

КРЪВНИ ГРУПИ

Когато разглеждахме трансплантациите, пропуснахме най-честия и най-важен тип присаждане – кръвопреливането. Понеже се различава принципно от присаждането на други органи, то заслужава самостоятелен раздел. Кръвта за разлика от другите алоприсадки не създава проблеми с клетъчния имунитет, защото еритроцитите не носят МНС-молекули. Но това не значи, че еритроцитът е клетка, чиста откъм антигени. На еритроцитната повърхност се разполагат белтъци и олигозахариди, които имат молекулните характеристики на антигени и са полиморфни в човешката популация. За хората, които се различават по такъв антиген, казваме, че са от различни кръвни групи, а самите антигени се наричат кръвногрупови.

Всеки набор от кръвногрупови антигени, които се определят от алелите на един ген, се нарича кръвногрупова система. Има десетки кръвногрупови системи, но успешното кръвопреливане зависи най-вече от две – ABO и Rhesus. Ще ги разгледаме накратко, използвайки случая да си припомним основните принципи на хуморалния имунитет.

1. Система ABO и свързани с нея системи

Най-важната кръвногрупова система – ABO, е открита от Карл Ландщайнер (Landsteiner) в началото на XX век. През 1901 той установява, че смесването на кръв от различни хора понякога (но не винаги) води до аглутинация и лизиране на еритроцити. Ландщайнер се досеща, че това е имунологична реакция, дължаща се на нормални наследствено обусловени разлики между индивидите. През следващите години той и сътрудниците му описват четирите групи на системата ABO и разработват методи за съвместимо кръвопреливане, а също и за съдебно-медицинско приложение на кръвните групи.

1.1. Химична природа, биосинтеза и генетична основа на ABH-антигените

Огромната част от липидите и белтъците, изграждащи външния слой на клетъчната мембрана, са гликозилирани, т.е. към молекулата им са закачени монозахаридни или

(по-често) олигозахаридни остатъци. Знаем, че гликозилирането се извършва на етапи в ендоплазмената мрежа и апарата на Голджи от ензими, наречени гликозилтрансферази (вж. раздел Съдба на белтъците след транслацията). Стърчащите навън захарни остатъци образуват т. нар. гликокаликс – тънка, мека обвивка на животинската клетка, която я предпазва от сливане с други клетки, защитава клетъчната мембрана от протеази и липази и подпомага разпознаването на клетките. Но макар че гликокаликсът като цяло е много необходим, съставът му може да се променя доста, без това да се отрази на функциите му. С други думи, важно е на повърхността на клетката да има достатъчно количество олигозахариди, но не е толкова важно какви са те. Затова съставките на гликокаликса са силно изменчиви не само в еволюцията, а и в рамките на един вид.

Най-важният за практиката кръвногрупов антиген, или по-точно група антигени, е олигозахарид, който се прикача към някои липиди и белтъци от клетъчната мембрана. Получените гликолипиди и гликопротеини присъстват на повърхността на еритроцитите и клетките от съдовия ендотел в доста голямо количество. По-голямата част от олигозахарида е винаги еднаква и следователно не е интересна от имунологична гледна точка. Нарича се сърцевинен олигозахарид, предшественик или предшестващо вещество, защото се синтезира най-напред. След това към него се прибавят още един или два монозахарида, които на повърхността на клетката се оказват "на челна позиция", доста далеч от липидния двуслой, но затова пък съвсем достъпни откъм външната среда. Те именно са антигенните детерминанти, по които се различават хората от различните кръвни групи.

Предшественикът (сърцевинният олигозахарид) завършва с галактоза. Незрелите кръвни клетки съдържат ензим, наречен фукозилтрансфераза 1. Той добавя фукоза към споменатата галактоза. Полученият олигозахарид се нарича антиген Н или вещество Н. Генът, който кодира ензима, също се означава с Н.

Генът Н има рядък рецесивен алел h , който кодира неактивна фукозилтрансфераза 1. Хомозиготите hh не могат да образуват антиген Н и съответно носят върху еритроцитите си само предшественика. Този рядък фенотип се нарича Бомбай.

Наличието или отсъствието на антиген Н определя кръвногруповата система Н. Ако рецесивният фенотип се срещаше по-често, системата Н щеше да е много важна за практиката. Но доколкото почти всички хора носят доминантния фенотип, системата Н има значение само за малобройното малцинство с фенотип Бомбай.

Да се върнем на антигена H. Дали той ще остане в този вид или ще се преработва още, зависи от гена ABO. Неговият локус е съвсем отделен от локуса H, дори са в различни хромозоми (локусът H е в хромозома 19, а ABO – в хромозома 9).

Генът ABO има три основни алела – A, B и O. Алелите A и B кодират ензими, наречени съответно трансфераза A и трансфераза B. Алелът O не кодира полипептид с биологична активност.

И двете гликозилтрансферази използват за субстрат антигена H, като добавят към вече споменатата галактоза още един монозахарид. Трансфераза A добавя N-ацетилгалактозамин, давайки антиген A. (Можете да го запомните така: ацетил – A.) Трансфераза B добавя галактоза, давайки антиген B.

Следва да се наблегне, че антигените A, B и H не са продукти на едноименните гени. За човек, запознат с химичната природа на тези антигени, би било груба грешка да каже, че "алел A кодира антиген A". Гените не кодират въглехидрати, а белтъци. Тези конкретни гени кодират ензими.

Алелите A и B имат свои "подалели", означавани с цифрови индекси, напр. A1. Кодираните от тях ензими се различават донякъде по степента на своята активност, но всички катализират една и съща реакция.

Някои автори означават гена ABO с буквата I, а трите му алела – с IA, IB и IO. Така се избягва неудобството различни алели на един и същ ген да се означават с различни букви. Тук обаче ще предпочетем означението ABO като по-просто. (В англоезичната литература вместо цифрата O се изписва буквата O.)

Алелът O, който няма активен продукт, се приема за нормален, понеже има висока честота в популацията и носителите му не страдат. Строго погледнато обаче, той е класически мутантен алел тип "загуба на функция". Като повечето такива алели O е рецесивен – хетерозиготите AO и BO по фенотип приличат съответно на хомозиготите AA и BB.

Двата алела А и В са интересен пример за алелни гени, кодиращи ензими с различна специфичност. В хетерозиготата АВ те си поделят субстрата и работят едновременно в една клетка, без да си пречат. Накрая еритроцитът носи на повърхността си както антиген А, така и антиген В. Такова отношение между алелите, при което хетерозиготата проявява и двата белега, се нарича кодоминиране. И така, от трите кръвногрупови алела А и В са кодоминантни, а 0 е рецесивен спрямо тях.

Следва да се отбележи, че трансферазите А и В могат да използват като субстрат само антиген Н, но не и предшественика. При фенотип Бомбай тези ензими няма с какво да работят. Ето защо човек с генотип hh не може да има антиген А или В върху еритроцитите си дори ако носи ген А или/и В.

Засега не е съвсем изяснено защо в човешката популация се поддържат три алела на гена АВ0, но най-вероятната причина е, че различните кръвни групи имат различна устойчивост към някои заразни болести. Например тропичната малария протича по-леко при хората от група 0. Данните по този въпрос все още са несигурни, но трите алела съществуват в родословието на човека от няколко милиона години, което е необичайно дълго за неутрален полиморфизъм. За някаква полза от тях говори и фактът, че те са възникнали независимо при други примати (вж. по-долу).

1.2. Кръвногрупови антитела

Когато обсъждаме хуморалния имунитет, обикновено разглеждаме отговора срещу белтъчни антигени. В еволюцията обаче хуморалният имунитет се е развил най-напред срещу въглехидратни антигени. Интересно е, че и до днес имунната система реагира срещу тях чрез най-древните си механизми и пази за целта специална субпопулация В-лимфоцити (споменати в раздел Осъществяване на имунния отговор). Имунният отговор срещу олигозахаридите и полизахаридите е тимус-независим и се основава на антитела от клас IgM, чието количество и афинитет не нарастват забележимо при повторна среща с антигена.

Всъщност за хуморалния имунитет срещу въглехидратите не е толкова важна дори първата среща с тях. Нагласата за реакция срещу такива антигени е толкова дълбоко вкоренена в имунната система, че още първите пренареждания на имуноглобулинови

гени в развиващите се В-лимфоцити дават имуноглобулини, способни да се свързват с въглехидратни антигенни детерминанти. Тези имуноглобулини в малки количества се синтезират и секретират в серума дори ако съответен антиген никога не се е появявал в околността. Те съставят "естествените" антитела, които се откриват в серума на животните, отглеждани от раждането си в стерилна среда.

Не е учудващо, че същите антитела се съдържат и в серума на нормалните животни и хора, които живеят в нестерилна среда. В този случай обаче никога не е ясно дали антителата са "естествени" или са резултат от среща на имунната система с антигена. Причината е, че тези антигени са много широко разпространени. Докато белтъчен антиген може да се открие само в организъм, който притежава кодиращия го ген, въглехидратните антигени са навсякъде, защото целият жив свят разполага с едни и същи монозахариди и краен брой начини за свързването им. Антигени, сходни с нашите антигени АВ0, се съдържат в тъканите не само на много животни, а и на някои растения. Още по-важно е, че те се откриват по клетъчните стени и капсулите на микробите. Много бактерии от нашата чревна микрофлора съдържат антигенни детерминанти, неразличими от тези на предшественика и на антигените Н, А и В. Следователно дори ако синтезата на антитела срещу даден АВН-антиген изисква предварително запознаване на имунната система с него, това условие винаги ще бъде изпълнено.

При това положение не е изненадващо, че нашият серум съдържа антитела срещу чуждите АВН-антигени дори ако никога не ни е била преливана кръв, носеща тези антигени. Антитела няма да има само срещу собствените АВН-антигени, т.е. срещу тези, които се намират върху нашите собствени еритроцити. Причината е проста – В-лимфоцитите, произвеждащи антитела срещу тези антигени, се унищожават още преди да станат функционално зрели, за да не нанасят вреда на организма (вж. раздел Имуна толерантност).

И така, хората, носещи върху еритроцитите си антиген А, ще имат в серума си антитяло анти-В (често наричано бета-антитяло). Този фенотип се нарича кръвна група А.

Аналогично хората, носещи върху еритроцитите си антиген В, ще имат в серума си антитяло анти-А (наричано още алфа). Това е кръвна група В.

Хората, носещи и двата антигена (А и В), няма да имат антитяло срещу никой от тях.

Това е кръвна група АВ.

Хората, които нямат нито А, нито В-антиген, ще имат както анти-А, така и анти-В антитяло. Те са от кръвна група 0. Това е добре да се даде в таблица:

Тук следва да се попита защо в серума на хората от кръвни групи А, В и АВ няма анти-Н антитела. Причината е, че дори при генотип АА, ВВ или АВ върху еритроцитите има малко оцелял антиген Н, успял да се изплъзне от преработващите го ензими. Ето защо имунната система възприема антигена Н като свой. Единствените хора, за които това не важи, са хомозиготите hh, които не могат да синтезират антиген Н. Можем да представим горната таблица в по-малко прегледен, но по-пълен вид:

За да разберем какви реакции могат да предизвикат кръвногруповите антитела, трябва да си спомним особеностите на IgM. Поради високата си валентност антителата от този клас много ефективно аглутинират клетки. Затова кръвногруповите антитела често се наричат изохемаглютинини.

Освен това IgM е най-добрият активатор на класическия път на комплемента. Еритроцитите поради крехкия си цитоскелет са много податливи на лизиране от мембрано-атакуващия комплекс. Затова IgM-антитела срещу техни повърхностни антигени лесно причиняват хемолиза.

1.3. Определяне на кръвни групи АВ0

За да определим кръвногруповия фенотип на даден пациент, принципно имаме две възможности: да изследваме еритроцитните му антигени с тест-серуми и да изследваме серумните му антитела с тест-антигени. На практика се използва първият начин – търсят се антигените (но както ще видим по-долу, преди самото кръвопреливане се прави допълнително изследване, даващо информация и за антителата).

Традиционно кръвна група АВ0 се определя чрез три тест-серума, за които се знае, че съдържат съответно антитела анти-А, анти-В и анти-А + анти-В. Както се досещате,

тези серуми се вземат от дарители с известна кръвна група, която е съответно В, А и 0. Реакцията се провежда върху пластмасови плочки с широки плитки ямки. За всеки пациент са нужни три ямки. Взема се кръв от пръста му и се накапва по малко във всяка от трите ямки. След това в първата ямка се добавя серум анти-А, във втората – анти-В, а в третата – анти-А,В. Разбърква се и се изчаква резултатът.

Принципа на аглутинацията можете да си припомните от раздел Имунологични методи. Частният случай, когато се аглутинират еритроцити, се нарича хемаглутинация. Отначало във всички ямки ще се вижда мътна розова суспензия. Ако еритроцитите не реагират с добавения серум, те в крайна сметка ще се утаят на дъното на ямката. Утайката ще бъде розова, с бледи размити краища и при разклащане ще изчезва, защото клетките отново ще се суспендират.

Ако обаче еритроцитите носят антигени, разпознавани от тест-серума, картината ще бъде друга. Антителата ще започнат да слепват клетките в аглутинати:

Свеж неоцветен препарат от кръв, смесена с тест-серум, под микроскоп (слабо увеличение): вляво – няма аглутинация, вдясно – аглутинати.

Не след дълго аглутинатите ще станат видими с просто око като малки яркочервени парцалчета, които се уголемяват и сливат помежду си. При разклащане аглутинатите за разлика от обикновените утайки нямат намерение да изчезват; напротив, растежът им се ускорява. В същото време околната течност се избистря, защото не остават свободни еритроцити:

Ето как ще изглежда резултатът за всяка от четирите кръвни групи:

Обърнете внимание, че третата ямка не носи нова информация. Тя служи като вътрешна контрола: резултатът в нея трябва да бъде съвместим с резултата в другите ямки. Ако в първите две ямки няма аглутинация, а в третата има или обратното, то очевидно нещо не е наред (напр. някой от серумите е загубил активността си или плочката е замърсена) и кръвната група трябва да се изследва наново.

Напоследък се въвеждат нови реактиви и методи за определяне на кръвни групи. Вместо човешки тест-серуми се използват моноклонални антитела. За да се намали рискът от объркване, обикновено в разтвора на анти-А антитялото се добавя синя боя, а в разтвора на анти-В антитялото – жълта. Третата ямка се пропуска – разчита се на това, че се работи чисто. Понякога дори вместо разтвори на тест-антитела се използват специални "картончета", върху които тест-реактивите са предварително адсорбирани и трябва само да се добави кръвта. Техническото усъвършенстване на тестовете за кръвни групи ще продължи, но човек, който знае принципа на метода, ще може да се справи с всеки набор от реактиви.

Непосредствено преди кръвопреливането се прави още една проверка за съвместимост – кръв от пациента се смесва с кръвта, приготвена за преливане, и се следи да не се получи аглутинация. Така се "хваща" несъвместимост по редки кръвни групи (не АВ0 и не резус), а също и фенотипът Бомбай.

1.4. Разрешени посоки за кръвопреливане

При кръвопреливане е в най-висша степен препоръчително дарителят и приемателят да бъдат от една и съща кръвна група. Ако обаче няма достатъчно кръв от същата група, трябва да се вземе друга кръв, която е допустимо да се прелее на дадения болен. За да разберем кога е допустимо кръв от една група да се прелива на друга и кога – не, трябва да видим какво става, когато кръв от друга група се смеси със собствената.

Очевидно е, че има две възможности за нежелана реакция: еритроцитите на дарителя да реагират с антитела на приемателя и антитела на дарителя да реагират с еритроцитите на приемателя. По-опасна е първата реакция, когато прелетите еритроцити биват "обкръжени" и свързани от антителата на приемателя. Образуваните големи аглутинати могат да запушат кръвоносни съдове и да причинят бурна анафилактична реакция. В този случай само бързите мерки могат (в повечето случаи) да спасят живота на пациента.

Когато се прелива малко количество кръв, съдържаща антитела срещу антигените на приемателя, те бързо се разреждат в неговото кръвообращение и не аглутинират еритроцитите му. Наистина тук-там те ще успеят да активират комплемента, но това се понася. Затова е допустимо да се прелива малко количество (до 300 ml) кръв от друга група, стига тя да съдържа само несъвместими антитела, но не и несъвместими

антигени. Това значи, че разрешените посоки за кръвопреливане са следните: освен че всяка кръвна група дава кръв на себе си, 0 може да дава на всички (универсален дарител), а АВ може да получава от всички (универсален приемател).

Колкото до фенотипа Бомбай, той при стандартните тестове за кръвни групи, при които еритроцитите взаимодействат с анти-А и анти-В тест-антитела, ще се държи като нормалната кръвна група 0. Тази фенотип всъщност може да дава кръв на нормалните кръвни групи, но за жалост може да получава кръв само от себе си. Ако човек е Бомбай и го знае, следва да води тих живот и да се пази от инциденти, защото при нужда от спешно кръвопреливане е почти изключено кръвната банка да разполага с кръв от неговата група. При плановите операции проблемът се заобикаля, като от пациента hh се взема кръв известно време преди операцията и така при нужда има какво да му се прелее.

Макар че говорим все за еритроцити, трябва да се има предвид, че и някои други тъкани имат АВ0-антигени. От трансплантационна гледна точка най-важно е, че тези антигени се експресират в съдовия ендотел. Ето защо всяко присаждане на орган, несъвместим с приемателя по системата АВ0, предизвиква свръхостра реакция на отхвърляне, толкова неудържима, че вече няма никакво значение дали HLA-антигените са съвместими или не. Доста известен стана случаят на 17-годишната Джесика Сантилан, починала през 2003 след несъвместимо присаждане на сърце и бял дроб в американска болница. Джесика е имала кръвна група 0, а присадените органи – кръвна група А.

1.5. Секреторство

При повечето хора серумът и екзокринните секрети съдържат разтворими АВН-антигени във вид на гликопротеини и свободни олигозахариди. Хората с този фенотип се наричат секретори. Останалите хора, при които в телесните течности липсват АВН-антигени, се наричат несекретори. Докато фенотипът Бомбай е много рядък, несекреторите са немалък дял от човешката популация – около 20%.

Секреторството се определя от т. нар. секреторен локус, тясно скачен с H и явно хомоложен с него. Доминантният секреторен алел Se кодира фукозилтрансфераза, наречена фукозилтрансфераза 2. Тя катализира същата реакция като фукозилтрансфераза 1, но вместо в еритроцитите се експресира в жлезистите тъкани.

Хората, които носят алела Se било в хомо-, било в хетерозиготно състояние, са секретори. Ако освен това притежават алел А или/и В, в секретите им ще се откриват съответните антигени, доколкото генът АВ0 се експресира в жлезите. Ако секретор е от кръвна група 0, в секретите му ще се открива само антиген H.

Секреторният ген има и рецесивен алел se, който е от тип "загуба на функция". Хомозиготите sese са несекретори. Независимо от кръвната им група секретите им няма да съдържат разтворими АВH-антигени.

Секреторният фенотип на индивида има значение за податливостта му към вируса Norwalk, причинител на гастроентерит. Този вирус се свързва със секретирания антиген H и затова не може да заразява несекреторите.

1.6. Система Lewis

Има още една генетична система, свързана с олигозахаридните антигенни детерминанти на разтворимите гликопротеини. Това е системата Lewis (Люис), определяна от локуса Lewis. Аналогично на H и Se, с които е скачен и хомоложен, той има два алела – доминантен Le, който кодира активна фукозилтрансфераза, и рецесивен le, който няма активен продукт.

Фукозилтрансферазата, кодирана от Le, се означава като фукозилтрансфераза 3. Неин субстрат отново е веществото-предшественик. Но докато ензимите, кодирани от H и Se, добавят фукоза към последния (терминален) монозахарид на предшественика – споменатата по-горе галактоза, ензимът-продукт на гена Le присъединява фукоза към предпоследния (субтерминален) монозахарид, който е N-ацетилглюкозамин. Получавайки тази фукоза, предшественикът се превръща в т. нар. антиген Lea. Ако човекът, освен че носи Le, е и секретор, двете фукозилтрансферази, продукти на гените Le и Se, ще вършат работата си независимо. В резултат предшественикът ще получи фукоза както в терминално, така и в субтерминално положение и ще се превърне в т. нар. антиген Leb.

Люис-антигените се откриват в разтворим вид в екзокринните секрети и в серума, а също и върху еритроцитите, където се адсорбират от серума. (Генът Le е активен

най-общо в същите тъкани като Se, т.е. не се експресира в предшествениците на еритроцитите.)

Хомозиготите по рецесивния алел (lele), разбира се, нямат никакви Люис-антигени – няма как да се синтезират. Засега не е ясно дали системата Люис има биологично значение. Разликите по нея не водят до реакции на несъвместимост при кръвопреливане; не знам защо.

И така, имаме 4 неалелни гена, свързани със синтеза на разглежданата група олигозахаридни антигени – ABO, H, Lewis и Se. Първите три от тях са кръвногрупови системи.

След като по-горе видяхме как се синтезират мембранно-свързаните ABO-антигени, сега можем да направим схема на синтеза на разтворимите антигени.

Синтеза на разтворимите кръвногрупови антигени. Gal – галактоза, Fuc – фукоза, NAcGlu – N-ацетилглюкозамин, NAcGal – N-ацетилгалактозамин. За по-просто вместо "ензим, кодиран от гена ..." навсякъде е написан самият ген. Да се обърне внимание, че антигените, получили A- и B-детерминанти, се наричат антигени A и B независимо дали носят или не фукозата, присъединена от Le. Опростено и с изменения по Пол (1989).

1.7. Еволюция на ABO и свързаните с нея кръвногрупови системи

Всички фукозилтрансферазни гени на човека (това са H, Se, Le и още няколко) са произлезли от един ген чрез последователни дупликации и дивергенции. Тази генна еволюция е започнала още при ранните бозайници.

Системата ABO при повечето бозайници присъства, но произвежда само разтворими антигени. Т.е. ако използваме въведения за човека термин, бозайниците като цяло са секретори, но нямат мембранно-свързани АВН-антигени. Маймуните на Стария свят (без човекоподобните) експресират АВН-антигени върху ендотелните си клетки, но не и върху еритроцитите си. Само човекоподобните маймуни имат тези антигени и в

ендотела, и върху еритроцитите си.

Първичният алел на гена ABO при човекоподобните маймуни и маймуните на Стария свят е A. От него в еволюцията на човека се е получил B чрез субституции на нуклеотиди, водещи до промяна на две аминокиселини в активния център. Същият процес е протекъл независимо при горилата, орангутана и гибона. При доста нечовекоподобни маймуни също се срещат и A, и B, но засега няма данни как са еволюирали техните алели.

Алелът O всъщност е комплекс от няколко алела, получени от A-алели чрез различни мутации тип "загуба на функция". Освен при човека такъв алел се среща при шимпанзето и при някои нечовекоподобни маймуни.

Повечето бозайници притежават ген, хомоложен на ABO и кодиращ ензима алфа-1,3-галактозилтрансфераза, който присъединява галактоза към предшественика. Този ген е бил инактивиран в еволюцията на маймуните на Стария свят и човекоподобните маймуни. В резултат те не притежават съответния алфа-галактозилен епитоп и синтезират антитела срещу него. Тези антитела са сериозна пречка пред ксенотрансплантациите при човека.

2. Система Rhesus

Кръвноруповата система Rhesus (Rh, резус) е открита от Ландщайнер и Винер (Wiener). Те установяват през 1937 и публикуват през 1940, че когато заек бъде имунизиран с еритроцити от макак резус, той образува антитела, които аглутинират еритроцитите на някои (но не всички) хора.

Системата резус се основава на два локуса – D и CE, разположени в хромозома 1. Те кодират т. нар. резус-антигени, които са негликозилирани мембранни белтъци на еритроцитите, вероятно йонни канали. Точната им функция все още се изяснява, но явно е необходима за механичната устойчивост на клетката. При хомозиготна делеция на двата локуса (т. нар. нулев резус) еритроцитите стават крехки и това води до тежка хемолитична анемия.

D и CE са тясно скачени и хомоложни и явно са произлезли от един изходен локус чрез дупликация. По-рано се е смятало, че локусите са три – D, C и E. Впоследствие обаче се е установило, че белтъците C и E се кодират от един участък ДНК, а разликата между тях се дължи на алтернативно снаждане на мРНК. Белтъкът E се получава от пълния транскрипт на гена CE, а белтъкът C – от по-къс транскрипт, в който някои екзони са изрязани.

Генът CE освен основния си доминантен алел има и други, означавани с Ce, cE и ce. Разликата между тях е в две точкови мутации (нуклеотидни замени): една, която превръща C в c, и друга, която превръща E в e. Между белтъците – продукти на тези алели няма съществени функционални и имунологични разлики. Тук ги споменаваме само за да не им се чудите, ако ги срещнете в литературата.

Генът D също има рецесивен алел d, който вече е наистина интересен. Не е установен никакъв негов продукт, т.е. няма белтък d. Това, което означаваме с d, понякога е неактивен алел, но по-често е голяма делеция, унищожила локуса изцяло.

"Алелът" d, макар и с по-ниска честота от доминантния, всъщност никак не е рядък – около 15% от хората са хомозиготи dd. Липсата на белтъка D не пречи забележимо на еритроцитите им, стига да не липсват и белтъците C и E (вж. по-горе). Тя обаче може да доведе до сериозни имунологични проблеми. Затова, когато говорим за резус-антигени, имаме предвид най-вече D. "Резус D" съкратено се означава с RhD. Хората, които го притежават, се наричат резус-положителни (RhD+), а тези, които са лишени от него – резус-отрицателни (RhD–).

Понеже антигенът RhD е белтък, хуморалният имуноен отговор срещу него е тимус-зависим и се различава от тимус-независимия отговор срещу въглехидратните антигени АВН. В серума на хомозиготите dd няма предварително подготвени "естествени" антитела срещу RhD. Те се образуват едва когато имунната система на резус-отрицателния човек се запознае с този антиген след резус-несъвместимо кръвопреливане или бременност. Огромната част от получените антитела са от клас IgG, което също е обичайно за антителата срещу тимус-зависими антигени.

При кръвопреливане не е проблем дарителят да е RhD–, а приемателят – RhD+, но не

бива кръв от резус-положителен дарител да се прелива на резус-отрицателен пациент. Строго погледнато, проблемите ще възникнат не при първото кръвопреливане (тогава само се задейства имунната система), а при второто, когато анти-RhD антителата вече ще са готови; но това, разбира се, не е причина да смятаме, че "имаме право" на едно резус-несъвместимо кръвопреливане. Затова всяка банка кръв и всеки пациент се изследва не само за AB0, а и за RhD-фенотип.

Добрата страна на кръвопреливането е, че като изберем подходяща банка кръв за съответния пациент, избягваме всички проблеми. Това обаче не важи за резус-несъвместимата бременност, защото никой не избира партньора си според кръвната група. Когато майката е RhD-, а бащата – RhD+, децата ще бъдат RhD+ в половината случаи, ако бащата е хетерозиготен, и във всички случаи, ако той е хомозиготен. При първата бременност нормално няма проблеми, защото майчината имунна система е изолирана от еритроцитите на развиващия се плод. Но при раждането плацентата се разкъсва, еритроцити от бебето попадат в кръвообращението на майката и я "имунизират" с антигена RhD. Същото става и когато бременността завърши с аборт, независимо дали той е спонтанен или предизвикан.

При следваща бременност образуваните анти-RhD антитела от клас IgG преминават през плацентата и ако плодът е резус-положителен, се свързват с еритроцитите му. Активирайки комплемента, те предизвикват антитяло-зависима цитотоксична реакция на свръхчувствителност. Облепените с антитела еритроцити се разрушават, което в по-тежките случаи води до т. нар. хемолитична болест на новороденото. Най-лошото не е намаленият брой еритроцити, а голямото количество хем, отделен от разрушените еритроцити. Малкият черен дроб не може да го обезвреди достатъчно ефективно. В резултат продуктите от разпада му дълго време обикалят в кръвообращението, отравят тъканите и могат да причинят мозъчно увреждане и дори смърт.

Тук може да се вметне, че при несъвместимост между майка и плод по системата AB0 такъв проблем не възниква, защото антителата срещу AB0-антигените са от клас IgM и не минават през плацентата.

Когато в резултат на имунен отговор срещу RhD се стигне до хемолитична болест, веднага след раждането на бебето се прави обменно кръвопреливане, за да се избегне по-нататъшното му увреждане. Обменното кръвопреливане за пръв път е използвано от Винер, откривателя на резус-системата. В днешно време има и имунопрофилактичен подход, чрез който се предотвратява хемолитичната болест на новороденото. За целта при първото раждане (или аборт) на резус-отрицателната майка се инжектират

анти-RhD антитела. Те свързват проникналите в кръвта й еритроцити от плода и причиняват бързото им разрушаване. Така RhD-антигенът се унищожавя, преди да е успял да раздразни имунната система, и следващата бременност също "ще изглежда" първа.

Между другото същият резултат се получава по естествен път, ако майката и плодът са несъвместими по системата АВ0. Възможно е дори това да е истинското биологично значение на полиморфизма по локуса АВ0. Биологичното значение на полиморфизма по локуса D обаче засега е загадка. След като резус-положителните деца на резус-отрицателни майки са в опасност, налице е отбор срещу хетерозиготния генотип. Простите сметки показват, че отборът срещу хетерозиготите трябва сравнително бързо да елиминира от популацията по-редкия алел (в случая – d). След като това не е станало, явно има някакъв друг фактор, който дава (или е давал) предимство на хетерозиготите. Засега обаче не знаем какъв би могъл да е той.