

Received: 2015.01.30
Accepted: 2015.02.18
Published: 2015.06.25

Grupy krwi – minusy i plusy* Czy antygeny grupowe krwi chronią nas przed chorobami zakaźnymi?

Blood groups – minuses and pluses
Do the blood group antigens protect us from infectious
diseases?

Marcin Czerwiński

Laboratorium Immunochemii Glikokoniuugatów, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu

Streszczenie

Podział krwi na grupy jest metodą klasyfikacji krwi na podstawie obecności lub nieobecności dziedzicznych erytrocytarnych antygenów powierzchniowych, które mogą wywołać odpowiedź układu odpornościowego. Według Międzynarodowego Towarzystwa Transfuzji Krwi wyróżnia się 341 antygenów grupowych krwi sklasyfikowanych w 35 układach grupowych. Antygeny te mogą wchodzić w skład białek, glikoprotein lub glikosfingolipidów, które pełnią funkcję transporterów transmembranowych, kanałów jonowych, cząsteczek adhezyjnych, enzymów, białek strukturalnych lub receptorów dla innych białek. Większość antygenów grupowych jest obecna również na komórkach innych niż erytrocyty. Ze względu na lokalizację na powierzchni komórek, antygeny grupowe mogą być receptorami dla patogenów lub ich toksyn, takich jak pierwotniaki (zarodziec malarii), bakterie (*Helicobacter pylori*, *Vibrio cholerae* i *Shigella dysenteriae*) oraz wirusy (norowirusy, parwowirusy, HIV). Jeżeli obecność antygeny grupowego lub jego wariantu, który powstał w wyniku mutacji jest korzystna dla organizmu (np. przez uniemożliwienie wiązania patogenu do komórek organizmu gospodarza), to grupa krwi może się stać cechą selekcyjną, czego następstwem jest jej rozpowszechnienie się w populacji narażonej na dany patogen. Wśród układów grupowych krwi można wskazać trzynaście, których antygeny mają związek z opornością na patogeny, przy czym szczególnie duży wpływ na zróżnicowanie antygenowe wywarły zarodźce malarii. Uważa się, że bardzo częste występowanie takich grup krwi, jak O w Amazonii, Fy(a-b-) w Afryce czy Ge(-) w Papui-Nowej Gwinei jest wynikiem presji ze strony zarodźca malarii. W opracowaniu przedstawiono związki grup krwi z opornością na patogeny.

Słowa kluczowe: grupy krwi • antygeny grupowe • patogeny • malaria • toksyny • ewolucja

Summary

Human blood can be divided into groups, which is a method of blood classification based on the presence or absence of inherited erythrocyte surface antigens that can elicit immune response. According to the International Society of Blood Transfusion, there are 341 blood group antigens

*Praca została przygotowana w ramach projektu grantowego nr N N302 662940 finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki. Wykład wygłoszony w ramach obchodów Roku Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu w dniu 2 czerwca 2014 r.

collected in 35 blood group systems. These antigens can be proteins, glycoproteins or glycosphingolipids, and function as transmembrane transporters, ion channels, adhesion molecules or receptors for other proteins. The majority of blood group antigens is present also on another types of cells. Due to their localization on the surface of cells, blood group antigens can act as receptors for various pathogens or their toxins, such as protozoa (malaria parasites), bacteria (*Helicobacter pylori*, *Vibrio cholerae* and *Shigella dysenteriae*) and viruses (*Noroviruses*, *Parvoviruses*, HIV). If the presence of group antigen (or its variant which arised due to mutation) is beneficial for the host (e.g. because pathogens are not able to bind to the cells), the blood group may become a selection trait, leading to its dissemination in the population exposed to that pathogen. There are thirteen blood group systems that can be related to pathogen resistance, and it seems that the particular influence was elicited by malaria parasites. It is generally thought that the high incidence of blood groups such as O in the Amazon region, Fy(a-b-) in Africa and Ge(-) in Papua-New Guinea is the result of selective pressure from malaria parasite. This review summarizes the data about relationship between blood groups and resistance to pathogens.

Key words: blood groups • blood group antigens • pathogens • malaria • toxins • evolutions

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1158795>

Word count: 7908
Tables: 1
Figures: 2
References: 154

Adres autora: dr hab. Marcin Czerwiński, prof. PAN, Laboratorium Immunochemii Glikokoniugatów, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda, ul. R. Weigla 12, 53-114 Wrocław; e-mail: czerwins@iitd.pan.wroc.pl

Wykaz skrótów: **BSG** - basigina; **CT** - Cholera Toxin; **DAF** - Decay Accelerating Factor; **EHEC** - enterohemorrhagic *Escherichia coli*; **GLOB** - globozyd; **GSL** - glikosfingolipid; **HDFN** - Hemolytic Disease of the Fetus and the Newborn; **HIV** - Human Immunodeficiency Virus; **HTR** - Hemolytic Transfusion Reaction; **ISBT** - International Society of Blood Transfusion; **NTME** - neutralna teoria molekularnej ewolucji; **PfEMP** - *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein-1; **RBC** - Red Blood Cells; **RZS** - reumatoidalne zapalenie stawów; **SLE** - Systemic Lupus Erythematosus; **STEC** - Shiga toxin-producing *Escherichia coli*; **TM** - transmembranowy; **UTI** - Urinary Tract Infection; **VTEC** - verotoxin-producing *Escherichia coli*.

WPROWADZENIE

Podział krwi na grupy jest metodą klasyfikacji krwi na podstawie obecności lub nieobecności dziedzicznych erytrocytarnych antygenów powierzchniowych, które mogą wywołać odpowiedź układu odpornościowego. Grupy A, B i O zostały odkryte w 1900 r. przez Karla Landsteinerja [82], a dziesięć lat później Emil von Dungern i Ludwik Hirszfeld wykazali, że grupy krwi są dziedziczne [140]. Antygeny grupowe krwi są rozpoznawane przez alloprzeciwciała, które mogą powstać w wyniku immunizacji po przetoczeniu krwi niezgodnej grupowo lub na skutek kontaktu z antygenami występującymi w środowisku. Antygeny grupowe, które mogą wchodzić w skład białek, glikoprotein lub glikosfingolipidów, powstają w wyniku mutacji w genach kodujących białka integralne, powierzchniowe lub glikozylotransferazy, czyli enzymy przenoszące aktywowane reszty cukrowe na akceptory białkowe lub lipidowe [34]. Obecnie za antygen grupowy uważa się każdy polimorfizm (aminokwasowy lub oligosacharydo-

wy), który jest rozpoznawany przez swoiste przeciwciało. Przyczyną zróżnicowania antygenowego mogą być jednonukleotydowe polimorfizmy (SNP, Single Nucleotide Polymorphism), inwersje, insercje albo delecje całych genów lub ich fragmentów [38].

Pierwszym opisanym układem grupowym był układ ABO [82], ale liczba odkrytych antygenów grupowych systematycznie rosła i obecnie według Międzynarodowego Towarzystwa Przetaczania Krwi (International Society of Blood Transfusion, ISBT) wyróżnia się 341 antygenów erytrocytarnych, z czego 310 należy do 35 odrębnych układów grup krwi [36,120]. Do danego układu grupowego krwi zalicza się antygeny kodowane przez jedno *locus* genowe lub kilka sprzężonych ze sobą *loci*. Należy tu zauważyć, że nazwa „antygeny grupowe krwi” jest trochę myląca, ponieważ większość tych antygenów (które należą do 30 układów grupowych) występuje również na komórkach innych tkanek, a erytrocyty są tylko komórkami, na których najłatwiej je wykryć. Dlatego też bardziej odpowiednia nazwa to „anty-

Tabela 1. Układy grupowe krwi oraz najważniejsze cechy antygenów grupowych.

Nr	Układ grupowy	Gen	Lokalizacja w genomie	Liczba antygenów	Rodzaj antygeny	Masa cząsteczkowa (kD)	Glikozylacja (N/O)	Rola biochemiczna	Inne komórki	HTR	HDFN	Poronienia	Zmiany patologiczne w przypadku fenotypu ujemnego	Związek z chorobami	Pierwotniaki - oporność	Bakterie - oporność	Wirusy - oporność	
001	ABO	ABO	9q34.2	2	oligosacharyd na białku (90%), GSL (10%)	-	-	-	+	+++	+	-	0: wrzody żołądka A,B: zakrzepica	<i>P. falciparum</i> : O>A,B <i>H. pylori</i> : A,B>O, se>Se <i>E. coli</i> O157: A,B>O				
002	MNS	<i>GPA</i> , <i>GYPB</i> , <i>GYPE</i>	4q31.21	46	TM typ I	GPA: 30 GPB: 20	GPA: 1 N, 19 O: GPB: 13 O	glikokaliks RBC	-	+	+	-	<i>P. falciparum</i> : En(a-) > glikoforyna A+ <i>P. falciparum</i> : S-s U->glikoforyna B+ <i>P. falciparum</i> : Dantu (A/B) > glikoforyna A,B					
003	PIPK	<i>A4GALT</i>	22q13.2	3	oligosacharyd na GSL	-	-	P ^a (CD77): antygen różnicowania komórek B	+	+	+	-				STEC: p>P ₂	HW: 1: P ₁ P ₂ >p	
004	Rh	<i>RHD</i> , <i>DHCE</i>	1p36.11	61	TM typ III, 12 helix	30	-	RHC/E: stabilizująca cytoskieletu, transport NH ₄ ⁺	-	+++	+++	-	dzieńciczna stomatocytocja				<i>T. gondii</i> : d>D?	
005	Lutheran	<i>LU</i>	19q13.32	22	TM typ I	78-85	1N	CD239 (wiązanie lamininy)	+	+	-	-	podwyższona ekspresja w nowotworach, w nieokrzewionych sierpowatokrwińcowej Lu meduje adhezję do śródbłonia			<i>H. influenzae</i> : Lu(a-b) > Lu(a-b+)		
006	Kell	<i>KEL</i>	7q34	38	TM typ I	93	5N (4 N w K)	CD238 (peptydaza) trawienie endotelin	+	++	++	+	-					
007	Lewis	<i>FUT3</i> <i>FUT2</i> tylko w wyższych linach	19p13.3	6	oligosacharyd na białku w erytrocytach tylko z coczka	-	-	-	+	-	-	-	antygeny Le nie obecne u osób z defektywną adhezją leukocytów			<i>H. pylori</i> : Le ^a >Le ^b <i>H. pylori</i> : A,B>O, se>Se <i>H. influenzae</i> : Se>se <i>M. meningitidis</i> : Se>se <i>S. pneumoniae</i> : Se>se	norowirus: se>Se	
008	Duffy	<i>DARC</i>	1q23.2	6	TM typ III 7 helix	35-50	3N	wiązanie chemokiny	+	++	+	-	brak wiązania chemokiny				HW Fy(a-b) > Fy(a+b) > Fy(a-b+)	
009	Kidd	<i>SLC14A1</i>	18q12.3	3	TM typ III 10 helix	45	1N	transport mocznika	+	++	+	-	zależnie od mocznika ↓					
010	Diego	<i>SLC4A1</i>	17q21.31	22	TM typ III 14 helix	95-110	1N	transport anionów	+	+	+	-	varianty Band3: owalocytocja, akantocytocja, nekrowa kwasica kanałikowa dystalna				<i>P. falciparum</i> : niektóre formy Band3>Band3	
011	Yt	<i>ACE</i>	7q22.1	2	GPI	72	3 N	acetylocholinesteraza	+	+	+	-	w napadowej nocnej hemoglobinurii niektóre erytrocyty nie mają 1t					

Tabela 1. Układy grupowe krwi oraz najważniejsze cechy antygenów grupowych c.d.

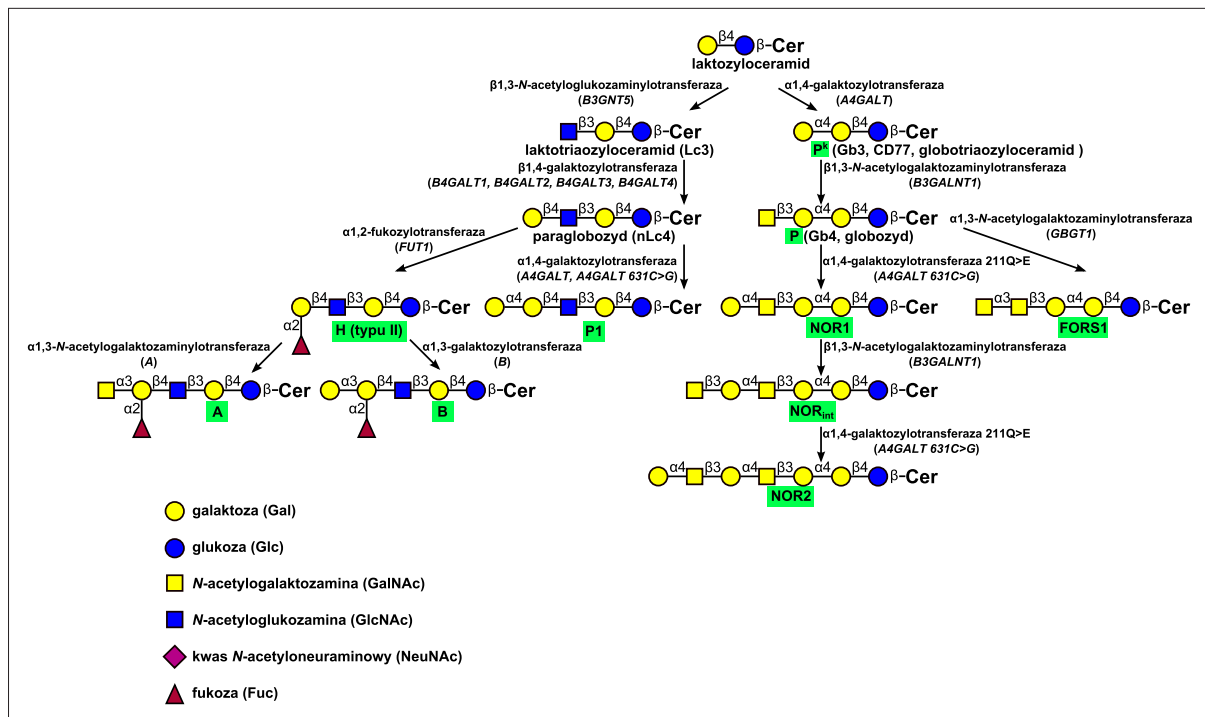
Nr	Układ grupowy	Gen	Lokalizacja w genomie	Liczba antygenów	Rodzaj antygeny	Masa cząsteczkowa (kD)	Glikozylacja (N/O)	Rola biochemiczna	Inne komórki	HTR	HDFN	Poronienia	Zmiany patologiczne w przypadku fenotypu ujemnego	Związek z chorobami	Pierwotniaki - oporność	Bakterie - oporność	Wirusy - oporność
012	Xg	XG/MIC	Xp22.33	2	TM typ I	22-28	40	adhezja integryn	+	-	-	-	podwyższony poziom w mięśniach, chłoniakach i białaczkach				
013	Sciana	EMAP	1p34.2	7	TM typ I	60-68	5N	adhezja, stymulacja wzrostu komórek	+	-	+	-					
014	Dombrock	AB74	12p12.3	8	GPI	46-57	5N	transferaza ADP bez aktywności	-	+	-	-	napadowa nocna hemoglobinuria				
015	Colton	AQP1	7p14.3	4	TM typ III	40-60	1N	AQP1 (akwaporyna 1) transport H ₂ O	+	+	+	-	zajęszczenie moczul czas przeycia eryncytow				
016	Landsteiner-Wiener	ICAM4	19p12.2	3	TM typ I	37-47	4N	ICAM-4 cząstka adhezyjna	+	-	-	-	ekspresja obniżona w nowotworach, podwyższona w niedokrwistości sierpowato-krwinkowej, medulle adhezję do śródbłonnka				
017	Chido/Rodgers	C4A,C4B	6p21.3	9	rozpuszczalne	95	1N	4 składnik dopełniacza	+	-	-	-	choroby autoimmunizacyjne cukrzyca typu 1 toczeń rumieniowaty				
018	H	FUT1	19p13.33	1	oligosacharyd: białko lub GSL	-	-	-	+	-	-	-					
019	Kx	XK	Xp21.1	1	TM typ III	51	-	wiązanie białka Ikel	+	+	-	-	choroba McLeod: akantocytoza, dystrofia mięśniowa				
020	Gettich	G1PC	2q14.3	12	TM typ I	GPC:40 GPD:30	1N 140 (120 w Ger, 70 w Yus)	glikokaliks RBC	+	+/-	+	-	Leach: dziedziczna elipocytoza		<i>P. falciparum:</i> Ge-, Yus-, Leach->glikocytozyna C+		
021	Cromer	CD55	1q32.2	18	GPI	70	1N 19 O	CD55 (DAF) regulacja dopełniacza, ochrona przed lizą	+	-	-	-	napadowa nocna hemoglobinuria choroby przewodu pokarmowego		<i>E. coli</i> U11; Dr(a-)>bra pikornawirus?		
022	Knops	CR1	1q32.2	9	TM typ I	200	1N	CR1 (CD35) receptor dla dopełniacza	+	-	-	-	obniżona ekspresja w SLE, kłębuszkowym zapaleniu nerek, autoimmunizacyjnej niedokrwistości hemolitycznej		<i>P. falciparum:</i> S11->S11+	<i>M. tuberculosis:</i> McC/McC>Inne	
023	Indian	CD44	11p13	4	TM typ I	80	5N 70	CD44 cząstka adhezyjna	+	+	-	-			<i>P. falciparum:</i> O(k-a-)>O(k-a+)		
024	Ok	BSG	19p13.3	3	TM typ I	35-68	3N	CD147 (basigina) cząstka adhezyjna	+	+/-	-	-	ślepoty BZS				

Tabela 1. Układy grupowe krwi oraz najważniejsze cechy antygenów grupowych c.d.

Nr	Układ grupowy	Gen	Lokalizacja w genomie	Liczba antygenów	Rodzaj antygeny	Masa cząsteczkowa (kD)	Glikozylacja (N/O)	Rola biochemiczna	Inne komórki	HTR	HDFN	Porontenia	Zmiany patologiczne w przypadku fenotypu ujemnego	Związek z chorobami	Pierwotniaki - oporność	Bakterie - oporność	Wirusy - oporność
025	Raph	CD151	11p15.5	1	TM typ III 4 helisy	32	1N	CD151 (tetraspawina) wiązanie beta-integryny i lamininy	+	+	-	-	uszkodzenie nerek, glukoza, pęcherz, odklejenie naskórka,				
026	John Milton Hagen	SEMA7A	15q24.1	6	GPI	76	4N 6 mrystilla	CD108 (semaforyna 7) wiązanie pleksyn	+	+	-	-	-	nieobecny w nadkowej nocej hemoglobulinii			
027	I	GC1V2	6p24.2	1	oligosacharyd białka, GSL	-	-	-	+	+	-	-	złocza				
028	Globoside	B3GALM7I	3q26.1	1	oligosacharyd: GSL	-	-	iniciator transdukcji sygnału API/GREB	+	+/-	-	-	-				parwovirus: GLOB-1 > GLOB+1
029	Gill	AQP3	9p13.3	1	TM typ III 6 helisy	40	1N	AQP3 (akwaporyna 3) transport H ₂ O	+	+	-	-	transport glicerolu ↓				
030	Rh-associated glycoprotein	RHAG	6p21-qter	3	TM typ III 12 helisy	30	1N	CD241 transport NH ₄ ⁺	+	+	+	-	dziedziczna stomatocytaza, podwyższona przepuszczalność dla kationów, niedokrwistość hemolityczna				
031	FORS	GBG7I	9p34.13	1	oligosacharyd: GSL	-	-	-	?	?	?	?	-				<i>E. coli</i> PrsG adhezyny: FORS-1 > FORS1
032	JR	ABC2	4q22	1	TM typ III	73	1N	transporter ABC	+	+	+	-	-				
033	LAN	ABC6	2q36	1	TM typ III	73	1N	ABC2 transport ksenobiotyków rodzina MDR/TAP	+	+	-	-	transport porfiryry ↓				
034	Vel	SMIM1	1p36.32	1	TM typ I	32	Liczne 0?	?	?	++	-	-	obniżenie średniego stężenia hemoglobiny?				
035	CD59 (HRF)	CD59	11p13	1	GPI	19	1N	CD59 (inhibitor polimerizacji C9)	+	?	?	-	niedokrwistość hemolityczna, zakrzepica, SLE				
	Sid	?		1	oligosacharyd: biało	-	-	-	+	+/-	?	-	-				<i>P. falciparum</i> : Sd(a++) > Sd(a+)
	T/in	C16A17I			oligosacharyd: biało	-	-	oddziałyje z galektynami	+	-	-	-	małopłytkowość, autoimmunizacyjna niedokrwistość hemolityczna	ekspresja podwyższona w nowotworach			

Numeracja układów grupowych według ISBT.

TM: białko transmembranowe; GPI: kotwica glikozylolifatyloinazytolowa; GSL: glikosfingolipid; Glikozylacja: podano liczbę oligosacharydów związanych N- i O- glikozydowo; HTR: hemolityczna reakcja potransfuzyjna (Hemolytic Transfusion Reaction); HDFN: hemolityczna choroba płodu i noworodka (Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn) (podano względną częstość występowania dla fenotypów dodatnich)



Ryc. 1. Schemat biosyntezy antygenów grupowych A, B, H, P^k, P1, GLOB i FORS. Symbole według rekomendacji Ajita Varki [139]. Antygeny grupowe oznaczono kolorem zielonym. Cer, ceramid.

geny grupowe krwi i tkanek” (histo-blood group antigens). Białka, na których znajdują się te antygeny mogą pełnić funkcję transporterów transmembranowych lub kanałów jonowych, cząstek adhezyjnych, enzymów, białek strukturalnych lub receptorów dla innych białek, np. dopełniacza [24]. Układy grupowe krwi oraz najważniejsze cechy należących do nich antygenów są przedstawione w tabeli 1.

Istnienie tak zróżnicowanych cech w populacji ludzkiej może mieć negatywne konsekwencje: przetoczenie krwi niedobranej pod względem antygenów grupowych może spowodować wstrząs hemolityczny (Hemolytic Transfusion Reaction, HTR) [137], a w przypadku ciąży, w której płód wytwarza nieobecne u matki antygeny rozpoznawane przez układ odpornościowy matki, może dojść do choroby hemolitycznej płodu i noworodka (Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn, HDFN) [42] lub poronienia [118]. Grupy krwi mogą mieć związek z zachorowalnością na choroby niezakaźne: wiadomo, że stężenie czynnika von Willebranda w osoczu u osób z grupą O jest wyższe, niż u osób o grupach A i B, co wiąże się z większą podatnością na zakrzepicę [134] i chorobę wieńcową [88]. Istnieje również obszerna literatura na temat związków między grupami krwi A/B/O i zachorowalnością na niektóre choroby nowotworowe, takie jak rak trzustki [71]. Ponadto, mutacje w genach kodujących antygeny grupowe mogą powodować deformacje kształtu erytrocytów [152].

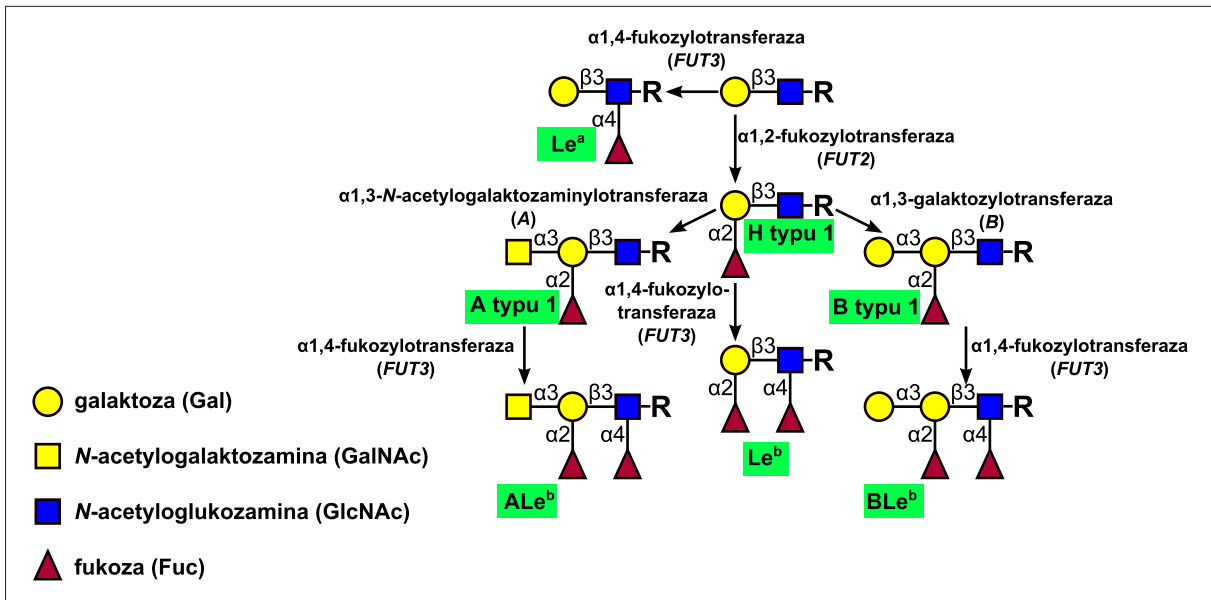
Nasuwa się pytanie, czy zróżnicowanie antygenowe, którego konsekwencją jest istnienie grup krwi, powstało w wy-

niku przypadkowych genetycznych zmian w małych populacjach, które następnie uległy utrwaleniu, czy też jest to skutek naturalnej selekcji, będącej wynikiem presji ze strony patogenów? Wiadomo, że niektóre antygeny grupowe mogą być receptorami dla różnego rodzaju patogenów: pierwotniaków, bakterii i wirusów. Zróżnicowanie tych receptorów może spowodować podwyższenie oporności na te patogeny, co z kolei może dać określonym fenotypom przewagę ewolucyjną [4]. W pracy przedstawiono krótką charakterystykę trzynastu układów grupowych, których antygeny mogą powodować zmiany oporności na choroby oraz opis relacji między układami grupowymi krwi i opornością na pierwotniaki, bakterie i wirusy.

UKŁADY GRUPOWE KRWI, KTÓRE MAJĄ ZWIĄZEK Z OPORNOŚCIĄ NA CHOROBY

Układy grupowe ABO (001), Lewis (007) i H (018)

Antygeny należące do tych układów są oligosacharydami, powstającymi w wyniku działania swoistych glikozylotransferaz. Układ ABO (obok układu Rh) stanowi najważniejszy pod względem klinicznym układ grupowy krwi, a jego związek z opornością na patogeny został dobrze udokumentowany [32,33]. W skład układu grupowego ABO wchodzi antygeny A i B, które są oligosacharydami występującymi na glikoproteinach i glikosfingolipidach, przy czym ok. 90% z nich znajduje się na glikoproteinach. Antygeny te, różniące się terminalnym cukrem (N-acetylogalaktozamina w antygenie A i galaktoza w antygenie B), powstają w aparacie Golgiego w wyniku działania



Ryc. 2. Schemat biosyntezy antygenów grupowych Le^a i Le^b . Antygeny grupowe oznaczono kolorem zielonym. Symbole według rekomendacji Ajita Varki [139]. Cer, ceramid.

swoistych glikozylotransferaz A i B, które przenoszą odpowiednie cukry z ich nukleotydowych pochodnych na akceptor oligosacharydowy, nazywany antygenem H, który jest jedynym antygenem układu grupowego H (ryc. 1) [119]. Charakterystyczną cechą antygenu H jest obecność reszty fukozy przyłączonej do terminalnej galaktozy wiązaniem $\alpha 1 \rightarrow 2$; jest to warunek konieczny, aby galaktoza lub N-acetylogalaktozamina mogła zostać przyłączona. Transferazy A i B są kodowane przez gen *ABO*. Sekwencje aminokwasowe glikozylotransferaz A i B różnią się czterema resztami, z czego tylko dwie decydują o zmianie swoistości enzymu. Są to aminokwasy w pozycji 266 (leucyna w A, metionina w B) oraz 268 (glicyna w A, alanina w B). Badania strukturalne wykazały, że obecność reszt metioniny i alaniny w centrum aktywnym transferazy B powoduje, że enzym może związać tylko galaktozę, a nie N-acetylogalaktozaminę, ponieważ większe łańcuchy boczne tych aminokwasów stanowią steryczną przeszkodę dla nukleotydo-GalNAc, który jest substratem (donorem) w reakcji katalizowanej przez glikozylotransferazę [151]. Fenotyp O, który jest cechą recesywną, charakteryzuje się brakiem determinant antygenowych A i B; przyczyną jego powstania jest kodowanie przez gen *ABO* nieaktywnego enzymu, w którym brakuje domeny katalitycznej. Najczęstszą przyczyną jest delecja jednego nukleotydu, co powoduje zmianę ramy odczytu [119]. Osoby z fenotypem O mają na powierzchni komórek jedynie antygen H.

Antygen H, jedyny w układzie grupowym H, powstaje w wyniku działania $\alpha 1,2$ -fukozylotransferazy 1, kodowanej przez gen *FUT1*, który ulega ekspresji w tkankach pochodzenia mezodermalnego, w tym na erytrocytach. Jeżeli enzym ten jest nieaktywny w wyniku podstawień lub delecji w genie *FUT1*, powstaje fenotyp Bombay, w któ-

rym fukoza przyłączona wiązaniem $\alpha 1 \rightarrow 2$ do galaktozy jest nieobecna. Z powodu braku prekursora (antygeny H), erytrocyty o takim fenotypie nie mają na powierzchni również antygenów grupowych A i B. Gen *FUT2* (*Se*), który koduje $\alpha 1,2$ -fukozylotransferazę 2, ulega ekspresji w tkankach pochodzenia ektodermalnego. Osoby, które mają co najmniej jeden gen *FUT2* kodujący prawidłowy enzym, mają na komórkach nabłonka antygeny układów ABO oraz H, i są nazywane wydzielaczami. Osoby homozygotyczne pod względem allele *se*, który koduje nieaktywny enzym, nie mają na powierzchni komórek nabłonka antygenów tych układów grupowych i są nazywane niewydzielaczami. W populacji europejskiej ok. 20% osób stanowią niewydzielacze, u których zaistniała inaktywacja genu *FUT2* w wyniku mutacji nonsensownych. W populacji azjatyckiej dominują mutacje typu zmiany sensu, które powodują obniżenie ekspresji genu *FUT2*, ale niewielka ilość antygenów ABH na powierzchni nabłonka jest obecna [64].

Układ grupowy Lewis zawiera 6 antygenów, które nie są syntezowane w komórkach szpiku będących prekursorami erytrocytów, a ich obecność na powierzchni czerwonych krwinek jest wynikiem adsorpcji z osocza [28]. W skład tych antygenów wchodzi fukoza, która w wyniku działania $\alpha 1,3/4$ -fukozylotransferazy, kodowanej przez gen *FUT3*, zostaje przyłączona wiązaniem $\alpha 1 \rightarrow 3$ lub $\alpha 1 \rightarrow 4$ (zależnie od typu łańcucha oligosacharydowego). Enzym ten katalizuje syntezę antygenów Le^a u niewydzielaczy i Le^b u wydzielaczy, co powoduje powstanie fenotypów odpowiednio $Le(a+b-)$ i $Le(a-b+)$ (ryc. 2). Osoby o fenotypie $Le(a-b-)$, czyli Lewis-ujemne (u których gen *FUT3* koduje nieaktywny enzym) nie mają żadnego z tych antygenów [74]. W Europie częstość fenotypu $Le(a-b+)$ wynosi 70%, w Afryce i Azji ok. 50-60%. Fenotyp $Le(a+b-)$ występuje z podobną częstością w Europie i Afryce (19-23%), ale nie

w Azji (0%). Fenotyp Le(a+b+) jest bardzo rzadki w Europie, ale częsty w Południowo-Wschodniej Azji (do 30%), co jest związane z rzadkim występowaniem allele *se* w Azji. Częstość fenotypu Le(a-b-) to 4-11% w Europie, 22-30% w Afryce i 11% w Azji [36].

Układy grupowe ABO i H były pierwszymi układami, dla których opisano zróżnicowaną częstość występowania grup krwi w różnych populacjach etnicznych. Po raz pierwszy zrobili to Ludwik i Hanna Hirsfeldowie, którzy w czasie I Wojny Światowej przebywali w Salonikach jako lekarze Sojusznicy Armii Wschodu (Armées Alliées en Orient). Armie te, skierowane do Grecji w 1916 roku przez Ententę (pomysłodawcą był premier III Republiki, Aristide Briand) jako wsparcie dla Serbii walczącej z państwami centralnymi, składały się z żołnierzy różnych narodowości i stanowiły tym samym doskonałą grupę badawczą. Po przebadaniu ok. 8000 żołnierzy autorzy ci wykazali, że grupa A występuje częściej u Europejczyków (Anglicy: 46% A, 10% B), a grupa B u Azjatów (Hindusi: 27% A, 48% B) [65]. Ze współczesnych badań wynika, że częstość występowania grupy O jest najniższa w Indiach (20%), w Europie wynosi ok. 45-55%, w Afryce powyżej 55%, a wśród rdzennych mieszkańców Ameryki i Australii 90% [32,36]. Częstość występowania grupy A jest wysoka w Europie, szczególnie w Skandynawii i Europie Południowo-Zachodniej (do 55%), podczas gdy grupa B jest częsta w Azji Południowo-Zachodniej (do 30%). Częstość tej grupy w Europie waha się od 15% w Europie Wschodniej do 5% w Hiszpanii i Portugalii [36].

Glikoforyny: układy grupowe MNS (002) i Gerbich (020)

Glikoforyny są bogato glikozylovanymi i usjalowanymi białkami występującymi tylko na erytrocytach [87]. U człowieka wyróżnia się 4 rodzaje glikoforyn: A i B (kodowane przez geny *GYP A*, *GYP B*) oraz C i D (kodowane przez gen *GYP C*). W genomie obecny jest również gen *GYP E*, kodujący hipotetyczną glikoforynę E, ale jej obecności w erytrocytach nie udało się potwierdzić. Różnica między genem *GYP A* a genami *GYP B* i *GYP E* polega na nieobecności eksonów 2 i 3 kodujących odpowiednio reszty aminokwasowe 27-39 i 40-71: gen *GYP B* nie ma eksonu 2, gen *GYP E* eksonów 2 i 3. Różnica między glikoforyną C i D polega na tym, że glikoforyna C jest produktem translacji rozpoczynającej się od pierwszego kodonu metioniny w transkrypcie, a glikoforyna D – od drugiego. Glikoforyna C jest w związku z tym dłuższa od glikoforyny D o 21 reszt aminokwasowych. Na glikoforynie A i B znajdują się antygeny grupowe należące do układu MNS, a na glikoforynach C i D antygeny grupowe układu Gerbich. Powszecznie występujące antygeny M i N różnią się dwiema resztami aminokwasowymi w pozycji 1 i 5 łańcucha polipeptydowego glikoforyny A, są to: seryna i glicyna w antygenie M, albo leucyna i kwas glutaminowy w antygenie N [144]; sekwencja aminokwasowa N-końcowego fragmentu glikoforyn B i E obejmującego 26 reszt aminokwasowych jest taka sama, jak sekwencja glikoforyny A typu N. Glikoforyna B jest nosicielem antygenów S i s,

które powstają w wyniku polimorfizmu w pozycji 29 jej łańcucha polipeptydowego: metioniny w antygenie S lub treoniny w antygenie s [79]. Uważa się, że glikoforyny A i B nie mają żadnej swoistej funkcji, natomiast ze względu na liczne łańcuchy cukrowe tworzą ochronną otoczkę dla erytrocytów [77]. Układ grupowy MNS obejmuje 46 antygenów, w tym rzadkie glikoforyny z pojedynczymi podstawieniami reszt aminokwasowych (na przykład M^c lub M^s) [14] oraz hybrydowe formy glikoforyn, takie jak Dantu (hybryda glikoforyny A i glikoforyny B) [69] czy St^a (hybryda glikoforyny B i glikoforyny A) [125].

Częstość antygeny M waha się w granicach 50 – 60%, przy czym antygen ten spotyka się nieco częściej w krajach bałtyckich, południowej Azji i Indonezji. Antygen N spotyka się z częstością 40 – 50%; najrzadszy jest wśród mieszkańców Papui-Nowej Gwinei. Antygen S, który wykazuje sprzężenie z antygenami MN, jest częstszy w Europie niż Azji; częstości haplotypów w Europie są następujące: MS, 25%; Ms, 29%; NS, 7% i Ns, 39% [36].

Układ grupowy P1PK (003)

Układ grupowy P1PK obejmuje trzy glikosfingolipidowe antygeny: P^k i P1 z terminalną sekwencją Gal α 1 \rightarrow 4Gal oraz antygen NOR z terminalną sekwencją Gal α 1 \rightarrow 4GalNAc [75]. Antygeny P^k i NOR należą do szeregu globo, natomiast antygen P1 należy do szeregu neolakto (ryc. 1) [40]. Biosynteza antygenów P1PK przebiega w dwóch osobnych szlakach, a substratem wyjściowym jest laktozyloceramid. Antygeny P1 i P^k syntezowane są z udziałem syntazy P1/P^k (α 1,4-galaktozylotransferazy), kodowanej przez gen *A4GALT*. Enzym ten katalizuje syntezę wiązania α -1,4-glikozydowego pomiędzy resztą galaktozy pochodzącą z donorowego nukleotydocukru (UDP-galaktoza), a terminalną resztą galaktozy laktozyloceramidu (antygen P^k) lub paraglobozydu (antygen P1) [124]. U osób o fenotypie GLOB:1, antygen P^k jest wydłużany przez syntazę P, w wyniku czego powstaje antygen P [75]. Antygen NOR powstaje w wyniku mutacji 631C > G w genie *A4GALT*, która powoduje zastąpienie reszty glutaminy w pozycji 211 łańcucha polipeptydowego syntazy P1/P^k resztą kwasu glutaminowego (podstawienie 211Gln > Glu). Zmiana ta rozszerza swoistość akceptorową enzymu, w wyniku czego ma on zdolność przyłączania reszty galaktozy zarówno do terminalnej galaktozy laktozyloceramidu lub paraglobozydu (tak jak konsensowa syntaza P1/P^k), jak i do terminalnej N-acetylogalaktozaminy globozydu. Jest to pierwszy opisany przypadek zmiany swoistości akceptorowej glikozylotransferazy wskutek mutacji punktowej [124]. Erytrocyty, które mają na powierzchni antygen NOR, są aglutynowane przez większość ludzkich surowic, ponieważ w surowicy większości ludzi występują naturalne przeciwciała rozpoznające glikotop Gal α -1,4-GalNAc [41]. Istnieje też rzadki fenotyp p, w którym antygeny P^k ani P1 nie są syntezowane w wyniku mutacji w genie *A4GALT*.

Antygeny P^k i P1 występują na erytrocytach, a także na komórkach nabłonka i śródbłonka, z tym, że antygen P1 znajdowany jest tylko u części osób. W zależności od obecności

antygeny P₁ mamy do czynienia z grupą krwi P₁ (antygen P₁ jest obecny) lub P₂ (brak antygeny P₁). Molekularne podstawy zróżnicowania antygenowego pozostają nie do końca wyjaśnione: wiadomo, że w przypadku fenotypu P₁ poziom transkryptu dla α -1,4-galaktozylotransferazy jest wyższy, niż u osób z grupą P₂ [81]. W intronie 1 genu *A4GALT* znaleziono jednonukleotydowe polimorfizmy, które wydają się mieć związek ze statusem P₁/P₂, prawdopodobnie w wyniku podwyższenia aktywności promotora [81,131]. Może to spowodować wzrost stężenia α 1,4-galaktozylotransferazy, co z kolei może prowadzić do syntezy antygeny P₁, który przy niskim poziomie enzymu jest wytwarzany w ilościach niewykrywalnych przez przeciwciała anti-P₁. Mechanizm tego zjawiska jest jednak niewyjaśniony. Grupa P₁ występuje w Europie z częstością 80%, ale w populacjach azjatyckich jej częstość jest znacznie niższa (30% w Japonii) [36]. Antygen NOR występuje bardzo rzadko (obecnie znane są tylko dwie rodziny, których członkowie mają ten fenotyp).

Układ grupowy Rh (004)

W skład tego układu wchodzi 54 antygeny kodowane przez dwa homologiczne geny: *RHD*, kodujący białko D, oraz *RHCE*, który koduje białka Cc i Ee [47]. Antygeny te są białkami transmembranowymi przebijającymi błonę komórkową 12 razy i nie są glikozylowane, a występują jedynie na erytrocytach. Białka te tworzą makrokompleksy z białkiem pasma 3, ale ich rola pozostaje nieznana, chociaż białko RhAG wykazujące wysoką homologię z białkami Cc/D/Ee jest transporterem NH₄⁺ lub CO₂ [22]. Fenotyp Rh- jest wynikiem delekcji genu *RHD* i spowodowanej przez nią nieobecności białka D na powierzchni erytrocytów (genotyp dd). Fenotyp ten spotyka się dość często w Europie (15 – 30%), przy czym najczęściej występuje on w Kraju Basków (35%). Poza Europą, fenotyp ten spotyka się w Azji Środkowej i Afryce Południowej (16-20%), ale jest niezwykle rzadki w Azji Wschodniej i wśród rdzennych mieszkańców Ameryki [36].

Fenotyp Rh- jest najczęstszą przyczyną choroby hemolitycznej płodu i noworodka (HDFN), która jest spowodowana obecnością przeciwciał anti-Rh w osoczu Rh-ujemnej matki, kiedy płód jest Rh-dodatni. Jeszcze w latach 70. dwudziestego wieku występowała u jednego dziecka na 170 urodzeń, powodując w USA śmierć 10 000 dzieci rocznie [136]. Obecnie, po wprowadzeniu profilaktyki, HDFN występuje z częstością 0,02 na 1000 urodzeń, i w większości nie są to przypadki związane z układem grupowym Rh, chociaż i takie się zdarzają [80].

Układ grupowy Duffy (008)

Antygeny układu grupowego Duffy, kodowane przez gen *DARC*, znajdują się na glikoproteinie, która siedmiokrotnie przenika przez błonę komórkową, i oprócz erytrocytów obecna jest również na komórkach śródbłonna [95]. Białko to zawiera 3 związane N-glikozydowo łańcuchy oligosacharydowe typu złożonego z terminalnymi resztami kwasu sjałowego [34,54,55]. Dwa główne antygeny, Fy^a i Fy^b (kodowane przez allele *FY*A* i *FY*B*) różnią się jedną resztą aminokwasową w pozycji 42 łańcucha polipepty-

dowego we fragmencie N-końcowym, który znajduje się na zewnątrz komórki (glicyna w Fy^a, kwas asparaginowy w Fy^b) [132]. Na podstawie reaktywności z przeciwciałami anti-Fy^a i anti-Fy^b wyróżniono fenotypy Fy(a+b+), Fy(a+b-) i Fy(a-b+). Ponadto istnieje fenotyp Duffy-ujemny, Fy(a-b-), w którym na powierzchni erytrocytów (ale nie komórek śródbłonna) białko Duffy jest nieobecne; przyczyną jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu w regionie promotorowym genu kodującego białko Duffy, co powoduje deaktywację miejsca wiążącego dla erytroidalnego czynnika transkrypcyjnego [133]. Fenotyp ten jest wynikiem homozygotyczności wobec allele *FY*B^{ES}* (erythroid silent). Uważa się, że główna funkcja białka Duffy to wiązanie nadmiaru chemokin z osocza bez aktywacji szlaków sygnałowych, w związku z tym nazywa się je „cichym” receptorem dla chemokin [56]. Do związania chemokin niezbędna jest obecność zarówno fragmentu N-końcowego, jak i pętli transmembranowych [143].

Układ grupowy Diego (010)

Układ grupowy Diego obejmuje 22 antygeny grupowe znajdujące się na białku pasma 3 (białko przenoszące aniony), które jest główną transmembranową glikoproteiną erytrocytów, występującą też w komórkach nabłonka żołądka oraz komórkach kanalików nerek [45]. Białko to przenosi aniony HCO₃⁻ przez błonę komórkową oraz oddziałuje ze szkieletem komórkowym, tworząc kompleksy z białkami RhAG, glikoforynami A, B i C oraz białkiem 4.1 [147].

Układ grupowy Cromer (021)

Układ grupowy Cromer zawiera 18 antygenów znajdujących się na białku CD55 (Decay Accelerating Factor, DAF) [121]. Białko to reguluje aktywność dopełniacza poprzez wiązanie się z fragmentem C4b, co hamuje aktywację zarówno klasycznej, jak i alternatywnej drogi dopełniacza [18]. CD55 jest związane z błoną komórkową za pośrednictwem kotwicy glikozylofosfatydyloinozytolowej (GPI). Białko DAF chroni komórki przed lizą wywołaną przez dopełniacz poprzez hamowanie jego aktywacji, dlatego jego brak powoduje napadową nocną hemoglobinurię. Choroba ta jest najczęściej spowodowana mutacją w genie *PIGA* (znajdującym się w chromosomie X), który koduje podjednostkę enzymu odpowiedzialnego za syntezę kotwicy glikozylofosfatydyloinozytolowej. Erytrocyty, w których liczba białka CD55 jest zbyt niska, są podatne na lizę przez dopełniacz aktywowany na drodze alternatywnej, co nasila się szczególnie w nocy, w wyniku niewielkiego spadku pH osocza [19].

Układ grupowy Knops (022)

Antygeny układu Knops znajdują się na białku CR1 (CD35), które jest receptorem dla dopełniacza, obecnym na powierzchni erytrocytów i leukocytów. Białko to wiąże kompleksy immunologiczne opłaszczone fragmentami dopełniacza C3b/C4b, i takie erytrocyty są transportowane do śledziony, gdzie zostają przechwycone przez makrofagi

[98]. Znanych jest siedem antygenów Knops, które powstają w wyniku punktowych mutacji prowadzących do zmian w sekwencji łańcucha polipeptydowego.

Układ grupowy Ok (024)

Antygeny układu grupowego Ok znajdują się na basiginie (BSG, CD147), białku z rodziny cząstek adhezyjnych, obecnym na powierzchni erytrocytów i leukocytów [146]. Basigina indukuje wytwarzanie kolagenazy i innych metaloproteinaz oraz oddziałuje z integrzynami i transporterami kwasów monokarboksylowych.

Układ grupowy GLOB (028)

Układ grupowy GLOB zawiera tylko jeden antygen, glikosfingolipid z terminalną N-acetylogalaktozaminą, nazywany globozydem (GLOB) lub antygenem P (ryc. 1). Jego obecność jest zależna od ekspresji genu *B3GALNT1*, kodującego β 1,3-N-acetylogalaktozaminylotransferazę. Enzym ten przenosi resztę N-acetylogalaktozaminy na antygen P^k z utworzeniem antygeny P (Gb4) (ryc. 1) [74]. Jeżeli enzym ten jest nieaktywny, brak antygeny Gb4 powoduje powstanie rzadkiego fenotypu GLOB:-1. Przyczyną braku aktywności są mutacje punktowe w genie *B3GALNT1* [74].

Układ grupowy Forssman (031)

Antygen FORS, jedyny antygen w układzie grupowym FORS, jest wynikiem działania α 1,3-N-acetylogalaktozaminylotransferazy znanej też jako transferaza Forssman, która przyłącza N-acetylogalaktozaminę do N-acetylogalaktozaminy wiązaniem α 1 \rightarrow 3 (ryc. 1). Enzym ten, kodowany przez gen *GBGT1*, jest aktywny u większości gatunków zwierząt, ale u ludzi był uważany za nieaktywny z powodu kilku punktowych mutacji w tym genie [76]. Znalaziona u członków trzech rodzin dodatkowa mutacja powoduje zmianę reszty aminokwasowej 296Arg>Glu, dzięki czemu nieaktywne białko odzyskuje aktywność enzymatyczną [126].

Antygen Sid

Antygen Sid, którego związku z opornością na malarię również wykazywano, nie został zakwalifikowany do żadnego układu grupowego, ponieważ genetyczne podstawy tego polimorfizmu nie są znane. Antygen ten ma strukturę GalNAc β 1 \rightarrow 4(Neu5Ac α 2 \rightarrow 3)Gal i powstaje w wyniku przyłączenia N-acetylogalaktozaminy do reszty galaktozy w O-glikanach glikoforyny A lub glikosfingolipidach, katalizowanego przez b1,4-galaktozylotransferazę [23]. Znajduje się go u osób Sd(a+)-dodatnich (90% populacji europejskiej), natomiast u osób z rzadkim fenotypem Sd(a++), nazywanym również fenotypem Cad, liczba terminalnych reszt N-acetylogalaktozaminy jest znacznie zwiększona, być może w wyniku podwyższonej aktywności tego enzymu [13,52].

Zarażenia przez pierwotniaki

Pierwotniaki, a zwłaszcza zarodziec malarii, stanowią duże zagrożenie dla populacji ludzkiej. Malaria (zimnica) jest

zakaźną chorobą spowodowaną przez zarodźce malarii należącej do pięciu gatunków, z czego największe znaczenie mają: *Plasmodium falciparum* i *Plasmodium vivax*. Rocznie zapada na nią ok. 220 milionów osób, a umierają 1-3 miliony (głównie dzieci). Zarażenie zarodźcem malarii następuje w wyniku ukłucia przez zarażoną samicę komara widliszka (*Anopheles* spp.), która w czasie penetracji skóry człowieka w poszukiwaniu krwi uwalnia ślinę zawierającą zarodźce w postaci sporozoitów. Trafiają one do hepatocytów, w których przekształcają się w schizonty. W wyniku rozpadu zarażonych komórek wątroby następuje uwolnienie do krwiobiegu merozoitów, które następnie wnikają do erytrocytów, będących miejscem ich dalszego rozwoju [30,72]. Gorączka i dreszcze, które są typowymi objawami malarii, są spowodowane jednoczesnym rozpadem zarażonych erytrocytów i uwalnianiem kolejnych pokoleń merozoitów. Około 10% merozoitów daje następnie początek gametocytom, które są prekursorami gamet, i po ukłuciu przez kolejnego komara przedostają się do jego przewodu pokarmowego, inicjując kolejny cykl rozwoju zarodźca [30].

Uważa się, że zarodziec malarii spowodował większe zmiany w ludzkim genomie niż jakikolwiek inny patogen [33]. Wśród zmian, które powstały w genomie człowieka w wyniku oddziaływań z zarodźcami malarii, można wymienić hemoglobinopatie (anemia sierpowatokrwińkowa, talasemie) [145], zmiany w metabolizmie (niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej) [91], zmiany w strukturze błony komórkowej (eliptocytoza, sferocytoza) [51] oraz zmiany w antygenach powierzchniowych, takich jak adhezyjna cząstka ICAM-1 [145]. Antygeny grupowe krwi, będące przedmiotem niniejszego opracowania, odgrywają również ważną rolę w oddziaływaniach zarodźca z komórkami gospodarza. Można wskazać osiem układów grupowych zawierających takie antygeny: ABO, MNSs, Duffy, Diego, Gerbich, Knops, Ok i Sid. Poniżej krótko przedstawiono charakterystykę związków tych układów z podatnością na choroby wywołane przez pierwotniaki.

Układy grupowe ABO (001), Lewis (007) i H (018)

Antygeny układu ABO nie uczestniczą bezpośrednio w procesie wnikania zarodźców malarii do komórek, ale są one wiązane przez receptor występujący na powierzchni erytrocytów zarażonych przez merozoity *P. falciparum*, nazywany PfEMP-1 (*P. falciparum* erythrocyte membrane protein-1). Białko to jest produkowane przez merozoity zarodźca i pojawia się na powierzchni zarażonych erytrocytów [96]. Receptor ten rozpoznaje antygeny A i B na powierzchni komórek śródbłonna, co powoduje wychwytywanie z krwiobiegu zarażonych erytrocytów, które unikają w ten sposób zniszczenia w śledzionie [8]. Ponadto, erytrocyty osób o grupie O zarażone merozoitami *P. falciparum* są lepiej fagocytowane przez monocyty, niż erytrocyty osób o grupie A lub B. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, ale sugeruje się, że brak antygenów A lub B na powierzchni erytrocytów zmienia przestrzenne ułożenie białek, w wyniku czego są one lepiej rozpoznawane przez receptory makrofagów [148]. Osoby o grupie O mają więc większe szanse wyzdrowienia, niż osoby o grupie A lub B.

Antygeny grupowe układu ABO są przykładem cech, które w znaczący sposób wpływają na zdolność do przetrwania w warunkach presji ze strony patogenów [3,32].

Glikoforyny: układy grupowe MNS (002) i Gerbich (020)

Na powierzchni erytrocytów znajdują się dwa typy receptorów dla merozoitów *P. falciparum*: zależne od kwasu sjałowego, takie jak glikoforyny, i niezależne od kwasu sjałowego, które obejmują białko pasma 3 oraz receptor CR1 i basigina. Kwas sjałowy jest więc bardzo ważnym elementem jednego z receptorów dla merozoitów, przy czym należy zaznaczyć, że kwas sjałowy u człowieka i innych kręgowców różni się budową: u człowieka jest to kwas N-acetyloneuraminowy, a u innych kręgowców kwas N-glikoliloneuraminowy. Różnica wynika z braku u człowieka aktywnej hydroksylazy kwasu CMP-neuraminowego, która dodaje grupę hydroksylową do kwasu N-acetyloneuraminowego. Mutacja w genie kodującym ten enzym pojawiła się około 2 miliony lat temu, co dało przodkom człowieka podwyższoną oporność na malarię aż do czasów, kiedy ludzie nauczyli się uprawiać ziemię (ok. 10 000 lat temu). Rozwój rolnictwa spowodował pojawienie się nowych niszy ekologicznych dla komarów (np. na polach uprawnych), co z kolei umożliwiło zarodźcom dynamiczny rozwój. Wtedy też prawdopodobnie w genomie zarodźca powstała mutacja w genie rozpoznającym receptor zależny od kwasu sjałowego, dzięki której merozoity uzyskały zdolność rozpoznawania kwasu N-acetyloneuraminowego [138].

Można podejrzewać, że głównym receptorem zależnym od kwasu sjałowego jest glikoforyna A, ponieważ występuje na erytrocytach w największej liczbie kopii. Najczęściej występujące polimorfizmy glikoforyny A (M i N) oraz niektóre rzadko spotykane (He, M^c) nie powodują zmian powinowactwa merozoitów wobec erytrocytów. Cechy takie wykazuje natomiast niektóre hybrydowe glikoforyny, takie jak Dantu; fenotyp ten spotyka się w Afryce z częstością 0,5%, podczas gdy u ludzi pochodzenia europejskiego jest on niezwykle rzadki [44]. Istnieje wiele podobnych form hybrydowych glikoforyn A i B, a obecność wielu z nich na powierzchni erytrocytów powoduje podwyższoną oporność na malarię [63]. W środkowej Afryce obserwuje się ponadto często fenotyp (U-S-s-) (36% u Pigmejów z Konga), w którym glikoforyna B jest nieobecna, co daje również podwyższoną oporność na malarię [50]. Brak glikoforyny A, znany jako fenotyp En(a-), zdarza się jednak bardzo rzadko (obecnie znanych jest pięć takich rodzin), chociaż erytrocyty takich osób są około dziesięciokrotnie mniej podatne na inwazję przez merozoity w porównaniu z erytrocytami, które zawierają prawidłową glikoforynę A. Fenotyp En(a-) powstaje w wyniku delekcji eksonów kodujących większą część glikoforyny A; erytrocyty o takim fenotypie mają prawidłową budowę [109]. Pozostaje zagadką, dlaczego w tym przypadku ewolucja nie spowodowała powstania populacji o fenotypie En(a-), której członkowie mieliby zwiększoną oporność na malarię, tak jak się to stało w przypadku osób Duffy-ujemnych.

Z glikoforynami C i D związany jest układ grupowy Gerbich (020), zawierający 7 antygenów zlokalizowanych na

glikoforynach C i D lub ich wariantach powstałych wskutek delekcji poszczególnych eksonów [141]. Glikoforyny C i D stanowią ważny element szkieletu komórkowego erytrocytów, wiążąc białko pasma 4.1 ze spektryną. Glikoforyna C jest jednym z receptorów dla zarodźca *P. falciparum* [114]. Brak glikoforyn C i D powoduje zmiany w kształcie erytrocytów i jest spotykany bardzo rzadko, ale fenotyp Gerbich-ujemny, który powstaje w wyniku delekcji eksonu trzeciego w genie kodującym glikoforynę C jest częsty wśród mieszkańców Nowej Gwinei. Uważa się, że ma to związek z presją ewolucyjną ze strony zarodźca malarii: osoby o fenotypie Ge⁻ są mniej podatne na zarażenie, ponieważ taka glikoforyna C nie jest rozpoznawana przez merozoity [92]. Uważa się, że obecność reszt aminokwasowych 36-63 glikoforyny C oraz jej łańcucha oligosacharydowego związanego N-glikozydowo do Asn-8 jest niezbędna do wiązania merozoitów [5,94,113].

Układ grupowy Rh (004)

Bardzo częste występowanie fenotypu Rh- (do 50% w niektórych populacjach) nakazuje zastanowić się, dlaczego cecha o negatywnym znaczeniu dla populacji tak się rozpowszechniła. Istnieją dwie hipotezy wyjaśniające to zjawisko. Jedna z nich postuluje obecność fenotypu Rh- u dawnych mieszkańców Azji Środkowej, którzy w okresie paleolitu osiedlili się w Europie Zachodniej [117]. Druga hipoteza sugeruje obecność presji selekcyjnej, która mogłaby prowadzić do upowszechnienia się tej cechy, jednak przekonujących danych przemawiających za taką hipotezą jak dotąd nie przedstawiono. Istnieją jedynie wyniki badań populacyjnych, które wydają się wskazywać na pewien związek między fenotypem Rh- i długotrwałymi skutkami zarażenia przez pierwotniaki z gatunku *Toxoplasma gondii*. Wiadomo, że zarażenia tymi pierwotniakami są związane ze zmianami neurologicznymi w ośrodkowym układzie nerwowym, które mogą być przyczyną poważnych zaburzeń neurologicznych, w tym zaburzeń osobowości, mogących prowadzić do samobójstw [48]. W pracy Novotnej i wsp. [105] wykazano, że zarażenie tym pierwotniakiem powoduje wydłużenie czasu reakcji na bodziec u osób homozygotycznych pod względem alleli D i d, ale nie u heterozygot Dd, ponieważ w tym przypadku skraca się czas reakcji. Takie wydłużenie czasu reakcji mogłoby m.in. skutkować zwiększoną liczbą wypadków samochodowych, powodowanych przez Rh-dodatnie osoby zarażone *T. gondii*, w porównaniu z osobami Rh-ujemnymi [49]. Jednak ze względu na to, że białko D nie występuje w mózgu, związek taki jest jednak trudny do wytłumaczenia, a publikacje zespołu Jaroslava Flegra spotykają się z niedowierzaniem, zwłaszcza że objawy kliniczne neurotoksoplazmozy mogą być bardzo poważne [3].

Układ grupowy Duffy (008)

Białko Duffy jest jednym z dwóch receptorów dla merozoitów *P. vivax* [57], dlatego też brak tego białka na powierzchni erytrocytów powoduje oporność na malarię spowodowaną przez ten gatunek zarodźca [97]. Częstość

allele FY^*A jest wyższa w Ameryce i Azji (do 60%), a częstość allele FY^*B w Europie (40%); w Afryce spotyka się przede wszystkim allel FY^*B^{E5} , który w przypadku homozygotyczności powoduje powstanie fenotypu Duffy-ujemnego [36]. Można w związku z tym postawić tezę, że przewaga osób o fenotypie Duffy-ujemnym wśród mieszkańców Afryki ma związek właśnie z tym zjawiskiem, które można uznać za silną cechę selekcyjną [59].

Układ grupowy Diego (010)

Delecja reszt aminokwasowych 400-408 białka pasma 3 powoduje powstanie odmiany postaci białka pasma 3, które w wyniku nieprawidłowego sfałdowania nie może przenosić anionów. Takie białko pasma 3 jest charakterystyczną cechą południowoazjatyckiej owalocytosis (SouthEast Asia Ovalocytosis), w której erytrocyty mają podwyższoną sztywność i zmieniony kształt [21]. Uważa się, że cecha ta daje oporność na mózgową postać malarii, co ma prawdopodobnie związek z obniżeniem pH osocza, spowodowanym nieprawidłowym transportem anionów w kanalikach nerek i wynikającym z tego zjawiska obniżonym wiązaniem erytrocytów zakażonych merozoitami do śródbłonka [2].

Układ grupowy Knops (022)

Konsensowa sekwencja białka CR1 zawiera resztę argininy w pozycji 1601; w wyniku jej podstawienia przez resztę glicyny powstaje antygen Sl2. Takie białko CR1 wykazuje obniżone powinowactwo wobec adhezyny PfrH4 z zarodźca *P. falciparum* w porównaniu z formami konsensowymi [122]. Fenotyp ten jest obecny u 70% mieszkańców zachodniej Afryki, ale tylko u 2% białych Amerykanów [111]. Wykazano, że może być on związany z obniżeniem ryzyka mózgowej malarii u dzieci [130]. W badaniach mieszkańców Ghany nie wykazano różnic w częstości zarażenia *P. falciparum* u nosicieli różnych alleli Knops [60]. Nie stwierdzono również różnic w wiązaniu fragmentu dopełniacza C3b i C4b do odmian białka CR1 [129]. Tak więc rola antygenów układu Knops w kreowaniu oporności na malarię pozostaje przedmiotem kontrowersji. Autorzy publikacji nie biorą jednak pod uwagę możliwości istnienia oddziaływań między merozoitami opłaszczonymi fragmentami dopełniacza, a cząsteczkami białka CR1 na erytrocytach, tak jak to się dzieje w przypadku Gram-ujemnych bakterii (zjawisko omówione w rozdziale „Bakterie”).

Układ grupowy Ok (024)

Wykazano, że obecność basiginy na powierzchni erytrocytów jest niezbędna, aby merozoity należące do wszystkich znanych szczepów *P. falciparum* mogły wnikać do erytrocytów [150]. Ligandem dla basiginy w merozoitach jest receptor PfrH5; wykazano, że erytrocyty osób o fenotypie Ok(a-), które mają na powierzchni basiginę ze zmienioną sekwencją aminokwasową (podstawienie 92Glu>Lys) wykazują obniżone powinowactwo wobec receptora PfrH5 w porównaniu z formami konsensowymi [31]. Fenotyp

Ok(a-) jest jednak bardzo rzadki i jak dotąd znaleziono go jedynie u członków ośmiu japońskich rodzin. Nie można jednak wykluczyć, że istnieją nieopisane dotąd odmiany basiginy, w szczególności wśród mieszkańców regionów, gdzie malaria występuje endemicznie, a badań antygenów grupowych się nie przeprowadza [31].

Antygen Sid

Udowodniono, że erytrocyty o fenotypie Sd(a++) wykazują podwyższoną oporność na inwazję przez merozoity *P. falciparum*. Jest to prawdopodobnie spowodowane trudną dostępnością reszt kwasu sjałowego na O-glikanach, które w takich erytrocytach są przesłonięte przez dodatkowe terminalne reszty N-acetylogalaktozaminy. Fenotyp Sd(a++) jest bardzo rzadki w Europie, ale wydaje się występować częściej na Dalekim Wschodzie, co może mieć związek z opornością na malarię [25].

ZAKAŻENIA PRZEZ BAKTERIE

Układ grupowy ABO (001) i Lewis (007)

Bakterie, podobnie jak pierwotniaki, również mogą oddziaływać z komórkami osób o różnych grupach krwi, a oddziaływania te mogą dotyczyć zarówno bakterii, jak też wytwarzanych przez nie toksyn. Należy tu jeszcze raz podkreślić, że większość antygenów grupowych krwi występuje na wielu rodzajach komórek, w tym na komórkach nabłonka i śródbłonka, które są najbardziej narażone na kontakt z bakteriami lub ich toksynami. Wśród patogenych bakterii, które wiążą się z antygenami grupowymi krwi, można wymienić *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Vibrio cholerae*. Uważa się, że czynnikiem podwyższającym oporność wobec bakterii było zniknięcie epitopu Gal α 1 \rightarrow 3, które się zdarzyło u przodków człowieka ok. 28 miliony lat temu, a którego przyczyną była punktowa mutacja w genie kodującym α 1,3-galaktozylotransferazę, powodująca pojawienie się przedwczesnego kodonu stop. Mutacje takie znajdują się u człowieka i małp wąskonosych, i uważa się, że ma to związek z występowaniem epitopu Gal α 1 \rightarrow 3 u bakterii patogenych szczepów, takich jak *Escherichia*, *Neisseria* czy *Klebsiella*. Nieobecność tego epitopu u przodków człowieka mogła ułatwić uzyskanie odpowiedzi odpornościowej przeciw wymienionym patogenom [123].

Przy analizie oporności na bakterie należy wyróżnić dwa zjawiska: wiązanie się bakterii do komórek nabłonka lub śródbłonka za pośrednictwem swoistych adhezyn oraz wiązanie się toksyn wytwarzanych przez te bakterie. Swoistości adhezyn i swoistość toksyn mogą być różne, czego wynikiem może być przeciwny wpływ danego antygeny grupowego na wiązanie się bakterii i toksyn.

Cholera, która jest chorobą zakaźną powodowaną przez przecinkowce *Vibrio cholerae*, stanowi rosnące zagrożenie dla ludzkości, między innymi ze względu na ocieplanie się klimatu, które powoduje częstsze powodzie i huragany, co z kolei zwiększa jej zasięg terytorialny [68]. Zależność

zachorowalności na cholera od grupy krwi jest znana od kilkudziesięciu lat, ale mechanizm tego zjawiska dalej nie jest w pełni zrozumiały [115]. Wiadomo, że osoby o grupie O mają podobną szansę na zakażenie *V. cholerae*, co osoby o grupach A, B i AB, ale przebieg choroby jest u nich cięższy [53]. Pierwszy etap zakażenia, który jest wynikiem adhezji bakterii do komórek nabłonka jelitowego, nie zależy od statusu grupowego [61]. Dlatego też uważa się, że decydującym czynnikiem jest wiązanie toksyny bakteryjnej (cholera toxin, CT), która w różny sposób wiąże się do komórek o różnych antygenach grupowych [7]. Toksyna cholery należy do grupy toksyn bakteryjnych typu AB₅, które składają się z katalitycznej podjednostki A i pentameru podjednostek B, rozpoznających swoisty receptor [9]. Toksyna cholery wnika do komórek w wyniku wiązania podjednostki B z receptorem i katalizuje ADP-rybozylację podjednostki α białka G, co powoduje nadprodukcję cAMP i zaburzenie równowagi elektrolitycznej w wyniku utraty jonów chlorkowych, co prowadzi do silnej biegunki często kończącej się śmiercią z powodu odwodnienia [10]. Głównym receptorem dla tej toksyny jest gangliozyd GM1, ale toksyny produkowane przez niektóre szczepy *V. cholerae* mają dodatkowo zdolność rozpoznawania antygenów grupowych A i B za pośrednictwem innego miejsca wiążącego [67]. Wykazano, że toksyna wytwarzana przez szczep El Tor (serogrupa O1) *V. cholerae* ma nieco wyższe powinowactwo wobec antygeny A, niż wobec antygeny B [93]. Postuluje się w związku z tym, że zależność zachorowalności na cholera od grupy krwi wynika z wiązania toksyn przez antygeny grupowe A i B: antygeny te, obecne w przeważającej większości na glikoproteinach, wiążą takie toksyny, co uniemożliwia im wiązanie się z gangliozydem GM1 i wniknięcie do komórek. Skutkiem mogą być łżejsze objawy cholery u osób o grupie A, B i AB [93]. Można w związku z tym postawić hipotezę, że rzadsze występowanie grupy O w Bangladeszu na obszarze delty Gangesu, która jest historycznym rezerwuarem i współczesnym epicentrum cholery, jest wynikiem presji ze strony przecinkowca cholery [12].

Nie przedstawiono jednak przekonujących dowodów na ochronne działanie antygeny B, toteż bardzo częste występowanie tego antygeny w Azji Południowo-Wschodniej, opisana już przez Hirszfeldów, pozostaje zagadką. Wiadomo, że aktywność transferazy B jest niższa niż aktywność transferazy A, w związku z czym liczba antygenów A na komórce przewyższa liczbę antygenów B [108]. Jeżeli rzeczywiście toksyna cholery wiąże się do antygenów A i B z równym powinowactwem (lub z lekką preferencją dla antygeny A), to osoby o grupie A powinny mieć lepszą ochronę przed toksyną, niż osoby o grupie B, tymczasem bardzo częste występowanie grupy B w Indiach sugeruje coś przeciwnego. Nie można jednak wykluczyć, że toksyny *V. cholerae* wytwarzane przez inne szczepy w przeszłości wiązały się lepiej do antygenów B, i częstsza grupa B jest wynikiem tego zjawiska.

Bakterie *E. coli* serotypu O157:H7 mogą produkować ciepłochwienne toksyny należące do tej samej rodziny toksyn AB₅, co toksyny *V. cholerae*. Mechanizm ich działania jest zbli-

żony do mechanizmu działania toksyn *V. cholerae*, ale ich receptorami są antygeny grupowe A i B. Nie wykazano różnicy w powinowactwie w stosunku do obu antygenów [66].

Związek między grupą krwi O a podwyższoną zachorowalnością na wrzody żołądka wykazano już w latach 50 ubiegłego wieku [1]. Uważa się, że przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka, a także wrzody żołądka i dwunastnicy są wynikiem obecności *Helicobacter pylori*. Wykazano, że receptorem dla tych bakterii w komórkach śluzówki żołądka jest antygen grupowy Le^b [15]. Za wiązanie bakterii do receptorów odpowiadają adhezyny bakteryjne (blood group antigen-binding adhesins, BabA), które wiążą antygeny Le^b, Ale^b i BLE^b. Wykazano, że bakterie szczepów wyizolowanych od pacjentów z wrzodami żołądka w Ameryce Południowej wiążą Ole^b ok. 5 razy silniej niż Ale^b, co może sugerować, że jest to wynikiem adaptacji do populacji, w której większość ludzi ma grupę O [6]. Mamy więc w tym przypadku do czynienia z adaptacją drobnoustroju do fenotypu gospodarza, który dominuje w danym regionie, co jest przykładem koewolucji patogenu i gospodarza [149].

Bakterie *H. pylori* mają również na powierzchni adhezyny wiążące reszty kwasu siarowego, w tym antygeny sjalo-Le^x, rzadko obecne na komórkach prawidłowego nabłonka [70]. Podobne adhezyny są produkowane przez bakterie należące do innych gatunków, w związku z czym uważa się, że niewydzielacze są bardziej wrażliwi na infekcje *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitis*, *Streptococcus pneumoniae* i uropatogennymi szczepami *Escherichia coli* [3].

Układ grupowy P1PK (003)

Antygen P^k może być jest receptorem dla bakterii, takich jak uropatogenne szczepy *E. coli*, które wykorzystują w tym celu adhezyny bakteryjne PapG [153], czy zoonotyczne szczepy *Streptococcus suis* [78]. Uropatogenne szczepy *E. coli* mogą powodować między innymi odmiedniczkowe zapalenie nerek; wykazano, że podatność na zakażenia układu moczowego jest większa u osób o fenotypie P₁ niż P₂ [154].

Antygen P^k jest również receptorem dla toksyn Shiga, produkowanych przez bakterie *Shigella dysenteriae* o serotypie 1 i enterokrwotoczne szczepy *Escherichia coli* (EHEC – enterohaemorrhagic *Escherichia coli*). Szczepy *E. coli* produkujące toksyny Shiga określane są jako STEC (Shiga toxin-producing *Escherichia coli*) lub VTEC (Verotoxin-producing *Escherichia coli*). Podobnie jak bakterie *Shigella dysenteriae* o serotypie 1, mogą one wywoływać u ludzi krwotoczne zapalenie okrężnicy oraz zespół hemolityczno-mocznicowy [73,128]. Czynnikiem wirulencji patogennych szczepów jest toksyna Shiga, należąca do tej samej rodziny AB₅, co toksyny *V. cholerae* i *E. coli*, ale różnią się od nich mechanizmem działania. Toksyna Shiga wiąże się do antygeny P^k na powierzchni komórek nabłonka jelitowego i wnika do wnętrza komórki, gdzie działa jako N-glikozydaza odcinając adeninę w 28S RNA podjednostki 60S, co uniemożliwia wiązanie

tRNA w trakcie syntezy białka. Powoduje to zahamowanie syntezy białka i śmierć komórki w wyniku apoptozy. Wiadomo, że myszy z defektywną α -galaktozydazą, które mają wysoki poziom antygeny P^k na powierzchni komórek, są odporne na działanie toksyn. Można spekulować, że jeżeli antygeny P^k występują na powierzchni komórek w dużej ilości, to mogą działać jako zbiornik dla toksyn [27]. Rola antygeny P1 w wiązaniu toksyny Shiga nie jest jednoznacznie określona; sugerowano podwyższone wiązanie toksyny Shiga do erytrocytów osób o fenotypie P₁ [11].

Układ grupowy Cromer (021)

Białko CD55 jest ligandem dla adhezyn bakteryjnych Dr, obecnych na powierzchni bakterii *E. coli* szczepu O75X, które powodują infekcje układu moczowego i biegunkę [107]. Jeżeli w pozycji 199 sekwencji aminokwasowej zamiast konsensowej reszty seryny jest obecna leucyna, skutkuje to powstaniem antygeny Dr^a, który nie jest rozpoznawany przez adhezyny Dr [106]. Uważa się, że powoduje to brak wiązania i internalizacji bakterii *E. coli* do komórek nabłonka układu moczowego [116]. Antygen ten występuje rzadko, a większość takich przypadków opisano u Żydów z Uzbekistanu [99].

Układ grupowy Knops (022)

Białko CR1, nośnik antygenów układu grupowego Knops, jest receptorem dla niektórych patogennych bakterii, takich jak *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae* i *Legionella pneumophila*, co umożliwia bakteriom wniknięcie do fagocytów [29]. Około 85% białek CR1 w organizmie znajduje się na erytrocytach. Większość bakterii Gram-ujemnych po wniknięciu do organizmu ulega opsonizacji przez dopełniacz i zostaje związana przez cząsteczki CR1 na erytrocytach, które przenoszą je do śledziony i wątroby, gdzie bakterie te ulegają zniszczeniu przez makrofagi. Badania związków między antygenami grupowymi Knops i zachorowalnością na gruźlicę w Mali wykazały, że obecność niektórych antygenów (McC^b i Sl2, odpowiednio 1590Lys>Glu i 1601Arg>Gly) jest skorelowana z podwyższoną opornością na infekcję *M. tuberculosis* [104]. Podobne badania prowadzone w Malawi wykazały, że wśród zarażonych *M. leprae* było więcej nosicieli antygeny McC^b, niż w całej populacji, co może sugerować, że osoby takie mają podwyższoną oporność na trąd [46]. Zjawisko to może być wynikiem podwyższonego wiązania bakterii do erytrocytów u takich osób z wymienionymi antygenami, co prowadzi do lepszego usuwania bakterii w wątrobie i śledzionie [17]. Podwyższona częstość występowania antygenów McC^b i Sl2 w Afryce (odpowiednio 21% i 70%) w porównaniu z Europą (ok. 0,01%), wydaje się sugerować selekcyjny charakter mutacji, które spowodowały powstanie tych antygenów [36].

Układ grupowy Forssman (031)

Antygen FORS jest obecny u niewielkiej liczby ludzi, a jego występowanie na komórkach innych niż erytrocyty nie zostało dotąd potwierdzone, ale można spekulować, że obecność tego antygeny na komórkach

nabłonka podwyższa wrażliwość na zakażenie uropatogennymi szczepami *E. coli*, które mają na powierzchni adhezyny PrsG, wykazujące dużą preferencję wobec struktury GalNAc α 1→3GalNAc [126]. Jednak obecność antygeny FORS na powierzchni komórek śródbłonka może mieć działanie ochronne wobec toksyn Shiga, ponieważ obecność aktywnej syntazy FORS może powodować obniżenie ilości antygeny P^k na powierzchni komórek [43].

ZAKAŻENIA WIRUSAMI

Układ grupowy ABO (001) i Lewis (007)

Norowirusy, które są najczęstszą przyczyną zakażeń przewodu pokarmowego (określanych jako „grypa żołądkowa”), rozpoznają antygeny A, B, H [26]. Antygeny te są obecne na powierzchni komórek nabłonka jelitowego wyłącznie u wydzielaczy (nosicieli genu *Se*). Norowirus G-I-1 (Norwalk virus) wiąże się do antygeny H, podczas gdy norowirusy G-II-3 i G-II-4 preferują antygen A [127] lub B [102]. Osoby o fenotypie *Se*-ujemnym (*se/se*) są odporne na zakażenia norowirusami należącymi do większości szczepów [85]. Taki typ oporności może być nazwany opornością populacyjną (herd innate protection, herd immunity), ponieważ oporność na wirusa jest odpowiednikiem immunizacji [84]. W ramach ewolucji wirusów pojawiają się jednak szczepy, które mogą zakażać ludzi niezależnie od ich statusu ABO i *Se*, ponieważ rozpoznają inne antygeny. Nowe warianty wirusa są więc w stanie uniknąć presji selekcyjnej powstającej w wyniku oporności populacyjnej [58]. Szczep G-II-4, który pierwotnie był swoisty wobec antygenów A i B u wydzielaczy, obecnie charakteryzuje się znacznie podwyższonym powinowactwem wobec antygeny A, może też wiązać antygeny Lewis u niewydzielaczy [112].

Układ grupowy P1PK (003)

Wirus HIV wiąże się do białka CD4 na powierzchni komórek za pośrednictwem glikoproteiny GP120. Glikoproteina ta ulega następnie zmianie konformacyjnej, która umożliwia wiązanie receptora CCR5 lub CXCR4; wiązanie obu rodzajów receptorów (lub tylko jednego z nich) pozwala na fuzję kapsydu wirusa z błoną komórkową [37]. Glikoproteina GP120 zawiera miejsce wiążące glikosfingolipid o dużym powinowactwie do antygeny P^k, tak więc antygen ten może zablokować oddziaływanie wirionu z receptorami CCR5 lub CXCR4 [90]. Wykazano, że antygen P^k może blokować wiązanie koreceptora chemokin z białkiem kapsydowym gp120, co może uniemożliwić fuzję HIV z błoną komórki gospodarza. W związku z tym wysoka ekspresja antygeny P^k może spowolnić namnażanie wirusa, tak jak u osób z chorobą Fabry'ego, gdzie antygeny P^k jest dużo w wyniku niedoboru α -galaktozydazy [89]. Wykazano również, że komórki jednojądrzaste od osób z fenotypem p, które nie mają antygeny P^k, są bardziej podatne na zarażenie wirusem, niż komórki osób z fenotypem P₁/P₂ [16]. Rola antygeny P1 w wiązaniu wirusa nie została określona [86].

Układ grupowy Duffy (008)

Białko Duffy jest koreceptorem dla HIV-1; istnieje teoria, że wiązanie się tego wirusa do białka Duffy na powierzchni erytrocytów udogadnia transfer wirusa do limfocytów T, tym samym ułatwiając zakażenie wirusem. Wykazano, że osoby o fenotypie Fy(a-b-) mają o ok. 40% większą szansę na zakażenie HIV-1, niż osoby o fenotypie Duffy-dodatnim, choroba ma jednak wolniejszy przebieg. Zjawisko to mogłoby być wynikiem konkurencji o wiązanie wirusa, która występuje między białkiem Duffy na erytrocytach i receptorem dla chemokin CCR5 w osoczu [62,110]. Wyniki te nie znalazły jednak potwierdzenia w badaniach przeprowadzonych na innej grupie osób i są przedmiotem kontrowersji [142].

Układ grupowy Cromer (021)

Białko DAF (CD55) jest receptorem dla pikornawirusów, które mogą powodować biegunkę, zapalenie opon mózgowych i choroby układu oddechowego u noworodków. Każda z czterech domen CD55 jest miejscem wiązania innego wirusa [83]. Nie ma informacji na temat związku polimorfizmów grupowych Cromer z podatnością na choroby spowodowane przez pikornawirusy.

Układ grupowy GLOB (028)

Antygen Gb4 jest jednym z receptorów dla parwowirusa B19, który namnaża się w erytroidalnych komórkach progenitorowych w szpiku kostnym. Wirus ten wywołuje u dzieci rumień zakaźny (zwany „piątą chorobą”), a u dorosłych między innymi zapalenie stawów [103]. Osoby o fenotypie p (które nie mają antygeny P^k ani P) nie są podatne na zakażenie parwowirusem B19 [20]. Fenotyp ten jest jednak bardzo rzadki (z częstością około 5 przypadków na milion), z wyjątkiem północnej Szwecji, gdzie częstość wynosi 140 na milion [36].

PODSUMOWANIE

Analizując związki między grupami krwi a chorobami, musimy brać pod uwagę dwie teorie ewolucyjne. Pierwsza z nich sugeruje, że siłą sprawczą ewolucji są mutacje wpływające pozytywnie na te cechy organizmu, które umożliwiają lepsze dostosowanie do warunków środowiskowych [101]. Druga teoria, sformułowana przez Kimurę [76], przewiduje, że mutacje mają charakter przypadkowy, a większość zmian genetycznych jest neutralna pod względem selekcyjnym [39]. Teoria ta, zwana neutralną teorią molekularnej ewolucji (NTME) jest obecnie akceptowana przez autorytety w dziedzinie ewolucjonizmu jako ogólnie słuszna [100]. Jaka jest w świetle tej teorii rola grup krwi? Wśród 35 układów grupowych krwi można wskazać osiem, których antygeny mają związek z opornością na pierwotniaki (przede wszystkim zarodźca malarii): ABO, MNS, Rh, Lewis, Duffy, Gerbich, Knops i Ok. Do grupy tej można też zaliczyć również antygen Sid, z tym że podstawy molekularne tego polimorfizmu nie są znane. W przypadku bakterii

takich układów jest siedem: ABO, P1PK, Lutheran, Lewis, Cromer, Knops oraz FORS. Związek z opornością na wirusy można wykazać w przypadku pięciu układów: P1PK, Lewis, Duffy, Cromer i GLOB. W sumie znamy więc 13 układów grupowych, których antygeny mogą powodować zmianę oporności na zarażenie pierwotniakami, bakteriami lub wirusami; liczba ta stanowi więcej niż jedną trzecią opisanych układów grupowych krwi. Czy to dużo, czy mało? Odpowiedź na to pytanie jak zwykle jest złożona. Z jednej strony są antygeny, których zróżnicowanie bezwzględnie powoduje uzyskanie oporności na zakażenie patogenami. Przykładem może być białko Duffy, które musi być obecne na powierzchni erytrocytów, aby mogło dojść do zarażenia *P. vivax*, lub antygeny A i B, dzięki którym erytrocyty zarażone merozoitami *P. falciparum* mogą uniknąć zniszczenia przez makrofagi w śledzionie i wątrobie. Z drugiej strony, wiemy o antygenach, których rola w selekcji jest zagadkowa lub co najmniej wątpliwa (np. Rh) lub takich, które występują bardzo rzadko (FORS, Ok). Częstość występowania odmian antygenów grupowych ma bowiem duże znaczenie: te, które występują bardzo rzadko (jak mutacja powodująca brak glikoforyny A, czy zmiany w sekwencji basiginy, powodujące obniżenie wiązania merozoitów *P. falciparum*) najwyraźniej z jakichś przyczyn nie miały wpływu na selekcję.

Zdaniem autora opracowania, większość mutacji w genach kodujących antygeny grupowe krwi powstała w wyniku przypadku, i zgodnie z teorią neutralizmu, ich znaczenie dla organizmu było i jest niewielkie. Niemniej, wśród tych mutacji znalazły się i takie, które były w stanie wpłynąć na oddziaływanie patogenów z komórkami. Jeżeli takie zmiany były korzystne dla organizmu (np. w wyniku zniesienia wiązania patogenów do komórek), to miały szansę stać się cechami selekcyjnymi, których obecność lub brak powoduje podwyższenie oporności na chorobę powodowaną przez dany patogen. Selekcji antygenów grupowych sprzyjała ich wyjątkowa cecha, jaką jest lokalizacja na powierzchni komórek. Powierzchnia komórek (nie tylko erytrocytów) jest bowiem miejscem szczególnym: każdy patogen, którego celem jest skorzystanie z zasobów metabolicznych gospodarza, musi się z nią zetknąć. Można zatem stwierdzić, że zróżnicowanie antygenów powierzchniowych uzyskuje większe znaczenie, niż by to miało wynikać z neutralnej teorii molekularnej ewolucji. Jeżeli neutralna dla organizmu mutacja powoduje obniżenie zdolności wiązania patogenu, to staje się cechą selekcyjną, która może (choć nie musi) się rozprzestrzenić. Tak właśnie mogło być w przypadku antygenów grupowych ABO, Duffy, Gerbich czy Lewis, których wariantowe formy spotyka się częściej w populacjach narażonych na częsty kontakt z patogenami, które używają tych antygenów jako receptorów. Przedstawiona w tej pracy analiza oddziaływań patogenów z antygenami grupowymi sugeruje jeszcze jeden wniosek: związki między strukturą antygeny i podatnością na patogeny są największe w przypadku antygenów oligosacharydowych, takich jak A, B, H czy Lewis. W przypadku białek, najczęstszą przyczyną oporności na

patogeny jest brak ekspresji białka będącego receptorem (np. fenotyp Duffy-ujemny) lub powstanie hybrydowego białka, takie jak np. glikoforyna Dantu. Zmiany w sekwencji aminokwasowej powodujące obniżone wiązanie patogenów, tak jak ma to miejsce w przypadku antygeny Dr^a (układ grupowy Cromer) czy antygeny McC^b, zdarzają się stosunkowo rzadko i dotyczą izolowanych populacji. Szczególna rola antygenów oligosacharydowych w kształtowaniu oporności na patogeny może być skutkiem tego, że glikany są bardzo pojemnym nośnikiem informacji: dwie cząsteczki monosacharydów można połączyć na 11 sposobów, a dwa aminokwasy tylko na dwa sposoby. Duża liczba możliwych połączeń cukrowych oraz glikozylotransferaz, a także chronologia regulacji aktywności glikozylotransferaz powodują, że komórka może wytworzyć bardzo dużą liczbę wariantów łańcuchów oligosacharydowych [135].

Pozostaje zagadką, dlaczego największą rolę w selekcji grup krwi odegrały zarodźce malarii (a w każdym razie najwięcej przypadków związków między zróżnicowaniem antygenowym a odpornością na zakażenia dotyczy właśnie tego patogenu). Być może zarodźca malarii jest dla człowieka najbardziej przebiegłym wrogiem?

Opisane w pracy oddziaływania między antygenami grupowymi krwi i patogenami lub produkowanymi przez nie toksynami mogą prowadzić do praktycznych zastosowań. Poznanie struktur receptorów dla patogenów oraz mechanizmów, dzięki którym wnikają do komórki może umożliwić w przyszłości terapeutyczne zablokowanie tych oddziaływań. Może mieć to szczególne znaczenie w przypadku zarodźców malarii, ponieważ w chwili obecnej nie dysponujemy wydajną szczepionką przeciw malarii, a także toksyn Shiga, ponieważ antybiotykoterapia powoduje zwiększenie liczby uwalnianych toksyn.

PODZIĘKOWANIA

Autor dziękuje prof. Elwirze Lisowskiej, dr hab. Kazimierze Waśniowskiej, dr hab. Ewie Jaśkiewicz, mgr. Radosławowi Kaczmarkowi, Katarzynie Szymczak i Aleksandrze Ptak za przeczytanie manuskryptu i cenne uwagi, a mgr. Radosławowi Kaczmarkowi ponadto za przygotowanie rycin. Prof. Januszowi Boratyńskiemu, który był inicjatorem Roku Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu, dziękuję za zaproszenie do wygłoszenia wykładu na obchodach i propozycję tytułu.

PIŚMIENICTWO

- [1] Aird I.: Discussion on the ABO blood groups and disease. *Proc. R. Soc. Med.*, 1955; 48: 139-140
- [2] Allen S.J., O'Donnell A., Alexander N.D., Mgone C.S., Peto T.E., Clegg J.B., Alpers M.P., Weatherall D.J.: Prevention of cerebral malaria in children in Papua New Guinea by southeast Asian ovalocytosis band 3. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1999; 60: 1056-1060
- [3] Anstee D.J.: The relationship between blood groups and disease. *Blood*, 2010; 115: 4635-4643
- [4] Anstee D.J.: The functional importance of blood group-active molecules in human red blood cells. *Vox Sang.*, 2011; 100: 140-149
- [5] Ashline D.J., Duk M., Lukaszewicz J., Reinhold V.N., Lisowska E., Jaśkiewicz E.: The structures of glycoprotein C N-glycans, a putative component of the GPC receptor site for *Plasmodium falciparum* EBA-140 ligand. *Glycobiology*, 2015; 25: 570-581
- [6] Aspholm-Hurtig M., Dailide G., Lahmann M., Kalia A., Ilver D., Roche N., Vikström S., Sjöström R., Lindén S., Bäckström A., Lundberg C., Arqvist A., Mahdavi J., Nilsson U.J., Velapatiño B. i wsp.: Functional adaptation of BabA, the *H. pylori* ABO blood group antigen binding adhesin. *Science*, 2004; 305: 519-522
- [7] Barra J.L., Monferran C.G., Balanzino L.E., Cumar F.A.: *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin preferentially interacts with blood group A-active glycolipids from pig intestinal mucosa and A- and B-active glycolipids from human red cells compared to H-active glycolipids. *Mol. Cell. Biochem.*, 1992; 115: 63-70
- [8] Barragan A., Kremsner P.G., Wahlgren M., Carlson J.: Blood group A antigen is a coreceptor in *Plasmodium falciparum* rosetting. *Infect. Immun.*, 2000; 68: 2971-2975
- [9] Beddoe T., Paton A.W., Le Nours J., Rossjohn J., Paton J.C.: Structure, biological functions and applications of the AB₅ toxins. *Trends Biochem. Sci.*, 2010; 35: 411-418
- [10] Bharati K., Ganguly N.K.: Cholera toxin: a paradigm of a multifunctional protein. *Indian J. Med. Res.*, 2011; 133: 179-187
- [11] Bitzan M., Richardson S., Huang C., Boyd B., Petric M., Karmali M.A.: Evidence that verotoxins (Shiga-like toxins) from *Escherichia coli* bind to P blood group antigens of human erythrocytes *in vitro*. *Infect. Immun.*, 1994; 62: 3337-3347
- [12] Black R.E., Levine M.M., Clements M.L., Hughes T., O'Donnell S.: Association between O blood group and occurrence and severity of diarrhoea due to *Escherichia coli*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1987; 81: 120-123
- [13] Blanchard D., Capon C., Leroy Y., Cartron J.P., Fournet B.: Comparative study of glycoprotein A derived O-glycans from human Cad, Sd(a+) and Sd(a-) erythrocytes. *Biochem. J.*, 1985; 232: 813-818
- [14] Blumenfeld O.O., Adamany A.M., Puglia K.V.: Amino acid and carbohydrate structural variants of glycoprotein products (M-N glycoproteins) of the M-N allelic locus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1981; 78: 747-751
- [15] Borén T., Falk P., Roth K.A., Larson G., Normark S.: Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science*, 1993; 262: 1892-1895
- [16] Branch D.R.: Blood groups and susceptibility to virus infection: new developments. *Curr. Opin. Hematol.*, 2010; 17: 558-564
- [17] Brekke O.L., Hellerud B.C., Christiansen D., Fure H., Castellheim A., Nielsen E.W., Pharo A., Lindstad J.K., Bergseth G., Leslie G., Lambris J.D., Brandtzaeg P., Mollnes T.E.: *Neisseria meningitidis* and *Escherichia coli* are protected from leukocyte phagocytosis by binding to erythrocyte complement receptor 1 in human blood. *Mol. Immunol.*, 2011; 48: 2159-2169
- [18] Brodbeck W.G., Liu D., Sperry J., Mold C., Medof M.E.: Localization of classical and alternative pathway regulatory activity within the decay-accelerating factor. *J. Immunol.*, 1996; 156: 2528-2533
- [19] Brodsky R.A.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 2014; 124: 2804-2811
- [20] Brown K.E., Hibbs J.R., Gallinella G., Anderson S.M., Lehman E.D., McCarthy P., Young N.S.: Resistance to parvovirus B19 infection due

- to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *N. Engl. J. Med.*, 1994; 330: 1192-1196
- [21] Bruce L.J.: Hereditary stomatocytosis and cation-leaky red cells - recent developments. *Blood Cells Mol. Dis.*, 2009; 42: 216-222
- [22] Burton N.M., Anstee D.J.: Structure, function and significance of Rh proteins in red cells. *Curr. Opin. Hematol.*, 2008; 15: 625-630
- [23] Cartron J.P., Blanchard D.: Association of human erythrocyte membrane glycoproteins with blood-group Cad specificity. *Biochem. J.*, 1982; 207: 497-504
- [24] Cartron J.P., Colin Y.: Structural and functional diversity of blood group antigens. *Transfus. Clin. Biol.*, 2001; 8: 163-199
- [25] Cartron J.P., Prou O., Luilier M., Soulier J.P.: Susceptibility to invasion by *Plasmodium falciparum* of some human erythrocytes carrying rare blood group antigens. *Br. J. Haematol.*, 1983; 55: 639-647
- [26] Chen Y., Tan M., Xia M., Hao N., Zhang X.C., Huang P., Jiang X., Li X., Rao Z.: Crystallography of a Lewis-binding norovirus, elucidation of strain-specificity to the polymorphic human histo-blood group antigens. *PLoS Pathog.*, 2011; 7: e1002152
- [27] Cilmi S.A., Karalius B.J., Choy W., Smith R.N., Butters J.R.: Fabry disease in mice protects against lethal disease caused by Shiga toxin-expressing enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *J. Infect. Dis.*, 2006; 194: 1135-1140
- [28] Combs M.R.: Lewis blood group system review. *Immunohematology*, 2009; 25: 112-118
- [29] Cooper N.R.: Complement evasion strategies of microorganisms. *Immunol. Today*, 1991; 12: 327-331
- [30] Cowman A.F., Crabb B.S.: Invasion of red blood cells by malaria parasites. *Cell*, 2006; 124: 755-766
- [31] Crosnier C., Bustamante L.Y., Bartholdson S.J., Bei A.K., Theron M., Uchikawa M., Mboup S., Ndir O., Kwiatkowski D.P., Duraisingh M.T., Rayner J.C., Wright G.J.: Basigin is a receptor essential for erythrocyte invasion by *Plasmodium falciparum*. *Nature*, 2011; 480: 534-537
- [32] Cserti C.M., Dzik W.H.: The ABO blood group system and *Plasmodium falciparum* malaria. *Blood*, 2007; 110: 2250-2258
- [33] Cserti-Gazdewich C.M.: *Plasmodium falciparum* malaria and carbohydrate blood group evolution. *ISBT Sci. Ser.*, 2010; 5: 255-266
- [34] Czerwiński M., Kaczmarek R.: Genetyczne podstawy syntezy cukrowych antygenów grupowych krwi. *Acta Haematol. Pol.*, 2013; 44: 251-259
- [35] Czerwiński M., Kern J., Grodecka M., Paprocka M., Krop-Watorek A., Wasniowska K.: Mutational analysis of the N-glycosylation sites of Duffy antigen/receptor for chemokines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007; 356: 816-821
- [36] Daniels G.: *Human Blood Groups*, 3rd. Edition. Wiley-Blackwell, Oxford, UK 2013
- [37] Delézay O., Hammache D., Fantini J., Yahi N.: SPC3, a V3 loop-derived synthetic peptide inhibitor of HIV-1 infection, binds to cell surface glycosphingolipids. *Biochemistry*, 1996; 35: 15663-15671
- [38] Denomme G.A.: Molecular basis of blood group expression. *Transfus. Apher. Sci.*, 2011; 44: 53-63
- [39] Dudley J.T., Kim Y., Liu L., Markov G.J., Gerold K., Chen R., Butte A.J., Kumar S.: Human genomic disease variants: a neutral evolutionary explanation. *Genome Res.*, 2012; 22: 1383-1394
- [40] Duk M., Reinhold B.B., Reinhold V.N., Kusnierz-Alejska G., Lisowska E.: Structure of a neutral glycosphingolipid recognized by human antibodies in polyagglutinable erythrocytes from the rare NOR phenotype. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 40574-40582
- [41] Duk M., Westerlind U., Norberg T., Pazynina G., Bovin N.N., Lisowska E.: Specificity of human anti-NOR antibodies, a distinct species of "natural" anti- α -galactosyl antibodies. *Glycobiology*, 2003; 13: 279-284
- [42] Eder A.F.: Update on HDFN: new information on long-standing controversies. *Immunohematology*, 2006; 22: 188-195
- [43] Elliott S.P., Yu M., Xu H., Haslam D.B.: Forssman synthetase expression results in diminished shiga toxin susceptibility: a role for glycolipids in determining host-microbe interactions. *Infect. Immun.* 2003; 71: 6543-6552
- [44] Field S.P., Hempelmann E., Mendelow B.V., Fleming A.F.: Glycophorin variants and *Plasmodium falciparum*: protective effect of the Dantu phenotype *in vitro*. *Hum. Genet.*, 1994; 93: 148-150
- [45] Figueroa D.: The Diego blood group system: a review. *Immunohematology*, 2013; 29: 73-81
- [46] Fitness J., Floyd S., Warndorff D.K., Sichali L., Mwaungulu L., Crampton A.C., Fine P.E., Hill A.V.: Large-scale candidate gene study of leprosy susceptibility in the Karonga district of northern Malawi. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2004; 71: 330-340
- [47] Flegel W.A.: Molecular genetics and clinical applications for Rh. *Transfus. Apher. Sci.*, 2011; 44: 81-91
- [48] Flegel J.: How and why *Toxoplasma* makes us crazy. *Trends Parasitol.*, 2013; 29: 156-163
- [49] Flegel J., Klose J., Novotná M., Berenreitterová M., Havlíček J.: Increased incidence of traffic accidents in *Toxoplasma*-infected military drivers and protective effect RhD molecule revealed by a large-scale prospective cohort study. *BMC Infect. Dis.*, 2009; 9: 72
- [50] Fraser G.R., Giblett E.R., Motulsky A.G.: Population genetic studies in the Congo. 3. Blood groups (ABO, MNSs, Rh, Jsa). *Am. J. Hum. Genet.*, 1966; 18: 546-552
- [51] Gallagher P.G.: Abnormalities of the erythrocyte membrane. *Pediatr. Clin. North Am.*, 2013; 60: 1349-1362
- [52] Gillard B.K., Blanchard D., Bouhours J.F., Cartron J.P., van Kuik J.A., Kamerling J.P., Vliegthart J.F., Marcus D.M.: Structure of a ganglioside with Cad blood group antigen activity. *Biochemistry*, 1988; 27: 4601-4606
- [53] Glass R.I., Holmgren J., Haley C.E., Khan M.R., Svennerholm A.M., Stoll B.J., Belayet Hossain K.M., Black R.E., Yunus M., Barua D.: Predispotion for cholera of individuals with O blood group. Possible evolutionary significance. *Am. J. Epidemiol.*, 1985; 121: 791-796
- [54] Grodecka M., Bertrand O., Karolak E., Lisowski M., Waśniowska K.: One-step immunopurification and lectinochemical characterization of the Duffy atypical chemokine receptor from human erythrocytes. *Glycoconj. J.*, 2012; 29: 93-105
- [55] Grodecka M., Czerwiński M., Duk M., Lisowska E., Waśniowska K.: Analysis of recombinant Duffy protein-linked N-glycans using lectins and glycosidases. *Acta Biochim. Pol.*, 2010; 57: 49-53
- [56] Grodecka M., Waśniowska K.: Interceptor – "ciche" receptory chemokin. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 231-239
- [57] Hadley T.J., Peiper S.C.: From malaria to chemokine receptor: the emerging physiologic role of the Duffy blood group antigen. *Blood*, 1997; 89: 3077-3091
- [58] Halperin T., Vennema H., Koopmans M., Kahila Bar-Gal G., Kayouf R., Sela T., Ambar R., Klement E.: No association between histo-blood group antigens and susceptibility to clinical infections with genogroup II norovirus. *J. Infect. Dis.*, 2008; 197: 63-65
- [59] Hamblin M.T., Di Rienzo A.: Detection of the signature of natural selection in humans: evidence from the Duffy blood group locus. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000; 66: 1669-1679
- [60] Hansson H.H., Kurtzhals J.A., Goka B.Q., Rodrigues O.P., Nkrumah F.N., Theander T.G., Bygbjerg I.C., Alifrangis M.: Human genetic polymorphisms in the Knops blood group are not associated with a protective advantage against *Plasmodium falciparum* malaria in Southern Ghana. *Malar. J.*, 2013; 12: 400
- [61] Harris J.B., Khan A.I., LaRocque R.C., Dorer D.J., Chowdhury F., Faruque A.S., Sack D.A., Ryan E.T., Qadri F., Calderwood S.B.: Blood

group, immunity, and risk of infection with *Vibrio cholerae* in an area of endemicity. *Infect. Immun.*, 2005; 73: 7422-7427

[62] He W., Neil S., Kulkarni H., Wright E., Agan B.K., Marconi V.C., Dolan M.J., Weiss R.A., Ahuja S.K.: Duffy antigen receptor for chemokines mediates *trans*-infection of HIV-1 from red blood cells to target cells and affects HIV-AIDS susceptibility. *Cell Host Microbe*, 2008; 4: 52-62

[63] Heathcote D.J., Carroll T.E., Flower R.L.: Sixty years of antibodies to MNS system hybrid glycoporphins: what have we learned? *Transfus. Med. Rev.*, 2011; 25: 111-124

[64] Henry S., Oriol R., Samuelsson B.: Lewis histo-blood group system and associated secretory phenotypes. *Vox Sang.*, 1995; 69: 166-182

[65] Hirschfeld L., Hirschfeld H.: Serological differences between the blood of different races. *Lancet*, 1919; 2: 675-679

[66] Holmner A., Askarieh G., Okvist M., Kregel U.: Blood group antigen recognition by *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin. *J. Mol. Biol.*, 2007; 371: 754-764

[67] Holmner A., Lebens M., Teneberg S., Angström J., Okvist M., Kregel U.: Novel binding site identified in a hybrid between cholera toxin and heat-labile enterotoxin: 1.9 A crystal structure reveals the details. *Structure*, 2004; 12: 1655-1667

[68] Holmner A., Mackenzie A., Kregel U.: Molecular basis of cholera blood-group dependence and implications for a world characterized by climate change. *FEBS Lett.*, 2010; 584: 2548-2555

[69] Huang C.H., Blumenfeld O.O.: Characterization of a genomic hybrid specifying the human erythrocyte antigen Dantu: Dantu gene is duplicated and linked to a δ glycoporphin gene deletion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988; 85: 9640-9644

[70] Ilver D., Arnqvist A., Ogren J., Frick I.M., Kersulyte D., Incecik E.T., Berg D.E., Covacci A., Engstrand L., Borén T.: *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science*, 1998; 279: 373-377

[71] Iodice S., Maisonneuve P., Botteri E., Sandri M.T., Lowenfels A.B.: ABO blood group and cancer. *Eur. J. Cancer*, 2010; 46: 3345-3350

[72] Jaśkiewicz E.: Glikoforyny ludzkich erytrocytów jako receptory dla zarodźca sierpowego malarii (*Plasmodium falciparum*). *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 718-724

[73] Johannes L., Römer W.: Shiga toxins - from cell biology to biomedical applications. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2010; 8: 105-116

[74] Kaczmarek R.: Zmiany ekspresji antygenów grupowych układu Lewis w komórkach nowotworowych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 87-99

[75] Kaczmarek R., Buczkowska A., Mikołajewicz K., Krotkiewski H., Czerwinski M.: P1PK, GLOB, and FORS blood group systems and GLOB collection: biochemical and clinical aspects. Do we understand it all yet? *Transfus. Med. Rev.*, 2014; 28: 126-136

[76] Kimura M.: *The Neutral Theory of Molecular Evolution*. Cambridge University Press, Cambridge, UK 1983

[77] Kościelak J.: The hypothesis on function of glycosphingolipids and ABO blood groups revisited. *Neurochem. Res.*, 2012; 37: 1170-1184

[78] Kouki A., Haataja S., Loimaranta V., Pulliainen A.T., Nilsson U.J., Finne J.: Identification of a novel streptococcal adhesin P (SadP) protein recognizing galactosyl- α 1-4-galactose-containing glycoconjugates: convergent evolution of bacterial pathogens to binding of the same host receptor. *J. Biol. Chem.*, 2011; 286: 38854-38864

[79] Kudo S., Fukuda M.: Structural organization of glycoporphin A and B genes: glycoporphin B gene evolved by homologous recombination at *Alu* repeat sequences. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989; 86: 4619-4623

[80] Kwiatkowska M., Krajewski P., Pokrzywnicka M.: Choroba hemolityczna Rh noworodków jako nadal aktualny problem w perinatologii – wybrane aspekty zagadnienia, ilustrowane opisem przypadku konfliktu serologicznego Rh o ciężkim przebiegu klinicznym u noworodka. *Perinatol. Neonatol. Ginek.*, 2009; 2: 17-22

[81] Lai Y.J., Wu W.Y., Yang C.M., Yang L.R., Chu C.C., Chan Y.S., Lin M., Yu L.C.: A systematic study of single-nucleotide polymorphisms in the *A4GALT* gene suggests a molecular genetic basis for the P₁/P₂ blood groups. *Transfusion*, 2014; 54: 3222-3231

[82] Landsteiner K.: Zur Kenntnis des antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Bluteserums und der Lymphe. *Zentralbl. Bakteriol.*, 1900; 27: 357-362

[83] Lea S.: Interactions of CD55 with non-complement ligands. *Biochem. Soc. Trans.*, 2002; 30: 1014-1019

[84] Le Pendu J., Nyström K., Ruvoën-Clouet N.: Host-pathogen co-evolution and glycan interactions. *Curr. Opin. Virol.*, 2014; 7: 88-94

[85] Lindesmith L., Moe C., Marionneau S., Ruvoen N., Jiang X., Lindblad L., Stewart P., LePendou J., Baric R.: Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat. Med.*, 2003; 9: 548-553

[86] Lingwood C.A., Branch D.R.: The role of glycosphingolipids in HIV/AIDS. *Discov. Med.*, 2011; 11: 303-313

[87] Lisowska E.: Antigenic properties of human glycoporphins—an update. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2001; 491: 155-169

[88] Liumbruno G.M., Franchini M.: Beyond immunohaematology: The role of the ABO blood group in human diseases. *Blood Transfus.*, 2013; 11: 491-499

[89] Lund N., Branch D.R., Sakac D., Lingwood C.A., Siatskas C., Robinson C.J., Brady R.O., Medin J.A.: Lack of susceptibility of cells from patients with Fabry disease to productive infection with R5 human immunodeficiency virus. *AIDS*, 2005; 19: 1543-1546

[90] Lund N., Olsson M.L., Ramkumar S., Sakac D., Yahalom V., Levene C., Hellber A., Ma X.Z., Binnington B., Jung D., Lingwood C.A., Branch D.R.: The human P^k histo-blood group antigen provides protection against HIV-1 infection. *Blood*, 2009; 113: 4980-4991

[91] Luzzatto L., Seneca E.: G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. *Br. J. Haematol.*, 2014; 164: 469-480

[92] Maier A.G., Duraisingh M.T., Reeder J.C., Patel S.S., Kazura J.W., Zimmerman P.A., Cowman A.F.: *Plasmodium falciparum* erythrocyte invasion through glycoporphin C and selection for Gerbich negativity in human populations. *Nat. Med.*, 2003; 9: 87-92

[93] Mandal P.K., Branson T.R., Hayes E.D., Ross J.F., Gavín J.A., Daranas A.H., Turnbull W.B.: Towards a structural basis for the relationship between blood group and the severity of El Tor cholera. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2012; 51: 5143-5146

[94] Mayer D.C., Jiang L., Achur R.N., Kakizaki I., Gowda D.C., Miller L.H.: The glycoporphin C N-linked glycan is a critical component of the ligand for the *Plasmodium falciparum* erythrocyte receptor BA-EBL. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 2358-2362

[95] Meny G.M.: The Duffy blood group system: a review. *Immunohematology*, 2010; 26: 51-56

[96] Miller L.H., Baruch D.I., Marsh K., Doumbo O.K.: The pathogenic basis of malaria. *Nature*, 2002; 415: 673-679

[97] Miller L.H., Mason S.J., Clyde D.F., McGinniss M.H.: The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks. The Duffy-blood-group genotype, FyFy. *N. Engl. J. Med.*, 1976; 295: 302-304

[98] Moulds J.M.: The Knops blood-group system: a review. *Immunohematology*, 2010; 26: 2-7

[99] Nakache R., Levene C., Sela R., Kaufman S., Shapira Z.: Dr^a (Cromer-related blood group antigen)-incompatible renal transplantation. *Vox Sang.*, 1998; 74: 106-108

- [100] Nei M., Suzuki Y., Nozawa M.: The neutral theory of molecular evolution in the genomic era. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, 2010; 11: 265-289
- [101] Nielsen R., Hellmann I., Hubisz M., Bustamante C., Clark A.G.: Recent and ongoing selection in the human genome. *Nat. Rev. Genet.*, 2007; 8: 857-868
- [102] Nordgren J., Kindberg E., Lindgren P.E., Matussek A., Svensson L.: Norovirus gastroenteritis outbreak with a secretor-independent susceptibility pattern, Sweden. *Emerg. Infect. Dis.*, 2010; 16: 81-87
- [103] Norja P., Lassila R., Makris M.: Parvovirus transmission by blood products - a cause for concern? *Br. J. Haematol.*, 2012; 159: 385-393
- [104] Noumsi G.T., Tounkara A., Diallo H., Billingsley K., Moulds J.J., Moulds J.M.: Knops blood group polymorphism and susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Transfusion*, 2011; 51: 2462-2469
- [105] Novotná M., Havlíček J., Smith A.P., Kolbeková P., Skallová A., Klose J., Gasová Z., Písacká M., Sechovská M., Flegr J.: *Toxoplasma* and reaction time: role of toxoplasmosis in the origin, preservation and geographical distribution of Rh blood group polymorphism. *Parasitology*, 2008; 135: 1253-1261
- [106] Nowicki B., Hart A., Coyne K.E., Lublin D.M., Nowicki S.: Short consensus repeat-3 domain of recombinant decay-accelerating factor is recognized by *Escherichia coli* recombinant Dr adhesin in a model of a cell-cell interaction. *J. Exp. Med.*, 1993; 178: 2115-2121
- [107] Nowicki B., Moulds J., Hull R., Hull S.: A hemagglutinin of uropathogenic *Escherichia coli* recognizes the Dr blood group antigen. *Infect. Immun.*, 1988; 56: 1057-1060
- [108] Olsson M.L., Chester M.A.: Polymorphism and recombination events at the ABO locus: a major challenge for genomic ABO blood grouping strategies. *Transfus. Med.*, 2001; 11: 295-313
- [109] Pasvol G., Wainscoat J.S., Weatherall D.J.: Erythrocytes deficiency in glycoprotein resist invasion by the malarial parasite *Plasmodium falciparum*. *Nature*, 1982; 297: 64-66
- [110] Ramsuran V., Kulkarni H., He W., Mlisana K., Wright E.J., Werner L., Castiblanco J., Dhanda R., Le T., Dolan M.J., Guan W., Weiss R.A., Clark R.A., Karim S.S., Ahuja S.K., Ndung'u T.: Duffy-null-associated low neutrophil counts influence HIV-1 susceptibility in high-risk South African black women. *Clin. Infect. Dis.*, 2011; 52: 1248-1256
- [111] Rowe J.A., Moulds J.M., Newbold C.I., Miller L.H.: *P. falciparum* rosetting mediated by a parasite-variant erythrocyte membrane protein and complement-receptor 1. *Nature*, 1997; 388: 292-295
- [112] Ruvoën-Clouet N., Belliot G., Le Pendu J.: Noroviruses and histo-blood groups: the impact of common host genetic polymorphisms on virus transmission and evolution. *Rev. Med. Virol.*, 2013; 23: 355-366
- [113] Rydzak J., Kaczmarek R., Czerwiński M., Lukasiwicz J., Tyborowska J., Szewczyk B., Jaskiewicz E.: The baculovirus-expressed binding region of *Plasmodium falciparum* EBA-140 ligand and its glycoprotein C binding specificity. *PLoS One*, 2015; 10: e0115437
- [114] Rydzak J., Kmiecik A.M., Jaśkiewicz E.: Glikoforyna C erycytów ludzkich jako receptor dla liganda EBA-140 merozoitów *Plasmodium falciparum*. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2013; 67: 1331-1339
- [115] Sack D.A., Sack R.B., Nair G.B., Siddique A.K.: Cholera. *Lancet*, 2004; 363: 223-233
- [116] Selvarangan R., Goluszko P., Popov V., Singhal J., Pham T., Lublin D.M., Nowicki S., Nowicki B.: Role of decay-accelerating factor domains and anchorage in internalization of Dr-fimbriated *Escherichia coli*. *Infect. Immun.*, 2000; 68: 1391-1399
- [117] Semino O., Passarino G., Oefner P.J., Lin A.A., Arbuzova S., Beckman L.E., De Benedictis G., Francalacci P., Kouvatsi A., Limborska S., Marcikiae M., Mika A., Mika B., Primorac D., Santachiara-Benecetti A.S. i wsp.: The genetic legacy of Paleolithic *Homo sapiens* in extant Europeans: a Y chromosome perspective. *Science*, 2000; 290: 1155-1159
- [118] Shirey R.S., Ness P.M., Kickler T.S., Rock J.A., Callan N.A., Schlaff W.D., Niebyl J.: The association of anti-P and early abortion. *Transfusion*, 1987; 27: 189-191
- [119] Smolarek D., Krop-Wątołek A., Waśniowska K., Czerwiński M.: Molekularne podstawy układu grupowego ABO. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 4-17
- [120] Storry J.R.: Five new blood group systems - what next? *ISBT Sci. Ser.*, 2014; 9: 136-140
- [121] Storry J.R., Reid M.E., Yazer M.H.: The Cromer blood group system: a review. *Immunohematology*, 2010; 26: 109-118
- [122] Stoute J.A.: Complement receptor 1 and malaria. *Cell. Microbiol.*, 2011; 13: 1441-1450
- [123] Suchanowska A., Czerwiński M.: Dlaczego u człowieka i małp wąskonosych nie ma epitopu Gal α 1-3Gal, którego obecność u zwierząt jest związana z odrzucaniem ksenoprzeszczepów u ludzi? *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2009; 63: 250-257
- [124] Suchanowska A., Kaczmarek R., Duk M., Lukasiwicz J., Smolarek D., Majorczyk E., Jaskiewicz E., Laskowska A., Wasniowska K., Grodecka M., Lisowska E., Czerwiński M.: A single point mutation in the gene encoding Gb3/CD77 synthase causes a rare inherited polyagglutination syndrome. *J. Biol. Chem.*, 2012; 287: 38220-38230
- [125] Suchanowska A., Smolarek D., Czerwiński M.: A new isoform of St^a gene found in a family with NOR polyagglutination. *Transfusion*, 2010; 50: 514-515
- [126] Svensson L., Hult A.K., Stamps R., Ångström J., Teneberg S., Storry J.R., Jørgensen R., Rydberg L., Henry S.M., Olsson M.L.: Forsman expression on human erythrocytes: biochemical and genetic evidence of a new histo-blood group system. *Blood*, 2013; 121: 1459-1468
- [127] Tan M., Jin M., Xie H., Duan Z., Jiang X., Fang Z.: Outbreak studies of a GII-3 and a GII-4 norovirus revealed an association between HBGA phenotypes and viral infection. *J. Med. Virol.*, 2008; 80: 1296-1301
- [128] Tarr P.I., Gordon C.A., Chandler W.L.: Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*, 2005; 365: 1073-1086
- [129] Tetteh-Quarcoo P.B., Schmidt C.Q., Tham W.H., Hauhart R., Mertens H.D., Rowe A., Atkinson J.P., Cowman A.F., Rowe J.A., Barlow P.N.: Lack of evidence from studies of soluble protein fragments that Knops blood group polymorphisms in complement receptor-type 1 are driven by malaria. *PLoS One*, 2012; 7: e34820
- [130] Thathy V., Moulds J.M., Guyah B., Otieno W., Stoute J.A.: Complement receptor 1 polymorphisms associated with resistance to severe malaria in Kenya. *Malar. J.*, 2005; 4: 54
- [131] Thureson B., Westman J.S., Olsson M.L.: Identification of a novel A4GALT exon reveals the genetic basis of the P₁/P₂ histo-blood groups. *Blood*, 2011; 117: 678-687
- [132] Tournamille C., Colin Y., Cartron J.P., Le Van Kim C.: Disruption of a GATA motif in the *Duffy* gene promoter abolishes erythroid gene expression in Duffy-negative individuals. *Nat. Genet.*, 1995; 10: 224-228
- [133] Tournamille C., Le Van Kim C., Gane P., Cartron J.P., Colin Y.: Molecular basis and PCR-DNA typing of the Fya/fyb blood group polymorphism. *Hum. Genet.*, 1995; 95: 407-410
- [134] Trégouët D.A., Heath S., Saut N., Biron-Andreani C., Schved J.F., Pernod G., Galan P., Drouet L., Zelenika D., Juhan-Vague I., Alessi M.C., Tiret L., Lathrop M., Emmerich J., Morange P.E.: Common susceptibility alleles are unlikely to contribute as strongly as the FV and ABO loci to VTE risk: results from a GWAS approach. *Blood*, 2009; 113: 5298-5303
- [135] Turnbull J.E., Field R.A.: Emerging glycomics technologies. *Nat. Chem. Biol.*, 2007; 3: 74-77
- [136] Urbaniak S.J., Greiss M.A.: RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn. *Blood Rev.*, 2000; 14: 44-61

- [137] Vamvakas E.C., Blajchman M.A.: Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood*, 2009; 113: 3406-3417
- [138] Varki A.: Colloquium paper: uniquely human evolution of sialic acid genetics and biology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107 (Suppl. 2): 8939-8946
- [139] Varki A., Sharon N.: Historical background and overview. W: Essentials of glycobiology, 2nd edition, red.: Varki A., Cummings R.D., Esko J.D., Freeze H.H., Stanley P., Bertozzi C.R., Hart G.W., Etzler M.E.. Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY 2009
- [140] von Dungern E., Hirsfeld L.: Über Vererbung gruppenspezifischer Strukturen des Blutes. *Z. Immun. Forsch. Exper. Ther.*, 1910; 6: 284-292
- [141] Walker P.S., Reid M.E.: The Gerbich blood group system: a review. *Immunohematology*, 2010; 26: 60-65
- [142] Walley N.M., Julg B., Dickson S.P., Fellay J., Ge D., Walker B.D., Carrington M., Cohen M.S., de Bakker P.I., Goldstein D.B., Shianna K.V., Haynes B.F., Letvin N.L., McMichael A.J., Michael N.L., Weintrob A.C.: The Duffy antigen receptor for chemokines null promoter variant does not influence HIV-1 acquisition or disease progression. *Cell Host Microbe*, 2009; 5: 408-410
- [143] Waśniowska K., Czerwinski M., Jachymek W., Lisowska E.: Expression and binding properties of a soluble chimeric protein containing the N-terminal domain of the Duffy antigen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000; 273: 705-711
- [144] Waśniowska K., Drzeniek Z., Lisowska E.: The amino acids of M and N blood group glycopeptides are different. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1977; 76: 385-390
- [145] Weatherall D.J.: Genetic variation and susceptibility to infection: the red cell and malaria. *Br. J. Haematol.*, 2008; 141: 276-286
- [146] Williams B.P., Daniels G.L., Pym B., Sheer D., Povey S., Okubo Y., Andrews P.W., Goodfellow P.N.: Biochemical and genetic analysis of the Oka blood group antigen. *Immunogenetics*, 1988; 27: 322-329
- [147] Williamson R.C., Toye A.M.: Glycophorin A: Band 3 aid. *Blood Cells Mol. Dis.*, 2008; 41: 35-43
- [148] Wolofsky K.T., Ayi K., Branch D.R., Hult A.K., Olsson M.L., Liles W.C., Cserti-Gazdewich C.M., Kain K.C.: ABO blood groups influence macrophage-mediated phagocytosis of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *PLoS Pathog.*, 2012; 8: e1002942
- [149] Woolhouse M.E., Webster J.P., Domingo E., Charlesworth B., Levin B.R.: Biological and biomedical implications of the co-evolution of pathogens and their hosts. *Nat. Genet.*, 2002; 32: 569-577
- [150] Wright K.E., Hjerrild K.A., Bartlett J., Douglas A.D., Jin J., Brown R.E., Illingworth J.J., Ashfield R., Clemmensen S.B., de Jongh W.A., Draper S.J., Higgins M.K.: Structure of malaria invasion protein RH5 with erythrocyte basigin and blocking antibodies. *Nature*, 2014; 515: 427-430
- [151] Yamamoto F., Cid E., Yamamoto M., Saitou N., Bertranpetit J., Blancher A.: An integrative evolution theory of histo-blood group ABO and related genes. *Sci. Rep.*, 2014; 4: 6601
- [152] Yazdanbakhsh K., Lomas-Francis C., Reid M.E.: Blood groups and diseases associated with inherited abnormalities of the red blood cell membrane. *Transfus. Med. Rev.*, 2000; 14: 364-374
- [153] Yosief H.O., Iyer S.S., Weiss A.A.: Binding of Pk-trisaccharide analogs of globotriaosylceramide to Shiga toxin variants. *Infect. Immun.*, 2013; 81: 2753-2760
- [154] Ziegler T., Jacobsohn N., Fünfstück R.: Correlation between blood group phenotype and virulence properties of *Escherichia coli* in patients with chronic urinary tract infection. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2004; 24 (Suppl.1): S70-S75

Autor deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.