

Otkrivene dvije nove krvne grupe

Prema podacima Međunarodnog udruženja transfuziologa, vrstu krvne grupe određuje čak 30 različitih antigena ispoljenih na membrani eritrocita. Antigeni su svrstani u sustave krvnih grupa, od kojih su najpoznatija dva, ABO i Rh, prema kojima osoba može biti krvne grupe A, B, AB i O, Rh pozitivna ili Rh negativna (sa ispoljenosti antigena RhD ili bez toga). Funkcija antigena krvnih grupa nije poznata. Ako ih nema na membrani eritrocita, osoba nije bolesna. Međutim, prisutnost ili odsutnost antigena postaje izuzetno važna prilikom miješanja krvi osoba različitih krvnih grupa – transfuzije krvi, kao i za vrijeme trudnoće. Miješanje antigeno nezduživih krvi može imati tragične posljedice.

Vrste antigena

Antigeni su ili proteini ili ugljikohidrati vezani na proteine i lipide membrane eritrocita. Na primjer, antigeni krvnih grupa ABO i krvne grupe Hh su ugljikohidrati vezani na proteine membrane eritrocita. Dakle, oni su glikoproteini pri čemu upravo ugljikohidratni dio, koji nastaje serijom kemijskih reakcija, određuje vrstu krvne grupe. A kako se takvi antigeni mogu povezati s genomom određene osobe? Povezuju ih enzimi koji kataliziraju nastanak specifičnog ugljikohidrata. Naime, enzimi su proteini pa shodno tome nastaju transkripcijom i translacijom za sebe specifičnih gena, sastavnice genoma stanica čovjeka.

Suprotno antigenima-ugljikohidratima su antigeni-proteini, npr., antigen Rh-sustava (RhD). To znači da se u genomu određene osobe nalazi gen koji kodira upravo taj protein. Osobe u kojih je verzija tog gena utišana ne stvaraju antigen RhD, pa se on zato niti ne nalazi na membrani eritrocita.

Antigeni-proteini dijele se u tri podgrupe: one koji prolaze kroz membranu eritrocita samo jednom (npr. antigeni krvnih grupa MNS i Kell), one koji prolaze membranu

Funkcija cijelog niza antigena sustava krvnih grupa ispoljenih na membrani eritrocita nije poznata, ali njihova prisutnost ili odsutnost postaje izuzetno važna prilikom miješanja krvi osoba različitih krvnih grupa – transfuzije krvi, kao i za vrijeme trudnoće. Miješanje antigeno nezduživih krvi može imati tragične posljedice, što je osobito naglašeno za sustave krvnih grupa ABO, RhD, MNS, Duffy, Kell i druge. Ove su godine pronađene dvije nove krvne grupe: Langereis (LAN) i Junior (JR). Većina ljudi je LAN(+) ili JR(+). Međutim, mali postotak ljudi, uglavnom u Japanu, ne posjeduje ove proteine pa oni imaju LAN(-) i JR(-) krvnu grupu, zbog čega su izloženi velikom riziku od komplikacija uzrokovanih transfuzijama nesrodne krvi ili hemolitičkom bolesti fetusa/novorodenčeta. Osim toga, LAN(-) i JR(-) osobe rezistentne su na liječenje nekim protutumor-skim lijekovima, što je od velikog značaja za personaliziranu medicinu.

Prof. dr. sc. Jasminka Pavelić, *Laboratorij za molekularnu onkologiju, Zavod za molekularnu medicinu, Institut „Ruđer Bošković“, Zagreb*

eritrocita nekoliko puta (npr. antigeni krvnih grupa Rh, Diego, Kidd, Duffy) i na proteine koji su za membranu eritrocita vezani preko glikozil-fosfatidil-inozitola (GPI).

U osoba pojedine krvne grupe (s izuzetkom Rh) u plazmi se nalaze i prirodno prisutna protutijela usmjerena protiv antigena drugih krvnih grupa, onih kojima dotična osoba ne pripada. Najpoznatiji primjer su osobe krvnih grupa A, B, AB i O koje u plazmi posjeduju: osobe krvne grupe A anti-B protutijela, osobe krvne grupe B anti-A protutijela, osobe krvne grupe O anti-A, anti-B i anti-A,B protutijela (to je jedno protutijelo, a ne mješavina anti-A i anti-B protutijela), dok osobe krvne grupe AB nemaju niti anti-A niti anti-B protutijela.

Klasifikacija krvnih grupa/antigena

Tradicionalno, novootkrivene krvne grupe imenuju se alfabetskim redom (npr. ABO, MNS, P), ili dobivaju ime prema osobi koja je prva proizvela protutijela protiv dotičnog krvnog antigena (npr. Diego), ili prema osobi u kojoj je antigen otkriven (npr. Duffy). Godine 1980. je Međunarodno udruženje transfuziologa donijelo nova pravila o terminologiji krvnih antigena. Svaki antigen ima broj

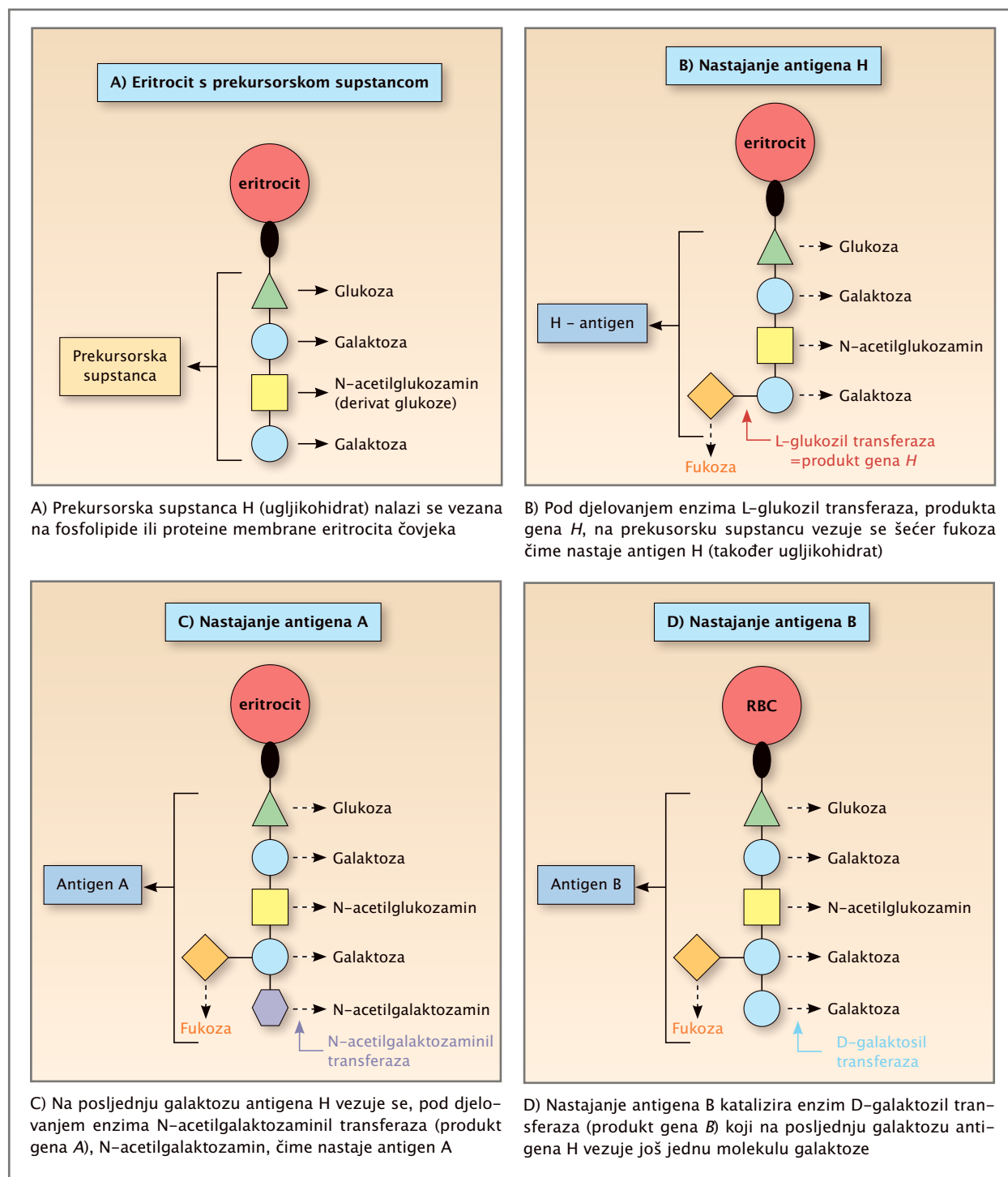
i pripada ili nekom sustavu krvnih grupa, ili kolekciji ili seriji.

U sustav krvnih grupa ulaze antigeni čiju sintezu kontrolira jedan gen ili više blisko smještenih gena. Danas su poznata 22 sustava; njima pripadaju i ABO, Rh i Kelly koji sadrže antigene koji uzrokuju najteže oblike transfuzijskih reakcija. Svaki antigen krvne grupe označen je šestoznamenastim brojem. Prve tri brojke predstavljaju krvni sustav (tj. ABO se označava s 001, Rh s 004), a posljednje tri brojke označavaju antigen tog sustava. Npr., prvootkriven A-antigen (sustava ABO) označava se kao 001.001, drugootkriveni, B-antigen, kao 001.002.

Kolekcije sadrže antigene koji su na neki način međusobno povezani (genski, biokemijski), a ne zadovoljavaju kriterije svrstavanja u krvni sustav. Tek kada se za pojedini antigen dokaže da je genski različit od ostalih, on dobiva status krvne grupe. Danas postoji šest kolekcija antigena.

Antigeni krvnih grupa koji ne pripadaju niti u sustav niti u kolekciju raspoređuju se u dvije serije (oznake serija: 700 i 901). Ako se javljaju učestalosti manjom od 1%, pripadaju seriji 700, a ako im je učestalost veća od 90%, pripadaju seriji 901. Za sada se u seriji 700 nalaze 22 antigena, a u seriji 901, 11 antigena.

Nastajanje antigena A i B na eritrocitima čovjeka. Geni A i B ne kodiraju za antigene A i B ispoljene na membrani eritrocita, već za enzime koji kataliziraju njihovu sintezu. Antigene determinante krvnih grupa sustava ABO su ugljikohidrati.



Sustav krvi ABO/Rh

Učestalost krvnih grupa A, B, AB i O varira unutar populacija diljem svijeta. Najčešća je krvna grupa O (u bijeloj i crnoj rasi), a potom slijede krvne grupe A, B i AB. U populaciji stanovnika centralne i južne Amerike i australskih Aboridžana krvna grupa O javlja se učestalošću od gotovo 100%. Krvna grupa A česta je u srednjoj i istočnoj Europi (Au-

strija, Danska, Norveška, Švicarska, Poljska, Ukrajina). Izrazito je česta (oko 80%) u malim populacijama, npr. u *Blackfoot* Indijanaca iz Montane. Krvna grupa B relativno je česta (do 25% populacije) u Kini i Indiji; manje je česta u europskim zemljama (do 10% populacije). Najrjeđe se javlja krvna grupa AB. Najčešća je u Japanu, nekim dijelovima Kine i Koreji (do 10% populacije). Osobe

krvne grupe O smatraju se univerzalnim davaocima, a osobe krvne grupe AB univerzalnim primaocima. Nadalje, RhD pozitivna krvna grupa znatno je češća od RhD negativne krvne grupe koja se javlja učestalošću od 17,3%.

Kuriozitet predstavlja otkriće danskih i francuskih istraživača koji su 2007. godine otkrili svojstva dva enzima bakterija, glikozidaza, pomo-

ću kojih se s eritrocita može odstraniti ugljikohidrate koji su specifični za krvnu grupu A i B. O ovom otkriću izvijestili smo u „*Medixu*“ broj 72/73 (studeni 2007.). Ovaj pronalazak omogućava pretvorbu krvnih grupa A, B i AB u krvnu grupu O.

Prisutnost antigena A i B na eritrocitima ovisi o genima A i B, koji su međusobno kodominantni a dominantni nad genom O koji je neaktivan (utišan), ali i o genu H koji kodira za enzim koji katalizira pretvorbu prekursorske molekule šećera (prekursorska supstanca H) u zrele supstance H. Potom na supstancu H djeluju produkti gena A i B – enzimi, glikozil transferaze, koje na nju vezuju dodatne molekule šećera. Supstanca H i šećeri vezani na nju su ustvari antigeni A ili B. Prema tome, antigene determinante su šećeri, a ne proteini. Dakle, geni A i B ne kodiraju za antigene A i B prisutne na membrani eritrocita, već za enzime koji kataliziraju njihovu sintezu. Nasljeđivanje najmanje jednog gena H (*HH* ili *Hh*) osigurava sintezu enzima α -2-L-fukozil transferaze koji prenosi fukozil s gvanozin-difosfat L-fukoze (GDP-Fuc) na terminalnu galaktozu prekursorske supstance H.

Nepodudranost krvnih grupa – fetalna eritroblastoz

Za vrijeme poroda male količine fetalne krvi ulaze u cirkulaciju majke. Ukoliko su majka i dijete nepodudarnih krvnih grupa (ovo se osobito odnosi na antigen RhD; majka je Rh-negativna, a fetus Rh-pozitivan), imunوسي sustav majke, izložen stranim antigenima, uništava djetetove eritrocite stvaranjem protutijela klase IgG. Time majka postaje imunitizirana na taj antigen (nakon imunosi reakcije IgG protutijela zaostaju u majčinoj cirkulaciji) pa prilikom sljedeće trudnoće (ako majka ponovo nosi Rh-pozitivno dijete), IgG protutijela (koja mogu proći kroz placentu iz majčine u fetalnu cirkulaciju) uzrokuju razaranje eritrocita fetusa, bolest poznatu kao fetalna eritroblastoz ili hemolitička bolest novorođenčeta. Bolest može uzrokovati veoma ozbiljne komplikacije, a nerijetko i smrtni ishod tek rođenog djeteta.

Osim antigena RhD i neki drugi antigeni mogu uzrokovati iste probleme. To, međutim, nije slučaj i u nepodudarnosti antigena ABO-sustava. Zašto je nepodudarnost u Rh problem, a nepodudarnost u antigenima ABO-sustava nije?

Većina anti-A i anti-B protutijela pripada klasi IgM – ova protutijela ne mogu proći kroz placentu. Ustvari, majka krvne grupe O/Rh negativna koja nosi fetus krvnih grupa A, B ili AB/Rh pozitivan, rezistentna je na senzibilizaciju s Rh-antigenom. Naime, njezina anti-A i anti-B protutijela razaraju djetetove eritrocite koji su za vrijeme poroda ušli u cirkulaciju majke i prije nego što imunosi sustav majke može reagirati na Rh-antigen i stvoriti Rh-protutijela. Ovdje se, međutim, nameće pitanje, zašto se osobe krvne grupe O smatraju univerzalnim davaocima, kada se u plazmi takvih osoba nalaze anti-A i anti-B protutijela koja u primaocu, npr. krvne grupe A, mogu uzrokovati transfuzijsku reakciju, tj. aglutinaciju primaočevih eritrocita? Odgovor je jednostavan. Pakirane jedinice krvi spremne za transfuziju imaju zanemarivu količinu anti-A i anti-B protutijela.

Međutim, opisan fenomen omogućio je razvitak vrlo učinkovitog načina sprječavanja senzibilizacije majke na antigen RhD. Rh-negativnoj majci se, neposredno nakon poroda Rh-pozitivnog djeteta, daju terapijska protutijela koja odmah uništavaju djetetove eritrocite koji su ušli u majčinu cirkulaciju, čime se sprečava da majčin imunosi sustav proizvede protutijela kojima bi, tijekom naredne trudnoće, uništio djetetove, Rh pozitivne eritrocite. Preparat terapijskih protutijela nosi naziv *Rh immune globulin* (RhIG) ili Rhogam.

Ostali sustavi krvnih grupa – MN, Duffy, Kell

I neki antigeni drugih sustava krvnih grupa, npr. MN, Duffy, Kell mogu poneki put uzrokovati transfuzijsku reakciju i hemolitičku bolest novorođenčeta, i to u slučaju kada postoji potpuna podudarnost u sustavima ABO i Rh.

MN-sustav. Određen je prisutnošću glikoproteina glikofori-

na A koji prolazi kroz membranu eritrocita i „strži“ u izvanstanični i unutarstanični prostor. Svaki eritocit ima oko 500.000 kopija glikoforina A. Petnaest lanaca šećera vezano je na –OH grupu radikala serina ili treonina („O veza“), a jedan lanac na –NH₂ skupinu asparagina na poziciji 26 („N-veza“). U ljudi postoje dvije polimorfne verzije glikoforina A koje se razlikuju u 1. i 5. aminokiselini proteina. To je osnova za MN-krvne grupe. Alel M kodira za serin na poziciji 1 (Ser-1) i glicin na poziciji 5 (Gly-5), a alel N za Leu-1 i Glu-5. Osobe s oba alela N (homozigoti) imaju krvnu grupu N, a osobe homozigoti za alel M imaju krvnu grupu M. Heterozigoti su krvne grupe MN.

Osim što određuje vrstu krvne grupe, glikoforin A je najvažnije vezno mjesto za ulazak parazita *Plasmodium falciparum* u eritrocite. Ovo je najopasniji od četiri poznata plazmodija, uzročnika malarije.

Duffy antigen/kemokin receptor (DARC), poznat i kao glikoprotein Fy (**FY**) ili CD234 (engl. *cluster of differentiation 234*), protein je kojeg kodira gen *DARC* (ili *FY*) (1q23.2). Naziv je dobio prema imenu osobe u kojoj je otkriven. U membrani eritrocita, kroz koju prolazi 7 puta, nalazi se u glikoziliranom obliku. Određuje krvni sustav Duffy; simbol tog krvnog sustava je FY. Osim kao antigen krvne grupe, djeluje i kao nespecifični receptor za neke kemokine, ali i kao receptor za parazite *Plasmodium vivax* i *Plasmodium knowlesi* (uzročnici malarije). Polimorfizam gena *FY* osnova je za Duffy krvne grupe. Gen *FY* ima četiri kodominantna alela (u općoj populaciji). Dva glavna alela su *FYA* i *FYB* koja se razlikuju u jednom SNP-u (125G→A) pa se antigeni Fy-a i Fy-b razlikuju u jednoj aminokiselini. Osobe bez jednog ili oba antigena Fy imaju u plazmi IgG protutijela usmjerena protiv antigena koji ta osoba ne posjeduje. S obzirom na ova dva antigena fenotipovi krvnih grupa mogu biti: Fy(a+b+), Fy(a+b-) i Fy(a-b+) i Fy(a-b-). Ovaj posljednji fenotip nastaje ili zbog mutacije u promotorskoj regiji gena ili, znatno rjeđe, zbog mutacije koja stvara prerani stop kodon. Nadalje, ovaj je fenotip rijedak u bijelaca, ali je zato

veoma čest (68%) u crnaca. Osobe koje nemaju Duffy antigene otporne su na zarazu s *Plasmodium vivax* i *Plasmodium knowles* – ne oboljeva ju od malarije. Fenomen je opažen u crnaca iz Afrike i opisan je davne 1920. godine. Gen *FY* je bio četvrti po redu gen povezan s rezistencijom na razvitak neke bolesti (ostala tri su geni za srpastu anemiju, talasemiju i glukoza-6-fosfat dehidrogenazu).

Anti-Fy-a i anti-Fy-b protutijela mogu uzrokovati transfuzijsku reakciju koja varira od blage do teške, i blagu hemolitičku bolest novorođenčeta.

Krvna grupa **Kell** određena je s čak 25 antigena (najjači je antigen K) koji su, prema imunogeničnosti, na trećem mjestu (nakon antigena A, B i RhD). Stoga u osoba koje nose anti-Kell protutijela izazivaju snažnu transfuzijsku reakciju i hemolitičku bolest novorođenčeta. Osim što određuje krvnu grupu, transmembranski glikoprotein K ima i enzimatsku aktivnost – katalizira pretvorbu endotelina 3 u aktivni oblik koji djeluje kao snažan vazokonstriktor. Sintezu proteina K kodira gen *KEL* (7q33) koji se u stanicama nalazi u obliku dva kodominantna alela, K i k. Antigen k češći je od antigena K; fenotip K-k+ nalazi se u 98% bijelaca i 91% crnaca. Kell sustav krvne grupe ima i *null* fenotip, Ko; to su zdrave osobe koje stvaraju IgG anti-Ku protutijela koja uzrokuju srednje tešku i tešku transfuzijsku reakciju

Langereis i Junior – nove krvne grupe

Znanstvenici sa Sveučilišta u Vermontu, SAD, u suradnji s kolegama iz Nacionalnog instituta za transfuziju krvi, Pariz, Francuska i kolegama iz Japana (Japanski crveni križ – Centar za krv) opisali su u prestižnom znanstvenom časopisu *Nature Genetics* (vol. 44, broj 2, str. 170 i 174, 2012. godine) otkriće koje bi moglo spasiti živote tisuća ljudi. Pronašli su dvije nove krvne grupe, Langereis (LAN) i Junior (JR). Poznavanje statusa za ove krvne grupe može značiti razliku između života i smrti ukoliko osoba dođe u priliku za transplantaciju organa ili transfuziju krvi, a u obitelji u slučaju

nezdrživosti majka/fetus. Posljednja nova krvna grupa nađena je prije 10 godina.

Većina ljudi je LAN(+) ili JR(+) s obzirom da na membranama svojih eritrocita posjeduju ova dva proteina. Stoga su komplikacije vezane uz LAN i JR krvne grupe rijetke. Međutim, mali postotak ljudi, uglavnom u Japanu (koliko je zasada poznato), ne posjeduje ove proteine pa su oni LAN(-) i JR(-) krvna grupa, i time izloženi velikom riziku od komplikacija uzrokovanih transfuzijama nesrodne krvi ili hemolitičkom bolesti fetusa/novorođenčeta. Osim Japanaca čini se da isti rizik imaju i europski Romi. Ovo je veoma važna spoznaja jer štiti ljude koji su LAN(-) ili JR(-) od transfuzije krvi osoba pozitivnih za ove dvije krvne grupe.

Iako su geni koji kodiraju za većinu antigena krvnih grupa poznati što ima izravni, pozitivan, utjecaj na transfuzijsku medicinu i obstriciju, antigeni i genska podloga nekih krvnih grupa još nisu poznati. Naime, tek kada se za pojedini antigen dokaže da je genski različit od ostalih, on dobiva status krvne grupe. Tako je bilo i s antigenima Langereis (LAN) i Junior (JR). Iako su otkriveni prije desetak godina u žena (danas znamo da su bile LAN- i/ili JR-) koje su imale poteškoće s trudnoćom zbog toga što su nosile LAN(+) i/ili JR(+) fetus, genska osnova ovih antigena nije bila poznata sve do nedavno.

LAN(-) krvna grupa je veoma rijetka u svijetu. LAN(-) osobe se obično identificiraju za vrijeme seroloških testiranja koja se provode da bi se ispitala majka/fetus nezdrživost i /ili da bi se pronašla srodna krv (pogodna za transfuziju) za osobe koje su razvile anti-LAN protutijela pa će aglutinirati krv bilo koje krvne grupe, osim onih koji su LAN(-). Transfuzija krvi osobama koje posjeduju anti-LAN protutijela veliki je izazov, djelomično i zato što je broj LAN(-) ljudi u svijetu koji bi mogli dati krv mali, ali najviše zbog manjka pouzdanih reagensa za testiranje na ovu krvnu grupu.

U članku o antigenu LAN opisano je stvaranje prve generacije monoklonalnih protutijela specifičnih za LAN (OSK43; IgG1κ); dobivena su

pomoću imortaliziranih limfocita zdrave Japanke krvne grupe LAN(-) koja je razvila anti-LAN protutijela za vrijeme trudnoće. OSK43 reagira s eritrocitima osoba svih krvnih grupa osim s onima koji su LAN (-). Testiranjem 713.384 Japanaca pronađene su samo 14 LAN(-) osobe, što je učestalost od 0,002%. Interesantno je, međutim, da su LAN-protutijela još snažnije reagirala s krvlju iz umbilikalnih žila (nego s krvlju odraslih osoba), što pokazuje da je ekspresija antigena LAN znatno snažnija tijekom embrionalnog razvitka nego u odraslih osoba.

Pomoću OSK43-protutijela pročišćen je i LAN-antigen iz krvi LAN(+) osoba. Spektrometrijom masa identificiran je kao protein ABCB6 molarne mase 80 kDa. Pripada obitelji proteina ABC koji djeluju kao ATP-ovisni transporteri različitih endogenih i ksenobiotskih supstrata kroz membranu stanice. Filogenetskom analizom klasificiran je kao podobitelj B koju čine *multidrug resistance* proteini. ABCB6, smješten na vanjskoj stani membrane mitohondrija, djeluje kao transporter porfirina iz citoplazme u međumembranski prostor mitohondrija. Ima ga izrazito puno za vrijeme eritroidne diferencijacije. Nadalje, nalazi se i na vanjskoj strani membrane eritrocita što je u skladu s njegovom funkcijom *multidrug resistance proteina*. Štoviše, pojačana ekspresija ABCB6 korelira s povećanom rezistencijom različitih linija stanica na kemoterapeutike. Dakle, ABCB6 djeluje kao transporter endogenih supstrata, ali i antitumorskih lijekova, jednako kao i drugi slični ABC-transporteri.

Dakle, antigen LAN nalazi se na eritrocitima Lan (+) osoba, a nema ga u LAN(-) osoba. Sintezu proteina LAN kodira gen *ABCB6* koji se nalazi na kromosomu 2 (2q36). Niti jedan od 30 poznatih sustava krvnih grupa nije kodiran ovim genom. Za nastanak LAN(-) krvne grupe odgovorne su različite homozigotne mutacije gena *ABCB6* koje dokidaju njegovu aktivnost i pretvaraju ga u *null* (utišani) gen. Analizom pedigree LAN(-) osoba pokazano je da se radi o recesivnim mutacijama.

Važno je, međutim, napomenuti da iako gen *ABCB6* ima važnu ulogu u biosintezi hema za vrijeme eritropoeze na način da dostavlja porfirin u mitohondrije, LAN(-) osobe nemaju anemiju ili abnormalnu eritropoezu. Ovaj neočekivan nalaz možda znači da za transport porfirina u mitohondrijski međumembranski prostor nije potreban transporter, ili da tome, možda, služe drugi transportni sustavi koji zasada nisu poznati, a mogu kompenzirati manjak *ABCB6* u membrani mitohondrija. Štoviše, kako je *ABCB6* prisutan i u membrani eritrocita iako oni nemaju mitohondrije, to bi moglo značiti da ima ulogu u izbacivanju viška porfirina iz eritrocita, što su autori članka i dokazali. S obzirom na navedeno, LAN(-) osobe treba pomno pratiti, posebice ukoliko postoji potreba njihovog liječenja lijekovima za čiji je unos u stanicu potreban protein *ABCB6*. Naime, manjak *ABCB6* mogao bi promijeniti farmakokinetiku lijeka ili rezultirati obrnutim učinkom, npr. toksičnošću za jetru, a s obzirom da se protein *ABCB6* nalazi na staničnim linijama tumora jetre.

Drugi dio istraživanja odnosio se na identifikaciju gena koji kodira

za antigen Junior (Jr^a). I njegovo je značenje jednako važno kao i značenje antigena LAN zbog mogućnosti transfuzijskih reakcija i komplikacija tijekom trudnoće ako $Jr(-)$ majka nosi $Jr(+)$ fetus. Jednako kao i za LAN(-), i $Jr(-)$ je krvna grupa koja je rijetka u svijetu, a javlja se poglavito u Japanaca i europskih Roma. Monoklonska protutijela specifična za Jr^a poznata su od 1994. godine, ali sve do sada genska podloga nastanka antigena ove krvne grupe nije bila poznata. Zahvaljujući autorima ranije navedenih članaka konačno je otkriveno da je antigen Jr^a kodiran genom *ABCG2* smještenim na kromosomu 4q22; tako je dokazano da Jr^a određuje novu krvnu grupu – Junior (Jr).

Osim toga, ovaj protein djeluje i kao transporter te osigurava stanicama brojnih vrsta tumora rezistenciju na mitoksantron i antraciklin. Smatra se da u normalnim uvjetima ovaj protein ima važnu ulogu u zaštiti organizma protiv različitih toksičnih supstanci tako što ograničava njihovu apsorpciju ili olakšava njihovo odstranjenje (to je pokazano u *Abcg2* *-/-* miševima). Shodno tome gen *ABCG2* eksprimiran je u tkivima koja služe kao neka vrsta barijere,

kao što je npr. tkivo placente ili crijeva. *ABCG2* eksprimiran je i na membranama hepatocita i na membrani stanica proksimalnih tubula bubrega, kao i na hematopoetskim matičnim stanicama i zrelim eritrocitima. S obzirom na potencijalni utjecaj promijenjenih alela *ABCG2* na bioiskoristivost ili farmakokinetiku njegovih brojnih supstrata, gen se intenzivno istražuje. Dosada je u njemu nađeno nekoliko stotina polimorfizama.

Da bi odredili koji je polimorfizam gena *ABCG2* odgovoran za $Jr(-)$ krvnu grupu, sekvencioniran je gen 18 nesrodnih osoba krvne grupe $Jr(-)$. Nađene su brojne homozigotne mutacije koje se nasljeđuju kao recesivno svojstvo, a mutirani alel je utišan (*null* alel). Učestalost krvne grupe $Jr(-)$ u Japanaca iznosi 0,026 do 0,066%.

U zaključku, antigeni LAN i JR nisu važni samo za transfuziologiju i obstetriciju. Naime, LAN- i JR -negativne osobe rezistentne su na liječenje nekim protutumorskim lijekovima. Znači, pronalazak ovih dviju krvnih grupa važan je za personaliziranu medicinu pa bi stoga za svaku osobu, prije nego što joj se odredi vrsta liječenja, trebalo odrediti je li LAN i JR pozitivna ili negativna.