

GENETIKAI ÉS METHODIKAI PROBLÉMÁK AZ M-N VÉRC SOPORTVIZSGÁLATOK ALKALMAZÁSÁNÁL CSALÁDVIZSGÁLATOKBAN ÉS SZÁRMAZÁSI ÜGYEKBE N

Írta: REX-KISS BÉLA és SZABÓ LÁSZLÓ

(Szakorvosi Rendelőintézet, Szigetszentmiklós és Semmelweis OTE Igazságügyi-Orvostani Intézet, Budapest)

Bevezetés

Egy előző közleményünkben (REX-KISS—SZABÓ 1971) beszámoltunk populációgenetikai és családvizsgálataink eredményeiről az M-N vércsoportrendszerrel. Meghatároztuk az M-N rendszer fenotípusainak előfordulási gyakoriságait, a géngyakoriságokat, és családvizsgálatokkal bizonyítottuk, hogy az eredeti *Landsteiner—Levine*-féle öröklésment, valamint a *Hardy—Weinberg*-féle egyensúly-törvény érvényesüléséhez e rendszerben ma sem fér kétség. E vizsgálatok alapján is biztosítottnak tekinthető az M-N vércsoportrendszer alkalmazhatóságának egyik fontos előfeltétele a vitás származás szerológiai vizsgálatokkal való tisztázásában mind negatív (apaságkizárás), mind pozitív irányban (apaság valószínűsítés, ill. megállapítás).

Az alábbiakban előbb arról lesz szó, hogy milyen tényezők akadályozhatják a biztonságos M-N meghatározások előfeltételeinek érvényesülését, amiből kifolyólag a populációgenetikai és a származási vizsgálatokban esetleg hamis eredmények szülehetnek.

I. Géngyakoriságok (fenotípus gyakoriságok) különbözősége az egyes populációkban

Ennek csak akkor van gyakorlati jelentősége, ha a származási ügyben szereplő anya (ill. gyermek) és vélelmezett apa nem azonos populációhoz tartoznak, és az illető populációkban a géngyakoriságok között lényeges különbségek vannak. Két, különböző génfrekvenciával rendelkező populációnak a keveredése következtében ez megváltozik, és lassan új egyensúlyi állapot jön létre (génvándorlás, gene flow). Ha pl. egy vélelmezett apa egy peres ügyben biztosan olyan, a gyermek anyjától különböző népességből származik, amelynek génfrekvenciája az adott vércsoportrendszer tekintetében lényegesen eltérő, akkor ez esetben a valószínűségi számításoknál az anyai génfrekvencia mellett a vélelmezett apa népességének génfrekvenciáját is figyelembe kell venni. Ez a körülmény az apaságkizárás esélyét és valószínűségét is befolyásolja. — Középeurópai viszonylatban az M-N géngyakoriságok tekintetében nagy eltérésekkel nem kell számolnunk.

II. Az egyes vércsoport-rendszerek közötti genetikai kapcsolat

Két vércsoport-rendszert csak akkor nyilváníthatunk egymástól genetikailag függetlennek, ha a két rendszer génjei különböző kromoszómában helyezkednek el. Ha két gén nem túl szorosan helyezkedik el ugyanazon kromoszómában, akkor az ún. „crossing over” hatás a függőséget gyengítheti, ill. meg is szüntetheti.

III. Ritka géntípusok, variánsok előfordulása

Az M-N vércsoportrendszer sokáig egyszerű 2-alleles (M és N) rendszernek tűnt, 3 genotípussal (MM, MN, NN) és ugyanannyi fenotípussal (M, MN, N). Azonban néhány év elteltével — ahogyan e rendszer vizsgálatával kapcsolatban mind újabb és újabb ismeretekre tettünk szert — kiderült, hogy a helyzet egyáltalán nem olyan egyszerű. A problémák több irányban jelentkeztek:

1. Az M és N antigének gyengébb alakjait (N_2 , M_2 stb.) figyelték meg; „intermediaer”-nek (M^c), némának („silent”) tartott gént (M^k) fedeztek fel.

a) Az M-N-rendszerre vonatkozó ismereteink első ízben 1935-ben az N_2 -problémával kapcsolatban kezdtek komplikálódni. Ekkor CROME (1935) egy látszólag inkompatibilis anyagyermek M-N vizsgálati eredményéről számolt be. Az anya M-, a gyermek pedig N-típusúnak bizonyult. Feltételezték, hogy az anyában egy gyenge N-receptornak kell lennie. Hosszas utánvizsgálatok után végül is nyitva maradt a kérdés, hogy vajon nem a FRIEDENREICH (1936) által leírt N_2 -ről — ami erős anti-N tesztserumokkal minden „müfögás” nélkül kimutatható — vagy pedig örökletes defektusról van-e szó. Ugyanis az Rh-rendszerben ismert rendellenességek (pl. kromoszóma-deletio stb.) elméletileg az M-N rendszerben is előfordulhatnak. A HENNINGSEN és JACOBSEN (1954) által leírt eset (ebben az anya M-, a gyermek pedig N-típusú volt) ez utóbbi lehetőség mellett látszott szólni. Szerzők ebben az esetben — más magyarázat hiányában — mutációra vagy kromoszóma-deletióra gondoltak.

JENSEN és FREIESLEBEN (1962) szerint az N_2 és M_2 sejteknek kevesebb receptort kell tartalmazniuk, úgy, hogy a szénhidrát-láncuktól megfosztott fehérjekomponenseknek Coombs-szérummal direkt reagálniuk kell. Szerintük minden gyengébb M vagy N tulajdonságú vörösvérsejtnek Coombs-pozitívnak kell lenni. Ugyanez a véleménye JACOBOWICZ és munkatársainak is (JACOBOWICZ—BRYCE—SIMMONS 1949, 1950, PROKOP—UHLENBRUCK 1966). JEANNET és munkatársai (1964) ugyancsak találtak egy családban gyenge N-et és a vörösvérsejtek ugyancsak pozitív direkt Coombs-reakciót adtak. Ezzel szemben HEIKEN és IKIN (1964) megállapították, hogy nem minden N_2 típusú vörösvérsejt adja a direkt pozitív Coombs-reakciót. Az N_2 előfordulását többen is leírták (ANDERSEN 1947, FRIEDENREICH 1936, HEIKEN—IKIN 1964, JEANNET—METAXAS—BÜHLER—TOBLER 1964, JENSEN—FREIESLEBEN 1962, LAUER 1941, PIETRUSKY 1936, 1937, 1940, 1944).

Ezt a fenomént az igazságügyi orvosszakértői gyakorlatban is jól ismerik. (Saját eseteinket 1971-ben megjelent közleményünkben ismertettük.) LAUER (1941) azonban helyesen állapította meg ezzel kapcsolatban, hogy az N_2 előfordulása az M-N apaságkizárások értékét és megbízhatóságát nem csökkentheti. PIETRUSKY (1944) további (N_3 és N_4) N-variánsok létezését is feltételezi.

b) A gyenge M-receptorokról már jóval kevesebb adat áll rendelkezésünkre. FRIEDENREICH és LAURIDSEN (1938) leírtak egy gyenge M-tulajdonságú MN-típusú gyermekben. PIETRUSKY (1943) közölt egy esetet gyenge M-receptorral, amit ő M_2 -nek nevezett el. Ugyancsak ő számolt be 1943-ban egy gyenge M-receptorról, amit M_3 -nak nevezett el (PIETRUSKY 1943a), aminek létezését azonban többen is kétségbevonták. JACOBOWICZ és munkatársai (1949, 1950) ugyancsak beszámoltak gyenge M-receptorról.

2. a) Az M^c -nek nevezett receptort DUNSFORD és munkatársai (1953) írták le. Az ilyen receptort tartalmazó vörösvérsejteket a legtöbb anti-M szérum agglutinálja, de néhány anti-N szérum is. Szerzők véleménye szerint ennél egy M-N intermediaer típusról van szó.

b) METAXAS és munkatársai (1966) 5 olyan családról számoltak be, amikben olyan gén (vagy génkomplex) fordult elő, amely sem M-N, sem S-s antigént nem produkált, de úgy látszott, hogy egy új, addig nem ismert antigén termelődésében játszik szerepet, amit M^k -nek neveztek el. Előzőleg 2 látszólag független genetikai anomália esetét írták le, mindkettőt anya

és gyermeke közötti ellentett homozigotia esetében fedezték fel (JACOBOWICZ—BRYCE—SIMMONS 1949, 1950, METAXAS—METAXAS—BÜHLER 1964). Az elsővel analóg esetet közöltek HEIKEN és munkatársai (1967) is. Az első vélemények az M^k -t „néma” génnek tartották, de HEIKEN és munkatársai bebizonyították, hogy az MM^k -típusú vérminták anti-N tesztiszérumokkal gyenge reaktivitást mutatnak. Ezt a megfigyelést METAXAS és munkatársai (1968) is megerősítették. Anti- M^k ellenanyagot eddig nem sikerült találni.

3. *Az S, s és U-antigének szerepe.* Az S-s rendszerről és kapcsolatáról az M-N-rendszerrel egy előző közleményünkben már beszámoltunk. Az U-probléma 1953-ban jelentkezett először, amikor WIENER és munkatársai (1954) találtak egy olyan ellenanyagot, amely transzfúzió után jelent meg egy beteg vérében és így immunantitest természetű volt. Az ellenanyag az általuk vizsgált 1100 fehérbőrű ember vörösvérsejtjeit kivétel nélkül agglutinálta, de a négerekét csak kb. 99%-ban. Az ellenanyagot anti-U-nak nevezték el. GREENWALT és munkatársai (1954) kimutatták, hogy az általuk is U-negatívnak talált egyének sem anti-S, sem anti-s szérummal nem reagáltak. Feltételezték, hogy az S génlocuson egy S^u allel is jelen van és S^uS^u típusú egyének anti-U-t termelhetnek, vagy — másszóval — anti-S + anti-s-t. Eszerint valószínű, hogy egyes egységes anti-S + anti-s specificitású ellenanyagról van itt szó. Ezért azután minden fehérbőrű ember vörösvérsejtjeit agglutinálja, míg a négerekét kb. 99%-ban (PROKOP—UHLENBRUCK 1966).

4. *Ritka (magános vagy családi) faktorok.* Ezek sorában ismeretesek: Hunter (Hu), Henshaw (He), Vw, Mi^a, Vr, St^a, Ri^a, Ny^a. Ezek témánk szempontjából alárendelt szerepet játszanak, ill. csak elméleti fontosságúak, mivel egy részük csak négereknél fordul elő, más részük pedig csupán egyes családokon belül, ill. egyedekben volt felfedezhető. Ezeknek génei egy vagy több locuson vannak elhelyezkedve az M-N vagy S-s locusain kívül, de ezekkel szoros kapcsolatban (CLEGHORN 1960, 1962, KOUT 1962, PROKOP—UHLENBRUCK 1966, RACE—SANGER 1968).

5. *Az M-N-rendszer újabb alleljei*

a) M_1 . JACK és munkatársai (1960) egy új, anti- M_1 -nek nevezett ellenanyag létezéséről számoltak be. Ez 20 közül 6 emberi anti-M szérumban volt jelen, mint komponens. Az ezzel kimutatható M_1 :ahtigén, amely a négereknél 4-szer gyakoribb, mint a fehéreké, olykor csak kvantitatív tesztel mutatható ki. Feltételezik, hogy ezzel az M-N-rendszerben még egy alapgénnel kell számolni (tehát M^1 , M_2 , N) (METAXAS—METAXAS—BÜHLER—IKIN 1968).

b) M^s . Az M^s -tulajdonságot 1958-ban fedezték fel ALLEN és munkatársai (1958), mégpedig egy *Gilfeather* nevű férfibeteg vérében, transzfúzió előtti keresztpróba alkalmával, amikor is a minor-tesztben a donor vérsavója agglutinálta a beteg vörösvérsejtjeit. A donor vérsavójában talált addig ismeretlen ellenanyagot anti- M^s -nek nevezték el. Ennek a receptornak a jelenlétét sem az anti-M, sem az anti-N nem jelzi. Mint később kiderült, ez az ellenanyag normálisan és relatíve gyakran (kb. 3%-ban) fordul elő az emberi vérsavóban. Ezzel szemben az M^s előfordulása rendkívül ritka. Az eddigi vizsgálatok ezirányban mind negatív eredménnyel végeztek (ALLEN—CORCORAN—KENTON—BREARE 1958, BROCTEUR 1968, CHOWN—LEWIS 1959, CLEGHORN 1960, 1962, KOUT 1962, WINTER—ANTONELLI—WALSH—KONUGRES 1966), csupán METAXAS és munkatársai (1966) számoltak be előfordulásáról (0,15%-ban) Svájcban végzett vizsgálataik eredményeképpen.

Az M^s -faktor jelentősége elsősorban abban rejlik, hogy vele meg lehet magyarázni az M-N szerint látszólag összeférhetetlen anya—gyermek konstellációk egy részét. Ismeretesek ugyanis esetek az irodalomban, amelyekben az anya N-, gyermeke pedig M-fenotípusúnak látszott, vagy megfordítva. A gyenge N (N_2) esetleges jelenlétén kívül ezekre az esetekre magyarázatként csak feltevésekre voltunk utalva. Feltehető már most, hogy ezekben az esetekben az anya M^sN , és a gyermek M^sM típusú volt, vagy megfordítva. Az M^s felfedezése után várni lehetett, hogy egyszer találni fognak homozigóta M^sM^s vérmintákat is. Ennek a vérmintának nem volna szabad reagálnia sem az anti-M, sem pedig az anti-N ellenanyaggal, és az ilyen vérmintájú gyermek szülei látszólag homozigóta M vagy N fenotípusúak. METAXAS 1964-ben talált is egy ilyen típusú vérmintát. Ez a legtöbb anti-N tesztiszérummal gyengén pozitív reakciót adott, úgy hogy ALLEN eredeti feltevése, amely szerint az M^s az anti-N ellenanyaggal nem adhat pozitív reakciót, nem lehet helytálló (BROCTEUR 1969, METAXAS 1969, METAXAS—BÜHLER—CLEGHORN—ROMANSKI—METAXAS 1969).

Az eddigi tapasztalatok szerint az anti- M^s ellenanyag reagál a konyhasó-oldatban szuszpendált vörösvérsejtekkel.

Az M^s felfedezésével az allelek száma az M-N rendszerben 2-ről 3-ra emelkedett és így a lehetséges genotípusok, ill. fenotípusok száma is 6. Ezek: $MM = M$, $MN = MN$, $MM^s = = MM^s$, $NN = N$, $NM^s = NM^s$, $M^sM^s = M^sM^s$ (1. és 2. táblázat).

1. táblázat

Az M—N-rendszer lehetséges geno- és fenotípusai az M^g figyelembevételével
 Tabelle 1. Die möglichen Geno- und Phänotypen des M—N-Systems unter Berücksichtigung des M^g

	M	N	M ^g
M	MM = M	MN = MN	MM ^g = MM ^g
N	MN = MN	NN = N	NM ^g = NM ^g
M ^g n	MM ^g = MM ^g	NM ^g = NM ^g	M ^g M ^g = M ^g M ^g

2. táblázat

Genotípusok és fenotípusok anti-M^g-vel való vizsgálattal és anélkül
 Tabelle 2. Geno- und Phänotypen mit und ohne Untersuchung mit anti-M^g

Fenotípusok anti-M ^g nélkül	Genotípusok		Fenotípusok anti-M ^g -vel
	M ^g nélkül	M ^g -vel	
	Genotypen		
Phänotypen ohne anti-M ^g	ohne M ^g	mit M ^g	Phänotypen mit anti-M ^g
M	MM	MM MM ^g , M ^g M ^g	M MM ^g , M ^g M ^g
MN	MN	MN	MN
N	NN	NN M ^g N	N M ^g N

Az M^g előfordulása rendkívül ritka, ezért származásmegállapítási vércsoportvizsgálatokban vele számolni szinte nem is kell. Azonban a svájci vizsgálatok 0,15%-os előfordulási gyakorisága mégis megfontolásra késztet. Egyelőre magyarázattal nem rendelkezünk arra nézve, hogy miért van ez a feltűnő különbség a svájci és a többi vizsgálati eredmények között. Ha a svájci eredményeket fogadjuk el valóságoknak — és ezeket kétségbevonni nincs okunk — akkor minden olyan M-N apaságkizárás esetén, amikor ellentétes M-N-homozygotia esete forog fenn a gyermek és a vélelmezett apa között, az anti-M^g szérummal való vizsgálat elvégzése előtt, ill. ennek hiányában csak fenntartással szabad teljes bizonyító erőt tulajdonítani az apaságkizárásnak, ill. az csak a bizonyossággal határos valószínűtlenség kimondására jogosítja fel a szakértőt. Fel lehet tételezni ugyanis a következő gyermek—vélelmezett-apa konstellációt: gyermek MM^g, vélelmezett-apa NM^g, vagy megfordítva, amely esetekben apaságkizárás esete már nem forog fenn.

IV. Mutáció

Hogy az M^g jelenlétének feltételezésével minden „inkompatibilis” anya—gyermek M-N konstellációt meg tudunk-e magyarázni, az még kérdéses. Nem lehet ugyanis teljesen kizárni valódi mutációk lehetőségét az M-N-rendszerben sem. Külső tényezők által létrehozott génváltozás gyakorlatilag kizártnak

tekinthető. HENNINGSEN és JACOBSEN (1954) esetének ismertetésekor az M^s létezése még ismeretlen volt, és a szerzők magyarázatként — jobb híján — a mutáció lehetőségét tételezték fel. Ezt az esetet 60 000 anya—gyermek pár vizsgálata közben észlelték. Természetesen ezt az esetet a mutáció melletti bizonyítékként értékelni nem lehet.

V. A nem véletlenszerű párválasztás

A populációgenetikai törvényszerűség érvényesülésének egyik előfeltétele a véletlenszerű, nem irányított párválasztás („random mating”). Ez gyakorlatilag így is van. Eltérés csakis úgy lehetséges, hogy ha a párválasztás családon belül, vagy valamelyik vércsoport-hoz való tartozás figyelembevételével történik (pl. ha egy Rh-negatív nő a magzati károsodástól való félelmében csak Rh-negatív férfitől hajlandó gyermeket szülni).

VI. Házasságon kívüli származás

A származás megállapítási vércsoport-vizsgálatok kapcsán gyakran találkozunk olyan esetekkel, amelyekben a szóbanforgó, állítólag házasságon belüli nemi érintkezésből született gyermek olyan vércsoport tulajdonsággal rendelkezik, ami az adott anya—apa vércsoport konstellációba nem illeszthető bele. Ilyen esetekben csakis arról lehet szó, hogy a gyermek az anya házasságon kívüli nemi viszonyából származik, vagy (ez azonban csak rendkívül ritkán fordul elő), hogy a gyermeket elcserélték.

VII. Az M-N rendszer fenotípusainak meghatározásánál téves eredményhez vezető fontosabb körülmények és elkerülésük

A téves vizsgálati eredményekhez vezető fontosabb tényezők a következők: gyenge N (N₂) vagy M (M₂); ritka génformák, variánsok (M^c, M^k, M^s); mutáció; kromoszóma-deletio; supressív gének. Ha mindezen tényezőket figyelembe vesszük, a hibás M-N meghatározás akkor is sokkal ritkább, mint 1 : 500, tehát az M-N rendszer öröklési struktúráját és elismert szabályait ezek gyakorlatilag nem befolyásolhatják. Mivel azonban az irodalomban ismeretesek esetek, amelyekben anya és gyermeke között M-N rendszerbeli látszólagos inkompatibilitás előfordult, ezért bizonyos esetekben meg kell győződni arról, hogy nincsen-e hamis apaság-kizárásról szó. E vizsgálatok technikai lehetőségeiről lesz szó az alábbiakban (HUMMEL 1964).

1. Az agglutinációs vizsgálat. Legelőször is vizsgáljuk meg, hogy a vörösvérsejtek milyen receptor-koncentrációja (mennyisége) szükséges ahhoz, hogy a szokásos tárgylemez-módszerrel egy 1 : 32—1 : 64 titerű tesztiszérummal még agglutinációt kapjunk. A továbbiakban meg fogjuk beszélni, hogy milyen jelentősége van a használt tesztiszérum titerének a gyenge antigéntulajdonság felismerésében.

a) Egy 1 : 16 titerű anti-M vagy anti-N szérum kb. 1/100 térfogat homológ homozygota vörösvérsejtekkel abszorbeálva, az esetek többségében agglutinációs képességét teljesen elveszti. Ha pl. egy anti-M vagy anti-N szérum a homológ homozygota típusú vörösvérsejtekkel a használatos tárgylemez módszerrel 1 : 16 hígításig agglutinál, akkor az utolsó csőben a receptoroknak csak kb. 6%-a van fedve (= 1/16 része), viszonyítva az első csőben ellenanyag-fedettekhez. Tehát egy kb. 6%-nyi receptorerősségű gyenge variáns az 1 : 16 titerű tesztiszérummal az agglutinációs vizsgálattal még kimutatható.

A használt tesztiszérum titere tehát tájékoztat bennünket a receptorerősségre nézve, a vizsgált vörösvérsejteket illetően:

Receptorerősség %-ban:

100
50
25
12
6

Titer

(1 : 16 titerű szérum esetén)

1 : 16
1 : 8
1 : 4
1 : 2
1 : 1 (hígítatlan)

E megállapításnak megfelelően — bizonyos fenntartással — feltehető, hogy a gyenge M és N tulajdonság egy 1 : 16-os titerű anti-M vagy anti-N tesztserummal még kimutatható, ha a vizsgált vörösvérsejtek receptor-erőssége homozygota típus esetén legalább 6%-os, ill. ennél lényegesen nem alacsonyabb. Ennél gyengébb tulajdonság kimutatására magasabb titerű tesztserumok szükségesek. Ez utóbbiak — szemben az alacsonyabb titerűekkel — nemcsak nagyobb mennyiségű ellenanyagot tartalmaznak, hanem nagyobb mennyiségben nagy affinitású ellenanyagokat is. Az antiszérumok ugyanis nemcsak azonos affinitású ellenanyagokat tartalmaznak, hanem különböző affinitású antitest-chargeok keverékét, azonos specificitással. Minél nagyobb egy szérumban az ellenanyagok mennyisége — ezt a titerérték kb. kifejezi — annál nagyobb a nagy affinitású ellenanyagok aránya is az ilyen szérumokban; hyperimmun szérumok esetén, vagyis a különösen magas titerű szérumokban, még az ellenanyagok energetikai eloszlása is eltolódik, többnyire a nagy affinitású chargeok javára.

Az agglutinációnál a sejtfix receptorok elsősorban nagy affinitású ellenanyagokat kötnek le. Az ilyenek mennyisége rendszerint abszolúte és relatíve is nagyobb a magas titerű szérumokban, mint az alacsony titerűekben, így a sejtekhez a magas titerű szérumok alkalmazása esetén mindenekelőtt a nagy affinitású ellenanyagok, míg az alacsony titerű szérumok alkalmazása esetén kevés nagy affinitású mellett jórészt kis affinitású ellenanyagok kötődnek.

A nagy affinitású ellenanyagok a homológ receptorokhoz különösen szorosan kötődnek. A bivalens ellenanyagok által összetartott sejtek ezért nagy affinitású rendszerek esetén különösen szorosan kötődnek egymáshoz, míg kis affinitásúak esetében viszonylag lazán. Így ezek még kisebb receptortartalommal rendelkező vörösvérsejteket is képesek agglutinálni.

Az egyszerű agglutinációs vizsgálat — mindenekelőtt magas titerű tesztserumok alkalmazása mellett — igen érzékeny eljárás. Mint módszer alkalmas arra, hogy gyenge M- és N-tulajdonságokat (még kb. 1%-os receptor-tartalmú homozygota vörösvérsejtek esetén is) kimutasson. Azonban a módszer nem alkalmas arra, hogy pl. egy M^s mutánszt vagy más, a normális N- vagy M-től különböző tulajdonságokat az M-N locuson kimutasson. Ugyancsak alkalmatlan a deletio vagy suppressio felismerésére is.

2. Az abszorpció eljárások. Kétféle abszorpció eljárásról lehet szó:

a) *Heterológ abszorpció.* Ez az az eljárás, amit általában ajánlanak az agglutináció eredményének biztosítására. Ennél az anti-N tesztserumhoz M-nek, vagy anti-M tesztserumhoz N-nek talált vörösvérsejteket adunk, miután előbb a tesztserumok titerét homológ vörösvérsejtekkel pontosan meghatároztuk. Megfelelő inkubálási idő után a tesztserumok titerét (agglutinin-tartalmát) ugyanazon homológ vörösvérsejtekkel újból meghatározzuk. Az abszorpciónál az ellenanyagot mindig főlegesen alkalmazzuk és azt vizsgáljuk, hogy az abszorpció után csökkent-e és mennyit az ellenanyagtiter. Ha a titer csökkent, akkor a tesztserumnak megfelelő, homológ antigén a vizsgált vörösvérsejtekben jelen van, ha nem, akkor nincsen. Az effajta abszorpció kontrollvizsgálat az utóbbi években mindinkább háttérbe szorul, mind ritkábban alkalmazzák, mert megállapítást nyert, hogy 1 : 32-nél nem magasabb titerű tesztserumok alkalmazása esetén semmivel sem érzékenyebb és semmivel sem alkalmasabb a gyenge M vagy N tulajdonságok kimutatására, mint az agglutinációs vizsgálat. Ezenkívül ez az eljárás sem alkalmas a totalmutánsok és defektvariánsok kimutatására.

b) *Homológ abszorpció.* A kérdés, amit a szakértőnek fel szoktak tenni az M-N rendszer alapján történő apaságkizárások eseteiben, így hangzik: az M vagy N fenotípusú vér genotípusa MM, ill. NN, avagy heterozygota típusról lehet-e szó, akár gyenge allel jelenléte vagy nemreagáló totalmutans vagy egy defektgén jelenléte következtében? A genetikai elfajulás említett eseteiben fel lehet tételezni, hogy a kimutatott M vagy N tulajdonság gyengébb, mint a normális MM vagy NN homozygota típus, sőt mint a heterozygota MN típus esetében. Ennek megállapításához azonban nincsen szükség az abnormitás pozitív kimutatására, hanem elegendő annak megállapítása, hogy a szóbanforgó M vagy N típusú vérminta M vagy N antigénje a normálisnál gyengébb és erőssége megfelel az MN típusú vér M- vagy N-jének, vagy esetleg még ennél is gyengébb. Az adaghatás tehát felvilágosítást adhat arra nézve, hogy vajon MM vagy MX, ill. NN vagy NX van-e jelen. Az adaghatást titrálással vagy abszorpcióval lehet vizsgálni.

Ha M, N és MN típusú vörösvérsejteket titrálunk anti-M és anti-N tesztserumokkal, akkor 1–2 hígítási fok titerkülönbséget kaphatunk a homo- és heterozygota típusú vérminták között. Ezenkívül különbség figyelhető meg az egyes hígítások agglutinációs erősségében is. A különbségek szabályszerűek és kifejezettek, és lehetővé teszik az elkülönítést az egyes homo- és heterozygota genotípusok között, összehasonlítva a beállított különböző típusú kontroll vérmintákkal kapott eredményekkel. A titráláshoz használt vörösvérsejtek mindenesetre nem lehetnek 4 napnál idősebbek. A titrálás a legtöbb esetben elegendő a homo- és heterozygota vértípusok elkülönítésére. Csak bizonytalan esetekben van szükség a *homológ abszorpcióra*.

Ennek kivitelésénél úgy járunk el, hogy ismert titerű anti-M és anti-N tesztserumokat abszorbeálunk külön-külön 1/10 térfogatnyi M, MN, N és a vizsgálandó vér vörösvérsejt-üledékével. A supernatansokat azután homológ vörösvérsejtekkel megtitráljuk (anti-M tesztserum esetén M-, anti-N esetén N-típusú vörösvérsejtekkel). A homo- és heterozygota típusok között 2–3 hígítási foknyi különbség figyelhető meg, így tehát a különböző típusok jól felismerhetők, ill. elkülöníthetők egymástól.

Az M-N-rendszerben az adaghatást gyengíteni képes *pozícióhatás* nem ismeretes. Az adaghatás vizsgálatával tehát minden egyes M-N apaságkizárást verifikálni lehet. A homológ titrálásos és abszorpciós eljárásnak vitathatatlan előnye, hogy csupán 2 lehetőséget kell felismerni. Előnye még az is, hogy valódi pozitív kontroll áll rendelkezésre az MN-típusú vörösvérsejtek alakjában. A heterológ abszorpciónál ilyen kontroll nincsen. Végül: nemcsak a gyenge M vagy N típusok ismerhetők fel ezáltal, hanem minden más anomália is, kivéve legfeljebb a supermutánsokat, amiket azonban tudomásunk szerint az M-N rendszerben még nem találtak és ezért figyelmen kívül hagyhatók.

DAHR (1965) szerint az abszorpciós eljárásnak azért van értelme, mert ezzel az agglutinációs vizsgálat eredményét biztosítani lehet, hasonlóan az iso-haemagglutininek vizsgálatához az ABO-rendszerben. Így tehát szerinte mellékes, hogy ezzel az eljárással egy variáns jelenlétét vagy hiányát ki tudjuk-e mutatni vagy sem. Máskülönb az M-N rendszerbeli téves apaságkizárások elkerülésére a variánsok jelenlétének fel nem ismerése következtében ellentétes homozygota apaságkizárás eseteiben (ide tartoznak az M^c és M^g is), javasolja az M-N-vizsgálat elvégzését az ügyben anyaként és vélelmezett apaként szereplő személyek szüleinél is. Ha ugyanis az előbbieknél M-, ill. N-fenotípust állapítottunk meg és mindkét szülő MN típusú, akkor biztosan MM-, ill. NN-genotípusról van szó, azaz variánsok jelenléte kizárt.

Tapasztalataink alapján — csatlakozva HUMMEL (1964) véleményéhez — mind a gyenge M, mind pedig a gyenge N jelenléte az agglutinációs és titrálásos vizsgálat (megfelelő erősségű és minőségű tesztserumok alkalmazása esetén) minden „műfogás” nélkül kimutatható és a bizonytalan direkt Coombs-teszt elvégzésének szükségessége a mi gyakorlatunkban soha nem merült fel, és a gyakorlat számára nem is tudjuk ajánlani. Helyette inkább a homológ abszorpciós eljárás ajánlható.

Az M-N vizsgálatoknak a vitás származás tisztázásában való felhasználhatóságáról, valamint ezirányú vizsgálataink eredményeiről már másutt beszámoltunk (REX-KISS 1967, REX-KISS – SZABÓ 1970, 1971, 1972).

Összefoglalás

Szerzők részletesen tárgyalják mindazon tényezőket, amelyek a biztos M-N meghatározások előfeltételeinek érvényesülését akadályozhatják, valamint az M-N rendszer fenotípusainak meghatározásánál téves eredményekhez vezető fontosabb körülményeket és azok elkerülésének módjait. Kritikailag tárgyalják az agglutinációs, abszorpciós és titrálásos vizsgálati eljárásokat és a direkt Coombs-tesztet. Apaságkizárás eseteiben, valamint bizonytalan

eredmények esetében az agglutinációs vizsgálattal kapott eredmények verifikálására elsősorban a titrálós vizsgálat és szükség esetén a homológ abszorpciós vizsgálat elvégzését javasolják. Tapasztalataik szerint a Coombs-teszt erre a célra nem alkalmas.

*

(A Magyar Biológiai Társaság Embertani Szakosztályának 1970. december 14-i szakülésén elhangzott előadás nyomán; közlésre beérkezett 1971. március 14-én.)

IRODALOM

- ALLEN, F. H., CORCORAN, P. A., KENTON, H. B., BREARE, N. (1958): M^s, a new blood group antigen in the MNSs system. — *Vox Sang.* 3; 81.
- ANDRESEN, P. H. (1947): Reliability of the exclusion of paternity after the MN and ABO systems, etc. — *Acta pathol. microbiol. Scand.* 24; 545.
- BROCTEUR, J. (1968): L'importance médico-légale du facteur de groupe sanguin M^s. — *Commun. du VII^e Congr. de l'Acad. Int. de Méd. Lég. et de Méd. Soc., Budapest, 1967. oct.* — *Ann. Méd. Lég.* 1; 1.
- (1969): The M^sS gene complex of the MNSs blood group system, evidenced in a Sicilian family. *Hum. Heredity* 19; 77.
- CHOWN, B., LEWIS, M. (1959): The blood group genes of the Copper Eskimo. — *Am. J. phys. Anthropol.* 17; 13.
- CLEGHORN, T. E. (1960): The frequency of the W^r, By and M^s blood group antigens in blood donors in the south of England. — *Vox Sang.* 5; 556.
- (1962): Two human blood group antigens, St^a (Stones) and Ri^a (Ridley), closely related to the MNSs system. — *Nature* 195; 279.
- CROME, W. (1935): Über Blutgruppenfragen: Mutter M, Kind N. — *D. Zschr. ger. Med.* 24; 267.
- DAHR, P. (1965): Zur Sicherung von MN-Befunden, insbesondere zur Methode der Absorption. — *Ärztl. Labor.* 11; 54.
- DUNSFORD, I., IKIN, E. W., MOURANT, A. E. (1953): A human blood gene, intermediate between M and N. — *Nature* 172; 688.
- FRIEDENREICH, V. (1936): Ein erblicher defekter N-Receptor, der wahrscheinlich eine bisher unbekannte Blutgruppeneigenschaft innerhalb des M-N-Systems darstellt. — *D. Zschr. ger. Med.* 25; 358.
- & LAURIDSEN, A. (1938): On a variety of human type antigen M and its relation to other M antigens. — *Acta pathol. microbiol. Scand. Suppl.* 38; 55.
- GREENWALT, T. Y., SASAKI, T., SANGER, R., SNEATH, J., RACE, R. R. (1954): An allele of the S/s blood group genes. — *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)* 40; 1226.
- HEIKEN, A., IKIN, E. W., MARTENSSON, L. (1967): On the M^k allele of the MNSs system. — *Acta genet. (Basel)* 17; 328.
- (1964): An inherited N₂ antigen of different strength in mother and child. — *Acta genet. (Basel)* 14; 57.
- HENNINGSSEN, K. (1966): Exceptional MNSs- and Gm-types within a Danish family. — *Acta genet. (Basel)* 16; 239.
- & JACOBSEN, T. (1954): A probable mutation within the M-N blood group system. — *Acta pathol. microbiol. Scand.* 25; 240.
- HUMMEL, K. (1964): Zur Sicherung von MN-Befunden, insbesondere zur Methode der Absorption. — *Ärztl. Labor.* 10; 201.
- JACOBOWICZ, R., BRYCE, L. M., SIMMONS, R. T. (1949): The occurrence of unusual positive Coombs reactions and M variants in the blood of a mother and her first child. — *Med. J. Austral.* 2; 945.
- (1950): u. a. *Nature* 165; 158.
- JACK, J. A., TIPPET, P., NOADES, J., SANGER, R., RACE, R. R. (1960): M₁, a subdivision of the human blood-group antigen M. — *Nature* 186; 642.
- JEANNET, M., METAXAS-BÜHLER, M., TOBLER, R. (1964): Anomalie héréditaire de la membrane erythrocytaire avec test de Coombs direct positif et modification de l'antigène de groupe N. — *Vox Sang* 9; 52.

- JENSEN, K., FREIESLEBEN, E. (1962): Inherited positive Coombs reaction connected with a weak N-receptor (N_2). — *Vox Sang.* 7; 696.
- KOUT, M. (1962): The incidence of the C^w , M^s and W_r^a agglutinogens in the population of Prague. — *Vox Sang.* 7; 242.
- LAUER, A. (1941): Zur Kenntnis der schwachen Bluteigenschaft N. — *D. Zschr. ger. Med.* 99; 232.
- METAXAS, M. N. (1969): Progrés récents dans l'étude du système MNSs. — *Rév. de Transf.* 12; 123.
- METAXAS, M. N., METAXAS-BÜHLER, M. (1964): M^k : an apparently silent allele at the MN-locus. — *Nature* 202; 4937., 1123.
- & IKIN, E. W. (1968): Complexities of the MN-locus. — *Vox Sang.* 15; 102.
- & ROMANSKI, J. (1966): Studies on the blood group antigen M^s . I. Frequency of M^s in Switzerland and family studies. — *Vox Sang.* 11; 157.
- & BUETLER, R. (1966): The frequency of M^k in Swiss blood donors and its inheritance in five independent families. — *Abstr. 11th Congr. int. Soc. Blood Transf., Sydney, 1961.*
- & MATTER, M., NETAXAS-BÜHLER, M., ROMANSKI, J., HÄSSIG, A. (1964): Frequency of the M^s blood group antigen in Swiss blood donors and its inheritance in several independent families. — *Proc. 9th Congr. int. Soc. Blood Transf., Mexico, 1962.* 206.
- METAXAS-BÜHLER, M., CLEGHORN, T. E., ROMANSKI, J., METAXAS, M. N. (1966): Studies on the blood group antigen M^s . II. Serology of M^s . — *Vox Sang.* 11; 170.
- PIETRUSKY, F. (1936): Über die praktische Brauchbarkeit der Blutfaktoren M und N für den Vaterschaftsausschluss, zugleich ein Beitrag zum Nachweis des defekten N-Rezeptors (N_2). — *Münc. med. Wschr.* 28; 1123.
- (1937): Über eingeengte Seren und über andere Untersuchungsmethoden zum Nachweis des schwachen N-Rezeptors (N_2) im Blute. — *D. Zschr. ger. Med.* 28; 468.
- (1940): Zur Vererbung der Blutgruppeneigenschaft N_2 . — *Zschr. Immun. forsch.* 98; 387.
- (1944): Vergleichende Untersuchungen der Untergruppen M und N. — *Zschr. Immun. forsch.* 105; 200.
- (1943a): Ein besonderer Typ (M_3) des Blutgruppenfaktors M. — *D. Zschr. ger. Med.* 38; 191.
- (1943b): Ein schwacher Rezeptor M_2 der Blutgruppeneigenschaft M. — *D. Zschr. ger. Med.* 37; 277.
- PROKOP, O., UHLENBRUCK, G. (1966): Lehrbuch der menschlichen Blut- und Serumgruppen. — G. Thieme, Leipzig.
- RACE, R. R., SANGER, R. (1968): Blood groups in man. 5. Ed. Blackwell, Oxford—Edinburgh.
- REX-KISS, B. (1967): Az MNSs vércsoport-rendszer és alkalmazása származásmegállapítás ügyekben. — *Morphol. és Ig.-Orv. Szemle* 7; 214.
- SZABÓ L. (1970): M-N populációgenetikai és családvizsgálatok eredményei. — *Biol. Közl.* 18; 111.
- (1971): Bericht über populationsgenetische und Familienuntersuchungen im M-N-System. — *Anthrop. Anz.* 33; 103.
- (1972): Az M-N vércsoport-rendszer vizsgálatának alkalmazása a vítés származás tisztázására. — *Morph. és Ig. Orv. Szemle* 12; 277.
- WIENER, A. S., UNGER, L. J., COHEN, L. (1954): Distribution and heredity of blood factor U. — *Science* 119; 734.
- WINTER, N. M., ANTONELLI, G., WALSH, E. A., KONUGRES, A. A. (1966): A second example of blood group antigen M^s in the American population. — *Vox Sang.* 11; 209.

GENETISCHE UND METHODISCHE PROBLEME DER M-N-BLUTGRUPPENBESTIMMUNGEN BEI FAMILIENUNTERSUCHUNGEN UND VATERSCHAFTSBEGÜTT-
AHTUNGEN

Von

B. Rex-Kiss und L. Szabó

(Zusammenfassung)

Verfasser erörtern ausführlich diejenigen Faktoren, die das Zurechtfinden der Vorbedingungen der sicheren M-N-Bestimmungen verhindern können sowie die bei der Bestimmung der Phänotypen des M-N-Systems zu falschen Ergebnissen führenden wichtigeren Umstände und die Verfahren zu ihrem Vermeiden. Es werden die Agglutinations-, Absorptions- und Titrierungsverfahren der Untersuchung und der direkte Coombs-Test kritisch besprochen. In den Fällen des Ausschlusses der Vaterschaft sowie bei unsicheren Ergebnissen werden zur Verifizierung der in der Agglutinationsuntersuchung erhaltenen Ergebnisse, vor allem die Durchführung der Titrationsuntersuchung und im Notfall die der homologen Absorptionsuntersuchung vorgeschlagen. Nach ihren Erfahrungen ist der Coombs-Test hierfür nicht geeignet.

A szerző címe: Dr. REX-KISS BÉLA
Anschr. d. Verf.: 1081 Budapest, Köztársaság tér 16. II. 16.