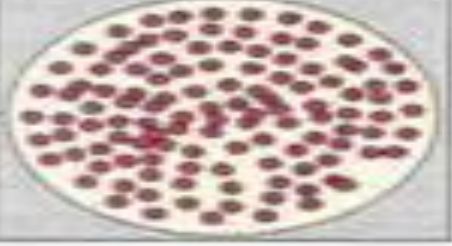
1. Di truyền hệ nhóm máu ABO

Kiểu hình nhóm máu A: Tế bào hồng cầu biểu lộ **KN A**; hồng cầu A bị ngưng kết bởi huyết thanh chứa anti-A. Huyết thanh có KT tự nhiên kháng B (anti-B).

Kiểu hình nhóm máu B: Tế bào hồng cầu biểu lộ **KN B**; hồng cầu B bị ngưng kết bởi huyết thanh chứa KT kháng B. Huyết thanh có KT tự nhiên kháng A (anti-A).

Kiểu hình nhóm máu O: Tế bào hồng cầu không có KN A và KN B. Hồng cầu O vì không có KN A, B nên không bị ngưng kết bởi cả 2 loại huyết thanh có anti-A và anti-B. Huyết thanh có cả hai loại kháng thể tự nhiên anti-A và anti-B.

Genotype	Bề mặt TB HC	Phenotype
$I^A i, I^A I^A$		(KN - Nhóm máu) (Kháng thể) A anti-B
$I^B i, I^B I^B$		B anti-A
$I^A I^B$		AB
ii		0 anti-A + anti-B

	Huyết thanh anti-A		Huyết thanh anti-B	
+		Nhóm A		-
-		Nhóm B		+
+		Nhóm AB		+
-		Nhóm O		-

1. Di truyền hệ nhóm máu ABO (tt)

Nhóm máu AB: Tế bào hồng cầu vừa có KN A và KN B; hồng cầu AB bị ngưng kết bởi cả hai loại huyết thanh chứa ant-A và anti-B. Huyết thanh không có kháng thể.

- Vào năm 1910, các nhà khoa học đã chứng minh rằng những **KN** của tế bào hồng cầu có tính di truyền.
- Chi phối sự di truyền của hệ nhóm máu ABO gồm 3 gene ở 3 locus khác nhau: locus ABO, locus Hh và locus Sese.

Locus ABO

Locus ABO mã hóa glycosyltransferase đặc biệt tổng hợp KN A và B trên bề mặt màng tế bào hồng cầu. Locus ABO được xác định ở trên NST 9 tại 9q34.1-q34.2. Gen này gồm 7 exon, có chiều dài >18kb. Exon 7 là lớn nhất bao gồm hầu hết các trình tự mã hóa. Allele O (*i*) khác với allele A (I^A) bởi sự mất guanine tại vị trí số 261 của vùng exon 6 do đó làm mất hoạt tính của enzyme.

Locus ABO

Allele A (I^A) và allele (I^B) khác biệt nhau bởi 7 nucleotide, thay thế, 4 trong số đó dịch mã thành các amino acid khác biệt trong sản phẩm của gene (R176G, G235S, L266M, G268A). Vị trí 266, 268 xác định tính đặc hiệu của glycosyltransferase mã hóa cho KN A hoặc B.

Ba allele này tổ hợp trong cơ thể lưỡng bội tạo thành 6KG và 4 kiểu hình tương ứng

Locus ABO

- Sự phân bố của 4 loại máu ABO (A, B, AB, O) khác nhau ở các chủng tộc người trên thế giới. Điều này được xác định bởi tần suất của 3 allele của gene ABO ở các quần thể khác nhau. Loại máu O thì phổ biến nhất trên thế giới, sau đó là máu A. Máu B ít phổ biến hơn và nhóm máu AB là ít phổ biến nhất.
- Ở VN: A=22,16%; B= 29,07%; O= 43,02%; AB=5,57% (Viện huyết học và truyền máu, 1996)

Locus ABO

Về sau người ta còn phát hiện ra trong hệ ABO, hồng cầu của nhóm máu A phản ứng khác nhau với một KT đặc biệt (gọi là anti- A_1).

Hồng cầu với KH A_1 phản ứng với anti- A_1 và chiếm khoảng 80% nhóm máu A. Hồng cầu với KH A_2 không phản ứng với anti- A_1 và chiếm 20% nhóm máu A. Tế bào hồng cầu A_1 biểu hiện KN A nhiều gấp 5 lần hồng cầu A_2 nhưng cả hai loại hồng cầu này đều phản ứng với anti-A. Cũng có nhiều dưới nhóm của nhóm A trong đó hồng cầu biểu hiện yếu KN A.

Locus ABO

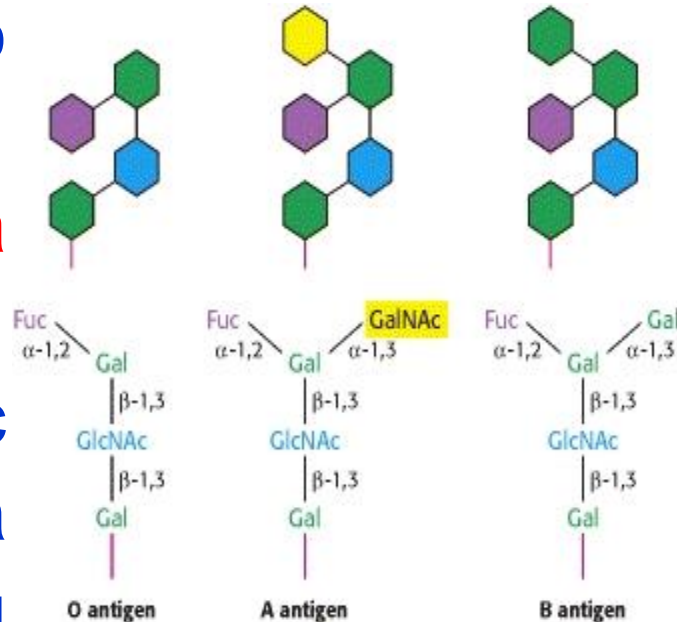
Thomas và cộng sự (1930) cho rằng chi phối nhóm máu ABO là do 4 allele I^{A1} , I^{A2} , I^B và i . Sử dụng các loại huyết thanh kháng A và kháng B có thể chia ra 10 kiểu gene và 6 kiểu hình.

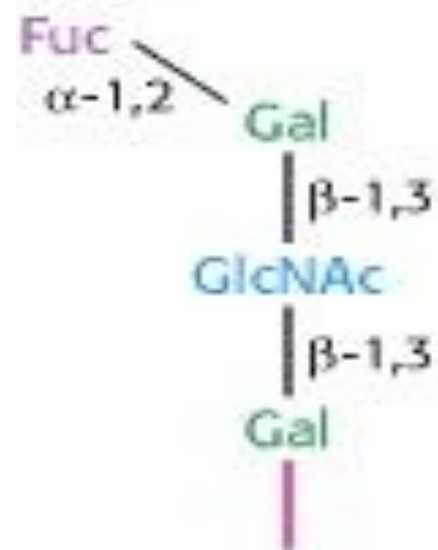
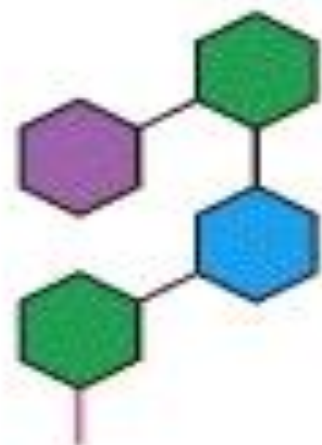
Bảng 1. Kiểu gene và kiểu hình của hệ nhóm máu ABO

KG	KH (nhóm máu)
$I^{A1}I^{A1}$	A_1
$I^{A1}I^{A2}$	A_1
$I^{A1}i$	A_1
$I^{A2}I^{A2}$	A_2
$I^{A2}i$	A_2
I^BI^B	B
I^Bi	B
$I^{A1}I^B$	A_1B
$I^{A2}I^B$	A_2B
ii	O

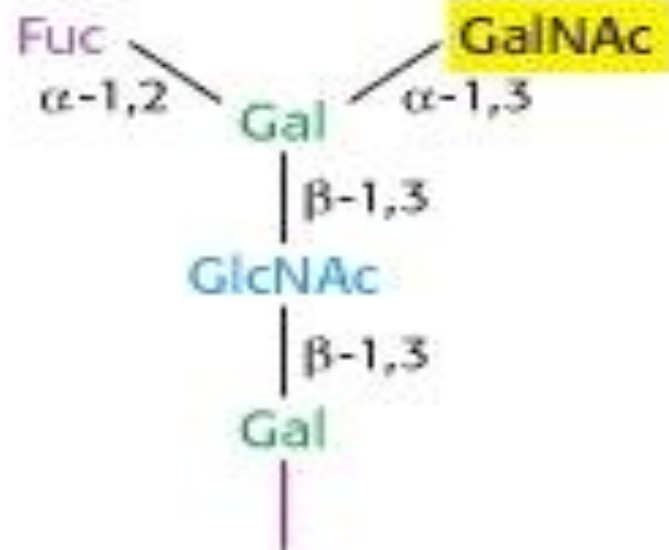
Một vài đặc điểm của nhóm máu hệ ABO

- Tính đặc hiệu của KN: **carbohydrat** (trình tự của các oligosaccharide xác định khi nào KN là A, B)
- Phân tử mang KN: **glycoprotein và glycolipid** không rõ chức năng. Các KN nhóm máu ABO là các chuỗi oligosaccharide được lộ ra ở bề mặt tế bào hồng cầu. Những chuỗi oligosaccharide được gắn vào các phân tử protein và lipid nằm ở trong màng của tế bào hồng cầu.

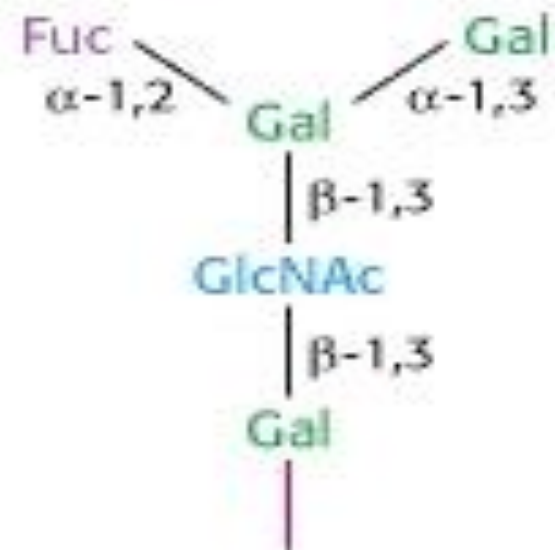




O antigen



A antigen



B antigen

Locus H (FUT1)

- Hồng cầu nhóm máu O không có KN A và B nhưng có mang một chất H (hay còn gọi là KN H).
 - Gene FUT1 (locus H) mã hóa cho enzyme fucosyltransferase xúc tác phản ứng tạo thành chất H. (Locus H được xác định trên NST số 19 tại 19q13.3. Nó bao gồm 3 exon kéo dài hơn 5kb và mã hóa cho enzyme).
 - hh: không sản xuất KN H + không có KN A, B.
 - huyết thanh của những người này có anti-A, anti-B và anti-H.
- Kiểu hình hiếm thiếu hạt kháng nguyên H được gọi là “Kiểu hình Bombay”.

Locus H (FUT1)

Gene FUT1 mã hóa fucosyltransferase, gắn một L-fucose lên tiền tố có bản chất glycoprotein, chuyển tiền tố này thành KN H trên bề mặt hồng cầu của đa số người có nhóm máu O (không thuộc nhóm O Bombay).

Gene $I^A \rightarrow$ enzyme N-acetylgalactosamine transferase, enzyme này giúp cho việc gắn nhóm N-acetylgalactosamine vào chất H tạo KN A.

Khi cơ thể có gene I^B mã hóa enzyme galactose transferase, enzyme này giúp cho việc gắn D-galactose vào chất H, tạo KN B.

Khi cơ thể có cả 2 gene $I^A I^B$ thì cả 2 enzyme trên giúp cho gắn thêm cả hai cơ chất trên và chất H, tạo nên sự có mặt của cả hai KN A và B trên mặt hồng cầu.

❖ Locus Se (FUT2)

-KN ABO của một số người còn có ở trong mô, dịch cơ thể, chất tiết – Gen trội Se

+SeSe hoặc Sese:→ sản phẩm của gen H, A, B có ở HC + dịch cơ thể.

+ sese : → không có khả năng sản xuất KN H và do vậy không sản xuất kháng nguyên A và B.

→ Tính KN của HC không phụ thuộc vào hiện tượng có hay không có bài tiết như vậy.

→ Locus gen Sese nằm trên NST 19 liên kết chặt chẽ với gen Hh

Di truyền hệ nhóm máu ABO (tt)

❖ Ứng dụng:

Truyền máu + thai sản

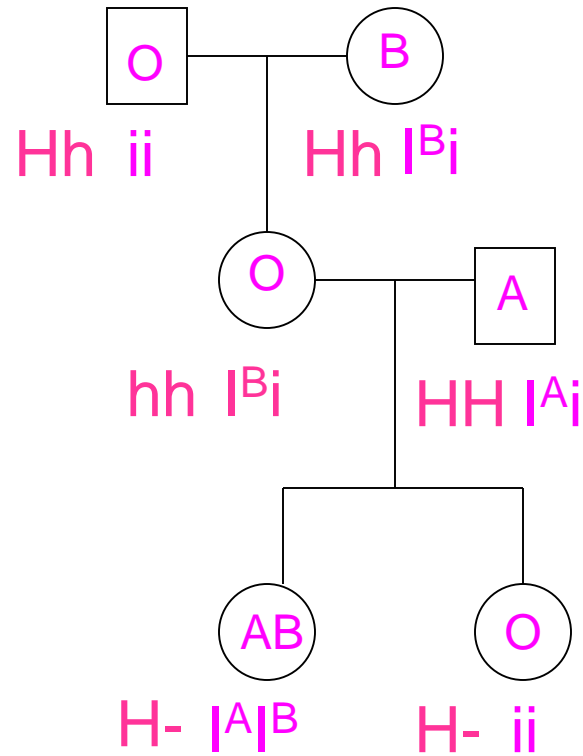
Dự đoán nhóm máu của con (tìm con) + của bố

Bảng loại trừ khả năng bố

Bảng loại trừ khả năng bố

Con	Mẹ	Bố có thể là	Bố không thể là
O	O	A, B, O	AB
O	A	A, B, O	AB
O	B	A, B, O	AB
A	O	A, AB	B,O
A	A	A, B, AB, O	
A	B	A, AB	B,O
A	AB	A, B, AB, O	
B	O	B, AB	A,O
B	A	B, AB	A,O
B	B	A, B, AB,O	
B	AB	A, B, AB, O	
AB	B	A, AB	B,O
AB	AB	A, B, AB	O

Di truyền hệ nhóm máu ABO (tt)



Di truyền nhóm máu Rh

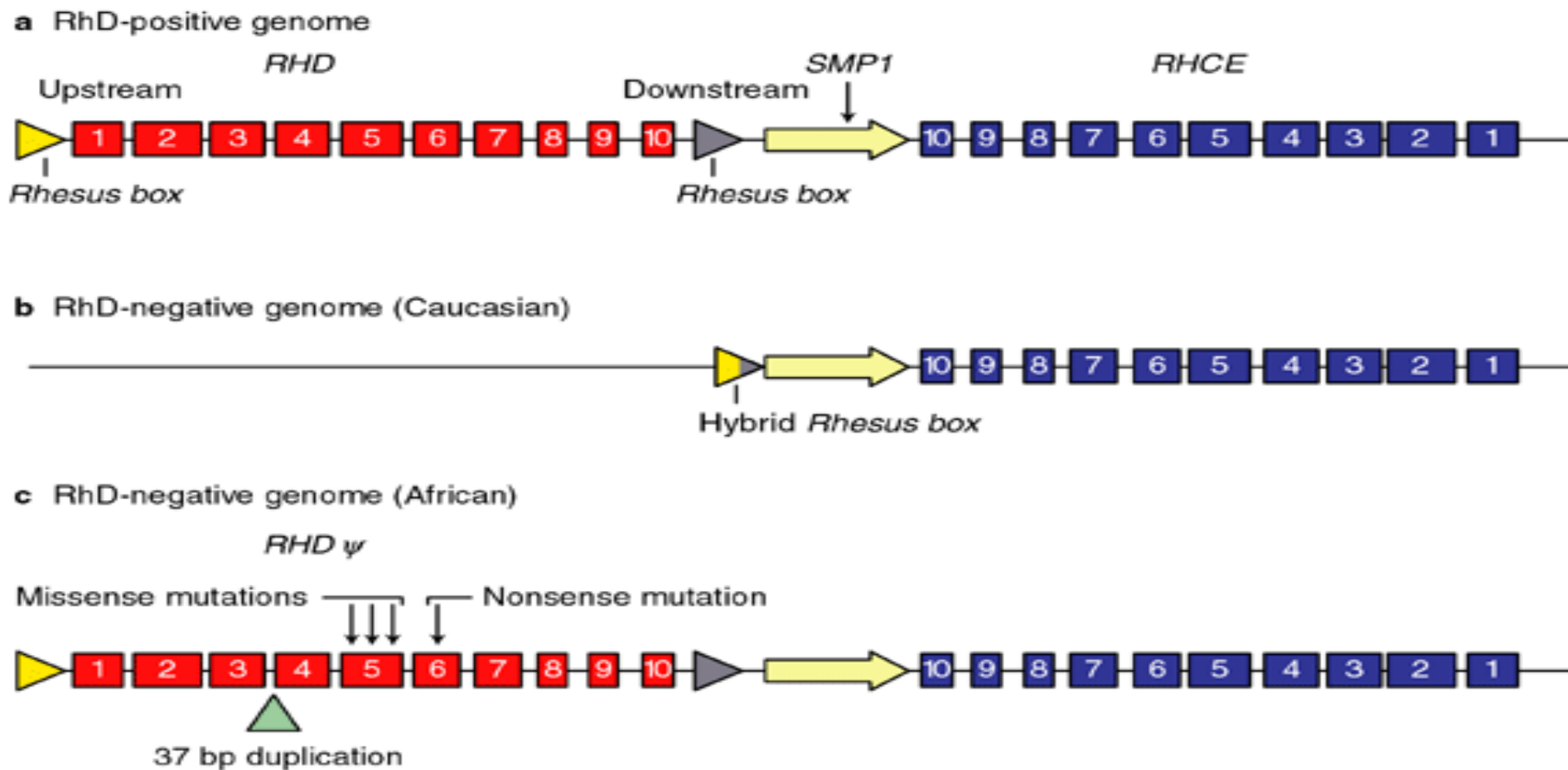
- Yếu tố Rh có mặt ở HC của loài khỉ Maccacuss Rhesus (Landsteiner Wiener).
- Ở người đa số có yếu tố Rh (Rh D+), một số ít không có yếu tố Rh (Rh D-) (VN; 99,933% Rh D+).
- Người RhD- : trong máu không có sẵn KT, chỉ khi HC Rh+ xâm nhập vào, cơ thể sản xuất kháng thể chống yếu tố Rh.

Cơ sở phân tử của nhóm máu Rh

Tính phức tạp của các KN của nhóm máu Rh bắt đầu với sự đa hình (polymorphic) gene mã hóa chúng.

Gene mã hóa KN nhóm máu R gồm **gene RHD** (gene qui định nhóm máu Rh, mã hóa protein RhD, KN D) và **RHCE** (gene qui định nhóm máu Rh, mã hóa protein RhCE, KN CcEe) thuộc Locus Rh trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể 1 (1p36-p34).

Mỗi gene có 10 exon. Hai gene này được phân cách nhau bằng một vùng khoảng 30kb chứa gene SMP1. Gene RHD được kẹp giữa 2 phân đoạn DNA được gọi là hộp Rhesus (hộp xuôi dòng và hộp ngược dòng)



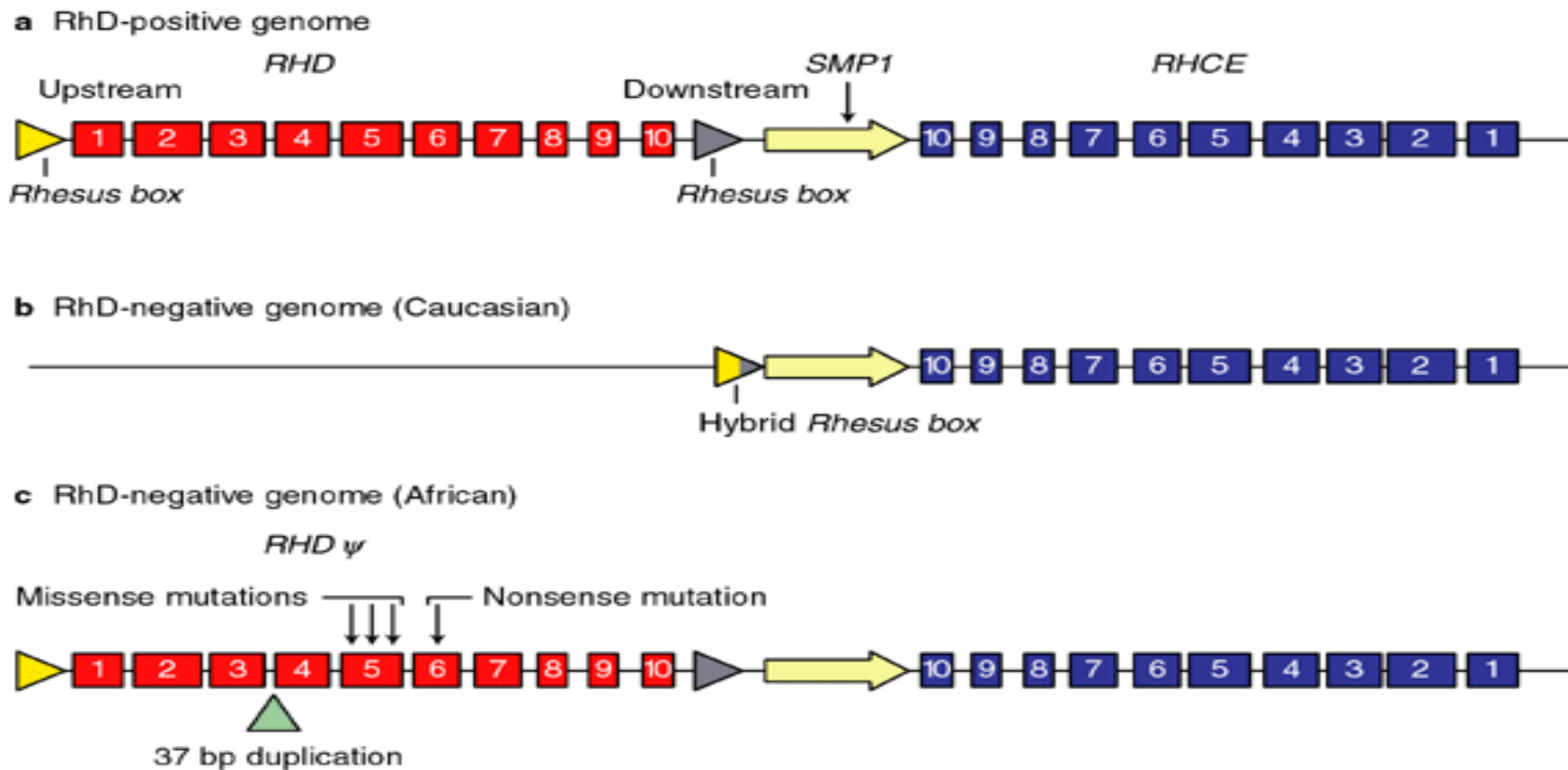
Genomic organisation of the human RH locus

Expert Reviews in Molecular Medicine ©2006 Cambridge University Press

Hình . Sự tổ chức gene ở locus Rh ở người

Cơ sở phân tử của nhóm máu Rh

Các gene Rh có 97% trình tự tương đồng. Do đó có thể xảy ra sự sắp xếp các gene Rh → đa hình về KN như: sự tái tổ hợp tương đồng không cân giữa các hợp Rhesus (unequal homologous recombination) gây mất gene RHD, hoặc tạo nên gene RHD giả (RHD pseudogene ψ , hoặc tạo gene RHD lai (nucleotide sequences from the RHCE gene, produces no D antigen and abnormal C antigen). Các cách sắp xếp trên dẫn đến kiểu hình RhD- (Rh âm). Ở người da trắng, tỷ lệ 15% KH RhD- âm là do từ đột biến mất gene RHD. Ở Châu Phi, KH RhD- được tìm thấy ở 8% dân số có cơ sở từ cả 3 cách trên. (Hình 4)



Genomic organisation of the human RH locus

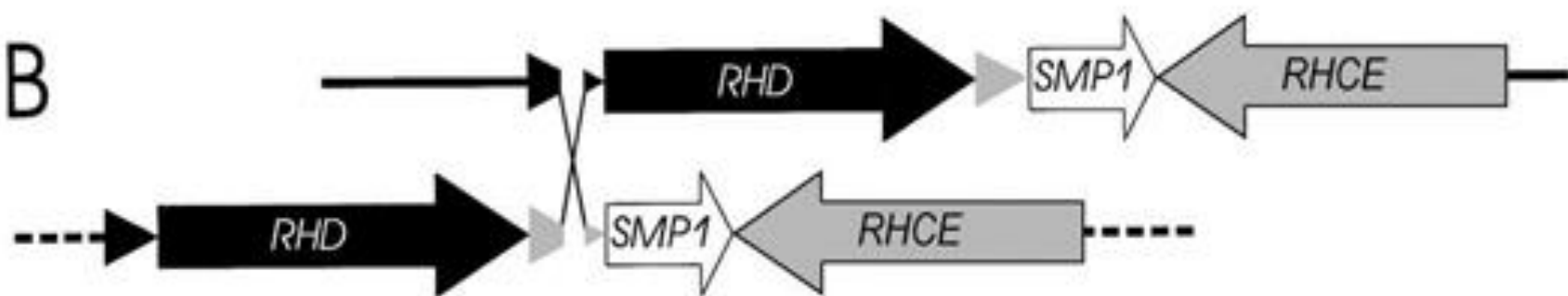
Expert Reviews in Molecular Medicine ©2006 Cambridge University Press

Hình . Sự tổ chức gene ở locus Rh ở người

A



B



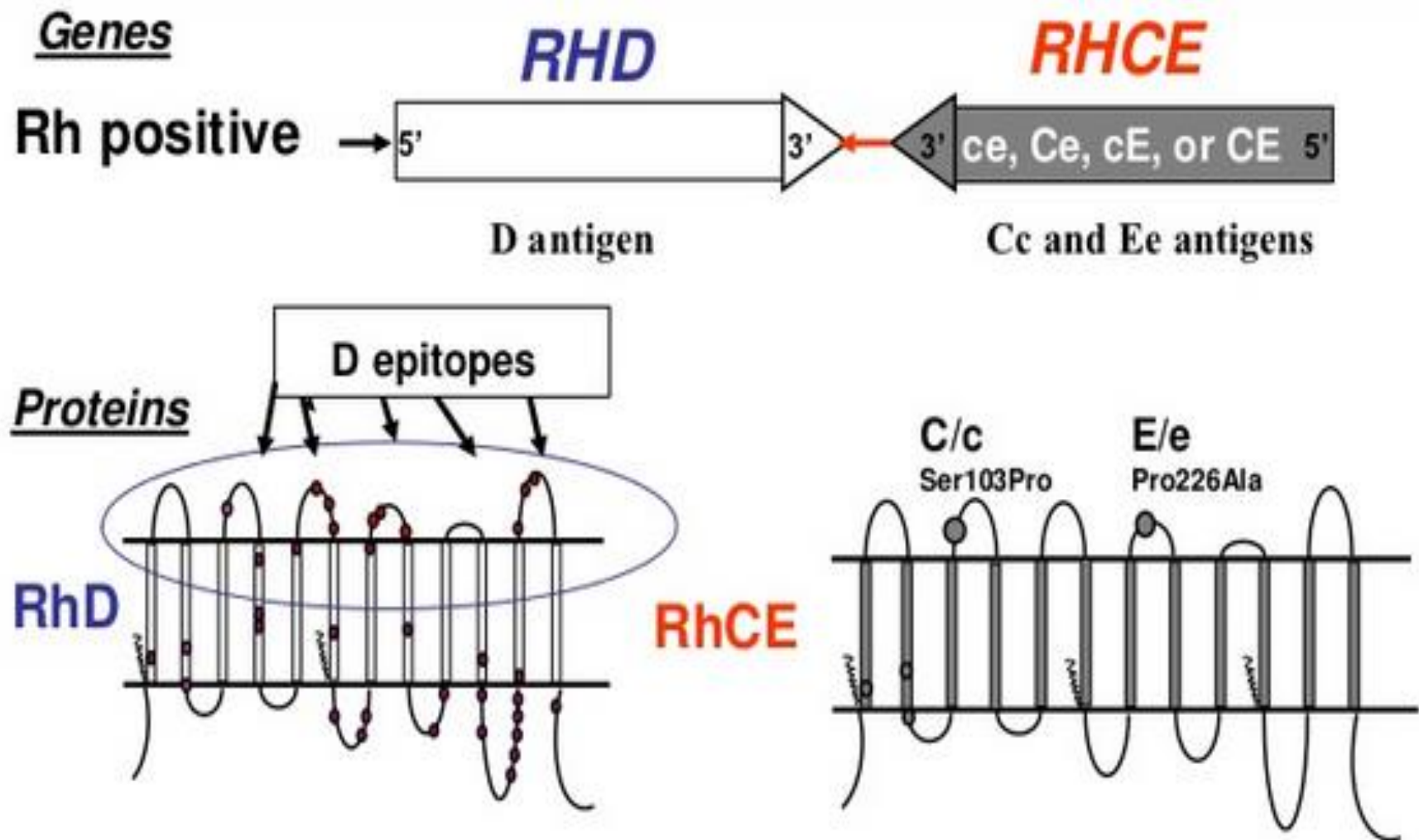
C



Cơ sở phân tử của nhóm máu Rh (tt)

Tính đa hình của KN Rh còn do số lượng nucleotide được thay thế trong gene RHCE gây nên một số thay đổi amino acid trong protein RhCE. Trong đó 2 biến đổi được cho là quan trọng trong sản xuất những KN đa hình trên protein này: S103P (sản xuất kháng nguyên C hoặc c), và P226A (sản xuất kháng nguyên E hoặc e).

Gene RHD và RHCE mã hóa cho protein xuyên màng nhiều lần. Protein RhD chỉ khác biệt với protein RhCE khoảng 35 amino acid. Protein RhD mang KN D có 30 epitope. Protein RhCE mang epitope cho KN C hoặc c trên vòng thứ hai phía bên ngoài tế bào, epitope cho KN E hoặc e trên vòng thứ 4 ở mặt ngoài.

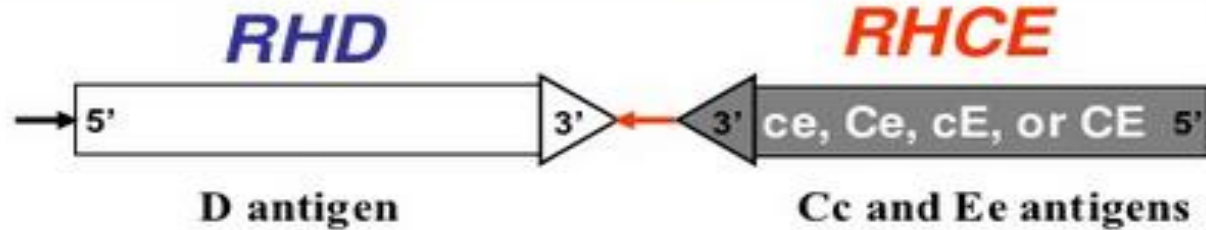


Hình 5. Sơ đồ mô tả sản phẩm của gene RHD và RHCE

RhD: D– Phenotype and Immunogenicity

Genes

Rh positive



Rh negative

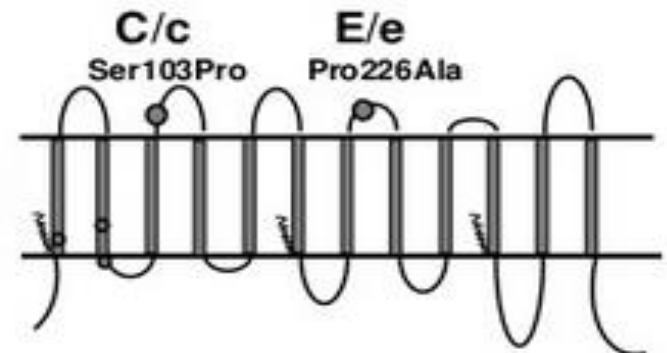
X Deleted X



Protein

No **RhD** protein
All D epitopes missing

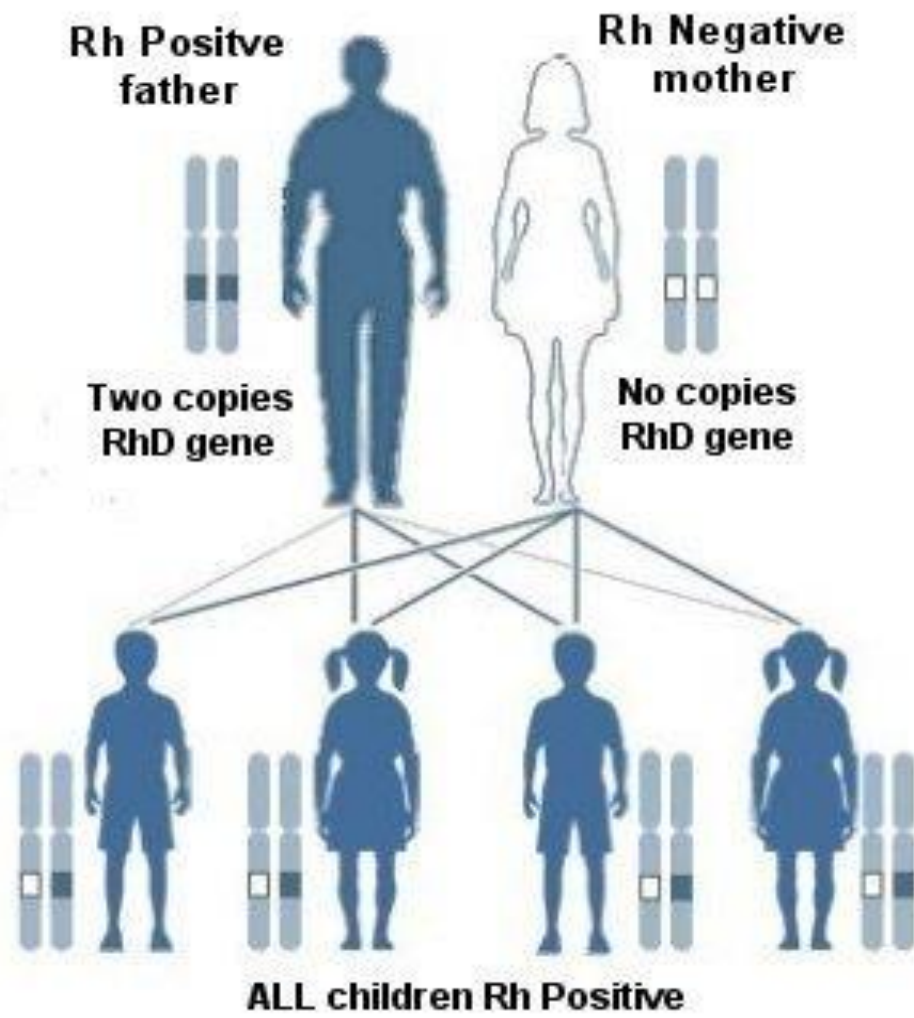
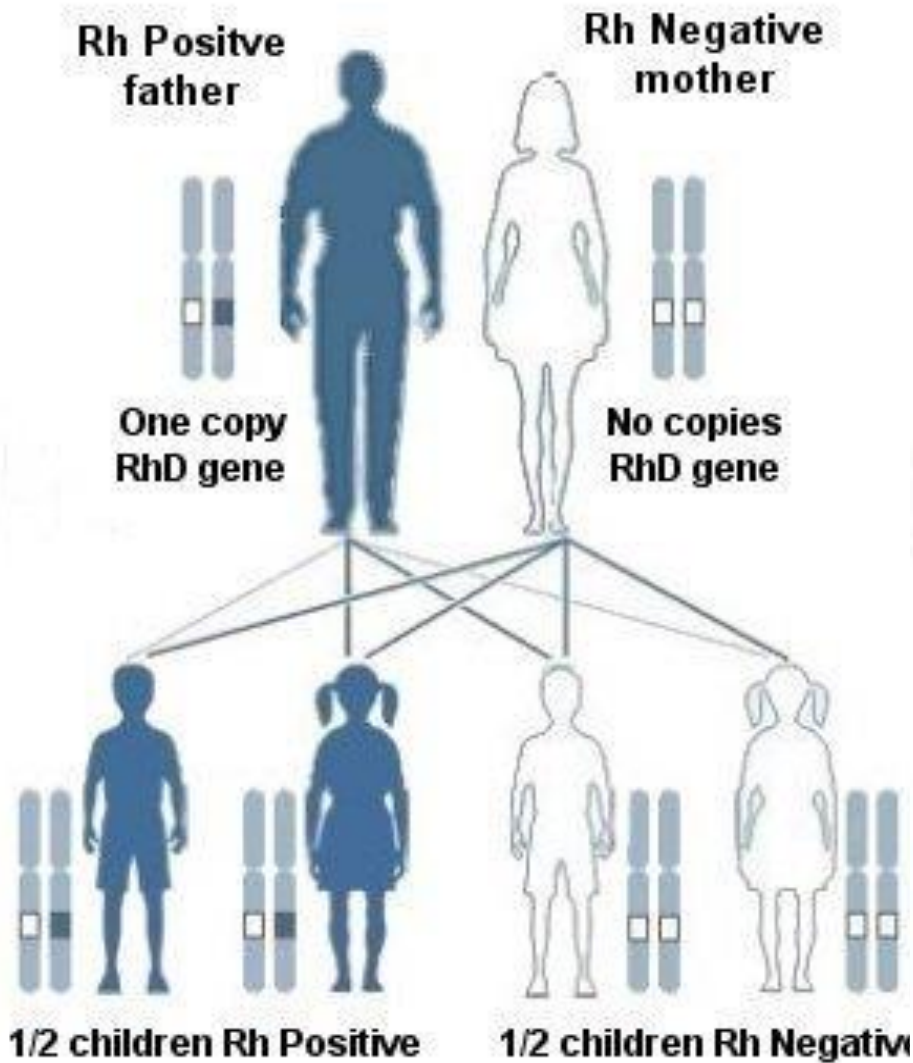
RhCE



RHD gene deletion: most common in populations of European ancestry

Đặc điểm về di truyền, kháng nguyên và kháng thể của nhóm máu Rh ở các quần thể người.

- Nếu kiểu hình là Rh dương thì có copy của gene RHD hoặc copy của gene RHD. Nếu kiểu hình là Rh âm thì copy của gene RHD.
- Như đã nói ở trên, một số lượng lớn sự tái sắp xếp trong locus gene Rh đã dẫn đến có vô số KN Rh được hình thành. Cho đến ngày nay, có khoảng 49 KN Rh đã được biết. Ý nghĩa của nhóm máu Rh liên quan đến việc những KN Rh có tính KN cao, trong đó KN D, C, E, c và e là có ý nghĩa nhất.



U.S. National Library of Medicine. Modified by Focus I.T.

U.S. National Library of Medicine. Modified by Focus I.T.

Đặc điểm về di truyền, kháng nguyên và kháng thể của nhóm máu Rh ở các quần thể người (tt)

- Tính đặc hiệu của KN: Protein (Trình tự amino acid xác định tính đặc hiệu của hầu hết KN Rh).
- Các phân tử mang KN: Các protein không rõ chức năng.
- Không giống như những phân tử ở hầu hết bề mặt tế bào, những protein Rh không được glycosyl hóa nhưng chúng kết hợp với glycoprotein ở màng tế bào hồng cầu được gọi là RhAG (Rh-associated glycoprotein) để tạo thành phức protein ở màng tế bào hồng cầu. Phức này có thể là tetramer gồm 2 phân tử RhAG và 2 phân tử protein Rh (RhD và RhCE).

Ý nghĩa lâm sàng của KT Rh

Các KN Rh có tính miễn dịch cao, hầu hết KT Rh được coi như là có khả năng gây nên phản ứng tan huyết do truyền máu và tan huyết ở trẻ sơ sinh. Trong đó KN D được cho là chiếm 50% gây phản ứng miễn dịch ở mẹ. Anti-D và anti-c gây bệnh trầm trọng. Anti-C, anti-E và anti-e gây bệnh mức độ vừa phải.

- Tần suất của KN Rh ở các quần thể người:

D: 85% người da trắng, 92% người da đen, 99% người Châu Á.

C: 68% người da trắng, 27% người da đen, 93% người Châu Á.

E: 29% người da trắng, 22% người da đen, 39% người Châu Á.

c: 80% người da trắng, 96% người da đen, 47% người Châu Á.

e: 98% người da trắng, 98% người da đen, 96% người Châu Á.

- Tần suất của kiểu hình Rh:

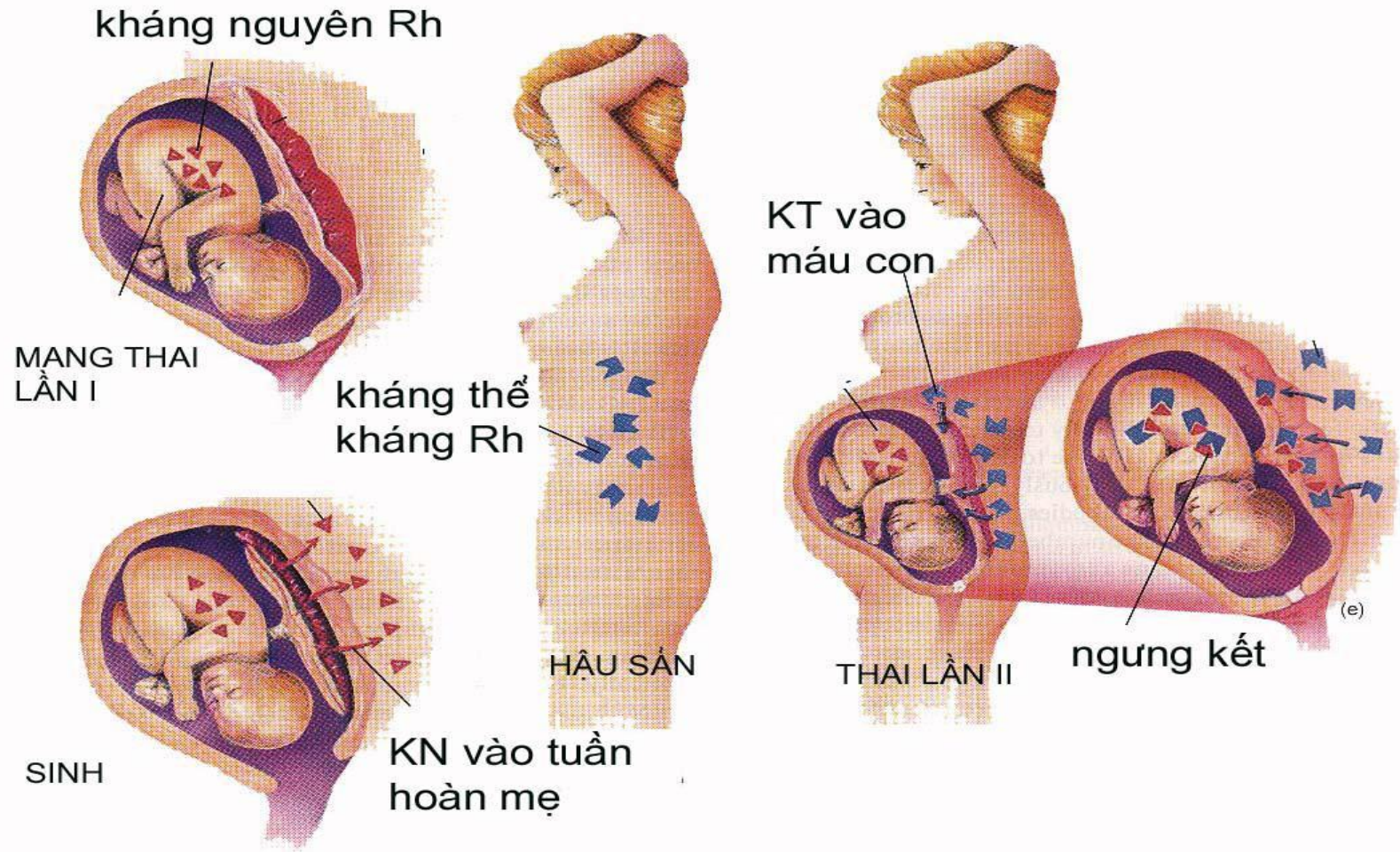
Kiểu hình Rh D^{Ce}: phổ biến nhất ở người da trắng (42%), người M (44%) và Châu Á (70%).

Kiểu hình Rh D^{ce}: phổ biến nhất ở người da đen (44%).

Kiểu hình RhD⁻: phổ biến nhất ở người da trắng (15%), ít phổ biến ở người da đen (8%) và hiếm ở Châu Á (1%).

- Ý nghĩa của nhóm máu Rh:

Nhóm máu Rh là nhóm máu quan trọng thứ hai sau nhóm máu ABO trong lĩnh vực truyền máu. Và còn là nguyên nhân chính của tan huyết sơ sinh.



3. Di truyền nhóm máu Duffy

- Bệnh nhân Duffy bị bệnh máu không đông + truyền máu nhiều lần.
- Gene mã hóa KN Duffy có 2 allele đồng trội là FYA và FYB. Hai allele này khác biệt bởi một nucleotide tại vị trí 125 (G và A) và do đó chúng mã hóa KN Fya và Fyb khác biệt bởi một amino acid tại vị trí 42 (glycine và aspartic).

Cơ sở phân tử của nhóm máu Duffy

- Những người đồng hợp tử (FYA FYB) có đột biến thay thế **33T → C** ở vùng promoter của allele FYB thuộc dòng hồng cầu nên có **kiểu hình Fy(a-b-)** và **không biểu hiện những KN Duffy trên tế bào hồng cầu** (nhưng protein vẫn còn được sản xuất ở những tế bào khác). Đột biến đặc hiệu này được tìm thấy ở người Mỹ gốc Phi (70%) và Tây Châu Phi (100%). (Có lẽ bởi vì KN Duffy được biểu hiện ở những mô khác, những bệnh nhân này không tạo ra anti-Fy^b hoặc anti-Fy³).

Cơ sở phân tử của nhóm máu Duffy

Ngoài ra ít phổ biến hơn của kiểu hình $Fy(a-b-)$ là kết quả của đột biến điểm hình thành codon kết thúc sớm trình tự mã hóa. KN Duffy không có mặt ở tất cả các mô của người mang đột biến này. Những người này có anti-Fy3 rất mạnh.

Đặc điểm về kiểu gene, kiểu hình, kháng nguyên và kháng thể của nhóm máu Duffy ở các quần thể người.

- Số lượng KN: 6: Fy^a , Fy^b , $Fy3$, $Fy4$, $Fy5$, $Fy6$
- Tính đặc hiệu của KN: Protein
- Các phân tử mang KN: Glycoprotein là một receptor ở tế bào hồng cầu

Glycoprotein Duffy là một receptor gắn kết với cytokines được giải phóng trong suốt quá trình viêm nhiễm. Nó cũng gắn kết với ký sinh trùng gây bệnh sốt rét *Plasmodium vivax*. Tế bào hồng cầu thiếu kháng nguyên Duffy Fy^a và Fy^b thì kháng với sự nhiễm trùng. Về mặt cấu trúc, protein Duffy tương đương với họ protein G có 7 domain xuyên màng.

Đặc điểm về kiểu gene, kiểu hình, kháng nguyên và kháng thể của nhóm máu Duffy ở các quần thể người.

- Có 4 kiểu hình Duffy căn bản:
 $Fy(a+b-)$; $Fy(a+b+)$; $Fy(a-b+)$; $Fy(a-b-)$
- Những KN Fy^a và Fy^b được tìm thấy ở người da trắng (Fy^a 66% và Fy^b 83%) và châu Á (Fy^a 99% và Fy^b 18,5%) nhưng ít phổ biến ở người da đen (Fy^a 10% và Fy^b 23%). Do vậy, KH $Fy(a-b-)$ hiện diện 2/3 ở Châu Phi- Mỹ- Da đen nhưng hiếm ở người da trắng.

Đặc điểm về kiểu gene, kiểu hình, kháng nguyên và kháng thể của nhóm máu Duffy ở các quần thể người.

- Tần suất của KH Duffy

Fy(a+b+): 49% người da trắng, 1% người da đen, 9% người Trung Quốc

Fy(a-b+): 34% người da trắng, 22% người da đen, <1% người Trung Quốc

Fy(a+b-): 17% người da trắng, 9% người da đen, 91% người Trung Quốc

Fy(a-b-): hiếm ở người da trắng nhưng được tìm thấy ở người da đen (68%)