40 years of blood group (gene) discovery
40 år av blodgruppsupptäckter

Jill R. Storry. Leg. BMA, PhD

FoU-koordinator/processledare blodgruppsimmunologi, KIT

Adjungerad professor, avd. för transfusionsmedicin, LU

LUNDS UNIVERSITET

REGION SKÅNE

Potentiella intressekonflikter

- Delägare i BLUsang AB, konsultföretag inom transfusionsvetenskap
- Sektionsredaktör för Vox Sanguinis, arvoderad av Wiley & Co, Ltd.
- Uppfinnare på patent om Vel-blodgruppsgenotypning
- Jag har inga andra intressekonflikter som är relevanta för denna presentation

LUNDS UNIVERSITET

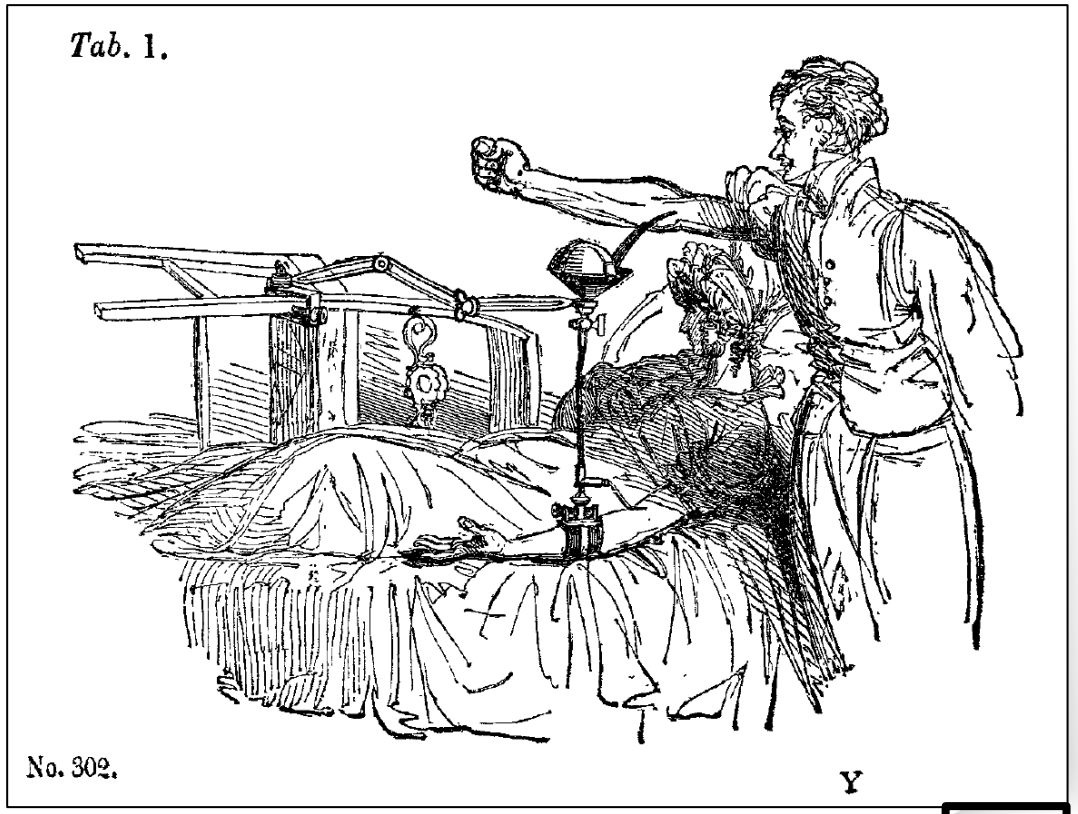
REGION SKÅNE

Varför bryr vi oss om blodgrupper?

In the progress of the operation watch the countenance; if the features are slightly convulsed, the flow of blood should be

Under operationens gång, observera kroppsdelen; om ansiktsdragen är lätt krampaktiga bör blodflödet kontrolleras, och om attacken är allvarlig måste operationen avbrytas helt. Å andra sidan, så länge inga krampaktiga ryckningar i ansiktet eller andra alarmerande symtom observeras, kan vi fortsätta utan rädsla.

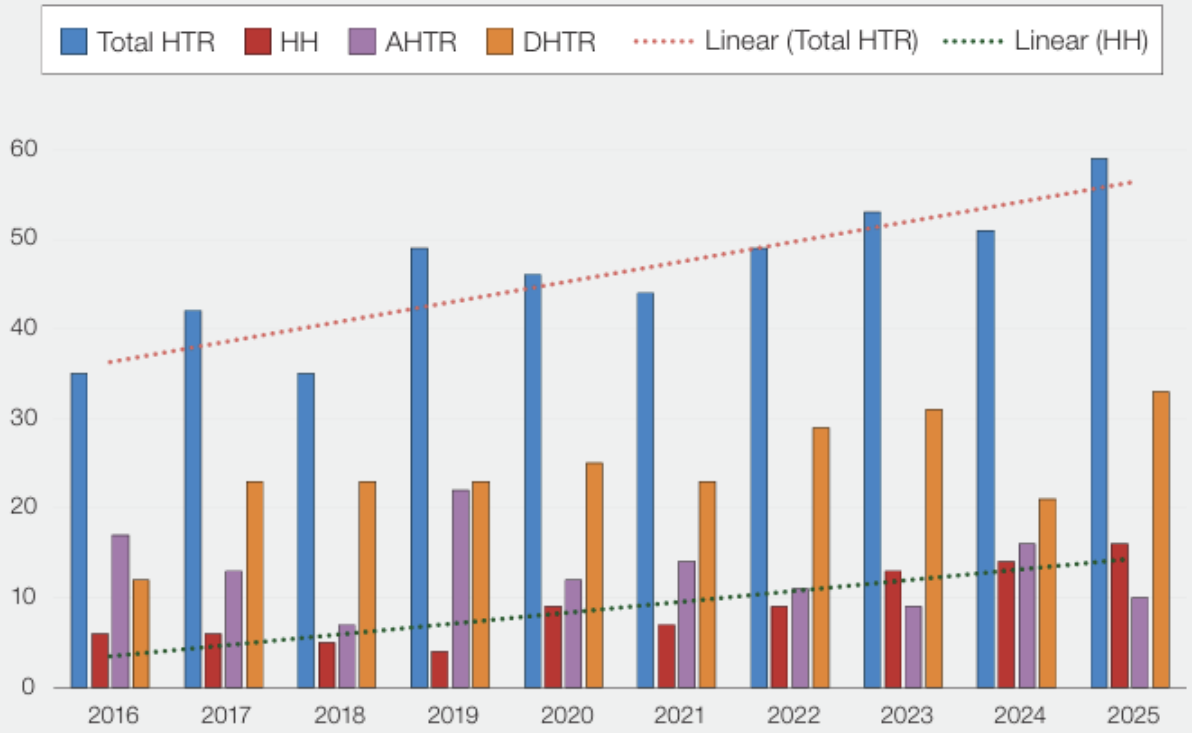
Transfusions -reaktion!



Blundell, J. Observations on transfusion of blood. Lancet. **1829**

Figure 22.1: Total number of haemolytic transfusion reactions (HTR) reported by year (2016-2025)

2025 årsrapport från SHOT-UK



Narayan, S. et al., 2026. The 2025 Annual SHOT Report, Manchester: Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group.

AHTR=acute haemolytic transfusion reaction; DHTR=delayed haemolytic transfusion reaction; HH=hyperhaemolysis

Aktuella blodgruppssystem och blodgruppsantigen på erytrocyter (ISBT WP KL 2026-06-20)

401 antigen

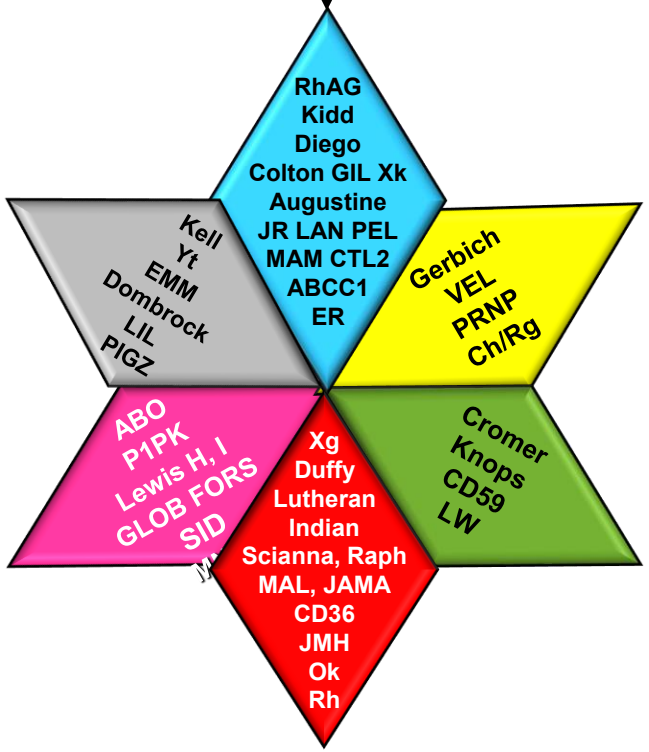
374 i 49 system

27 ”övriga”

2 högfrekventa

9 i samlingar

16 lågfrekventa

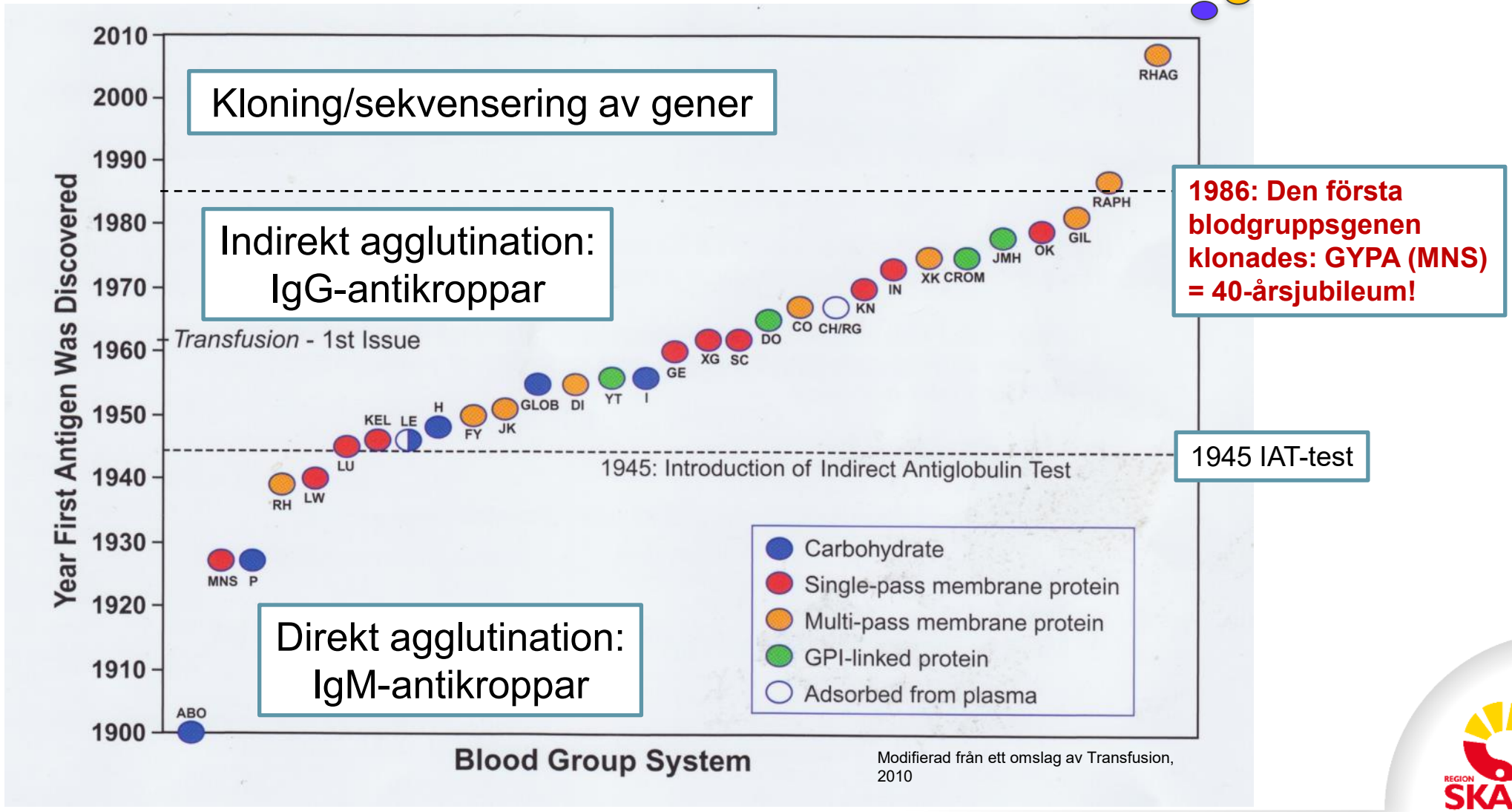


LUNDS UNIVERSITET

REGION SKÅNE

Upptäckt av blodgruppssystem sedan 1900: väldigt teknikberoende

SNP-arrayer; WGS, WES

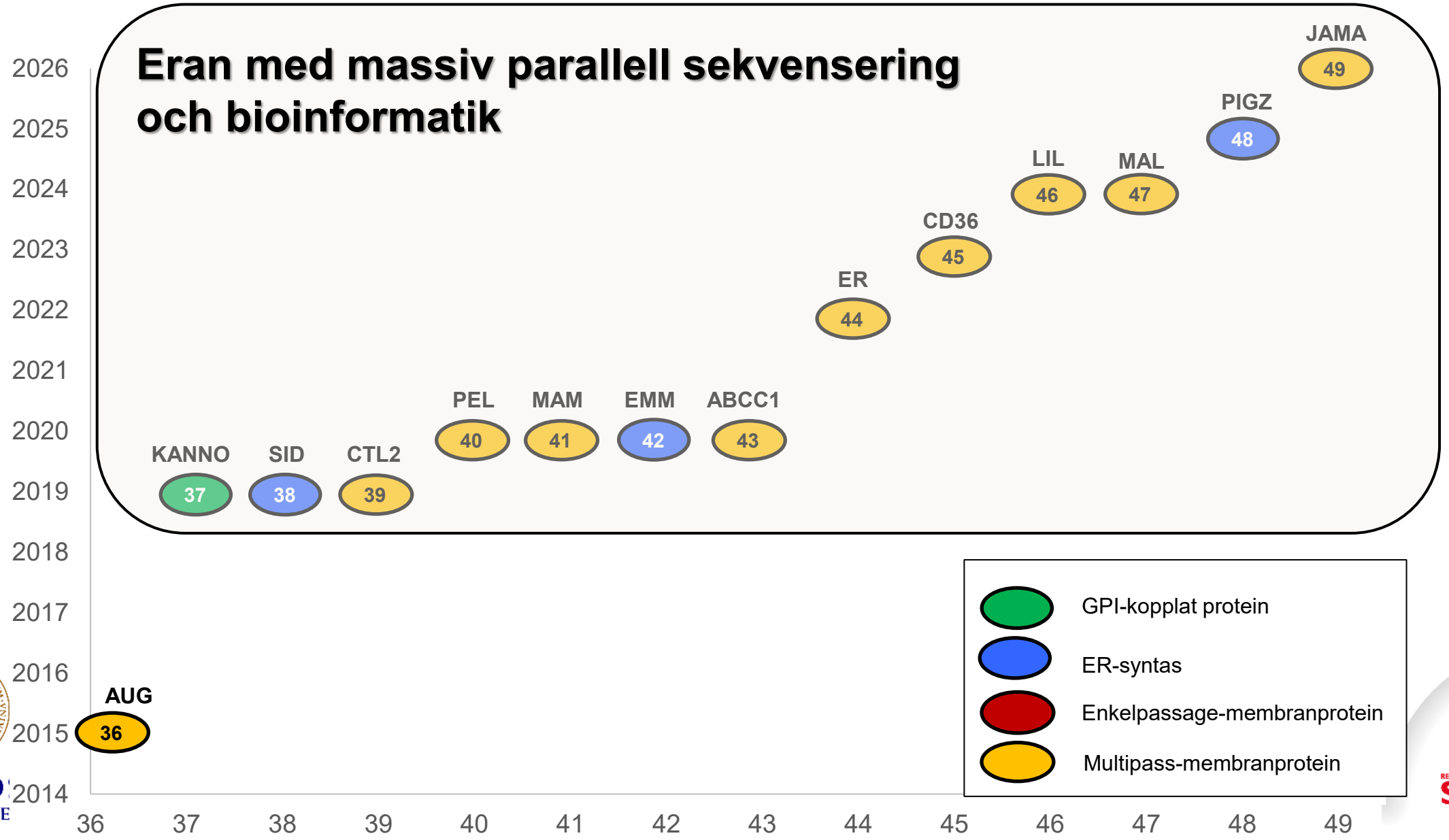


1986: Den första blodgruppsgenen klonades: GYPA (MNS) = 40-årsjubileum!

1945 IAT-test

Modifierad från ett omslag av Transfusion, 2010

Upptäckt av blodgruppssystem 2015–2026



LUND UNIVERSITET

REGION SKÅNE

Varje nytt blodgruppssystem börjar med en patient

- Antikroppar som bildas efter transfusion och graviditet måste identifieras
  - 1–2 % av alla transfunderade patienter bildar antikroppar
- Identifiering är ofta en enkel process med standardiserade immunhematologiska metoder
- Sök efter antigenmatchade blodpåsar i blodlagret
  - Kräver ett välfenotypat blodlager, utöver ABO/RhD
- MG-testning av enheter före transfusion
- …men vad händer om du inte kan identifiera antikroppen?

LUNDS UNIVERSITET

REGION SKÅNE

Olösta fall

- Plasmaprover som innehåller oidentifierade antikroppar kan ligga i frysen, ibland i flera år
  - Vänta på teknikutvecklingen för att kunna gå vidare
- Patienter med oidentifierade antikroppar är svåra att handlägga kliniskt
  - Vilket blod ska transfunderas?
  - Kan man ens transfundera?
- Nu är det möjligt att undersöka med genomsekvenseringsteknik och hitta ett svar

LUNDS UNIVERSITET

REGION SKÅNE

THE CONVERSATION
Academic rigour, journalistic flair

Gwada-negative: the rarest blood group on Earth

Published: July 9, 2025 5.33pm SAST

Peter Porrini/Shutterstock.com

In a routine blood test that turned extraordinary, French scientists have identified the world's newest and rarest blood group. The sole known carrier is a woman from Guadeloupe whose blood is so unique that doctors couldn't find a single compatible donor.

The discovery of the 48th recognised blood group, called "Gwada-negative", began when the woman's blood plasma reacted against every potential donor sample tested, including those from her own siblings. Consequently, it was impossible to find a suitable blood donor for her.

Authors

Martin L. Olsson
Medical Director of the Nordic Reference Laboratory for Blood Group Genomics, Region Skåne & Professor of Transfusion Medicine, Head of the Division, Lund University

Jill Storry
Adjunct Professor, Division of Transfusion Medicine, Lund University

Disclosure statement

Alla nya blodgruppsantigen upptäcks med hjälp av blodgruppsserologi

Börjar med en patient med en okänd antikropp…

Kan det vara:

- Tilldelat ett befintligt blodgruppssystem?
- Finns det på en ”ny” molekyl?
- Är det en ”endast erytrocyt-”fenotyp?

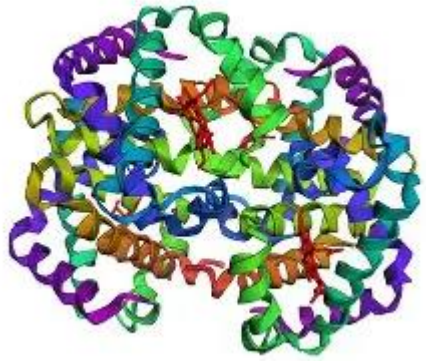
LUNDS UNIVERSITET

REGION SKÅNE

Blodgruppssystem som har varit molekylärt karakteriserade i Lund

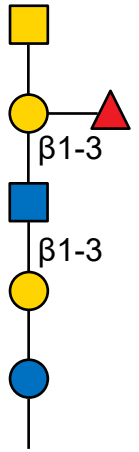
Proteinbaserade blodgruppssystem

- Xg
- Vel
- MAM



Kolhydratbaserade blodgruppssystem

- P1PK (inkl. P1+ vs. P1-)
- GLOB
- FORS
- SID



Homozygosity for a null allele of *SMIM1* defines the Vel-negative blood group phenotype

nature genetics

Received 14 November 2012; accepted 6 March 2013; published online 7 April 2013;

Jill R Storry[1,2,6], Magnus Jöud[1,2,6], Mikael Kronborg Christophersen[1], Britt Thuresson[1,2], Bo Åkerström[3], Birgitta Nilsson Sojka[4], Björn Nilsson[1,2,5,7] & Martin L Olsson[1,2,7]

Samarbete med Umeå

SMIM1 underlies the Vel blood group and influences red blood cell traits

nature genetics

Received 19 December 2012; accepted 8 March 2013; published online 7 April 2013;

Ana Cvejic[1,2,21], Lonneke Haer-Wigman[3,4,21], Jonathan C Stephens[1,5,6,21], Myrto Kostadima[7], Peter A Smethurst[1,5,6], Mattia Frontini[1,5,6], Emile van den Akker[4,8], Paul Bertone[7], Ewa Bielczyk-Maczyńska[1,2,5,6], Samantha Farrow[1,5,6], Rudolf S N Fehrmann[9], Alan Gray[10], Masja de Haas[3,4], Vincent G Haver[11], Gregory Jordan[12], Juha Karjalainen[9], Hindrik H D Kerstens[13], Graham Kiddle[1,5,6], Heather Lloyd-Jones[1,5,6], Malcolm Needs[10], Joyce Poole[14], Aicha Ait Soussan[3,4], Augusto Rendon[1,5,6,15], Klaus Rieneck[16], Jennifer G Sambrook[1,5,6], Hein Schepers[17,18], Herman H W Silljé[11], Botond Sipos[7], Dorine Swinkels[19], Asif U Tamuri[7], Niek Verweij[11], Nicholas A Watkins[6], Harm-Jan Westra[9], Derek Stemple[2], Lude Franke[9], Nicole Soranzo[2], Hendrik G Stunnenberg[13], Nick Goldman[7], Pim van der Harst[9,11,22], C Ellen van der Schoot[3,4,22], Willem H Ouwehand[1,2,5,6,22] & Cornelis A Albers[1,2,5,6,20,22]

Disruption of *SMIM1* causes the Vel− blood type

Received January 07, 2013
Revised March 05, 2013
Accepted March 10, 2013

EMBO Molecular Medicine

Bryan A. Ballif[1†], Virginie Helias[2†], Thierry Peyrard[2,3†], Cécile Menanteau[2,3], Carole Saison[2], Nicole Lucien[2], Sébastien Bourgouin[2,3], Maude Le Gall[4], Jean-Pierre Cartron[2], Lionel Arnaud[2]*

REGION SKÅNE

Vel-blodgruppssystemet – bakgrund

- Anti-Vel beskrevs 1952 av Sussman och Miller
  - Patient med antikroppar mot ett okänt högfrekvent antigen som drabbades av en svår hemolytisk transfusionsreaktion
- Anti-Vel är ofta en blandning av IgG och IgM
  - Hemolytiska *in vivo* och *in vitro*
- Variation i antigenstyrka
- Kliniskt viktigt vid transfusion och vid hemolytisk sjukdom hos foster och nyfödda
- Vel−-fenotypen varierar från 1:1200 (Sverige) till 1: ~5000 i södra Europa

LUNDS UNIVERSITET

REGION SKÅNE

2012: kanske en bra kandidat för att testa ”SNP-array”-analys

Hypotes: Vel-negativ fenotyp orsakas av homozygoti för ”founder mutation” omgiven av en identifierbar SNP-signatur

SNP-array

- Mikrochip som kan detektera tusentals mänskliga varianter samtidigt:
  - Enkel-nukleotidpolymorfismer (varianter)

LUNDS UNIVERSITET

REGION SKÅNE

Urval för SNP-analys med Illumina HumanOmni 2.5M BeadChip

Array 1

Prov nr.	Vel-fenotyp	Källa
1	Vel–	Lund-givare
2	Vel–	bror 1
3	Vel+ svag	son
4	Vel+ svag	dotter
5	Vel–	syskongivare Umeå
6	Vel–	syskongivare Umeå
7	Vel–	syskongivare Umeå
8	Vel+ svag	syskongivare Umeå
9	Vel–	patient med anti-Vel
10	Vel–	patient med anti-Vel
11	Vel–	obesläktad givare Lund
12	Vel+	obesläktad givare Umeå
13	V	
14	V	
15	Vel–	obesläktad givare Umeå
16	Vel–	obesläktad givare Umeå

Array 2

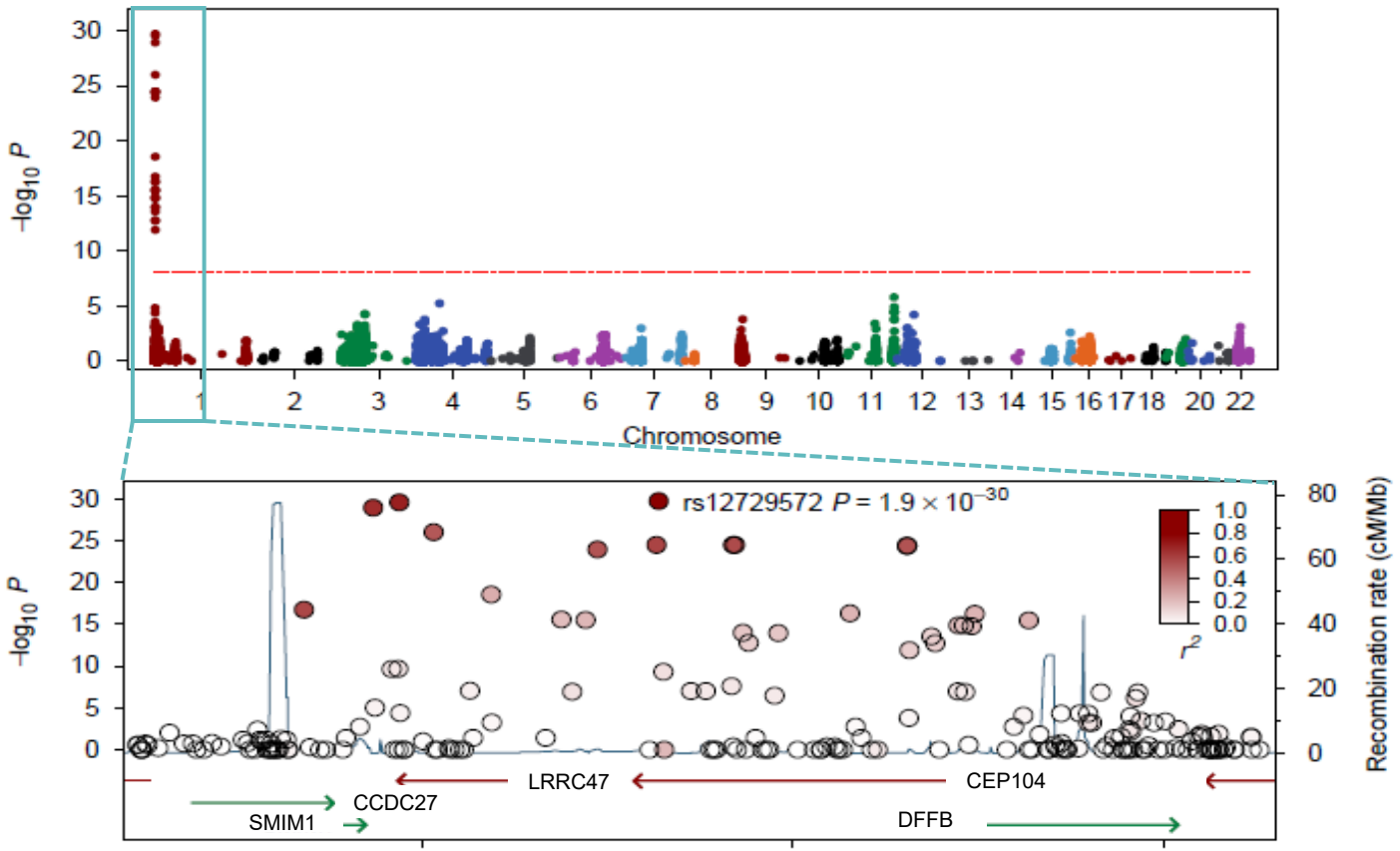
Prov nr.	Vel-fenotyp	Källa
17	Vel–	obesläktad givare Umeå
18	Vel–	obesläktad givare Umeå
19	Vel–	obesläktad givare Umeå
20	Vel–	obesläktad givare Umeå
21	Vel–	obesläktad givare Lund
22	Vel+	obesläktad givare Umeå
23	Vel–	Lund-givare
24	Vel–	bror 1
25	Vel+	bror 2
26	Vel+ svag	son
27	Vel+ svag	dotter
28	Vel–	obesläktad givare Detroit
		Minneapolis
		Minneapolis
31	Vel+ svag	obesläktad givare Houston
32	Vel+ svag	obesläktad givare Lund

DNA från 20 Vel– individer; 2 familjer

LUNDS UNIVERSITET

REGION SKÅNE

Resultaten av SNP-analysen med Illumina HumanOmni 2.5M BeadChip visade en topp på kromosom 1



Kromosom 1

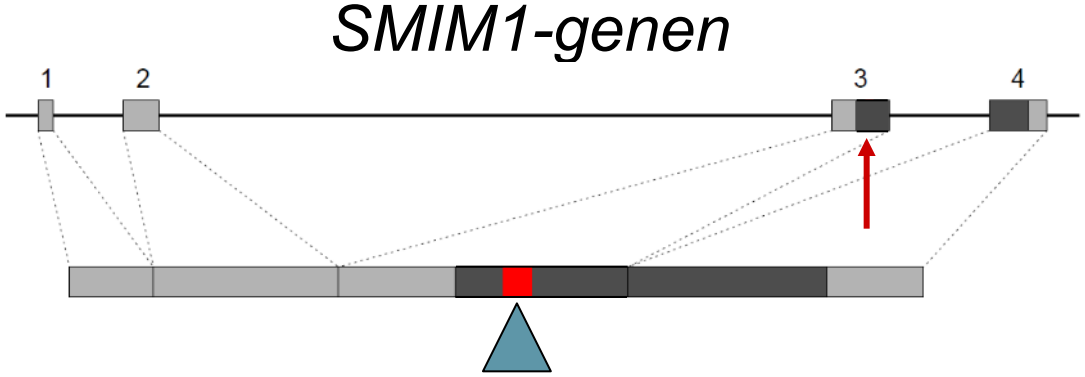
SMIM1 var den enda gen som kodade för ett membranprotein

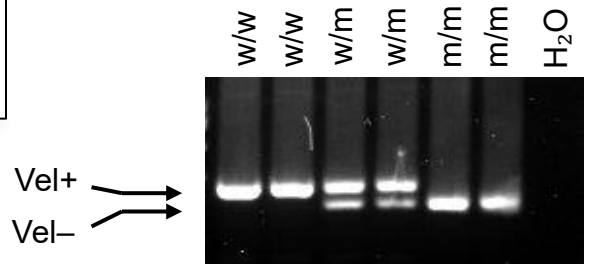
LUNDS UNIVERSITET

REGION SKÅNE

Sanger-sekvensanalys av *SMIM1* hos Vel-negativa individer

- Alla Vel– prover hade samma 17-bp-deletion i exon 3
  - Mutationen stör den öppna läsramen och orsakar en frameshift
- *SMIM1* var en tidigare okänd gen
- *SMIM1* kodade för ett litet membranöverspännande protein med (fortfarande) okänd funktion





Exonspecifik PCR

Enkel DNA-analys för screening av Vel−

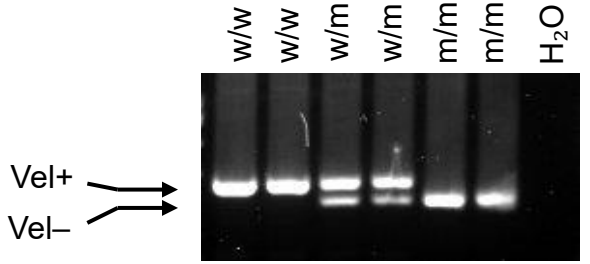
LUNDS UNIVERSITET

REGION SKÅNE

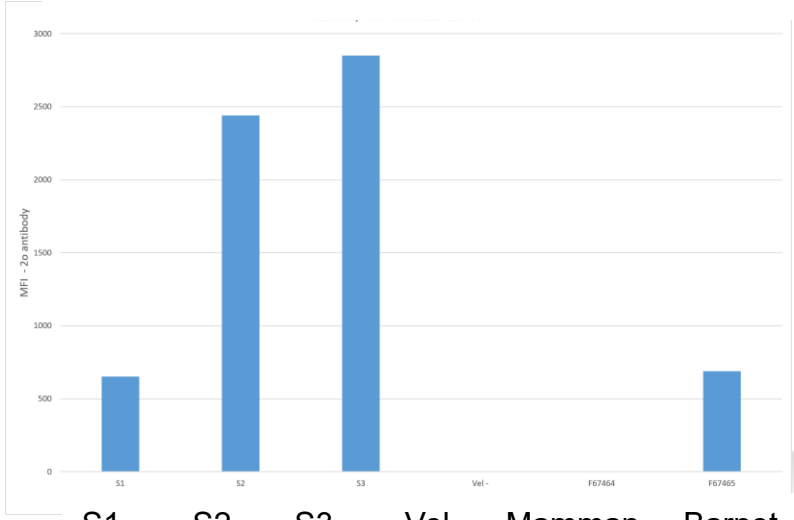
Ny fallrapport: en gravid kvinna med starkt reagerande anti-Vel

- Prover skickades från Kanada för *SMIM1*-utredning efter förlossningen
- Barnets erytrocyter var Vel+w och DAT-negativa
- Genomiklaboratoriet visade att:
  - Mamman var heterozygot för 17-bp-deletion i SMIM1
  - Barnet var homozygot för konsensussekvensen
  - Bekräftades genom sekvensering av exonerna 3 och 4
- Flödescytometri utfördes för att undersöka Vel-uttryck

SMIM1-exon 3 PCR



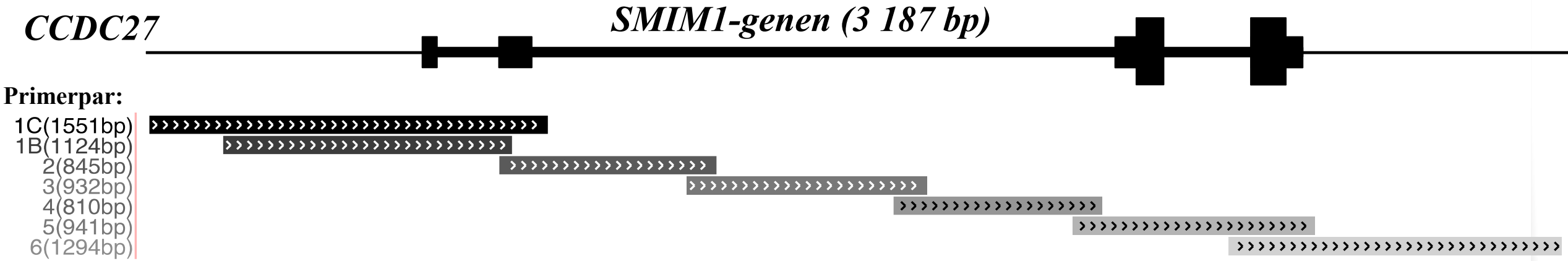
Reaktivitet med monoklonalt anti-Vel



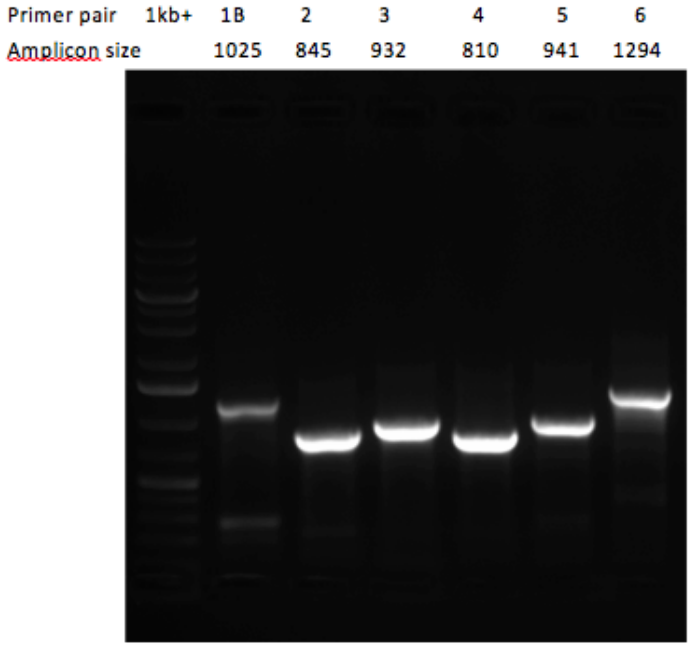
LUNDS UNIVERSITET

REGION SKÅNE

Stegvis analys av *SMIM1*-genen

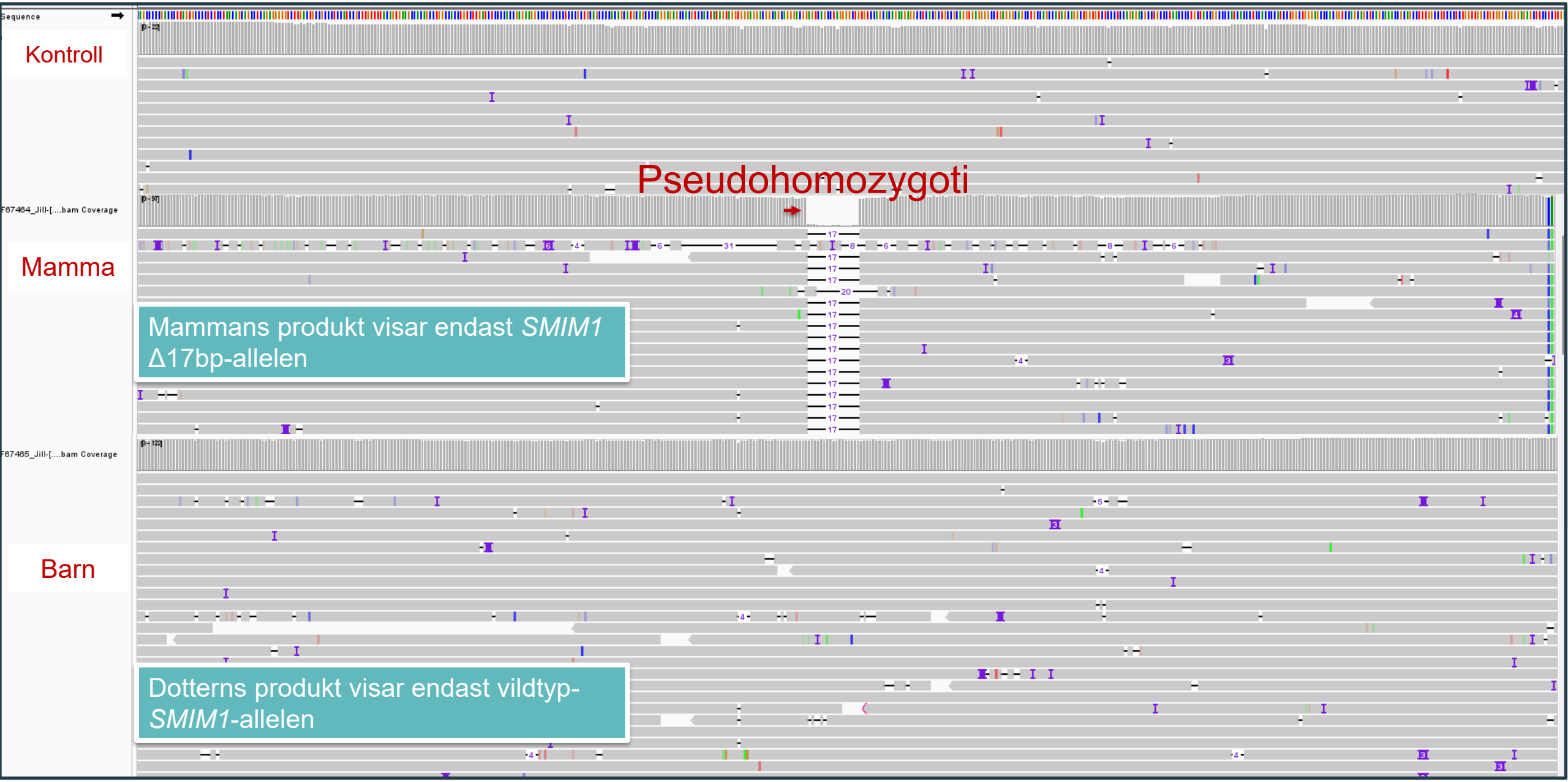


Från Mikael Kronborg Christophersen



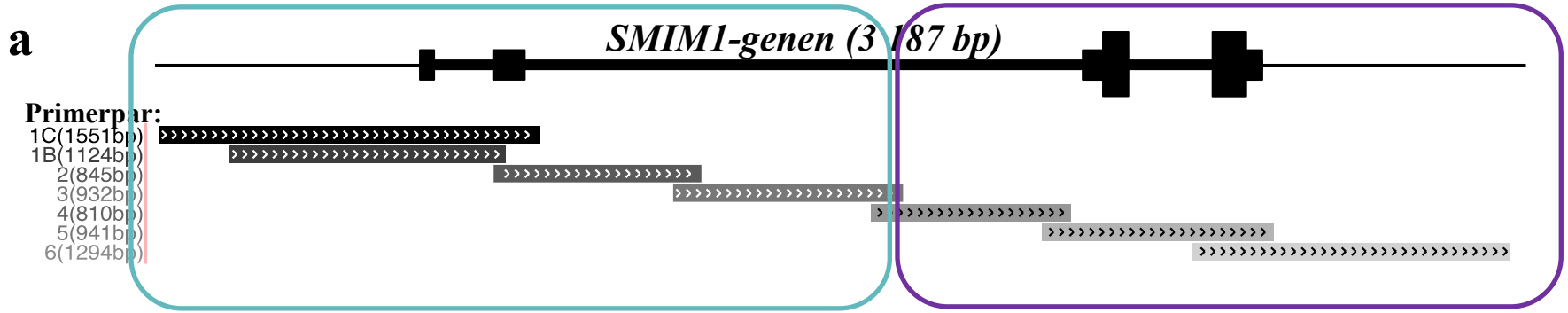
- Hela SMIM1-lokuset amplifierades i fler fragment och sekvenserades:
  - Barnet visade sig homozygot vildtyp och i övrigt utan anmärkning.
  - Modern har inget avvikande uppströms om deletionens läge
- Beslutade att försöka med sekvensering av mycket stora DNA-fragment med Oxford Nanopore Technology (ONT)

Endast en allel detekteras med ONT-sekvensering



För att göra en lång historia kortare…

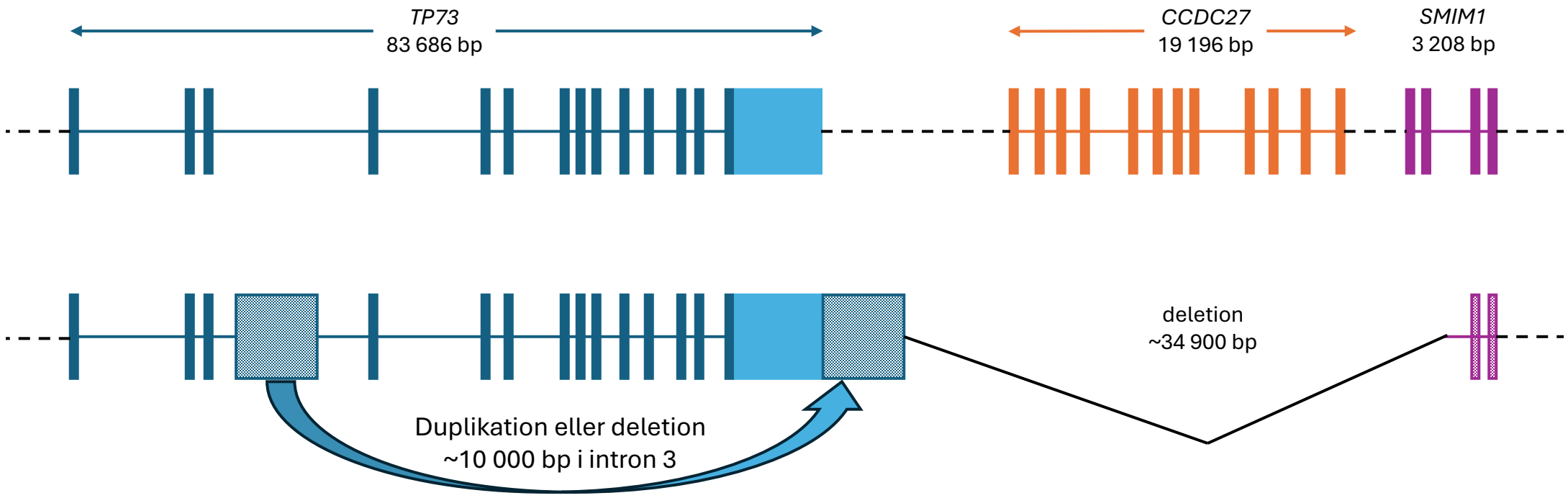
- Hypotesen var att det finns en stor deletion i 5’-änden av den allel som genotypas som vildtyp
- En noggrann genomgång av gamla Sanger-sekvensdata tyder på att den finns i intron 2
  - Ingen heterozygoti observerades uppströms om primerpar 4

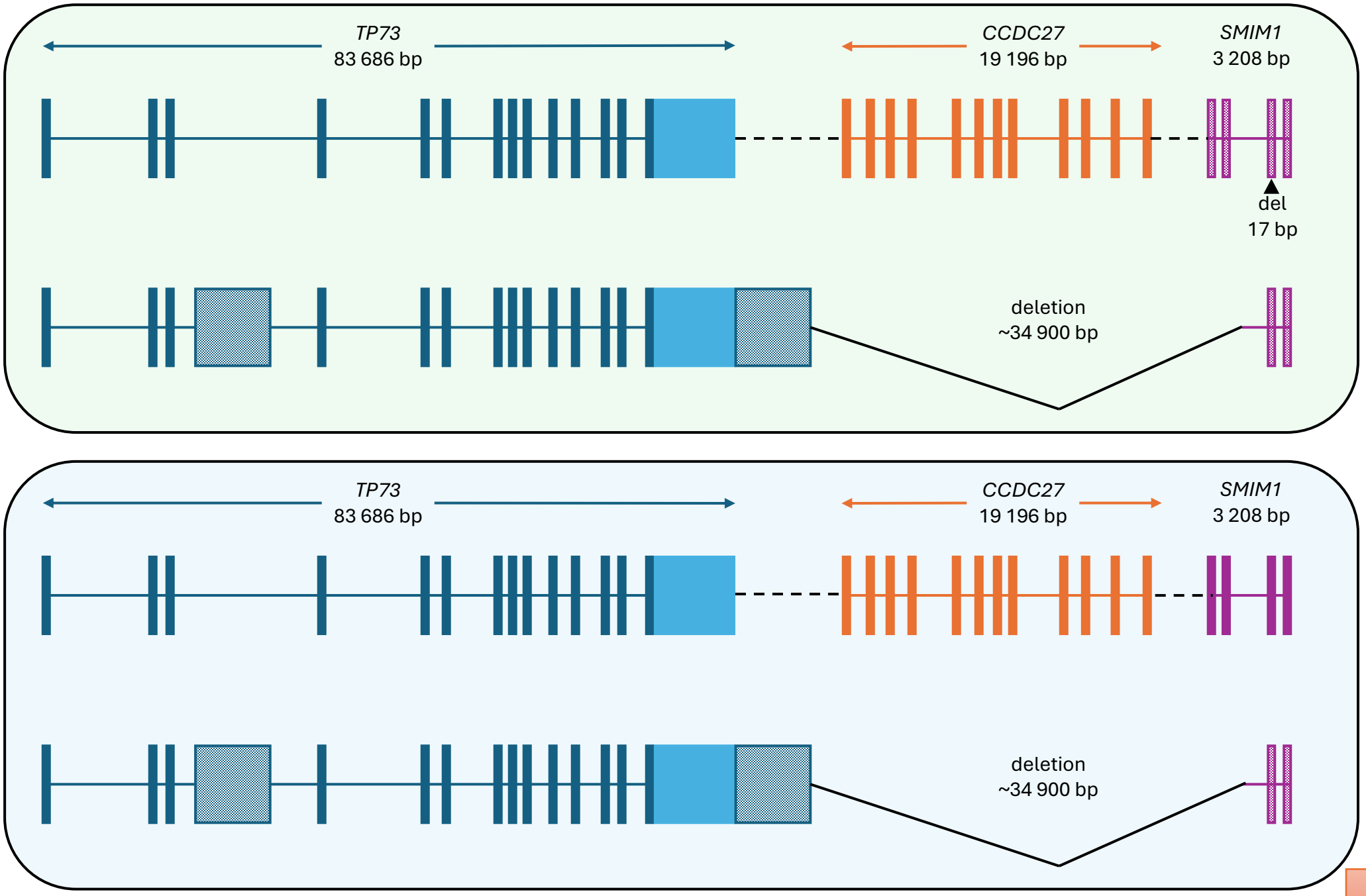


”Homozygoti” Heterozygoti, inklusive 17 bp-deletion

”Kromosomvandring” och ONT-sekvensering visar en ~34 900 bp-deletion i kromosom 1

Kromosom 1p36.32: *SMIM1* (lila ruta) tillsammans med dess uppströmsgrannar, *CCDC27* (orange ruta), och *TP73* (blå ruta). Källa: SMIM1 small integral membrane protein 1 (Vel blood group) [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI





Mamma

Intakt TP73 och CCDC27; inaktivt SMIM1 (Vel–)

Intakt TP73; deletion av CCDC27; partiell deletion av SMIM1 (Vel–)

Dotter

Intakt TP73, CCDC27 och SMIM1 (Vel+)

Intakt TP73; deletion av CCDC27; partiell deletion av SMIM1 (Vel–)

Obs! Generna är inte ritade i skala

nature COMMUNICATIONS

ARTICLE

https://doi.org/10.1038/s41467-020-17060-4 OPEN

Check for updates

Disruption of the tumour-associated *EMP3* enhances erythroid proliferation and causes the MAM-negative phenotype

Nicole Thornton[1,11✉], Vanja Karamatic Crew[1,11], Louise Tilley[1,11], Carole A. Green[2], Chwen Ling Tay[1], Rebecca E. Griffiths[2], Belinda K. Singleton[2], Frances Spring[2], Piers Walser[1], Abdul Ghani Alattar[3], Benjamin Jones[1], Rosalind Laundy[1], Jill R. Storry[3,4], Mattias Möller[3], Lorna Wall[5], Richard Charlewood[5], Connie M. Westhoff[6], Christine Lomas-Francis[6], Vered Yahalom[7], Ute Feick[8], Axel Seltsam[9], Beate Mayer[10], Martin L. Olsson[3,4,12] & David J. Anstee[2,12]

LUNDS UNIVERSITET

REGION SKÅNE

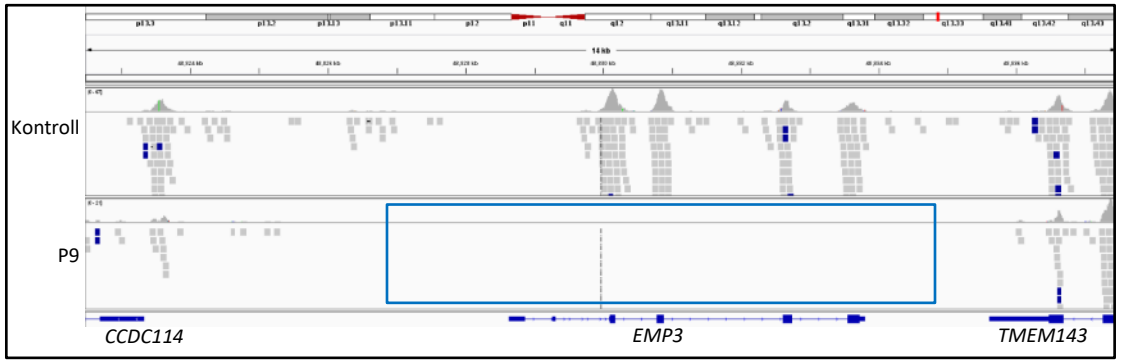
MAM-blodgruppssystemet – bakgrund

- Antikropp mot ett högfrekvent antigen påträffades först 1992 i USA
- 12 kända fall, alla kvinnor, från olika delar av världen
  - En blodgivare från Skåne (då den enda i världen!)
- Har orsakat HDFN och FNAIT, men inte i alla fall
- Undersöktes vid International Blood Group Reference Laboratory
  - Exomsekvensering utfördes på DNA från 10 prover

LUNDS UNIVERSITET

REGION SKÅNE

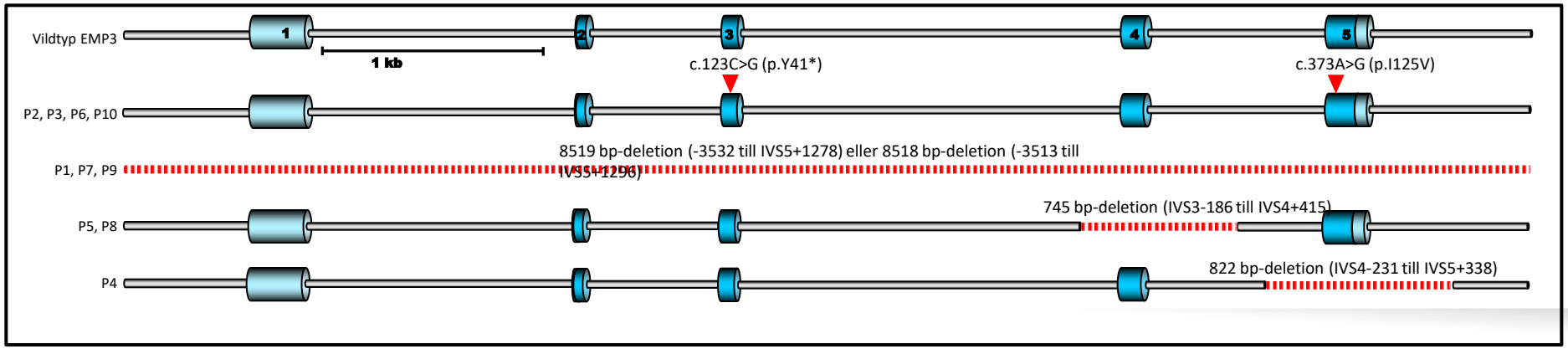
a



Exomsekvensering avslöjade mutationer i *EMP3*-genen hos alla individer

Sammanfattning av resultaten:

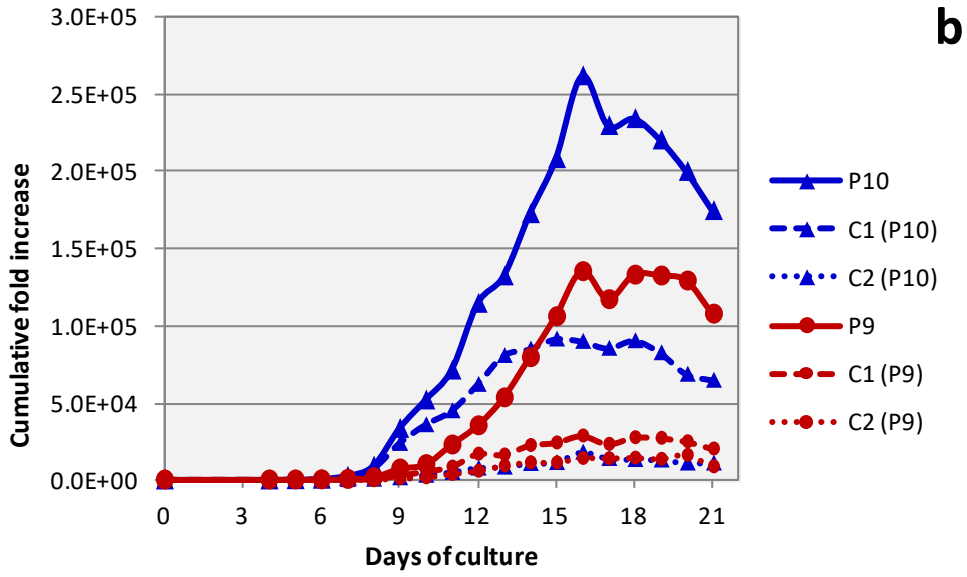
- 5 olika EMP3-varianter identifierades
  - Stor deletion >8000 bp
  - Små deletioner <1000 bp
  - Enkel SNV (Skåne-givare)
- MAM− fenotyp saknar EMP3-protein



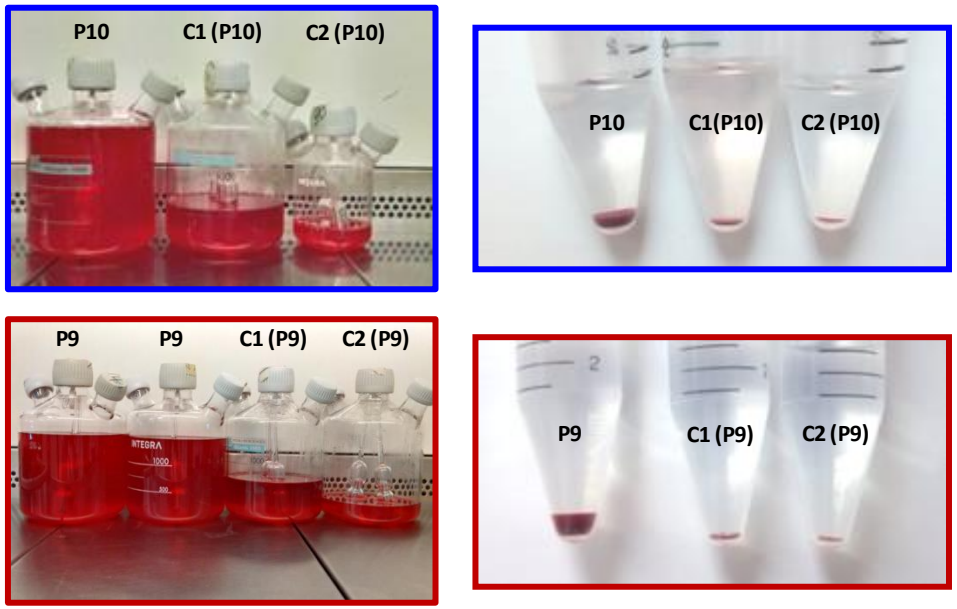
REGION SKÅNE

Intressant nog växer erytroida celler från MAM–personer mycket snabbare i cellkultur

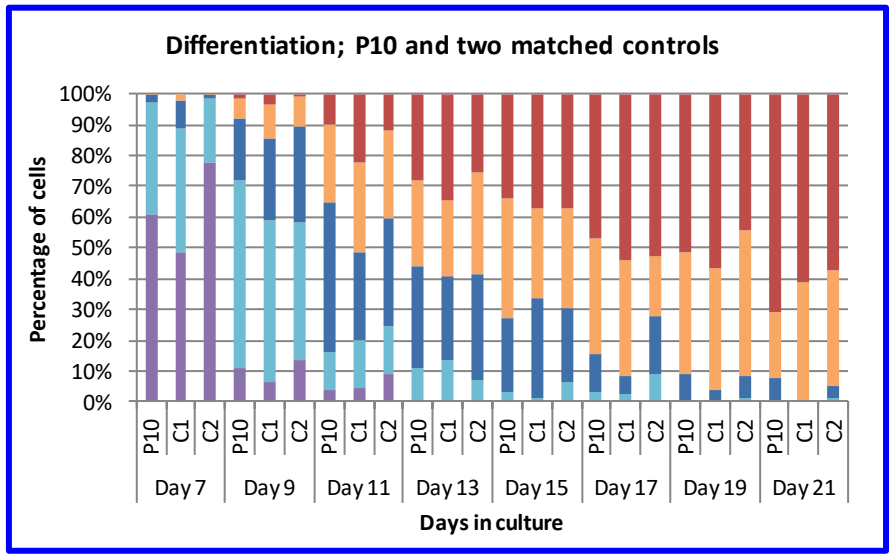
a

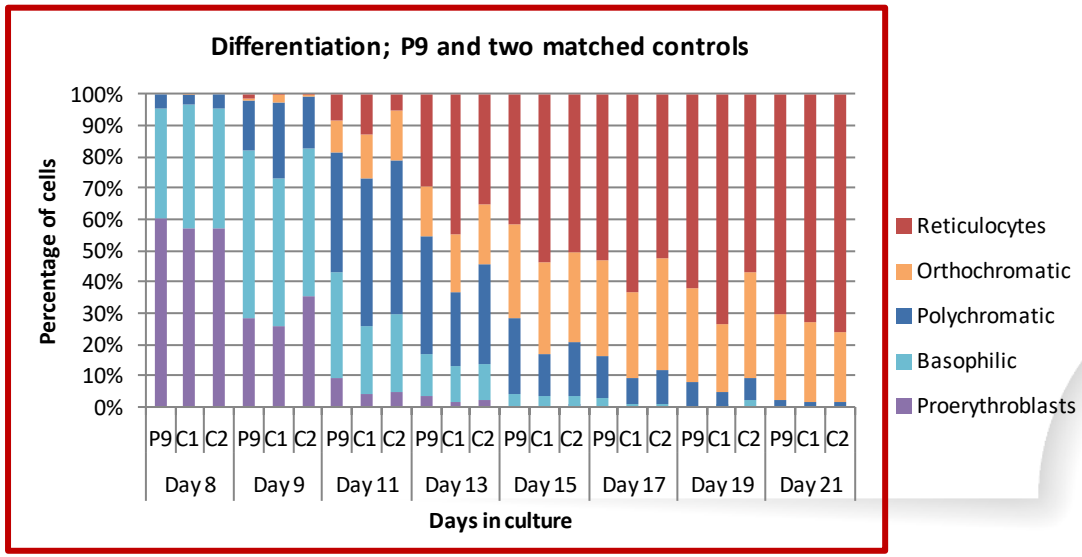


b



c





LUNDS UNIVERSITET

REGION SKÅNE

Användning av bioinformatikverktyg för att lösa en gåta : Xg

- Anti-Xg^a beskrevs första gången 1962
- Blodgruppssystemet består av CD99- och Xg^a-antigen
- Första blodgruppen som tilldelades en kromosom
  - ~10 % av kvinnor och ~34 % av män är Xg(a−)
- Antikroppar är sällsynta, påträffas främst hos icke-transfunderade Xg(a−) män

LUNDS UNIVERSITET

REGION SKÅNE

Tidigare genetiska fynd

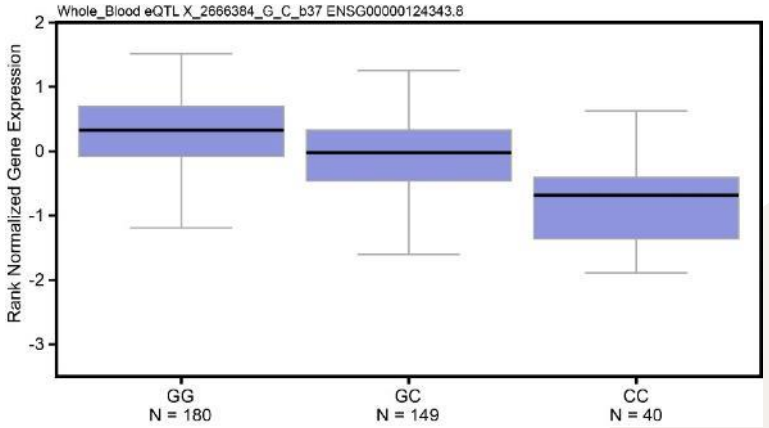
- PBDX-genen identifierades som den gen som kodar för Xg-glykoproteinet (Ellis *et al*. Nat Genet 1994)
  - Ingen gen-sekvensvariant för förekomst/avsaknad av Xga
- En hypotetisk regulatorisk region, *XGR*, föreslogs redan 1987 (Goodfellow *et al*. Ann Hum Genet. 1987)
- Vår hypotes: Xg^a-uttryck regleras transkriptionellt av en enda SNP inom *XG*-regionen, vilket potentiellt stör ett bindningsställe för en erytroid transkriptionsfaktor

LUNDS UNIVERSITET

REGION SKÅNE

Bioinformatisk strategi i tre delar

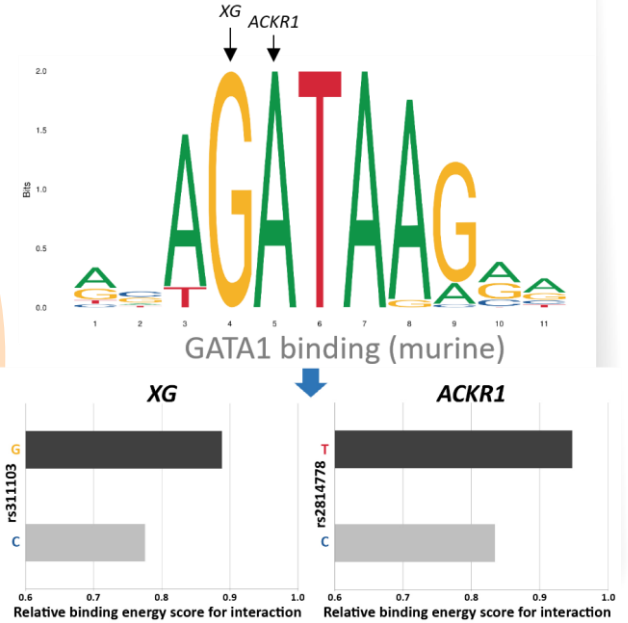
Kandidater identifierades genom att jämföra historiska frekvenser med SNP-frekvenser i XG-regionen från 1000G (Nature, 2015) och Erythrogene *(Möller et al. Blood Adv. 2016)*



Expression quantitative trait loci (eQTL) från GTEx-portalen (Nature, 2017)

SNP

Prediktion av transkriptionsfaktorbindning med JASPAR (Nucl Acids Res. 2018)



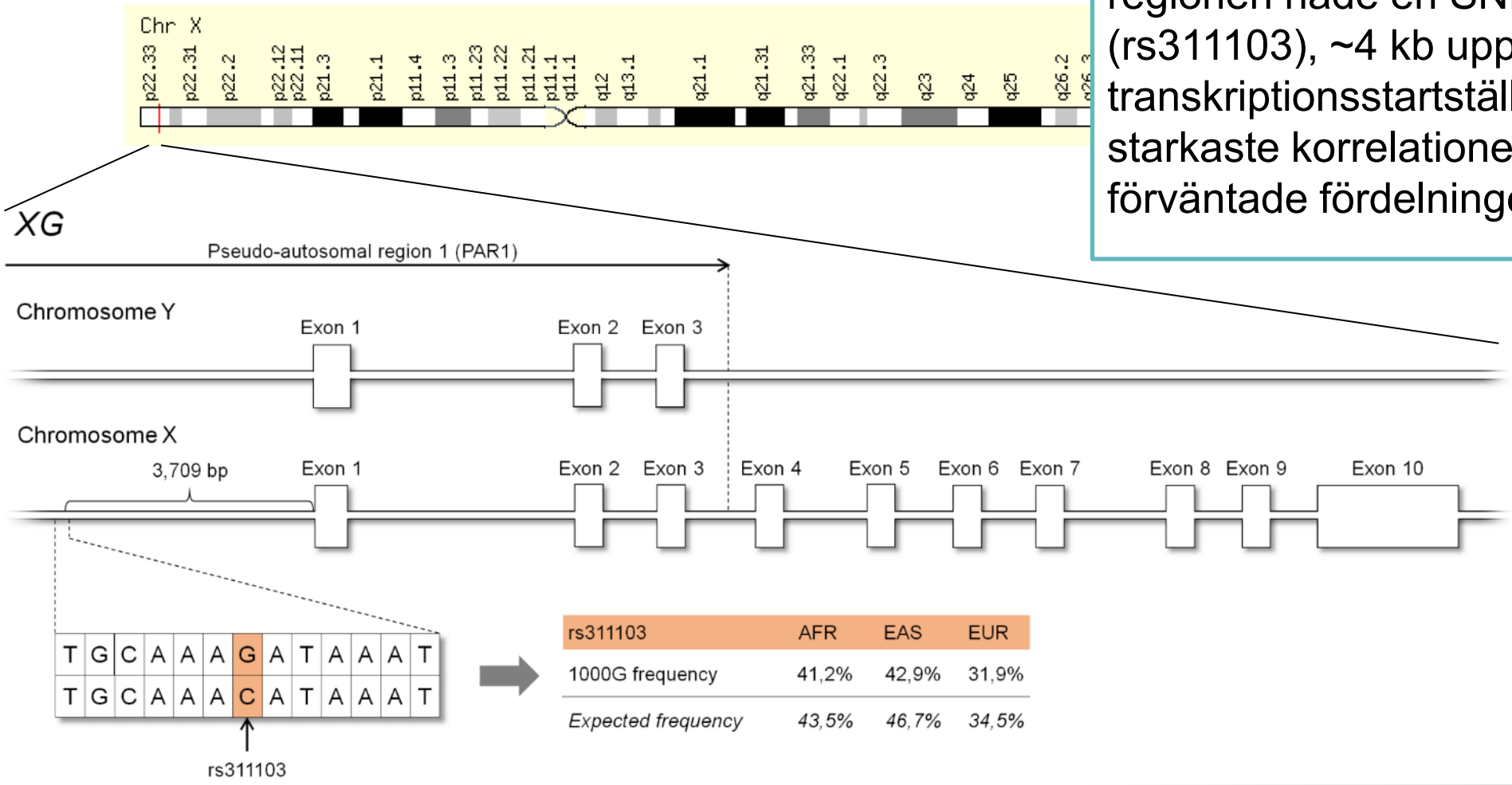
Blodprover från 158 blodgivare avidentifierades med undantag för kön: Xga-fenotypning, FACS, qPCR, EMSA, luciferas etc.

LUNDS UNIVERSITET

REGION SKÅNE

En SNP uppströms om *XG*-genen korrelerar med den förväntade fenotypfördelningen

Bland **2,612** undersökta genetiska varianter i XG-regionen hade en SNP (rs311103), ~4 kb uppströms om transkriptionsstartstället, den starkaste korrelationen med den förväntade fördelningen.



rs311103	AFR	EAS	EUR
1000G frequency	41,2%	42,9%	31,9%
Expected frequency	*43,5%*	*46,7%*	*34,5%*

LUNDS UNIVERSITET

REGION SKÅNE

Xg-blodgruppssystemet – slutsats av studie

- Jämförande bioinformatik identifierade en kandidat-SNP, rs311103, som möjlig regulator
  - Bryter ett GATA-1-bindningsställe
- Vanlig Xg(a-)-fenotyp orsakas av en G>C-substitution i en GATA-sekvens som styr uttrycket av *XG*-genen
- Nu kan vi genotype för att avgöra Xg(a+) vs. Xg(a-)

Disruption of a GATA1-binding motif upstream of *XG/PBDX* abolishes Xg^a expression and resolves the Xg blood group system

Mattias Möller,[1] Yan Quan Lee,[1] Karina Vidovic,[1] Sven Kjellström,[2,3] Linda Björkman,[4] Jill R. Storry,[1,4] and Martin L. Olsson[1,4]

Blood. 132, 334–338 (2018).

LUNDS UNIVERSITET

REGION SKÅNE

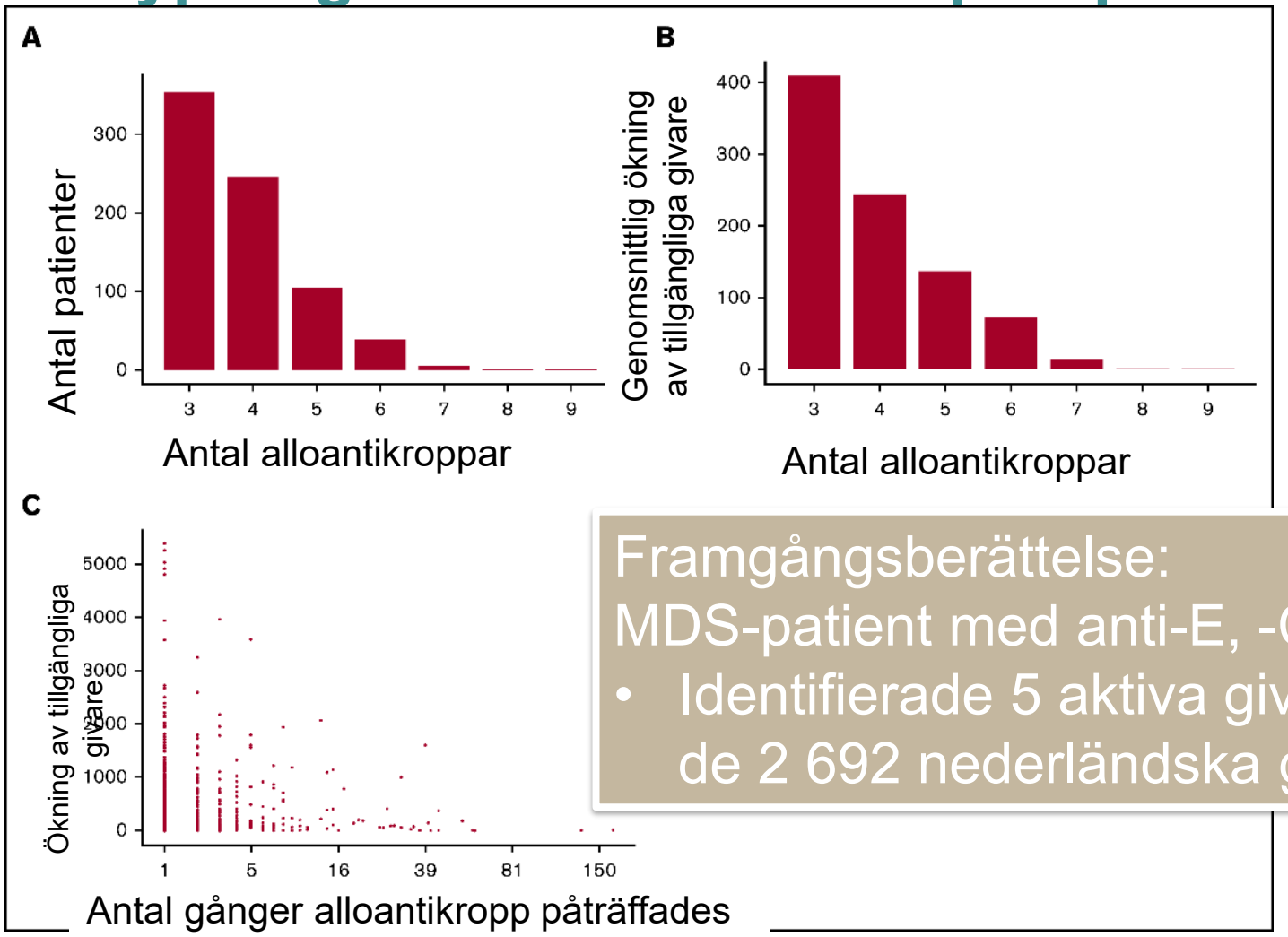
Slutsatser från 40 år av blodgruppsupptäckter

- Identifiering och karakterisering av blodgruppsgener har gett oss en bättre förståelse av våra blodgruppsantigen
- Det gör det möjligt för oss att identifiera kompatibelt blod för patienter med vanliga och sällsynta antikroppar
- De senaste 40 åren har varit en period av upptäckter
- Framtiden är att använda informationen för high-throughput-matchning av givare och patienter
- Framtiden är här!

LUNDS UNIVERSITET

REGION SKÅNE

Utveckling och validering av en universell plattform för blodgivar-genotypning: en multinationell prospektiv studie



Framgångsberättelse:
MDS-patient med anti-E, -Co^{a} och -Wr^{a}

- Identifierade 5 aktiva givare bland de 2 692 nederländska givarna

Gleadall NS, Veldhuisen B, Gollub J, et al.Development and validation of a universal blood donor genotyping platform: a multinational prospective study, Blood Adv, 2020, Figure 7.

Copyright © 2024 American Society of Hematology

American Society of Hematology
Helping hematologists conquer blood diseases worldwide

REGION SKÅNE

Tack för att ni lyssnade!

LUNDS UNIVERSITET

REGION SKÅNE