

บทความพิเศษ

โรคมาลาเรียกับการกลายพันธุ์ของหมู่เลือด

Malaria and blood groups mutation

อภิวัฒน์ พิพัฒน์วิชกุล และ กัลยา เกิดแก้วงาม

ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย

บทนำ

มาลาเรียหรือไข้จับสั่นเป็นโรคติดต่อในคนและสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่มีเยื่อเป็นพาหะ อยู่คู่กับมนุษย์มายาวนานตลอดประวัติศาสตร์บันทึกเก่าแก่ที่สุดที่กล่าวถึงมาลาเรียพบบนพีระมิดของอียิปต์โบราณตั้งแต่ 1,600 ปี ก่อนคริสตกาล เมื่อ 400 ปีก่อนคริสตกาล ฮิปพอกเรทิส (hippocrates) แพทย์ชาวกรีกโบราณ ผู้ที่ได้ชื่อว่าเป็น บิดาแห่งการแพทย์ตะวันตก ได้บรรยายถึงอาการของผู้ป่วยมาลาเรียไว้ว่า มีอาการหนาวสั่น เหงื่อออก ม้ามโต บางคนมีไข้ทุกวัน ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงอาจเสียชีวิตได้ ชาวโรมันบันทึกไว้ว่า คนที่อาศัยในป่าจะเป็นไข้บ่อย ชาวจีนและชาวอาหรับก็มีบันทึกที่กล่าวถึงโรคมาลาเรียเช่นเดียวกัน ชื่อของโรคมาลาเรียที่ถูกต้องตามหลักวิทยาศาสตร์ ควรเรียกว่าโรค plasmodiosis แต่ชื่อไม่เป็นที่ยอมรับนิยมเรียกว่า malaria มากกว่า คำนี้มาจากภาษาอิตาเลียน แปลว่า bad air เนื่องจากในยุโรปจะพบผู้ป่วยโรคนี้เมื่ออากาศร้อนขึ้น ประเทศไทยมีชื่อเรียกโรคมาลาเรียหลายชื่อแตกต่างกันไปตามภูมิภาค ได้แก่ ไข้ป่า เนื่องจากมักเกิดกับคนที่เดินทางเข้าไปในป่า ไข้จับสั่น เรียกตามอาการของผู้ป่วยที่มักมีอาการจับไข้หนาวสั่น ไข้ป่า คำว่าไข้ หมายถึงท้องโต เนื่องจากเด็กที่ติดเชื้อมาเลียมักท้องโตเนื่องจากม้ามโต ไข้ร้อนเย็นเพราะมีอาการตัวร้อนมีไข้สลับกับตัวเย็นหนาวสั่น และไข้ดอกลักเพราะจะพบผู้ป่วยในช่วงที่ต้นลักออกดอกซึ่งเป็นช่วงฤดูฝนที่ยุงแพร่พันธุ์บันทึกเกี่ยวกับมาลาเรียในประเทศไทยมีกล่าวไว้ในจดหมายเหตุของลาอูแบร์ (Simon de la Loubere) ซึ่งเดินทางมากรุงศรีอยุธยาพร้อมคณะทูตจากฝรั่งเศส ในปี ค.ศ. 1691 รัชกาลสมเด็จพระนารายณ์มหาราช และในช่วงสงครามโลกครั้งที่ 2 ทหารฝ่ายสัมพันธมิตรที่ถูกจับมาเป็นเชลยศึกญี่ปุ่น ถูกเกณฑ์ไปสร้างสะพานทางรถไฟข้ามแม่น้ำแควที่จังหวัดกาญจนบุรีป่วยและตายด้วยโรคมาลาเรียเป็นจำนวนมาก จนทางรถไฟสายนี้ถูกเรียกว่า ทางรถไฟสายมรณะ¹⁻³

เชื้อมาเลเรียเป็นปรสิตชนิดโปรโตซัว อยู่ในจีนัส *Plasmodium* มีหลายสปีชีส์ที่ก่อโรคในมนุษย์ ได้แก่ *P. vivax* และ *P. malariae* พบในเขตอบอุ่นและเขตร้อน *P. falciparum* พบในเขตร้อนและกึ่งร้อน ส่วน *P. ovale* พบในเขตร้อนของทวีปแอฟริกาและเอเชีย สำหรับประเทศไทยพบเชื้อมาเลเรียได้ทั้งสี่สปีชีส์นี้ แต่ที่พบมากที่สุด

คือ *P. falciparum*¹ วิวัฒนาการของมนุษย์มีความสัมพันธ์กับโรคมาลาเรียอย่างเหนียวแน่น เนื่องจากมนุษย์เป็นผู้ถูกอาศัย (host) ที่สำคัญในวงจรชีวิตของเชื้อมาเลเรีย โรคมาเลเรียจึงเป็นแรงกดดันสำคัญที่ทำให้เกิดการคัดเลือกโดยธรรมชาติ (natural selection) และการแปรผันของยีน (gene conversion) ในประชากรมนุษย์ ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ของเซลล์เม็ดเลือดแดง (erythrocyte mutation) เพื่อต้านเชื้อมาเลเรีย การกลายพันธุ์ของเซลล์เม็ดเลือดแดงเกิดหลายแบบ ได้แก่ กลายพันธุ์แล้วทำให้ฮีโมโกลบินในเซลล์เม็ดเลือดแดงผิดปกติทั้งโครงสร้างโมเลกุลและปริมาณ เช่น ฮีโมโกลบิน S ทำให้เกิดโรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว (sickle cell) ฮีโมโกลบิน C และ E ทำให้เกิดโรคธาลัสซีเมีย กลายพันธุ์แล้วทำให้เยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงผิดปกติส่งผลให้รูปร่างของเซลล์เม็ดเลือดแดงผิดปกติ เช่น ภาวะเม็ดเลือดแดงปองพันธุกรรม (spherocytosis) เม็ดเลือดแดงรูปรี (elliptocytosis และ ovalocytosis) กลายพันธุ์แล้วทำให้เกิดภาวะบกพร่องของเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)⁴ กลายพันธุ์แล้วทำให้เกิด variants และ null phenotype ของหมู่เลือดระบบต่างๆ เช่น variant MNS⁵ และ Fy (a-b-)⁶ เป็นต้น มนุษย์ตายจากมาเลเรียปีละเป็นล้านคน มากกว่าร้อยละ 90 อยู่ในทวีปแอฟริกาแถบใต้ทะเลทรายสะฮารา (sub-sahara) ประชากรในภูมิภาคนี้มีความแปรผันทางพันธุกรรมอย่างมาก⁵ นอกจากในทวีปแอฟริกาแล้ว ประมาณร้อยละ 40 ของประชากรโลก หรือประมาณ 2 พันล้านคนในกว่า 90 ประเทศที่อยู่ในเขตร้อน เป็นพื้นที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อมาเลเรีย สถานการณ์โลกร้อน (global warming) โลกมีอุณหภูมิสูงขึ้นในปัจจุบันยังเป็นตัวกระตุ้นในพื้นที่การแพร่ระบาดของเชื้อมาเลเรียเพิ่มขึ้น เนื่องจากยุงซึ่งเป็นพาหะสามารถแพร่กระจายไปอาศัยอยู่ในเขตอบอุ่นได้ การใช้ยาต้านเชื้อมาเลเรียอย่างแพร่หลายและผิดวิธี ทำให้เชื้อมีวิวัฒนาการดื้อยา ต้องมีการพัฒนายาชนิดใหม่เพื่อใช้รักษามาเลเรีย อีกวิธีการหนึ่งที่ใช้ป้องกันมาเลเรีย คือการกำจัดยุงกันเอง สปีชีส์ *Anopheles* ที่เป็นพาหะ อย่างไรก็ตามยุงเองก็มีวิวัฒนาการดื้อต่อยาฆ่าแมลงและเปลี่ยนนิสัยการดูดเลือด ดังนั้นการป้องกันโรคมาเลเรียที่ดีที่สุด คือป้องกันไม่ให้ถูกยุงกัดโดยทายากันยุง นอนกางมุ้ง สวมใส่เสื้อ สำหรับวัคซีนป้องกัน

มาลาเรียยังไม่สำเร็จ² วงจรชีวิตของเชื้อมาลาเรีย มี 2 ระยะ คือ ระยะที่ใช้เพศ (sexual phase หรือ sporogony) อยู่ในยุง ระยะที่ไม่ใช่เพศ (asexual phase หรือ schizogony) อยู่ในคน โดยระยะที่อยู่ในคน สามารถแบ่งเป็นระยะย่อยได้อีก 2 ระยะ คือ ระยะที่เชื้ออยู่ในเซลล์ตับ เรียกว่า exoerythrocytic schizogony หรือ tissue schizogony และระยะที่เชื้ออยู่ในเซลล์เม็ดเลือดแดง เรียกว่า erythrocytic schizogony หรือ blood schizogony เมื่อคนถูกยุงกัดที่มีเชื้อมาลาเรียกัด เชื้อมาลาเรียที่ปะปนอยู่ในน้ำลายยุงจะเข้าสู่กระแสเลือด หลังจากนั้นประมาณครึ่งชั่วโมงจะเข้าสู่เซลล์ตับและมีการเจริญเติบโตแบบไม่อาศัยเพศ แบ่งตัวเพิ่มจำนวนขึ้นมากมาย เป็นสาเหตุในเซลล์ตับที่ติดเชื้อแตก เมื่อเซลล์ตับแตกเชื้อจะเข้าสู่กระแสเลือดอีกครั้ง แล้วเจาะเข้าไปอาศัยอยู่ในเซลล์เม็ดเลือดแดง โดยผ่านทางแอนติเจนหมู่เลือดส่งผลให้เกิดวิวัฒนาการใน genome มนุษย์ มีการกลายพันธุ์ของแอนติเจนหมู่เลือด ABO, MNS, Duffy, Gerbich และ Knops เพื่อต้านเชื้อมาลาเรีย⁴⁻²⁵ ดังจะกล่าวต่อไปนี้

ระบบ ABO

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโรคมาลาเรียกับหมู่เลือด ABO เริ่มเมื่อ 40 ปีที่แล้ว มีงานวิจัยจำนวนมากจากหลายประเทศที่ทำการศึกษานี้ เพื่อที่จะตอบคำถามว่า หมู่เลือด ABO ของผู้ติดเชื้อมาลาเรียมีผลต่อความรุนแรงของโรคหรือไม่ ปัจจุบันทราบว่าผู้ติดเชื้อ *P. falciparum* ที่มีหมู่เลือด O ความรุนแรงของโรคน้อยกว่าผู้ติดเชื้อที่มีหมู่เลือด A, B และ AB โดยมีการศึกษาในเด็กแอฟริกาที่ติดเชื้อ พบว่าหมู่ A มีแนวโน้มความรุนแรงของโรคมากที่สุด รองลงมาเป็นหมู่ B และ AB อาจเนื่องมาจากหมู่ O เกิด rosettes คือ สภาวะที่เม็ดเลือดแดงปกติมาล้อมเม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อ *P. falciparum* ขนาดเล็กกว่าหมู่เลือด A, B และ AB อีกทั้งถูกทำลายได้ง่ายกว่า การเกิด rosettes ที่มีขนาดใหญ่กว่าส่งผลให้โรคมีความรุนแรงมากกว่าเพราะเกิดการอุดตันหลอดเลือดฝอยมากกว่า ทำให้เนื้อเยื่อและอวัยวะขาดออกซิเจน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในอวัยวะที่มีเส้นเลือดฝอยจำนวนมาก เช่น สมอง ปอด ไต และลำไส้ นำไปสู่ความล้มเหลวของอวัยวะต่อมา การเกิด rosetting ในหมู่ A, B และ AB นั้นเกิดจากปลายสายของแอนติเจนที่เป็น trisaccharide เป็นตัวรองรับการเกิด rosetting ของเม็ดเลือดแดงที่ไม่ติดเชื้อแล้วไปเชื่อมต่อกับ parasite rosetting ligand (PfEMP-1) ในขณะที่มีหมู่ O ไม่มีแอนติเจน A และ B สามารถเกิด rosettes ได้น้อยกว่า⁷ เชื้อมาลาเรีย *P. falciparum* ถือได้ว่าเป็นเชื้อโรคที่มีผลมากที่สุดต่อการคัดเลือก genome ของมนุษย์ในธรรมชาติ มนุษย์ปัจจุบันมี allele ของหมู่ O คือ O01

ซึ่งเหมือนกันทุกประการกับ allele ของหมู่ A คือ A01 ตั้งแต่ nucleotides ที่ 1 ถึง 261 แต่จากตำแหน่งที่ 261 เป็นต้นไป allele O01 เกิด point mutation เบส guanine (G) ขาดหายไป ส่งผลให้เกิด reading frame-shift ไม่สามารถสร้างโมเลกุลเอนไซม์ A และ B transferase ที่สมบูรณ์ได้ เอนไซม์จึงทำงานไม่ได้ ดังนั้นจึงถือว่าหมู่ O กลายพันธุ์มาจากหมู่ A การขาดหายของ nucleotide ตำแหน่ง 261 นี้ พบได้ในทุกกลุ่มประชากรบนโลก จึงสันนิษฐานว่าการกลายพันธุ์จากหมู่ A เป็นหมู่ O น่าเกิดในช่วงเวลาที่บรรพบุรุษมนุษย์ยังไม่เดินทางออกจากทวีปแอฟริกาไปยังทวีปอื่นๆ ทั่วโลก เมื่อประมาณ 50,000 ถึง 100,000 ปีก่อน นอกจากนี้การกลายพันธุ์จากหมู่ A เป็นหมู่ O ยังส่งผลต่อร้อยละของหมู่เลือด ABO ในประชากรมนุษย์ด้วย จะเห็นแต่กลุ่มประชากรบนโลกมีร้อยละของ ABO แตกต่างกัน สันนิษฐานว่า เชื้อมาลาเรีย *P. falciparum* เป็นแรงกดดันทำให้เกิดขึ้น เพราะเมื่อหมู่ O ติดเชื้อ *P. falciparum* ความรุนแรงของโรคจะน้อยกว่าและมีโอกาสรอดชีวิตมากกว่า ถ้าดูการกระจายของหมู่เลือด A และ O ตามลักษณะทางภูมิศาสตร์ จะพบว่าผู้คนในเขตอบอุ่นและเขตหนาวมีร้อยละของหมู่เลือด A, B และ AB สูงกว่าร้อยละของหมู่เลือด O อาจเนื่องมาจากเขตอบอุ่นและเขตหนาวเป็นพื้นที่ปลอดโรคมาลาเรีย ดังนั้นคนหมู่เลือด A, B และ AB จึงไม่ตายเพราะมาลาเรีย แตกต่างจากผู้คนที่อาศัยอยู่ใกล้เส้นศูนย์สูตร ซึ่งเป็นเขตร้อนมีเชื้อมาลาเรียชุกชุม จะมีร้อยละของหมู่เลือด O สูงกว่าผู้คนในเขตอบอุ่นและเขตหนาว เพราะหมู่ O รอดชีวิตจากมาลาเรียมากกว่า ยกตัวอย่างในประเทศจีน ร้อยละของหมู่เลือด O จะสูงขึ้นเรื่อยๆ เมื่อไล่จากซีกโลกเหนือลงมาถึงเส้นศูนย์สูตร ที่เมืองปักกิ่งซึ่งอยู่ในเขตอบอุ่นพบหมู่เลือด O ร้อยละ 29 หมู่เลือด A ร้อยละ 27 ที่เมืองแคนตันมณฑลกว่างโจว อยู่ใกล้เส้นศูนย์สูตรมากกว่า พบหมู่เลือด O ร้อยละ 46 หมู่เลือด A ร้อยละ 23 ตุรกีและเปอร์เซียพบหมู่ O มากที่สุด ทวีปแอฟริกาแถบใต้ทะเลทรายสะฮารา ซึ่งเป็นพื้นที่มาลาเรียชุกชุมร้อยละของหมู่ O สูงกว่าหมู่ A อเมริกากลางและใต้รวมถึงเอเชียใต้และตะวันออกเฉียงใต้ก็มีร้อยละหมู่ O สูงกว่าหมู่เลือด A เช่นเดียวกัน ในทางกลับกันสแกนดิเนเวียและกรีนแลนด์มีร้อยละของหมู่ A สูงที่สุดในโลก ยุโรปและอเมริกาเหนือก็มีร้อยละของหมู่เลือด A สูงกว่าหมู่ O^{4,6-10,13}

ระบบ MNS

การกลายพันธุ์หมู่เลือดระบบ MNS สันนิษฐานว่ามาจากการกดดันของเชื้อมาลาเรีย *P. falciparum* เช่นเดียวกับระบบ ABO การคัดเลือกโดยธรรมชาติเกิดขึ้นอย่างยาวนานเพื่อคัดเลือก genome ของมนุษย์ซึ่งเป็นผู้ถูกอาศัยกับ *P. falciparum* ที่เป็น

ปาราสิตทั้งสองสปีชีส์ต่างแข่งขันกันเพื่อความอยู่รอดของเผ่าพันธุ์บนแอนติเจนหมู่เลือด MNS ประกอบด้วย glycophorin A (GYPA) สร้างแอนติเจน M และ N ส่วน glycophorin B (GYPB) สร้างแอนติเจน S และ s glycoproteins ทั้งสองชนิดนี้มีอยู่อย่างมากมายบนผิวเซลล์เม็ดเลือดแดง และเป็นทางเข้าเซลล์ที่สำคัญของเชื้อมาลาเรีย โดยปาราสิต ligands จะเชื่อมต่อกับ receptor ที่อยู่บน glycoproteins ทั้งสองชนิดนี้ การกลายพันธุ์ของยีนที่สร้าง glycoproteins ทั้งสองชนิดนี้สันนิษฐานว่า ทำให้สามารถต้านทานเชื้อมาลาเรียได้เพราะเชื้อจะไม่สามารถเข้าเซลล์เม็ดเลือดแดงได้ การกลายพันธุ์ทำให้เกิดลูกผสม (hybrid) ของยีน GYPA และ GYPB ทำให้เกิด variant phenotypes ที่เรารู้จักคุ้นเคยกัน คือ Miltenberger series หรือ Mi^a ที่พบมากในคนเอเชียตะวันออกและตะวันออกเฉียงใต้ เกิดจากยีน GYPA เกิด crossing over กับยีน GYPB ทำให้เกิดการจัดเรียงตัวใหม่ (gene rearrangement) ได้ยีนลูกผสมหลากหลายแบบ แอนติเจน Mi^a แท้จริงแล้วไม่ได้เป็นแอนติเจนเดี่ยวแต่เป็นแอนติเจนเชิงซ้อน (complex antigens) ประกอบด้วยหลายแอนติเจนแสดงออกเป็นหนึ่ง phenotype เช่น phenotype Mi.III หรือ GP.Mur พบมากที่สุดในคนไทย ประกอบด้วย Mur, Hil, MUT และ MINY หรือ phenotype Mi.IV หรือ Gp.Hop ประกอบด้วย Mur, MUT, TSEN และ MINY เป็นต้น แอนติเจน variant MNS มีทั้งหมด 11 classes แอนติเจนระบบนี้เป็นปัญหาต่อการให้เลือดเพราะพบแอนติบอดีที่ทั้งที่เกิดขึ้นเองและถูกกระตุ้นจากการรับเลือด นอกจากนี้การกลายพันธุ์ของ ยีน GYPA และ GYPB เพื่อต้านเชื้อมาลาเรียยังอีกหลาย variant phenotypes ที่พบในคนแอฟริกัน ได้แก่ phenotype S-s-U- เกิดจากยีน GYPB ขาดหายไปทั้งยีนแอนติเจน Dantu และ St^a เกิดจาก hybrid ของยีน GYPA และ GYPB เช่นเดียวกันกับแอนติเจน Mi^a พบมากในประชากรแถบแอฟริกาตะวันออก พื้นที่แถบใต้ทะเลทรายสะฮาราซึ่งเป็นแหล่งที่มีโรคมาลาเรียชุกชุม มีความหลากหลายของการเกิด hybrid polymorphism ของยีน GYPA และ GYPB สูงที่สุดในโลก แอนติเจน Dantu และ St^a เกิดมาจาก unequal crossing over ของยีน GYPA และ GYPB เหมือนกันแต่เป็นคนละตำแหน่งกัน ทำให้ได้แอนติเจนที่แตกต่างกัน อีกทั้งการเกิดแอนติเจน Dantu ยังมีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับการเกิด phenotype S-s-U- อีกด้วยนอกจากมนุษย์แล้วยีน GYPA และ GYPB ยังพบในสายพันธุ์ของลิงใหญ่ที่มีสายวิวัฒนาการร่วมกันกับมนุษย์ ได้แก่ ลิงชิมแปนซี ลิงอุรังอุตัง และลิงแสม การศึกษาแสดงให้เห็นว่าลิงทั้งสามชนิดนี้ homologous loci ที่คล้ายกับ glycophorin

A ของมนุษย์ ส่วนการเกิดยีน GYPB นั้น สันนิษฐานว่าเกิดในลิงใหญ่เมื่อประมาณ 9-13 ล้านปีมาแล้ว^{5,12,14-18}

ระบบ Duffy

ระบบ Duffy ประกอบด้วยสองแอนติเจนหลัก คือ Fy^a และ Fy^b แอนติเจนรอง คือ Fy3, Fy4, Fy5 และ Fy6 มี 4 phenotypes ได้แก่ Fy (a+b+), Fy (a+b-), Fy (a-b+) และ Fy (a-b-) สันนิษฐานว่าแอนติเจน Duffy เป็นทางเข้าเซลล์เม็ดเลือดแดงของเชื้อมาลาเรีย *Plasmodium vivax* (Pv) การกลายพันธุ์ของโปรตีนที่เป็นทางเข้าของเชื้อมาลาเรีย คือ PvDuffy binding protein (PvDBP) ทำให้ไม่มีแอนติเจน Duffy บนผิวเม็ดเลือดแดงสามารถต้านทานโรคมาลาเรียที่เกิดจากเชื้อ *P. vivax* ได้ ประชากรในแถบแอฟริกาตะวันตกมี phenotype ของเม็ดเลือดแดงเป็น Fy (a-b-) คือไม่มีแอนติเจน Duffy บนผิวเม็ดเลือดแดงสูงถึง 67 เปอร์เซ็นต์ ที่เหลือเป็น phenotype Fy (a-b+) เนื่องจากในอดีตเป็นเขตที่มีเชื้อมาลาเรีย *P. vivax* ชุกชุม การกลายพันธุ์ของแอนติเจน Duffy เป็นแบบ point mutation ในคนแอฟริกันเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนเหนือ GATA-1 (box promoter region) ของ FY allele การกลายพันธุ์นี้ยับยั้งการแสดงออกของ Duffy glycoprotein บนผิวเซลล์เม็ดเลือดแดงเท่านั้น เนื้อเยื่ออื่นๆ พบแอนติเจน Fy^b ตามปกติ แตกต่างจาก phenotype Fy (a-b-) ในคนผิวขาวที่เกิดจากการกลายพันธุ์แบบ point mutation ใน allele FYA และ FYB เกิดเป็น stop codon ทำให้ไม่สามารถสร้าง Duffy glycoprotein ได้จึงไม่พบแอนติเจนทั้งบนผิวเซลล์เม็ดเลือดแดงและในเนื้อเยื่ออื่นๆ ส่วนในประชากรเอเชีย พบการกลายพันธุ์ของหมู่เลือดระบบ Duffy เกิดที่ตำแหน่ง GATA-1 เช่นเดียวกัน แต่แตกต่างจากที่พบในคนแอฟริกันและคนผิวขาวคือคนแอฟริกันและคนผิวขาวพบ allele Fy^b สูงมาก ส่วนคนเอเชียพบ allele Fy^a สูงมาก ส่งผลให้ประชากรในแถบเอเชียมี phenotype Fy (a+b-) สูงพบ phenotype Fy (a-b+) ได้น้อยมาก ส่วน phenotype (a+b+) มันจะพบมากในบริเวณที่เป็นรอยต่อของประชากรยุโรปกับเอเชียและแอฟริกากับเอเชีย และบริเวณที่คนผิวขาวเดินทางเข้าไปตั้งถิ่นฐาน เช่น ทวีปอเมริกาและออสเตรเลีย เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบการกลายพันธุ์รูปแบบอื่นที่ทำให้แอนติเจน Duffy มีความแรงอ่อนลง ได้แก่ phenotype Fy^x เป็นต้น ถึงแม้จะมีข้อสันนิษฐานอย่างชัดเจนว่า phenotype Fy (a-b-) ในคนแอฟริกันเป็นการกลายพันธุ์เพื่อต้านเชื้อมาลาเรีย *P. vivax* แต่ก็ยังมีข้อสงสัยที่ว่าทำไมในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ที่มีเชื้อมาลาเรีย *P. vivax* ชุกชุมเช่นเดียวกับแอฟริกา จึงไม่พบ

phenotype Fy (a-b-) ในประชากร อีกทั้งมีรายงานว่าพบ เชื้อ *P. vivax* ในคนอเมริกาใต้และแอฟริกันตะวันออกที่มี phenotype Fy (a-b-)^{14,19-21} แสดงให้เห็นว่าถึงแม้มนุษย์จะมีการปรับตัวเพื่อต้านเชื้อแล้วเชื้อเองก็มีการปรับตัวตามเพื่อเข้าเซลล์เม็ดเลือดให้ได้เช่นเดียวกันซึ่งเป็นไปตามหลักของการคัดเลือกโดยธรรมชาติ สำหรับธนาคารเลือดในประเทศไทย phenotype Fy (a-b+) และ Fy (a-b-) เป็นปัญหาต่อการให้เลือดเนื่องจาก phenotype แรกพบได้น้อย ทำให้จัดหาเลือดให้แก่ผู้ป่วยที่มี anti-Fy^a ค่อนข้างยาก ส่วน phenotype ที่สองไม่เคยมพบเลยในคนไทย ดังนั้น ถ้ามีผู้ป่วยแอฟริกันหรือคนผิวขาวที่มี anti-Fy3 และจำเป็นต้องให้เลือด จะไม่สามารถหาเลือดที่มี phenotype Fy (a-b-) ในผู้บริจาคโลหิตคนไทยได้จึงจำเป็นต้องขอเลือดจากต่างประเทศ

ระบบ Gerbich

แอนติเจนหมู่เลือดระบบนี้อยู่บนโมเลกุล glycophorin C (GPC) และ glycophorin D (GPD) บนผิวเม็ดเลือดแดง GPC และ GPD เป็นโมเลกุลที่ทำให้เยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงคงทนและรักษารูปร่างของเซลล์เม็ดเลือดแดง แอนติเจนที่เป็น high prevalence มี 6 ตัว ได้แก่ Ge2, Ge3, Ge4, GEPL (GE10), GEAT (GE11) และ GETI (GE12) แอนติเจนที่เป็น low prevalence มี 5 ตัว ได้แก่ Wb (GE5), Ls^a (GE6), An^a (GE7), Dh^a (GE8) และ GEIS (GE9) โดยแอนติเจน Ge4, Wb, Dh^a, GEAT อยู่บนโมเลกุล GPC เท่านั้น แอนติเจน Ge2, An^a อยู่บนโมเลกุล GPD เท่านั้น แอนติเจน Ge3, Ls^a, GEIS, GEPL และ GETI อยู่ทั้งโมเลกุล GPC และ GPD แอนติบอดีของหมู่เลือดระบบนี้มักจะเป็น naturally occurring และเกิดจากการถูกกระตุ้นจากการรับเลือดได้ด้วย แอนติบอดีของหมู่เลือดระบบนี้มีความสำคัญทางคลินิกน้อย เพราะทำให้เกิดปฏิกิริยาจากรับเลือดได้แต่ไม่รุนแรง มีผู้ป่วยน้อยรายที่จะเกิดปฏิกิริยาจากรับเลือดอย่างรุนแรง anti-Ge2 หรือ anti-Ge3 เป็น auto antibodies ที่พบในผู้ป่วย autoimmune hemolytic anemia (AIHA) หมู่เลือด Gerbich มีความเกี่ยวข้องกับโรคมาลาเรีย เพราะโมเลกุล GPC และ GPD บนผิวเม็ดเลือดแดงเป็นทางเข้าเซลล์เม็ดเลือดแดงของเชื้อมาลาเรีย *P. falciparum* นอกนั้นแล้วยังเป็นทางเข้าสู่เซลล์เม็ดเลือดแดงของเชื้อมาลาเรีย *P. reichenowi* ในลิงชิมแปนซีด้วย การกลายพันธุ์ของหมู่เลือดระบบ Gerbich ทำให้เกิด Gerbich-negative phenotype หลายแบบ การกลายพันธุ์แบบที่ 1 เรียกว่า Yus (Yussef) phenotype (Ge: -2, 3, 4) เกิดจาก deletion mutation ของ exon 2 phenotype นี้พบมากในแถบทะเลเมดิเตอร์เรเนียนและตะวันออกกลางการกลายพันธุ์แบบ

ที่ 2 phenotype (Ge: -2, -3, 4) เกิดจาก deletion mutation ของ exon 3 พบมากในประชากรเมลาเนียเซียนที่อาศัยอยู่บนหมู่เกาะในมหาสมุทรแปซิฟิก ได้แก่ประเทศติมอร์-เลสเต ประเทศฟีจี ประเทศปาปัวนิวกินี หมู่เกาะโซโลมอน หมู่เกาะโมลุกกะ หมู่เกาะนิวกินีตะวันตก ในประเทศอินโดนีเซีย และประเทศวานูอาตู การเกิด Gerbich variants สันนิษฐานว่ามาจากแรงกดดันของเชื้อมาลาเรีย *P. falciparum* การกลายพันธุ์นี้จะทำให้แอนติเจนที่เป็น high prevalence หายไปบางแอนติเจน อาจทำให้เชื้อมาลาเรีย *P. falciparum* เข้าเซลล์เม็ดเลือดแดงไม่ได้ อีกทั้งพบ deletion alleles ในพื้นที่ที่มีเชื้อมาลาเรียชุกชุมการกลายพันธุ์แบบที่ 3 Gerbichnull (Ge:-2,-3,-4) phenotype เกิดจาก deletion mutation ของ exon 3 และ exon 4 จะไม่มีแอนติเจน Gerbich บนผิวเม็ดเลือดแดง เป็น phenotype หายากมาก เคยมีรายงานว่าพบในประชากรยุโรปตะวันตก phenotype นี้ขาดทั้งโมเลกุล GPC และ GPD ทำให้เม็ดเลือดแดงมีรูปร่างรี (elliptocytic RBCs) และมีภาวะซีดร่วมด้วยแต่ไม่รุนแรง^{22,23}

ระบบ Knops

หมู่เลือดระบบ Knops (KN) มีแอนติเจน 9 ชนิด คือ KN1 ถึง KN9 โดยอยู่กันเป็นแอนติเจนคู่ ได้แก่ Kn^a/Kn^b (KN1/KN2), McC^a/McC^b (KN3/KN6) และ S11/S12 (KN4/KN7) และที่เป็นแอนติเจนเดี่ยว ได้แก่ Yk^a (KN5), S13 (KN8) และ KCAM (KN9) แอนติเจนเหล่านี้อยู่บนโมเลกุล complement receptor 1 (CR1) ซึ่งเป็น glycoprotein บนผิวเม็ดเลือดแดงพบประมาณ 300-500 โมเลกุล มีหน้าที่ถอดโมเลกุล immune complexes ที่เกาะติดกับ activated complements (C3b/C4b) และมีหน้าที่ควบคุมเอนไซม์ complement-activating แอนติบอดีของหมู่เลือด Knops มักเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับเลือดบ่อยครั้ง แล้วมีแอนติบอดีอื่นๆ เช่น anti-E, anti-K และ anti-Duffy อยู่ก่อนแล้ว แอนติบอดีของหมู่เลือด Knops ไม่ถือว่าเป็นแอนติบอดีหมู่เลือดที่มีความสำคัญทางคลินิก เนื่องจากไม่ก่อให้เกิดปฏิกิริยาจากรับเลือดอย่างชัดเจน แอนติเจน Knops มีความสัมพันธ์กับการเกิด rosetting ของเม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อมาลาเรีย *P. falciparum* กับเม็ดเลือดแดงปกติ เช่นเดียวกับหมู่เลือดระบบอื่นที่กล่าวแล้วข้างต้น การกลายพันธุ์ที่ไม่มีแอนติเจน Knops บนผิวเม็ดเลือดแดงสามารถต้านการเกิด rosetting ได้ null phenotype ของหมู่เลือดระบบ Knops มีชื่อเรียกว่า Helgeson RBCs ตามชื่อผู้ค้นพบ เม็ดเลือดแดงที่มี phenotype นี้เมื่อติดเชื้อมาลาเรีย *P. falciparum* จะเกิด rosetting น้อยกว่า ทำให้เป็นโรคมาลาเรียไม่รุนแรง^{6,13,24}

สรุป

จากข้อมูลดังกล่าวทั้งหมดจะเห็นได้ว่าเชื้อมาลาเรียทั้ง *P. falciparum* และ *P. vivax* ล้วนเป็นตัวการสำคัญในการกระตุ้นให้เกิดการกลายพันธุ์ของแอนติเจนหมู่เลือด เพื่อต่อต้านไม่ให้เชื้อมาลาเรียเข้าสู่เซลล์เม็ดเลือดแดง ทำให้หมู่เลือดมี variants phenotype เกิดขึ้นมากมาย แอนติบอดีต่อ variants phenotype ของหมู่เลือดบางระบบ เช่น variants MNS มีความสำคัญทางคลินิกและเป็นปัญหาในการจัดหาเลือดให้แก่ผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

- Mundee Y. Review: malaria. *Bull Chiang Mai Assoc Med Sci*. 2008;41:156-66.
- Jaroonvesama N. Evolution of malaria. *The Journal of the Royal Institute of Thailand*. 2002;27:827-35.
- Niamnuy N. Malaria. *J Med Tech Assoc Thai*. 2012;40:4289-99.
- Cserti CM, Dzik WH. The ABO blood group system and *Plasmodium falciparum* malaria. *Blood*. 2007;110:2250-8.
- Wen-Ya Ko, Kristin AK, Emanuela G, Paolo M, Alain F, Muntaser I, et.al. Effects of natural selection and gene conversion on the evolution of human glycoporphins coding for MNS blood polymorphisms in malaria-endemic African populations. *Am J Hum Genet*. 2011;88:741-54.
- Rowe JA, Opi DH and Williams TN. Blood groups and malaria: fresh insights into pathogenesis and identification of targets for intervention. *Curr Opin Hematol*. 2009;16:480-7.
- Rowe JA, Handel IG, Thera MA, Deans AM, Lyke KE, Kobe A, et.al. Blood group O protects against severe *Plasmodium falciparum* malaria through the mechanism of reduced resetting. *PNAS*. 2007;104:17471-6.
- Tekeste Z, Petros B. The ABO blood group and *Plasmodium falciparum* malaria in Awash, Metehara and Ziway areas, Ethiopia. *Malaria Journal*. 2010;9:280.
- Nwangwu J, Roland I, Mbelwa D, Magori C, Evans M, Price C. Prevalence of malaria infection and ABO human blood group in Dar-es-Salaam, Tanzania. *Advances in Infectious Diseases*. 2017;7:153-7.
- Afoakwah R, Aubyn E, Prah J, Nwaefuna EK, Boampong JN. Relative susceptibilities of ABO blood groups to *Plasmodium falciparum* malaria in Ghana. *Advances in Hematology*. 2016. doi:10.1155/5368793. Epub 2016 Feb 15.
- Bamou R, Sevidzem SL. ABO/Rhesus blood groupsystems and malaria prevalence among students of the university of Dschang, Cameroon. *Malaria World Journal*. 2016;7:1-4.
- Leffler EM, Band G, Busby GBJ, Kivinen K, Le QS, Clarke GM, et.al. Resistance to malaria through structural variation of red blood cell invasion receptors. *Science*. 2017. doi: 10.1126/science.aam6393. Epub 2017 May 18.
- Phadungsil W, Geadkaew-Krenc A. The correlation between blood group antigens and malaria. *J Hematol Transfus Med*. 2018;28:193-7.
- Kerdkaewngam K and Tubrod J. The differences of nine blood group system in the three major ethnicities of human. *J Med Tech Assoc Thai*. 2015;43:5127-40.
- Leftler E. Human genetic resistance to malaria. *Vox Sang*. 2018;113(Suppl. 1):21.
- Harmening D, Firestone D. Other major blood group systems. In: Harmening D, editor. *Modern blood banking and transfusion practices*. 4thed. Philadelphia: F.A. Davis; 1999. p. 161-94.
- Cheng-Han H and Blumenfeld OO. Characterization of a genomic hybrid specifying the human erythrocyte antigen Dantu: Dantu gene is duplicated and linked to a δ glycoporphin gene deletion. *Proc Natl Acad Sci*. 1988;85:9640-4.
- Cheng-Han H, Guizzo ML, Kikuchi M and Blumenfeld OO. Molecular genetic analysis of a hybrid gene encoding St^a glycoporphin of the human erythrocyte membrane. *Blood*. 1989;74:836-43.
- Anstee JD. The relationship between blood groups and disease. *Blood*. 2010;115:4635-43.
- King CL, Adam HJ, Xianli J, Grimberg BT, McHenry AM, Greenberg JL, et. al. Fy^a/Fy^b antigen polymorphism in human erythrocyte Duffy antigen affects susceptibility to *Plasmodium vivax* malaria. *PNAS*. 2011;108:20113-8.
- Meny GM. The Duffy blood group system: a review. *Immunohematology*. 2010;26:51-6.
- Jaskiewicz E, Peyrard, Kaczmarek R, Zerka A, Jodlowska M, Czerwinski M. The Gerbich blood group system: old knowledge, new importance. *Transfus Med*. 2018;32:111-6.
- Walker PS, Reid ME. The Gerbich blood group system: a review. *Immunohematology*. 2010;26:60-5.
- Moulds JM. The Knops blood group system: a review. *Immunohematology*. 2010;26:2-7.

