บทความพิเศษ

การกลายพันธุ์ของแอนติเจนของหมู่เลือดระบบ MNS (Mutation in MNS blood group system)

วรประภา อภัยกาวี และ กัลยา เกิดแก้วงาม
ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย

บทนำ

แอนติเจนของหมู่เลือดระบบ MNS มีมากมายหลายชนิด มีทั้งแอนติเจนปกติและแอนติเจนลูกผสม (hybrid) ของ sialic acid-rich glycoproteins สองชนิด ได้แก่ glycophorin A (GPA) และ glycophorin B (GPB) ในปัจจุบันพบแอนติเจนทั้งหมด 49 ชนิด โมเลกุล GPA เป็นพื้นฐานของแอนติเจน M และ N ส่วนโมเลกุล GPB เป็นพื้นฐานของแอนติเจน S และ s การกลายพันธุ์ของแอนติเจนของหมู่เลือดระบบ MNS พบในประชากรเอเชียตะวันออกสูงที่สุดในโลก แต่ในประชากรยุโรปและแอฟริกาพบได้น้อยมาก การกลายพันธุ์ของยีน *GPYA* และ *GPYB* จะทำให้เกิดโมเลกุล hybrid glycophorins ของ GPA และ GPB หลากหลายแบบ มีลักษณะเป็นpolymorphism ของโมเลกุล GPA และ GPB เช่น He, SAT, Dantu, Mur, Hil และ St^a เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีการกลายพันธุ์ที่ทำให้ยีน *GYPA* หรือ *GYPB* ขาดหายไปทั้งยีนเกิดเป็น phenotype ชนิดหาได้ยากแบบต่างๆ สาเหตุของการกลายพันธุ์สันนิษฐานว่า เชื้อมาลาเรีย *Plasmodium falciparum* เป็นตัวกระตุ้นในการเกิด natural selection ใน primates ที่เป็นบรรพบุรุษของมนุษย์ปัจจุบัน หรืออาจเกิดจากการได้รับรังสีจากระเบิดอะตอม (atomic bomb) ได้ด้วย[1-4]

แอนติเจนของหมู่เลือดระบบ MNS มีเป็นจำนวนมาก จะแบ่งอธิบายเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่หนึ่ง แอนติเจนปกติ และกลุ่มที่สอง แอนติเจนที่เกิดจากการกลายพันธุ์ [5]

กลุ่มที่หนึ่ง แอนติเจนปกติ มี 4 แอนติเจน ที่สำคัญ ได้แก่ M, N, S และ s แอนติเจน M และ N ค้นพบเป็นอันดับที่สองในปี ค.ศ. 1927 โดย Landsteiner และ Levine หลังจากการค้นพบหมู่เลือดระบบ ABO ในปี ค.ศ 1900 แอนติเจน S ค้นพบในปี ค.ศ. 1947 โมเลกุล GPA เป็นพื้นฐานของแอนติเจน M และ N โมเลกุล GPB เป็นพื้นฐานของแอนติเจน S และ s GPA เป็นโมเลกุล sialoglycoprotein ที่มีอยู่หนาแน่นบนผิวเม็ดเลือดแดง ประมาณ 1 $x10^6$ โมเลกุลต่อเม็ดเลือดแดง 1 เซลล์ โมเลกุล GPA ประกอบด้วย 131 amino acids มีน้ำหนักโมเลกุล 43 กิโลดัลตัน (kDa) ส่วนโมเลกุล GPB มีลักษณะคล้ายคลึงกับโมเลกุล GPA แต่มีขนาดเล็กกว่า ประกอบด้วย 72 amino acids มีน้ำหนักโมเลกุล 25 กิโลดัลตัน (kDa) พบโมเลกุล GPB ประมาณ 2 $x10^5$ โมเลกุลต่อเม็ดเลือดแดง 1 เซลล์ น้อยกว่าโมเลกุล GPA โมเลกุล glycophorins นั้นเป็น single-pass, sialic acid glycoproteins ที่มีอยู่หนาแน่นบนผิวเม็ดเลือดแดง และเป็นตัวการทำให้เม็ดเลือดแดงมีประจุบนผิวเป็นลบ นอกจากนั้นโมเลกุล GPA ยังทำหน้าที่เป็น “decoy” receptor ของระบบภูมิคุ้มกัน ทำหน้าที่ขนส่ง erythrocytic และ non-erythrocytic pathogens ไปยังม้าม ทั้งโมเลกุล GPA และ GPB เป็นโปรตีน จึงตัดได้ด้วยเอนไซม์ย่อยโปรตีน ได้แก่ เอนไซม์ trypsin สามารถตัดโมเลกุล GPA ได้ที่ตำแหน่ง amino acids ที่ 31 และ 39 ส่วนเอนไซม์ α-chymotrypsin สามารถตัดโมเลกุล GPB ได้ที่ตำแหน่ง amino acids ที่ 32 เอนไซม์ทั้งสองชนิดมีประโยชน์ ใช้ย่อยเม็ดเลือดแดง สามารถนำไปใช้ในการตรวจแยกชนิดแอนติบอดีต่อระบบ MNS ยีนที่ควบคุมการแสดงออกของโมเลกุล GPA และ GPB คือยีน *GYPA* และ *GYPB* ยีนทั้งสองอยู่ชิดติดกัน บนแขนยาวของโครโมโซมที่ 4 ส่วนยีน *GYPE* (Glycophorin E gene) อยู่ติดกับยีน *GYPB* ไม่สร้างแอนติเจนโปรตีนใดๆ ที่แสดงออกบนผิวเม็ดเลือดแดง ยีน *GYPA* มี 7 exons โดยโมเลกุล GPA ที่อยู่บนผิวเม็ดเลือดแดงสร้างจากยีน *GYPA* exon ที่ 2 ถึง 7ส่วนยีน *GYPB* มี 5 exons โดยโมเลกุล GPB ที่อยู่บนผิวเม็ดเลือดแดงสร้างจากยีน *GYPB* exon ที่ 3 ถึง 5 นอกจากแอนติเจนทั้งสี่แล้วนี้ แอนติเจนระบบ MNS ยังมีแอนติเจนปกติที่เป็น high-prevalence ในทุกประชากร ได้แก่ แอนติเจน U แอนติเจนนี้พบในคนแอฟริกันผิวดำประมาณร้อยละ 35 แอนติเจน U นี้อยู่บนโมเลกุล GPB ที่ตำแหน่ง amino acids 33 ถึง 39 และเชื่อมต่อกับ Rh associated glycoprotein (RhAG) ที่เป็นโครงสร้างของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง และแอนติเจน En^a เป็น high prevalence อยู่บนโมเลกุล GPA[2,4,5]

กลุ่มที่สอง แอนติเจนที่เกิดจากการกลายพันธุ์ แอนติเจนกลุ่มนี้มีหลากหลายชนิดมาก แต่ละชนิดเป็นแอนติเจนหายาก หรือ low prevalence แอนติเจนบางชนิดพบได้ในบางกลุ่มประชากร เช่น แอนติเจน Mi^a (Mur) จะพบได้มากในคนผิวเหลืองที่อาศัยอยู่ในทวีปเอเชีย ในคนผิวขาวชาวยุโรปและคนผิวดำในทวีปแอฟริกา

แทบจะไม่พบคนที่มีแอนติเจนหายากนี้เลย แอนติเจน Dantu พบเฉพาะคนแอฟริกันผิวดำ ไม่พบในคนผิวขาวและคนผิวเหลืองเช่นเดียวกัน แอนติเจน Vw พบได้บ้างในคนผิวขาวแต่หาได้ยากมากในคนผิวเหลืองและผิวดำ เป็นต้น ในคนผิวเหลืองและผิวดำจะพบการกลายพันธุ์ของหมู่เลือด MNS มากกว่าในคนผิวขาวเนื่องจากประชากรสองกลุ่มนี้อาศัยอยู่ในเขตร้อนของโลกเป็นส่วนใหญ่ เชื้อมาลาเรียที่มีอยู่อย่างชุกชุมในเขตร้อนเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการกลายพันธุ์ของหมู่เลือดระบบ MNS ทั้งในคนผิวดำและคนผิวเหลืองแต่มีรูปแบบของการกลายพันธุ์ของหมู่เลือด MNS แตกต่างกันในประชากรทั้งสองกลุ่มนี้[1] อธิบายรายละเอียดของแอนติเจนตามลักษณะของการกลายพันธุ์ ดังนี้

แอนติเจนที่เกิดจากการกลายพันธุ์แบบ single crossover เกิดขึ้นในระยะ meiosis ของการแบ่งเซลล์ โดยเกิดการ crossover ของยีนที่เป็นคู่กัน (homologous gene) ทำให้เกิดการจัดเรียงตัวใหม่ของยีน (gene reciprocal arrangement) ได้ recombinant alleles 2 แบบได้แก่ allele *GYP (A-B)* และ allele *GYP (B-A)* โดย allele *GYP (A-B)* สร้างโมเลกุล hybrid glycophorin (A-B) หรือ *GP(A-B)* แสดงออกเป็น 3 phenotypes ได้แก่ GP.Hil (Mi.V), GP.JL (Mi.XI) และ GP.TK แอนติเจนที่อยู่บนโมเลกุล hybrid เหล่านี้ ได้แก่ GP. Hil แอนติเจน Hil และ MINY, GP.JL แอนติเจน TSEN และ MINY และ GP.TK แอนติเจน SAT ส่วน allele *(B-A)* สร้างโมเลกุล hybrid glycophorin (B-A) หรือ GP (B-A) แสดงออกเป็น 2 phenotypes ได้แก่ GP.Sch แอนติเจนบนโมเลกุล hybrid นี้คือ แอนติเจน St^a และ GP.Dantu แอนติเจนบนโมเลกุล hybrid นี้คือ แอนติเจน Dantu[3]

แอนติเจนที่เกิดจากการกลายพันธุ์ double crossover หรือ gene conversion การกลายพันธุ์ทั้งสองแบบนี้ไม่สามารถแยกออกจากกันได้อย่างชัดเจนว่า recombinant alleles เกิดขึ้นจากขบวนการใด เนื่องจากให้ recombinant alleles ที่เหมือนกัน โดย double crossover เกิดขึ้นในระยะ meiosis เช่นเดียวกันกับ single crossover แต่แตกต่างกันคือมีการแลกชิ้นส่วนของยีนที่เป็นคู่กัน (homologous gene) สองครั้งทำให้มีชิ้นส่วนของยีน *GYPB* แทรกเข้าไปอยู่ในชิ้นส่วนของยีน *GYPA* เกิดเป็นยีน *GYP(A-B-A)* หรือมีชิ้นส่วนของยีน *GYPA* แทรกเข้าไปอยู่ในชิ้นส่วนของยีน *GYPB* เกิดเป็นยีน *GYP(B-A-B)* ส่วน gene conversion เป็นขบวนการซ่อมแซมตัวเองของ DNA เมื่อเกิดการขาดเสียหาย แต่เกิดความผิดพลาดในการซ่อมแซม โดยเมื่อยีน *GYPA* ขาด เกิดความผิดพลาดของขบวนการซ่อมนำชิ้นส่วนของยีน *GYPB* ไปแทรกในยีน *GYPA* กลายเป็นยีน *GYP(A-B-A)* หรือเมื่อยีน *GYPB* ขาด เกิดความผิดพลาดนำชิ้นส่วนของยีน *GYPA* ไปแทรกในยีน *GYPB* กลายเป็นยีน *(B-A-B)* จะเห็นได้ว่าการกลายพันธุ์ทั้งสองแบบให้ผลลัพธ์ที่เหมือนกัน ยีน *GYP(A-B-A)* จะสร้างโปรตีน GP(A-B-A) phenotype ที่เกิดจากการกลายพันธุ์เป็น allele *GYP(A-B-A)* ได้แก่ $GP.M^g$, GP.KI และ GP.SAT phenotype ที่เกิดจากการกลายพันธุ์เป็น allele *GYP(B-A-B)* ได้แก่ GP.Mur, GP.Bun, GP.HF และ GP. Hop[3] นอกจากนี้ยังมี phenotype ที่พบใหม่เมื่อเร็วๆ นี้ อีกสอง phenotype ได้แก่ GP. KIPP (MNS48) phenotype มีลักษณะการกลายพันธุ์คล้ายกับ Mur แต่แตกต่างจาก Mur ตรงที่ ชิ้นส่วนของยีน *GYPA* ที่แทรกเข้าไปอยู่ในยีน *GYPB* นั้นสั้นกว่า[6] และ JENU (MNS49) phenotype เกิดจากมี allele *GYP(B-A-B)* (Mur) บนโครโมโซมทั้งสองข้าง หรือเรียกว่าเป็น homozygous Mur ทำให้ไม่มีโมเลกุล GPB ปกติบนผิวเม็ดเลือดแดง เรียก phenotype นี้ว่า JENU- ถ้าผู้ป่วยมี phenotype นี้ เมื่อได้รับเลือดที่มีโมเลกุล GPB ปกติ (JENU+) จะถูกกระตุ้นให้สร้างแอนติบอดีต่อโมเลกุล GPB หรือเรียกว่า anti-JENU ได้[7] ในประเทศไทยพบ GP.Mur มากที่สุด ดังนั้นโอกาสพบ homozygous Mur จึงมีค่อนข้างสูง anti-JENU จึงเป็นปัญหาการจัดหาเลือดให้แก่ผู้ป่วยได้

การกลายพันธุ์แบบ single crossing over และ double crossing over ของโมเลกุล glycophorins แล้วทำให้เกิด low-prevalence antigens ต่างๆ อีกหลายชนิด ดังแสดงใน Table 1

แอนติเจนที่เกิดจากกการกลายพันธุ์แบบ deletion mutation มีหลายชนิดล้วนแต่เป็น null phenotype ที่หายาก ได้แก่ phenotype En(a-)Fin เกิดจากไม่มีโมเลกุล GPA บนผิวเม็ดเลือดแดง เพราะยีน *GYPA* ขาดหายไปเกือบหมดยีน (exon 2 ถึง 7) phenotype S-s-U- เกิดจากไม่มีโมเลกุล GPB บนผิวเม็ดเลือดแดง เพราะยีน *GYPB* ขาดหายไปเกือบหมดยีน (exon 2 ถึง 6) และ phenotype M^k M^K เกิดจากไม่มีทั้งโมเลกุล GPA และ GPB บนผิวเม็ดเลือดแดง เพราะยีน *GYPA* และ *GYPB* ขาดหายไปเกือบหมดทั้งสองยีน คือ *GYPA* (exon 2 ถึง 7) และ *GYPB* (exon 1 ถึง 6) ทำให้บนผิวเม็ดเลือดแดงไม่มีแอนติเจนหลายแอนติเจน ได้แก่ M, N, EN^a, S, s และ U^3 การกลายพันธุ์แบบ deletion mutation ของโมเลกุล glycophorins แล้วทำให้เกิด null phenotype ดังแสดงใน Table 2

การกระจายตัวของ variant phenotype MNS มีความแตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติ[5] ขึ้นอยู่กับแรงกดดันของโรคมาลาเรียต่อวิวัฒนาการของประชากรนั้นๆ ในทวีปแอฟริกามีเชื้อมาลาเรียมานานกว่า 200 ล้านปี มีเชื้อ *Plasmodium vivax* มานานกว่า 100 ล้านปี และมีเชื้อ *Plasmodium falciparum* ปรากฏในประชากรแอฟริกันมากกว่า 10,000 ปี ยาวนานกว่าทวีปอื่นๆ ในโลก จึงไม่

Table 1 Hybrid alleles, glycophorins, phenotype, and association with low-prevalence antigens[3]

Allele	Glycophorin	Phenotype	Antigens on hybrid
GYP(A-B)	GP(A-B)	GP.Hil	Hil, MINY
		GP.JL	TSEN, MINY
		GP.TK	SAT
GYP(B-A)	GP(B-A)	GP.Sch (M^r)	St^a
		GP.Dantu	Dantu
GYP(A-B-A)	GP(A-B-A)	GP.M^g	M^g
		GP.KI	Hil
		GP.SAT	SAT
GYP(B-A-B)	GP(B-A-B)	GP.Mur	Mi^a, Mur, MUT, Hil, MINY
		GP.Bun	Mi^a, Mur, MUT, Hop, Hil, MINY
			Mi^a, MUT, Hil, MINY
		GP.HF	Mi^a, Mur, MUT, Hop, TSEN, MINY
		GP.Hop	He
	GP(A-B)	GP.He (P2, NY, GL)	
GYP(B-A-ψB-A)	GP(A-A)	GP.Cal	He, St^a
GYP(A-ψB-A)	GP(A-B-A)	GP.Vw	Mi^a, Vw
		GP.Hut	Mi^a, Hut, MUT
		GP.Nob	Nob
		GP.Joh	Nob, Hop
		GP.Dane	Mur, DANE
	GP(A-A)	GP.Zan (M^z)	St^a
GYPA 179G>A	GPA	GP.EBH	ERIK encoded by one Transcript
	GP(A-A)	GP.EBH	St^a encoded by second Transcript
GYP(A-ψE-A)	GP(A-A)	GP.Mar	St^a

Table 2 Molecule basis of null phenotype RBCs[3]

Null phenotype RBCs	Molecular basis
En(a-)Fin	Deletion of *GYPA* (exon 2 to 7) and *GYPB* (exon 1)
S-s-U- (deletion type)	Deletion of *GYPB* (exon 2 to 6) and *GYPE* (exon 1)
M^kM^k	Deletion of *GYPA* (exon 2 to 7), *GYPB* (exon 1 to 6) and *GYPE* (exon 1)

เป็นที่น่าแปลกใจว่า ทำไมเกิดวิวัฒนาการทางพันธุกรรมอย่างหลากหลายในประชากรแอฟริกัน โมเลกุล glycophorins บนผิวเม็ดเลือดแดงเป็นทางเข้าที่สำคัญของเชื้อ *Plasmodium falciparu*m จากการศึกษาต่างๆ พบว่า ยีนของมนุษย์มากกว่า 280 ยีน มีวิวัฒนาการมาจากยีนที่สร้างโมเลกุล glycophorin A, B และ E ของสัตว์ประเภท primate โดยมีวิวัฒนาการอย่างรวดเร็วมาก เพื่อต้านทานเชื้อมาลาเรีย ส่วน Duffy null phenotype สันนิษฐานว่าวิวัฒนาการเพื่อต่อต้านเชื้อ *Plamodium vivax* glycophorin variants ที่พบในแอฟริกาได้แก่ U, He และ Dantu ในทวีปเอเชียจากหลักฐานทางประวัติศาสตร์ แสดงให้เห็นว่า มีเชื้อมาลาเรียอยู่ในแถบตอนใต้ประเทศจีน มานานประมาณ 5,000 ปี พบว่า glycophorin variants GP.Mur หรือ “Miltenberger” phenotype พบมากมาย

ในแถบตอนใต้ของจีนและในประชากรแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ซึ่งเป็นเขตที่มีเชื้อมาลาเรียชุกชุม ชนเผ่าพื้นเมืองที่เรียกว่า Ami อาศัยอยู่ในแถบภูเขาตลอดชายฝั่งทางตะวันออกของไต้หวันที่เป็นเขตมาลาเรียชุกชุม พบ GP.Mur บวกสูงถึงร้อยละ 88 ชนเผ่าพื้นเมืองที่เรียกว่า Yami อยู่บนหมู่เกาะนอกชายฝั่งของไต้หวัน เป็นเขตมาลาเรียชุกชุมเช่นกัน พบประชากรที่มี GP.Mur บวก ร้อยละ 34 glycophorin variants ในทวีปเอเชียพบ GP.Mur เป็นส่วนใหญ่ variant antigens ที่พบ ได้แก่ Mur, Mi^a, St^a, Hil, Hop, Dane, MINY, MUT, Hut และ Mt^a ในทวีปยุโรปพบเชื้อมาลาเรียราวศตวรรษที่ 5 ก่อนคริสตกาลจนกระทั่งถึงคริสต์ศตวรรษที่ 15 ในกรีซ มีเพียงสองประเทศในยุโรปเท่านั้นที่ไม่เคยมีประวัติว่าพบเชื้อมาลาเรียคือ ประเทศนอร์เวย์และไอซ์แลนด์ อาจจะเนื่องมาจากประเทศทั้งสองอยู่ใกล้เขตขั้วโลกเหนือที่มีอากาศหนาวเย็น การมีหนองน้ำหรือที่ลุ่มต่ำน้ำขังในพื้นที่ของทวีปยุโรปมีความสัมพันธ์กับการพบเชื้อมาลาเรียอย่างชัดเจน นอกจากนั้น คำว่า มาลาเรียยังเป็นคำที่มาจากภาษาอิตาลี ยุคกลางในสหราชอาณาจักรอัตราการตายของทารกแรกเกิดเนื่องจากเชื้อมาลาเรียเหมือนกับสถานการณ์ที่พบในทวีปแอฟริกาในปัจจุบัน glycophorin variants ที่พบในทวีปยุโรป ได้แก่ Vw และ Mt^a phenotypes ในทวีปอเมริกาเหนือและใต้ พบแอนติเจน MARS ร้อยละ 15 ในชาวอินเดียน Choctow ที่อาศัยอยู่ในที่ราบน้ำท่วมถึงของลุ่มแม่น้ำมิสซิสซิปปี้ สันนิษฐานว่าในศตวรรษที่ 15 การตั้งถิ่นฐานชาวยุโรปได้นำเชื้อมาลาเรียไปสู่ทวีปอเมริกา[4] ในคนไทยนั้น ฝ่ายผลิตน้ำยาแอนติซีรัมและผลิตภัณฑ์เซลล์ ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย ได้ทำการศึกษาแอนติเจน variant MNS หรือ Mi^a ในผู้บริจาคโลหิตจำนวน 1,019 ราย และได้นำเสนอผลการวิจัยในงานประชุม International Society of Blood Transfusion (ISBT) ปี ค.ศ. 2018 ที่เมืองโตรอนโต ประเทศแคนนาดา พบ 4 phenotypes ได้แก่ GP.Hut (MiII) พบ 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.59 GP.Mur (MiIII) พบ 935 ราย คิดเป็นร้อยละ 91.76 เป็น phenotype ที่พบมากที่สุดในคนไทย มี 9 ราย ที่รายงานไปว่าเป็น GP.Hop (MiIV) แต่เมื่อได้รับการตรวจยืนยันโดยสภากาชาดสวิตเซอร์แลนด์แล้ว พบว่าเป็น phenotype ใหม่ไม่เคยมีรายงานมาก่อน ร้อยละ 0.88 phenotype นี้ ดังนั้นต้องทำการศึกษาในระดับ DNA ต่อไป GP.BUN (MiVI) พบ 69 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.77 [8]

แอนติบอดีต่อ hybrid glycophorin เป็นแอนติบอดีที่มีความสำคัญทางคลินิกอย่างมากตัวอย่างเช่น anti-Mi^a, -Vw, -Hil, -Hut, และ -Mur เป็นสาเหตุของทั้ง hemolytic disease of fetus and newborn (HDFN) และ hemolytic transfusion reaction (HTR) alloantibodies เหล่านี้เกิดขึ้นในคนที่ไม่มีแอนติเจน hybrid glycophorin บางชนิดสร้างจากคนที่ไม่มีโมเลกุล glycophorin บนผิวเม็ดเลือดแดง เช่น anti-En^a สร้างจากคนที่ไม่มีโมเลกุล GPA เป็นต้น[5] การพบแอนติบอดีต่อ hybrid glycophorin เริ่มต้นในปี ค.ศ. 1946 Graydon พบแอนติบอดีต่อแอนติเจนชนิดใหม่ เรียกชื่อว่า anti-Gr ต่อมาสามารถจัดจำแนกได้ว่าเป็นแอนติบอดีต่อระบบ MNS และได้ชื่อใหม่เป็น anti-Vw แอนติบอดีนี้มักเป็น naturally occurring ชนิด IgM พบประมาณร้อยละ 1 anti-Vw จะไม่พบในการตรวจกรองแอนติบอดีของ routine lab ตามปกติ เนื่องจาก screening cells ที่ใช้จะไม่มีแอนติเจน Vw anti-Vw เป็นแอนติบอดีที่สำคัญในชาวยุโรป มีรายงานตีพิมพ์ 11 เรื่อง พบ GP.Vw 9 รายงานกระตุ้นให้เกิด HDFN anti-Vw ที่พบเป็น IgG มี titer อยู่ระหว่าง 32 ถึง 128 นอกจากนี้แอนติเจน hybrid glycophorin ที่สำคัญอีกชนิดหนึ่ง คือ GP.Mur phenotype มีลักษณะเป็น multiple antigens เป็นผลจาก complex genetic exchange ประกอบด้วย 5 แอนติเจนสำคัญ ได้แก่ Mi^a(MNS7), Mur(MNS10), Hil(MNS20), MINY(MNS34) และ MUT(MNS35) การได้รับเลือดที่มีแอนติเจนเหล่านี้สามารถกระตุ้นให้ผู้ป่วยสร้างแอนติบอดีได้ ที่พบบ่อยคือ anti-Mi^a, -MUT และ -Mur บางครั้งมี anti-Hil ส่วน MINY กระตุ้นให้สร้างแอนติบอดีได้ยากกว่าแอนติเจนอื่นๆ และยังไม่มีรายงานว่ามีผู้ป่วยสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนนี้ แอนติบอดีต่อ hybrid glycophorin มักพบได้บ่อยในชาวเอเชียตะวันออกมากกว่าในทวีปอื่น ส่วนแอนติเจน hybrid glycophorin อื่นๆ ที่สามารถกระตุ้นให้สร้างแอนติบอดีที่มีความสำคัญทางคลินิกที่พบ ได้แก่ GP.Hut, GP.DR, GP. JL และ GP.Sch (แสดงออกเป็นแอนติเจน St^a)[4] ในประเทศไทยนั้น แอนติบอดีต่อ variant MNS เป็นแอนติบอดีสำคัญที่พบเป็นประจำทั้งในผู้ป่วยและผู้บริจาคโลหิต มีทั้งที่เกิดขึ้นเองและถูกกระตุ้นจากการรับโลหิต ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติมีรายงานการพบแอนติบอดีต่อ variant MNS โดยฝ่ายตรวจคัดกรองโลหิต รายงานการพบ anti-Mi^a ร้อยละ 6.97 [9] ในผู้บริจาคโลหิต

สรุป

การกลายพันธุ์ของหมู่เลือดระบบ MNS สามารถทำให้เกิดแอนติเจนใหม่และทำให้แอนติเจนปกติหายไปได้ ซึ่งผลจากการกลายพันธุ์ทั้งสองแบบล้วนแต่ทำให้เกิดปัญหาในการจัดหาเลือดให้แก่ผู้ป่วย เนื่องจากในประชากรที่มีการกลายพันธุ์มักมีแอนติบอดีต่อแอนติเจนที่กลายพันธุ์ชนิดที่เกิดขึ้นเองโดยธรรมชาติในประชากรนั้นๆ ทำให้เกิดความยุ่งยากในการหาเลือดให้กับผู้ป่วยที่มีแอนติบอดีนั้นอยู่ก่อนแล้ว หรือผู้ป่วยที่ได้รับเลือดที่มีแอนติเจนกลายพันธุ์ก็จะถูกกระตุ้นให้สร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนนั้นๆ เมื่อ

ได้รับเลือดที่มีแอนติเจนนั้นบ่อยครั้ง นอกจากนั้นการที่ผู้ป่วยมีหมู่เลือด null phenotype ไม่ว่าจะเป็นในระบบ MNS หรือหมู่เลือดระบบอื่นๆ ก็ทำให้หาเลือดให้แก่ผู้ป่วยได้ยากลำบากเช่นเดียวกัน

เอกสารอ้างอิง

1. *Wen-YaKo, Kristin AK, Emanuela G, Paolo M, Alain F, Muntaser I, et.al. Effects of natural selection and gene conversion on the evolution of human glycophorins coding for MNS blood polymorphisms in malaria-endemic African populations. Am J Hum Genet. 2011;88:741-54.*
2. *Palacajornsuk P. Review: molecular basis of MNS blood group variants. Immunohematology. 2006;22:171-82.*
3. *Reid ME. MNS blood group system: a review. Immunohematology. 2009;25:95-101.*
4. *Heathcote DJ, Carroll TE, Flower RL. Sixty year of antibodies to MNS system hybrid glycophorins: what have we learned? Transfus Med Rev. 2011;25:111-24.*
5. *Lomas-Francis C. Miltenberger phenotype are glycophorin variants: a review. ISBT Science Series. 2011;6:269-301.*
6. *Lopez GH, Wei L, Ji Y, Condon JA, Luo G, Hyland CA and Flower RL. GYP*Kip, a novel GYP(B-A-B) hybrid allele encoading the MNS48 (KIPP) antigen. Transfusion. 2016;56:539-41.*
7. *Lopez GH, Wilson B, Liew YW, Kupatawintu P, Emthip M, Hyland CA, et al. An alloantibody in a homozygous GYP*Mur individual defines JENU (MNA49), a new high-frenquency antigen on glycophorin B. Traansfusion. 2017;57:716-7.*
8. *Kerdkaewngam K, Ovataga P, Tubrod J, Tingtoy U, Charoonruangrit U. The MNS variants in Thai blood donors. Vox Sang. 2018;113(Suppl. 1):224.*
9. *Chanetmahun U, Pipatvanichakul A, Apaikawee W, Mamakl V, Wongwian Y, Chaiwong K. Prevalence of red blood cell antibodies in blood donors of National Blood Centre, Thai Red Cross Society. J Hematol Transfus Med. 2018;28:372.*