

7[^]

Conferenza Nazionale dei Servizi Trasfusionali

Vicenza | 24-26 maggio 2023



Nuove popolazioni e la donazione di sangue: impatto in ambito immunoematologico

Gianluca Ubezio

*U.O. Medicina Trasfusionale
Ospedale Policlinico San Martino di Genova*

Il sottoscritto **Gianluca Ubezio**, in qualità di Relatore
dichiara che

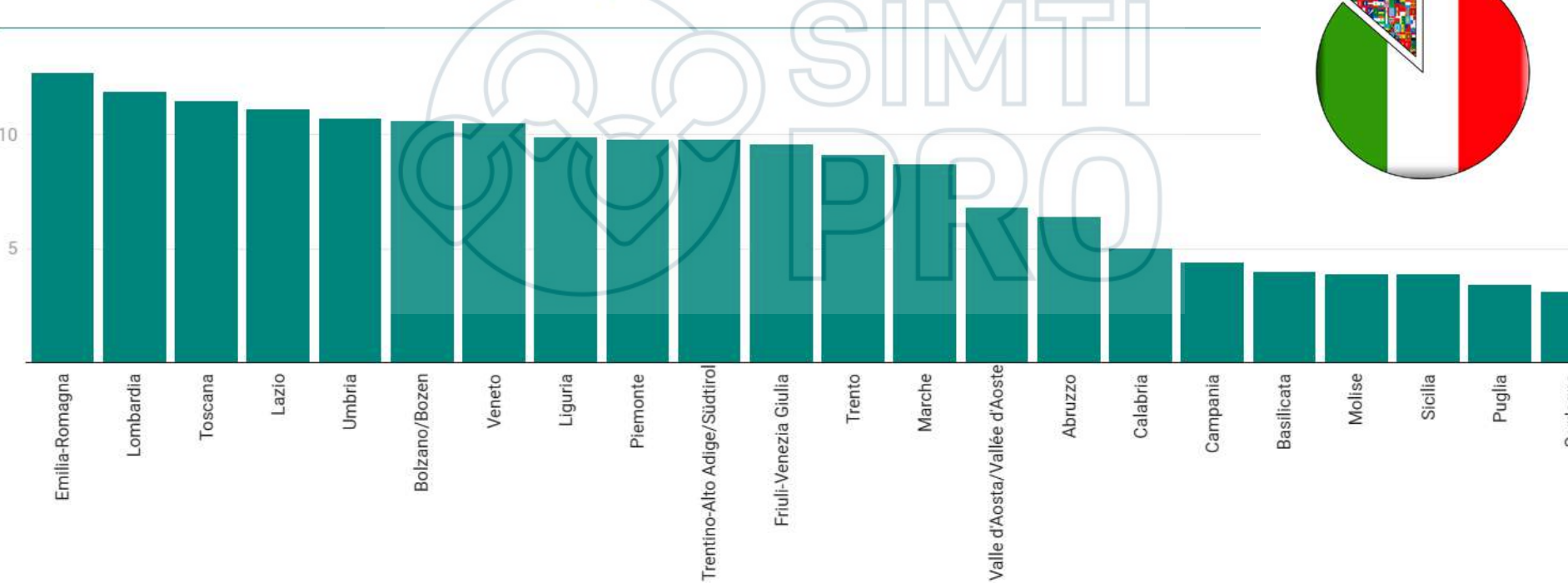
nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le sue funzioni al fine di trarne vantaggio.



In Italia, al 1° gennaio 2021, risiedono circa 5.2 milioni di cittadini stranieri, che costituiscono l'8,7% della popolazione residente. L'83,4% dei cittadini stranieri si concentra nel Centro-Nord.

I cittadini non comunitari regolarmente presenti in Italia al 1° gennaio del 2021 sono circa 3 milioni e 370 mila (5.6% della popolazione residente).

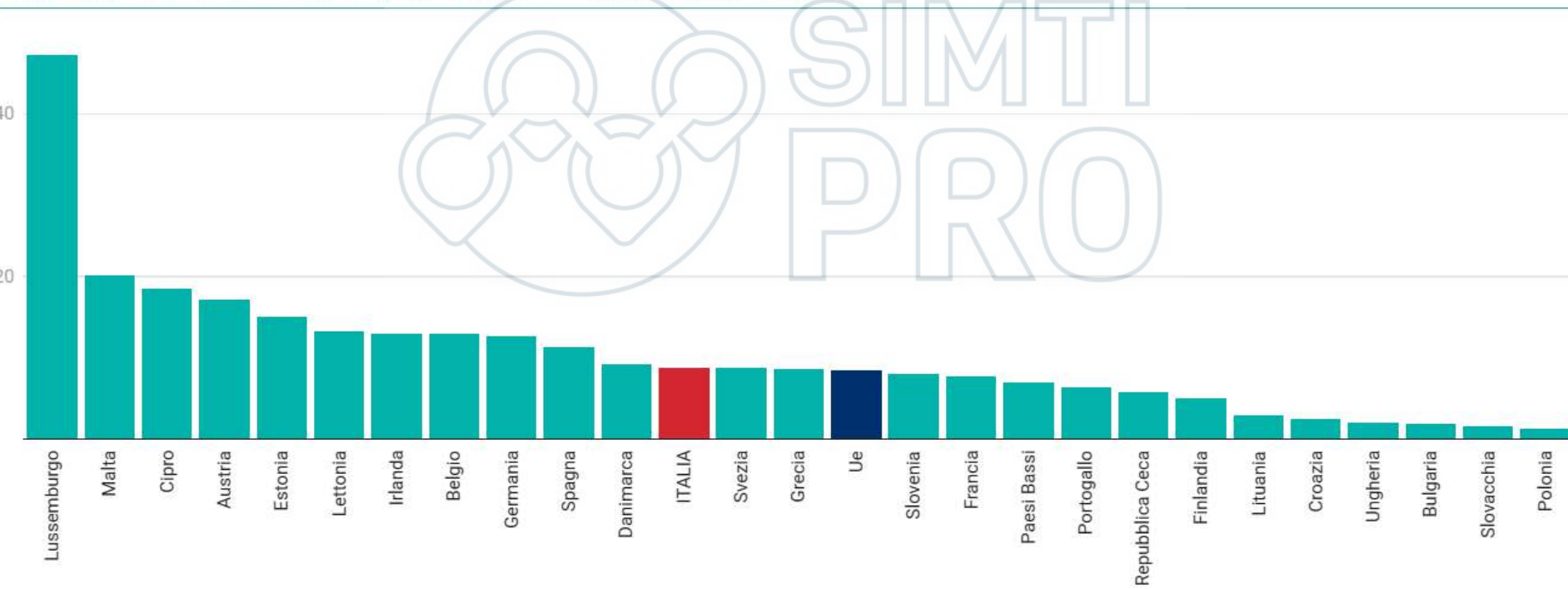
STRANIERI RESIDENTI PER REGIONE. ANNO 2021 (PER 100 RESIDENTI)



In Italia, al 1° gennaio 2021, risiedono circa 5.2 milioni di cittadini stranieri, che costituiscono l'8,7% della popolazione residente. L'83,4% dei cittadini stranieri si concentra nel Centro-Nord.

I cittadini non comunitari regolarmente presenti in Italia al 1° gennaio del 2021 sono circa 3 milioni e 370 mila (5.6% della popolazione residente).

STRANIERI RESIDENTI NEI PAESI UE. ANNO 2021 (PER 100 RESIDENTI)



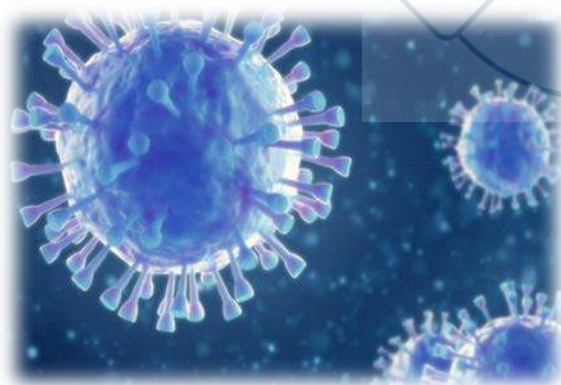
ELEMENTI AMBIENTALI & GENETICI

AMBIENTE

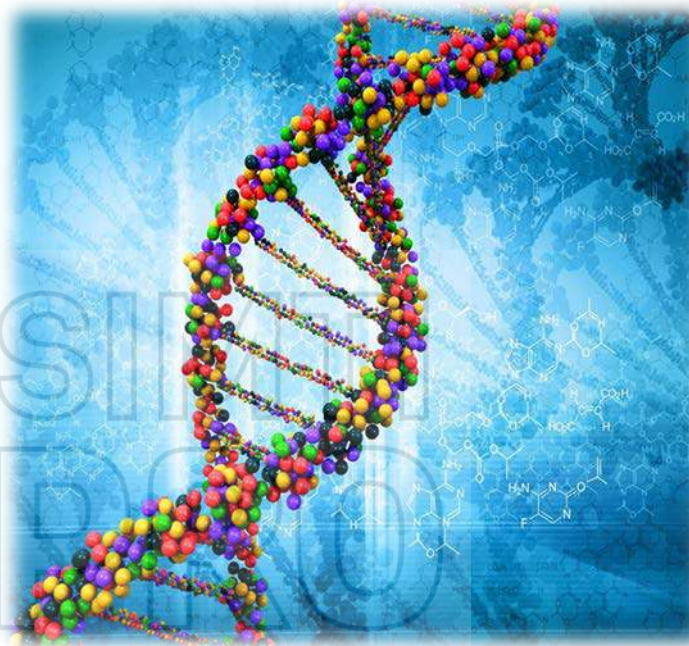
CULTURA



INFETTIOLOGIA



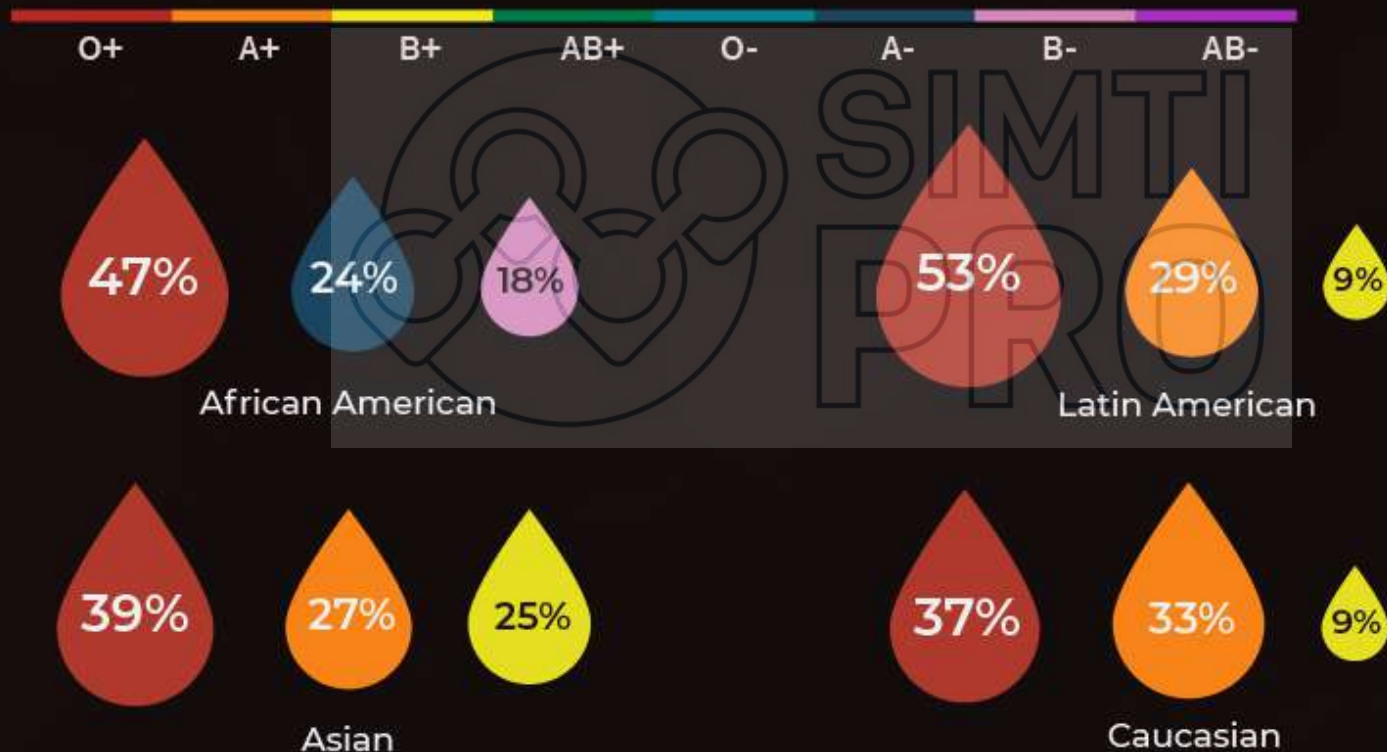
GENETICA



ELEMENTI AMBIENTALI & GENETICI

GENETICA DEI GRUPPI SANGUIGNI

The most common blood types in the U.S. by race



Source: American Red Cross

ELEMENTI AMBIENTALI & GENETICI

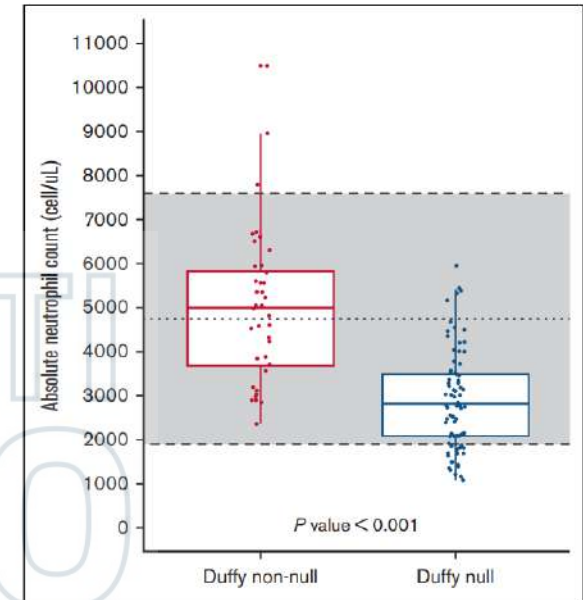
GENETICA DEI GRUPPI SANGUIGNI: NEUTROPENIA ETNICA

Phenotype	Caucasians	Blacks	Chinese	Japanese	Thai
Fy(a+b-)	17	9	90.8	81.5	69
Fy(a-b+)	34	22	0.3	0.9	3
Fy(a+b+)	49	1	8.9	17.6	28
Fy(a-b-)	Very rare	68	0	0	0

25% of Israeli Arabs and 4% of Israeli Jews have Fy(a-b-) RBCs

Null: Fy(a-b-)

Unusual: Fy^x expresses weak Fy^b antigen not detected by all anti-Fy^b



Merz LE et al. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007679>.

Allele name	Exon	Nucleotide	Amino acid	Ethnicity (prevalence)
FY*01N.01	Promoter	-67t>c^	Protein absent from RBCs	Papua New Guinea (Rare)
FY*02N.01	Promoter	-67t>c^	Protein absent from RBCs	Blacks (Common);Arabs, Jews, Romany (Several);Caucasians (Rare)

ELEMENTI AMBIENTALI & GENETICI

GENETICA DEI GRUPPI SANGUIGNI: IMPLICAZIONI

- Antigeni ad alta frequenza,
- antigeni a bassa frequenza,
- RHD,
- HPA.



ANTIGENI AD ALTA FREQUENZA E UNITA' DI GRUPPO SANGUIGNO RARO



Antigeni ad alta frequenza o ad alta incidenza o antigeni pubblici. L'assenza di un antigene ad alta frequenza configura un fenotipo raro.

Alcuni gruppi sanguigni sono unici per specifici gruppi etnici.

E' essenziale che la diversità dei donatori corrisponda alla diversità dei pazienti. Ad esempio, i gruppi sanguigni **U-negativi** e **Duffy-negativi** sono unici per la comunità afroamericana.

How Do Race and Ethnicity Affect Blood

Blood types fall into four major groups: A, B, AB, and O. Some patients require an even closer match than the main blood types. If a patient receives a transfusion that is not a close match, they may form antibodies. Individuals who receive frequent blood transfusions, such as patients with sickle cell disease, need to receive the most compatible match possible.

- Antigenes are a substance on red blood cells that help determine blood type.
- There are more than 600 known antigens, and some are unique to specific racial and ethnic groups.
- One in 3 African American blood donors is a match for a patient with sickle cell disease.

ANTIGENI AD ALTA FREQUENZA E UNITA' DI GRUPPO SANGUIGNO RARO



American Red Cross | Blood Services

Antigeni ad alta frequenza o ad alta incidenza o antigeni pubblici. L'assenza di un antigene ad alta frequenza configura un fenotipo raro.

Alcuni gruppi sanguigni sono unici per specifici gruppi etnici.

E' essenziale che la diversità dei donatori corrisponda alla diversità dei pazienti. Ad esempio, i gruppi sanguigni **U-negativi** e **Duffy-negativi** sono unici per la comunità afroamericana.

Why Are African American Blood Donations Important

Patients with sickle cell disease may rely on regular blood transfusions throughout their lives to prevent sickle cell complications such as organ and tissue damage, severe pain, and strokes. Unfortunately, frequent transfusions can make finding compatible blood types more difficult when patients develop an immune response against blood from donors that is not closely matched to the recipient. These antibodies can lead to severe complications. One in 3 African American blood donors are a match for people with sickle cell disease. Are you the one? [Schedule your blood donation appointment now.](#)


- CANDIDATI DONATORI NEI SOGGETTI DI SECONDA GENERAZIONE -

7[^]

Conferenza Nazionale dei Servizi Trasfusionali

Vicenza, 24-26 maggio 2023

ANTIGENI AD ALTA FREQUENZA E UNITA' DI GRUPPO SANGUIGNO RARO

Ethnic Group	 Rare Blood Type
African-American	U-, Fy (a-b-)
Native American, Alaskan Native	RzRz
Pacific Island, Asian	Jk (a-b-)
Hispanic	Di (b-)
East European/Russian Jews	Dr (a-)
Caucasian	Kp (b-), Vel-

<https://www.redcrossblood.org/donate-blood/blood-types/diversity.html>

“When blood is phenotypically matched (i.e., close blood type match), patients are at a lower risk of developing complications from transfusion therapy. For this reason, it is extremely important to increase the number of available blood donors from all ethnic and racial groups.”

ANTIGENI A BASSA FREQUENZA

Table of low incidence antigens (700 series)

No.	Name	Symbol
700002	Batty	By
700003	Christiansen	Chr ^a
700005	Biles	Bi
700006	Box	Bx ^a
700017	Torkildsen	To ^a
700018	Peters	Pt ^a
700019	Reid	Re ^a
700021	Jensen	Je ^a
700028	Livesay	Li ^a
700039	Milne	
700040	Rasmussen	RASM
700044		JFV
700047	Jones	JONES
700049		HJK
700050		HOFM
700054		REIT

Infrequent (1-10%) antigens in most populations.

Rh	Lutheran	Kell	Yt	Scianna	Colton	Knops
C ^w	Lu ^a	K	Yt ^b	Sc2	Co ^b	Kn ^b
V > A	(Lu ^b)	(k)	(Yt ^a)	(Sc1)	(Co ^a)	(Kn ^a)
	Lu14	Kp ^a				
	(Lu8)	(Kp ^b)				

A higher incidence in people with the ancestry indicated:

A= African.

Gli antigeni a bassa frequenza sono classificati in base alla loro bassa frequenza nella maggior parte delle popolazioni. Di solito questo significa che sono rari o assenti nei diversi gruppi etnici studiati.

ANTIGENI A BASSA FREQUENZA

Un aspetto ricorrente nello studio di antigeni a bassa frequenza è rappresentato dall'aumento significativo della percentuale di positività nel caso di popolazioni chiuse (per es. l'antigene **Wda** -Waldner- è stato descritto solo in due casi al mondo, ma nella popolazione di Hutteriti – anabattisti della Moravia – risulta presente nell'1% della popolazione).

In alcuni casi la frequenza può essere molto più alta in alcune razze o gruppi etnici. Uno degli esempi più eclatanti di questo è l'antigene **Dia**, la cui espressione è rara nella popolazione caucasica caucasici e africana, ma si osserva in circa il 10% degli individui dell'Asia orientale.

Frequency of Diego antigens	Di^a is found mainly in populations of Mongolian descent. It is found in 36% of South American Indians, 12% of Japanese, and 12% of Chinese, whereas it is rare in Caucasians and Blacks (0.01%). Di^b is found universally in most populations
Frequency of Diego phenotypes	Di(a-b+) is found in >99.9% of Caucasians and Blacks and >90% of Asians. Di(a+b+) found in <0.1% of Caucasians and Blacks and in 10% Asians. Di(a+b-) found in <0.01% Caucasians, Blacks, and Asians. Di(a-b-) found in 1 case only

ANTIGENI A BASSA FREQUENZA: IMPATTO NELLA PRATICA TRASFUSIONALE

È diventata pratica standard eseguire uno screening anticorpale e omettere il cross-matching completo se non vengono rilevati anticorpi, quindi gli anticorpi contro gli antigeni a bassa incidenza di solito si trovano solo per caso nei test di laboratorio quando:

- 1. una **cellula** che trasporta un antigene a bassa incidenza è inconsapevolmente inclusa in un set di **screening**,
- 2. un **siero** reagisce inaspettatamente con una cellula su un **pannello di identificazione** anticorpale, ad es. il siero di un paziente con un'apparente presenza di anti-E reagisce con una cellula E negativa,
- 3. un **crossmatch** è incompatibile con un singolo donatore il cui profilo antigenico dovrebbe corrispondere agli anticorpi identificati da un paziente,
- 4. un **reagente** di tipizzazione policlonale fornisce un risultato discrepante, ad es. una cellula S reagisce con un singolo reagente anti-S.

ANTIGENI A BASSA FREQUENZA E IMPATTO NELLA PRATICA TRASFUSIONALE

“ Once an antibody to a low-incidence antigen has been detected, transfusion should not be delayed while the antibody is identified. This often requires the resources of a reference laboratory and isn't necessary since compatible blood is easy to find. Licensed reagents are not available for most of the rare specificities so donor units are usually selected after a complete crossmatch with the patient's serum.”



VALUTAZIONE DEL RISCHIO

BASSO RISCHIO
EMOLITICO DEGLI
ANTICORPI ANTI-
LFA

- COMPLESSITA'/ETEROGENEITA' DELLA GENETICA DEI DONATORI,
- GRADO DI ESPOSIZIONE ALLE TRASFUSIONI (% POLI-TRASFUSI)
- TIPOLOGIA DI MALATTIA CAUSA DELLA TRASFUSIONE

}
% RESPONDERS ↓

SCELTA DEL MIGLIOR APPROCCIO PRE-TRASFUSIONALE

RHD ED ORIGINE ETNICA

RhD NEGATIVITA'

*«Mentre nella maggior parte dei Caucasiche D-negativi c'è una delezione di RHD, in altre popolazioni (in particolare giapponesi e neri africani) il fenotipo D-negativo è associato a una RHD grossolanamente normale (**RHD Ψ**)*

[...]

Tutti gli attuali test di genotipizzazione RhD tipizzeranno erroneamente le persone i cui globuli rossi sono D-negativi e tuttavia portano un RHD intatto e non funzionante.

Tali persone sono state descritte nei caucasiche (raro), nei neri africani (comune) e negli asiatici (comune).

[...]

Chiaramente, la conoscenza del gruppo etnico di entrambi i genitori è utile nella selezione dei test di genotipizzazione appropriati.

[...]

La base molecolare del principale allele RHD silente, trovato in persone di ascendenza africana è stata definita. RHD Ψ ha un'inserzione di 37 coppie di basi del DNA, essendo una duplicazione del confine Int3/Ex4, e ha mutazioni missense nell'Ex5 e una mutazione non-sense e missense nell'Ex6.»

AVENT AND REID BLOOD, 15 JANUARY 2000 x VOLUME 95, NUMBER 2

RHD ED ORIGINE ETNICA

RhD weak e variant

Race/ethnicity and RHD variants

Race/ ethnicity	Weak D			Weak partial D	Partial D							No <i>RHD</i>	All	
	Type 1	Type 2	Type 3	Type 4.0	DAR	DOL	DAU4	DNB	DIIIa	DIVa	NVD			
White	25	2	21	8				1				14	2	73
Black				23	15	4	1		1	1	3			48
Hispanic			2	2	3	2			1		2			12
Asian											1			1
Native American											1			1
Unknown	1		1	1										3
Totals	26	2	24	34	18	6	1	1	2	1	21	2	138	

Abbreviation: NVD, no variant detected.

Barrietau CM et al. DOI: 10.1111/trf.17145

RHD ED ORIGINE ETNICA

Del

Un elevato numero di varianti alleliche associate a DEL è specifico di determinati gruppi etnici.

Nella **popolazione Caucasica**, la causa più comune dei rari Del osservati è rappresentata da IVS3+1 g>A (splice site mutation), associate a Met295Ile *RHD* 1227A (K409K) è invece lo SNP più comunemente riscontrabile nella popolazione di **Asiatici orientali**, rappresentato da DEL.14 K409K, associato a sito di splice in Ex9 di RHD.

DEL
-Negative for indirect anti-globulin test
-Positive for absorbtion-elution test
-Presence of <i>RHD</i> gene (no <i>RHD</i> deletion)
-DEL associated alleles in specific ethnic groups such as K409K (1227G >A) in Asian

RHCE Phenotypic Distribution of DEL Among Distinct Ethnic Populations				
RHCE Phenotype	Population Frequency			
	Chinese ¹⁷	Taiwanese ¹⁰	Taiwanese ²⁸	German ⁶
Ccee	83.51%	83%	83.3%	82.97%
CCee	12.19%	15%	14.3%	10.65%
CCeE	0.36%	1%	0.8%	...
CcEe	3.23%	1%	1.6%	...
ccEe	0.72%	6.38%
ccee	2.13%	...

Distribution of DEL-Associated Alleles Among Different Ethnic Groups					
DEL Allele	DEL-Carrying Individuals Per Ethnic Group, No.				
	Taiwanese (n = 94) ¹⁰	Chinese (n = 26) ⁹	Chinese (n = 279) ¹⁷	Danish (n = 13)	German (n=47) ⁶
Normal RhD	1
K409K	94	25	268	...	4
IVS7+152A	...	1 ¹
Hybrid allele ³	3	...	1
3G>A	4
R10W	1
L18P	1
L84P	1
A137E	1
L153P	1
G212R	1
Y401X	1
X418L	2
IVS2-2A>G	2	...
IVS8+1G>A	1	...
659delG	2	...
885G>T	1	14
896T>C	1	...
IVS7-2A>C	1	...
IVS3+1G>A	1	16
93_94insT	1	2
147delA	4

ANTIGENI PIASTRINICI (HPA) E ETNIA

Gli HPA sono stati descritti per la prima volta negli anni '60 e circa 41 antigeni codificati da 8 diverse glicoproteine piastriniche, vale a dire GPIIIa, GPIIb, GPIIIb, GPIa, GPIIb, GPIIb β , CD109 e GPIX sono stati documentati e approvati dall'International Platelet Immunology Nomenclature Committee of the International Society delle trasfusioni di sangue (ISBT).

Deviazioni significative dei genotipi sono state osservate nei sistemi HPA-1 e HPA-4.

Le frequenze dell'allele **HPA-1b** variavano da molto alte in popolazioni come brasiliane, marocchine e tunisine (0,22-0,25) a basse nel sud-est asiatico, inclusi malesi, thailandesi, indonesiani, vietnamiti, cinesi Han, taiwanesi, giapponesi e coreani.

L'antigene **HPA-4b** è risultato essere molto raro nei caucasici ma più frequente nelle popolazioni asiatiche.

Rophina M et al. <https://doi.org/10.1101/2022.10.29.514338> (2022)

ANTIGENI PIASTRINICI (HPA) E ETNIA

La differente frequenza di espressione antigenica piastrinica si associa ad una differente frequenza alloanticorpale riscontrabile nelle diverse popolazioni: nei **Caucasici** l'**HPA-1a** è l'antigene maggiormente coinvolto nell'alloimmunizzazione, seguito dall'**HPA-5b** e infine dall'**HPA-3a**.

Nelle popolazioni **Giapponesi** e in altre popolazioni **Orientali** **HPA-4**, **HPA-2** e **HPA-5** e in misura minore **HPA-5** nelle popolazioni **Sub-Sahariane**.



...e molto altro ancora

CONCLUSIONI

1. Importanza di conoscere la composizione della popolazione di donatori disponibili nella propria realtà (**dataset informatico**),
2. importanza di incentivare le nuove popolazioni nel percorso di donazione di sangue ed emocomponenti (**elemento culturale**),
3. valutarne gli effetti, tra opportunità immunoematologiche e aspetti infettivologici da conoscere e gestire (aggiornamento della **valutazione del rischio**).