

Illustration av röda blodkroppar i ett blodkärl. KÄLLA: pixabay.com

BLODGRUPPER

– Mer än bara bokstäver

TEXT: Gustaf Edgren, specialistläkare vid Södersjukhuset och forskare med fokus på blod, vid institutionen för medicin vid Karolinska institutet, gustaf.edgren@ki.se

Vet du vad du har för blodgrupp? Oftast får man reda på det via kontakt med vården, till exempel när man föder barn, förr via mönstringen eller så kan man till viss del gissa sig till svaret om det är känt vad föräldrarna har för blodgrupp. Men hur fungerar det med blodgrupper och behöver du ens veta vilken du har?

Blodgrupper blev intressant först när man kom på att man kunde överföra blod mellan människor. De första blodtransfusionerna gavs sannolikt någon gång i slutet av 1700-talet eller i början av 1800-talet. Då som ett rent experiment, utan någon teoretisk bakgrund. Transfusionsmedicinens första sekel präglades av livshotande komplikationer som uppträdde på ett närmast slumpmässigt sätt. Det var inte förrän år 1900, när den österrikiska forskaren och läkaren Karl Landsteiner gjorde en smått revolutionerande upptäckt, som de

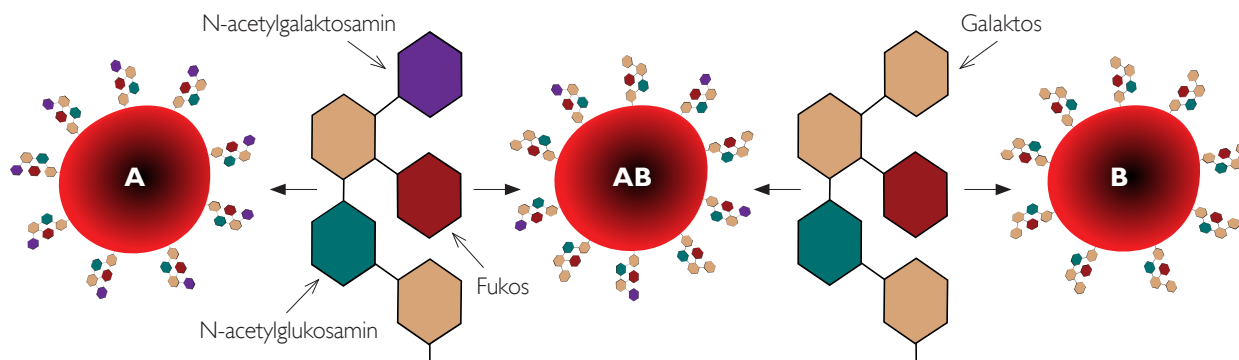
första stegen mot säkra blodtransfusioner kunde tas. Han upptäckte ABO-blodgruppssystemet.

ABO-systemet

Landsteiner hade noterat att när blod från två individer blandades, uppstod i en del av fallen en reaktion där det ihopblandade blodet klumpade ihop sig – det *agglutinerade*. Till skillnad från koagulation, när blodet klumpar ihop sig för att hindra skada, är agglutination en hopklumpning av blodet som snarare orsakar skada. I sin tidiga

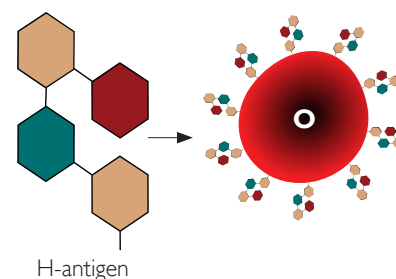
forskning kunde Landsteiner steg för steg visa att det fanns tre grupper av personer vilkas blod, inom varje grupp, gick att blanda utan att blodet agglutinerade. Han benämnde dessa blodgrupper A, B och C, där C med ytterligare forskning till sist skulle komma att benämnas O, men vi kommer till det.

Något år efter upptäckten av ABO-systemet upptäcktes den fjärde blodgruppen – AB. Gradvis kunde Landsteiner och hans kollegor visa att blodet innehöll både antigen, som satt på ytan av de röda blodkropparna, och antikrop-



Blodkropparna hos personer med blodgrupp O har en kortare kedja av sockermolekyler på ytan som kallas H-antigen (se bild till höger). Med hjälp av enzymet glykosyltransferas kan kolhydratkedjan H växa till med ytterligare en sockermolekyl. Vilken det blir påverkas av enzymets specificitet och det är här vi har kopplingen till den genetiska bakgrunden för ABO-systemet.

Det finns två alleler för genen för glykosyltransferas (den så kallade ABO-genen) som ger fungerande enzymvarianter. Skillnaden mellan proteinerna är bara fyra aminosyror men den ena formen kopplar N-acetylgalaktosamin (lila i figuren) till H medan den andra istället kopplar på en galaktosmolekyl (ljusbrun). Blodgrupp O förklaras av en mutation i ABO-genen som orsakar ett så kallat *frame shift*, vilket ger ett icke-fungerande enzym. Därför har personer som tillhör blodgrupp O bara H-antigen på cellytan.



KÄLLA: commons.wikimedia.org, public domain, omarbetad av Bioresurs.

par, som fanns i blodplasman – och att både antigen och antikroppar kunde finnas i A- och B-varianter. Antigen är ämnen som kan uppfattas som främmande och som vi bildar antikroppar mot.

A- och B-antigenen avgör blodgruppen, en person med bara A-antigen har blodgrupp A, en person med bara B-antigen har blodgrupp B. En person med både A- och B-antigen har blodgrupp AB och en person utan både A- och B-antigen har blodgrupp O. Minns att Landsteiner först kallade den sistnämnda blodgruppen för C. När det stod klart att den här gruppen kännetecknas av att personerna helt saknar både A- och B-antigen fick den namnet "O", vilket sägs vara hämtat från tyskans "ohne" som betyder "utan".* Vi befinner oss fortfarande i början av 1900-talet och även om blodgruppernas specifika kemiska bakgrund inte blev känd förrän många år senare, kunde man redan nu konstatera att anti-

genen i ABO-blodgruppssystemet utgjordes av olika kombinationer av komplexa sockermolekyler, bundna till de röda blodkropparnas yta (se figuren ovan).

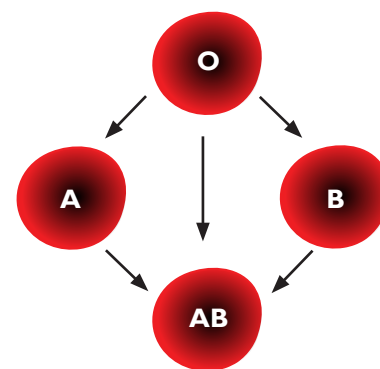
Blodtransfusioner

Utöver upptäckten av blodgrupperna visade Landsteiner också att det i blodplasman från en person med en viss blodgrupp alltid finns antikroppar riktade mot de blodgruppsantigen som den personen inte har. Detta kallas Landsteiners regel, det vill säga att en person med blodgrupp A alltid har antikroppar mot blodgrupp B, att en person med blodgrupp B alltid har antikroppar mot blodgrupp A och att en person med blodgrupp O har antikroppar riktade mot både blodgrupp A och B, medan personer med blodgrupp AB inte har några sådana antikroppar alls.

Det gör att transfusioner bara kan ges mellan personer som har kompatibla blodgrupper, det vill

säga där patienten som tar emot transfusionen inte har några antikroppar mot de antigen som finns på blodgivarens röda blodkroppar (se figuren nedan).

I de fall transfusioner ges mellan inkompatibla blodgrupper uppstår ofelbart och oftast omedelbart en akut transfusionsreaktion. Den kan ofta vara mycket dramatisk, med snabbt sönderfall av de röda blodkroppar som getts i blodtransfusionen, vilket kan leda till sjukdomskänsla, andnöd, feber, njursvikt och i många fall även döden.



Personer med blodgrupp O kan donera röda blodkroppar till personer med alla ABO-blodgrupper medan personer med blodgrupp AB bara kan donera röda blodkroppar till andra med samma blodgrupp.

KÄLLA: commons.wikimedia.org, public domain, omarbetad av Bioresurs.

* De flesta engelsktalande länder använder bokstaven O men i vissa västeuropeiska länder förekommer siffran 0. Benämningen introducerades av två tyska forskare i början av 1900-talet, då man antog att blodkropparna saknade antigen. Andra forskare föreslog romersk etta (I) eller fyra (IV). I slutet på 1920-talet enades forskarsamhället om att använda benämningen ABO för att undvika missförstånd, och O för att hedra Landsteiner. Trots detta har benämningen 0 (noll) delvis levt kvar (se till exempel 1177 och flera läromedel). Problemet aktualiserades i samband med digitaliseringen – då skillnaden mellan O och 0 blev tydligare jämförd med handskrift och äldre skrivmaskiner. 1999 satte forskare återigen ner foten och påminde om att O ska användas, inte 0.

KÄLLOR: Schmidt, P. m.fl. (2001) Also sprach Landsteiner – Blood Group 'O' or Blood Group 'NULL'. *Infusion Therapy and Transfusion Medicine*, 28(4), s. 206–208 och Daniels, G.L. m.fl. (1999). Terminology for Red Cell Surface Antigens. *Vox Sanguinis*, 77, s. 52–57.

Varför antikroppar?

Intressant nog så uppstår antikropparna mot de främmande ABO-antigenen naturligt, sannolikt som svar på bakteriefloran i tarmen, vilket gör att reaktioner mot ABO-inkompatibla blodenheter sker oavsett om man tidigare fått en inkompatibel transfusion eller inte. Mycket är ännu okänt gällande blodgruppernas funktioner och hur och varför antikropparna uppstår, är en av gåtorna som återstår att få svar på.

Trots att ABO-blodgrupps-systemet var upptäckt uppstod ändå transfusionsreaktioner regelbundet. De var vanligtvis mindre dramatiska än vid ABO-inkompatibla transfusioner, men vållade ändå kliniska problem. Forskarna började då ana att det fanns något ytterligare som påverkade blodets kompatibilitet vid transfusioner. Gradvis upptäckte man att det fanns fler blodgruppsystem med egenskaper snarlika ABO-systemets. Återigen verkade det handla om vilka antigen som uttrycks på ytan av de röda blodkropparna och även mot dessa blodgruppsantigen kunde det bildas antikroppar. Här uppstod de dock i regel inte naturligt, som i fallet med ABO-systemet, utan framför allt i samband med en blodtransfusion.

Rh-systemet och andra

Det tog 40 år efter upptäckten av ABO-systemet innan samme Landsteiner upptäckte Rh-systemet. Detta blodgruppsystem visade sig vara betydligt mer komplext eftersom det innefattar fler än 50 olika antigen. I de allra flesta fall begränsar man sig dock till ett av dessa, RhD-antigenet. Har man RhD-antigenet är man Rh-positiv, har man det inte är man Rh-negativ. I daglig skrift kombineras detta ofta med ABO genom att man beskriver någons blodgrupp som A+, B- eller liknande.

Utöver en roll vid blodtransfusioner visade det sig snabbt att

Rh-systemet även ligger bakom merparten av fallen av hemolys, det vill säga sönderfall av röda blodkroppar, hos foster och nyfödda barn. När mamman saknar RhD-faktor, men barnet har ärvt denna från sin pappa, kan mammas kropp reagera på barnets RhD-faktor. Mamman utvecklar då antikroppar mot RhD som överförs till barnet och reagerar med RhD-antigenet på barnets röda blodkroppar. Utan behandling kan detta resultera i att fostret utvecklar svår blodbrist och en generell svullnad, vilket kan leda till döden. Idag kan det förebyggas genom att identifiera Rh-negativa mammor och behandla dem, innan barnen blir sjuka.

Och beteckningen Rh, var kommer det ifrån? Jo, från rhesusapan som bidrog med de röda blodkropparna som ledde till upptäckten av systemet.

Till dags dato har man beskrivit 45 blodgruppsystem med totalt 360 olika blodgruppsantigen. I princip har blodgrupperna endast en sak gemensamt och det är att de är socker-, protein- eller fettmolekyler som alla uttrycks på ytan av våra röda blodkroppar. Vissa av blodgruppsystemen har specifika funktioner, som att transportera molekyler över cellmembran, men många saknar känd biologisk funktion, trots att forskningen har kunnat beskriva deras genetiska och molekylära bakgrund. Fascinerande nog vet man till exempel fortfarande inte varför vi har ABO-blodgrupper, trots väldigt goda kunskaper om deras medicinska betydelse. Men eftersom antigenen inte bara uttrycks på våra röda blodkroppar, utan på flera andra celltyper har det spekulerats i att det, rent evolutionärt någon gång måste ha spelat någon roll om man är A, AB, B eller O.

Skydd mot sjukdom

Mycket återstår att ta reda på om våra blodgruppsystem, men redan idag vet vi att flera har be-

tydelsefulla kopplingar till vissa typer av sjukdomar. Till exempel har personer med blodgrupp O en lägre risk att drabbas av svår och livshotande malarieinfektion, vilket lett till att denna blodgrupp är vanlig i områden med just mycket malaria. Personer med blodgrupp O tycks även ha ett skydd mot att drabbas av svår covid-19-infektion. Detta har man kunnat visa i stora epidemiologiska studier baserade på grupper av individer med en känd blodgrupp som följts genom olika register, exempelvis det svenska patientregistret. Sambandet mellan ABO-blodgrupp och covid-19 är dock ganska begränsat. Personer med blodgrupp A, AB, eller B har ungefär 5 procent högre risk att drabbas och 15–20 procent högre risk att dö av covid-19 än personer med blodgrupp O. Men allt är inte bättre med blodgrupp O, personer med den här blodgruppen har en ökad risk för att drabbas av blödande magsår.

Så här i vintertider kan det kanske också nämnas att vissa blodgruppsuppsättningar ger ett skydd mot många virusstammar som orsakar vinterkräksjuka, vilket förklarar varför vissa personer nästan aldrig tycks drabbas av detta gissel. Tyvärr sprids ofta flera olika stammar av det norovirus som orsakar flertalet fall av vinterkräksjuka, så helt perfekt är inte skyddet.

Visar faderskap?

Utöver de många vetenskapligt bevisade kopplingarna mellan blodgrupper och skydd mot eller risk för olika sjukdomar, så finns det ett visst mystiskt skimmer över blod- och blodgrupper. En del av denna mystik kretsar säkerligen kring att fastställandet av ABO-blodgrupp länge var ett av de få sätten att säkerställa eller utesluta biologiskt faderskap. Även om ABO-blodgruppen har en kodominant ärftlighet, där man ärver en allel (genkopie) från vardera föräldern, som alltså tillsam-

mans avgör barnets blodgrupp, finns det situationer där det med säkerhet går att säga att faderskapet är felaktigt tillskrivet. Till exempel, om båda föräldrarna har blodgrupp A så kan barnet inte få blodgrupp AB eller B. De möjliga ärftlighetskombinationerna gör dock blodgrupp till ett ganska trubbigt instrument för att tillskriva faderskap. Det finns oftast flera blodgrupper som är möjliga och dessutom kan det ju finnas flera potentiella fäder med samma blodgrupp. Nyligen använde dock vi i min forskargrupp ett stort blodgruppsmaterial för att visa att förekomsten av felaktigt tillskrivet faderskap är så låg som 1,7 procent i den svenska befolkningen.

Behöver jag känna till min blodgrupp?

Det enkla svaret är nej, det finns ingen medicinsk anledning att känna till sin egen blodgrupp. Om du hamnar i en situation där du är i akut behov av en blodtransfusion kommer sjukvården använda så kallat universalblod, det vill säga O- (O och Rh-), som kan ges till alla ABO- och Rh-blodgrupper, och så snabbtestar man dig och fastställer din blodgrupp. Du behöver alltså varken ta reda på, eller ens komma ihåg vilken blodgrupp du har och så som forskningsläget är idag behöver du inte oroa dig för att din hälsa är beroende av din blodgrupp.

Mer information

Poddar:

- Idéer som förändrade världen #56: Det livsviktiga blodet – med Gustaf Edgren
- Medicinvetarna #69: Har du rätt blodgrupp?

Vetenskapliga artiklar om Gustaf Edgrens och hans kollegors forskning:

- Dahlén T. m.fl. (2021) An agnostic study of associations between ABO and RhD blood group and phenome-wide disease risk. *eLife* 10:e65658.
- Dahlén T, m.fl. (2023). A population-based, retrospective cohort study of the association between ABO blood group and risk of COVID-19. *Journal of Internal Medicine*, 293(3), s. 398-402.
- Vasan, S K. (2016) ABO Blood Group and Risk of Thromboembolic and Arterial Disease. A Study of 1.5 Million Blood Donors. *Circulation*. 133. s. 1449-1457.

Diabetes och glukoshalten i blodet

TEXT: Jarl Hellman, diabetesansvarig överläkare på Akademiska sjukhuset och ordförande i Diabetesrådet i Region Uppsala, jarl.hellman@akademiska.se

Glukoshalten i blodet, vårt blodsocker, behöver hållas inom ett visst intervall för att vi ska må bra. Vid diabetes och insulinbehandling kan gränserna passeras och bra mätmetoder är därför avgörande.

Sedan upptäckten av insulin uppmärksammades med Nobelpriset i fysiologi eller medicin 1923 har det skett stora framsteg vad gäller både insulinbehandling och övriga läkemedel vid diabetes. Men ett centralt problem har hela tiden varit att anpassa insulin-dosernas storlek, framför allt vid typ 1-diabetes, för att hålla glukoshalten på en hälsosam nivå. En för hög dos insulin kan i allvarliga fall leda till medvetslöshet men även dödsfall förekommer.

Under de första decennierna med insulinbehandling gjordes endast urinmätningar för att kontrollera glukosnivåerna utanför sjukhus och det var ett synnerligen trubbigt instrument, både som kvalitetskontroll och för egenvården. Det dröjde ända till

mitten av 1970-talet innan man utvecklade en möjlighet att följa glukosregleringen över tid, detta genom ett så kallat *HbA1c-värde*.

Långtidsblodsocker

Hemoglobin, som finns i de röda blodkropparna, ger blodet dess färg och står dessutom för syretransporten i blodet. Till hemoglobinet binds glukos irreversibelt och utan hjälp av enzymer via en kovalent bindning. På detta vis skapas komplexet HbA1c. Eftersom de röda blodkropparnas överlevnadstid ligger på 2-3 månader speglar andelen HbA1c-komplex i blodet en persons medelvärde för glukos över samma tid, det vill säga personens "långtidsblodsocker". Ju högre glukosnivåer i

