

บทความพิเศษ

The HLA-B15

ทัศน์ยานี จันทนียังยง

ภาควิชาเวชศาสตร์การธนาคารเลือด คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

เป็นที่ยอมรับว่า Human Leukocyte Antigen (HLA) System เป็นแอนติเจนที่มีความสลับซับซ้อนมากที่สุดเท่าที่รู้จักกันในมนุษย์ชาติ แตกต่างกันทั้งในเชื้อชาติเดียวกันและแตกต่างเชื้อชาติกัน ในที่นี้จะขอยกตัวอย่างเฉพาะความหลากหลายของอัลลีล HLA-B15 ที่พบในภูมิภาคต่างๆ เท่านั้น (Figure 1) ในช่วงแรก ที่รู้จักแอนติเจนระบบนี้ มีผู้ทำการศึกษาในแต่ละสถาบันหลายประเทศ ทำให้เกิดความสับสนในการเรียกชื่อขึ้น โดยที่แอนติเจนชนิดเดียวกัน แต่มีชื่อเรียกต่างกัน Amos ได้ชักจูงให้ผู้สนใจทั้งหลายมาทำการศึกษาร่วมกัน โดยจัดประชุมเชิงปฏิบัติการนานาชาติขึ้นเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1964 ซึ่งนอกจากจะเป็นส่วนสำคัญที่ทำให้วิชาการสาขานี้เจริญอย่างรวดเร็วแล้วยังช่วยให้ความสับสนในการเรียกชื่อแอนติเจนต่างๆ คลี่คลายไปด้วย ทั้งนี้เพราะหลังการประชุมเชิงปฏิบัติการนานาชาติแต่ละครั้ง จะมีการประชุมของคณะกรรมการกำหนดชื่อนานาชาติ (The HLA nomenclature committee) ซึ่งตั้งชื่อขึ้นด้วยความร่วมมือขององค์การอนามัยโลก ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1967 เป็นต้นมา ผลงานจากความร่วมมือใน

การศึกษาวิจัยระดับนานาชาติของแต่ละสถาบันในช่วง 50 ปีที่ผ่านมา ทำให้ความรู้เกี่ยวกับแอนติเจนระบบ HLA ก้าวหน้าอย่างรวดเร็ว มีการตรวจตั้งระดับแอนติเจนจนกระทั่งถึงระดับยีน โดยวิธี serology จนกระทั่งถึง molecular typing ทำให้พบความหลากหลายระดับยีนเพิ่มขึ้นมากตลอดเวลา

การศึกษาวิจัยระดับนานาชาติ (International Histocompatibility Workshop and Conference - IHW) ครั้งที่ 1 ถึง ครั้งที่ 3 เป็นการศึกษาาร่วมกัน โดยทำการศึกษเปรียบเทียบวิธีการตรวจต่างๆ มีสถาบันเข้าร่วมกันศึกษาเพียง 5-6 แห่งเท่านั้น พบว่ามีปัญหาในการแปลผล van Rood เป็นคนแรกที่นำคอมพิวเตอร์มาช่วยในการแปลผล มีการเปลี่ยนแปลงครั้งสำคัญในการศึกษาวิจัยนานาชาติ ครั้งที่ 4 ซึ่งประธานจัดงานได้แก่ Prof. PI Terasaki¹ ในปี ค.ศ. 1970 เป็นครั้งแรกที่เริ่มมีการแลกเปลี่ยนแอนติซีรัมโดยทางไปรษณีย์ เพื่อให้ทุกสถาบันที่เข้าร่วมทำการการศึกษาได้ใช้ร่วมกันเพื่อทำการตรวจด้วยวิธีเดียวกัน นั่นคือ Standard micro-lymphocytotoxicity test ในครั้งนี้มีเพียง 17 สถาบันทั่วโลกเท่านั้นที่เข้าร่วมทำการการศึกษา

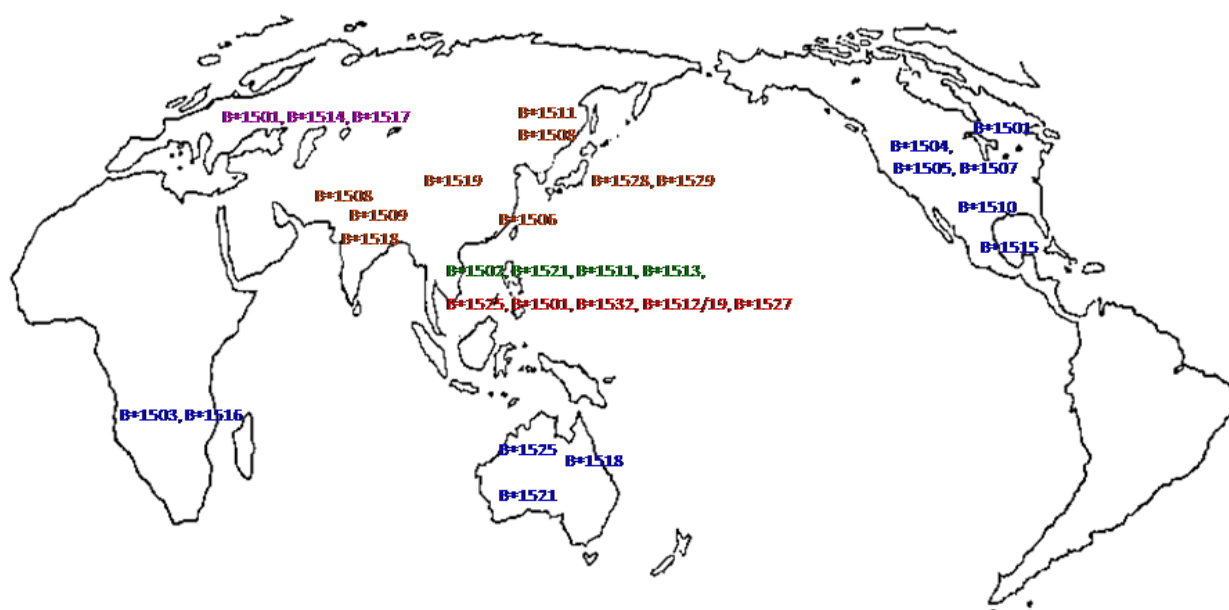


Figure 1 Distribution of B*15 alleles

ทำการแปลผลด้วยคอมพิวเตอร์ ผลของการศึกษาวิจัยสรุปการพบ HLA specificity HLA 1 ถึง HLA 13 พบแอนติเจนชนิดใหม่ถึง 27 specificities และเป็นครั้งแรกที่สามารถพิสูจน์จากการศึกษาครอบครัวว่า “single chromosome มี 2 sub-loci”

HLA-B15 นั้นรายงานเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1970 โดย Thorsby และ Kissmeyer-Nielsen² ซึ่งได้เรียกว่า LND และ Albert, McNicholas และ Terasaki³ ได้เรียกว่า Te15 และได้รับการตั้งชื่อจากการศึกษาใน IHWC ครั้งที่ 4 ว่า HL-A15 และจากการศึกษาใน IHWC ครั้งที่ 4 Thorsby และ Kissmeyer-Nielsen⁴ เชื่อว่า HL-A15 “may be heterogeneous and include two or more different antigenic determinants”

ความสลับซับซ้อนของ HLA-B15 นี้เริ่มต้นมาตั้งแต่แรก รู้จัก และยังคงเพิ่มความสลับซับซ้อนมากขึ้นเรื่อยๆ ตลอดเวลา มีผู้สนใจทำการศึกษารายงาน เช่น Richiardi และคณะ⁴, Joysey และคณะ⁵, Dick และคณะ⁶, Singal และคณะ⁷, Danilovs และ Pollack⁸ โดยยังไม่มีข้อสรุป จนกระทั่งปี ค.ศ. 1980 ในการศึกษาวิจัยระดับนานาชาติ IHWC ครั้งที่ 8 HL-A15 ได้รับการตั้งชื่อเป็นทางการว่า Bw6 associated component, Bw62 and Bw4 associated component, Bw63⁹

จากการศึกษาวิจัยระดับนานาชาติ ใน IHWC ครั้งที่ 9 พบชัดเจนว่า variants ของ HLA-B15 ส่วนใหญ่พบในประชากรภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ มีรายงานใน newsletter ถึง 9 รายงาน ซึ่งสรุปรายงานผลของการศึกษาวิจัยระดับนานาชาติใน IHWC ครั้งนี้โดย Chandanayingyong และคณะ¹⁰ ใน Antigen report: HLA-Bw62 and other Bw6 associated variants of B15 และ Cambon-Thomsen และคณะ¹¹ ใน Antigen report: HLA-Bw63 and other Bw4 associated variants of B15

จากการศึกษาวิจัยระดับนานาชาติ ต่อมาใน IHWC ครั้งที่ 10 คณะกรรมการตั้งชื่อ (WHO Nomenclature Committee) ได้ยอมรับผลของการศึกษา HLA-B15 ที่ผ่านมาและได้ตั้งชื่อใหม่¹² เป็น HLA-Bw62, HLA-Bw75, HLA-Bw76, HLA-Bw77 และ HLA-Bw63

ต่อมาการศึกษาวิจัยระดับนานาชาติใน IHWC ครั้งที่ 11 เมื่อผลของการศึกษาวิจัยยืนยัน ชื่อซึ่งมี w คือ workshop number ได้รับการยกฐานะและเปลี่ยนชื่อจากเดิมเป็น HLA-B62, HLA-B75, HLA-B76 HLA-B77 และ HLA-B63 ตามลำดับ

การศึกษาวิจัยระดับนานาชาติใน IHWC ครั้งที่ 12 ผู้เขียนได้รับเชิญจากคณะกรรมการจัดการประชุม ให้เป็น Chairperson ของ Antigen Society #8: HLA-B15, B17, B46, B70 โดยวัตถุประสงค์ของการศึกษาวิจัย เพื่อ cross-linking information

ของ specificities ที่ expressed on cell surface กับที่ตรวจพบได้ในระดับ DNA ทำการศึกษาโดยวิธี serology, biochemistry ได้แก่วิธี one-dimensional isoelectric focusing (ID-IEF) และ DNA typing ได้แก่วิธี polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide probe (PCR-SSO) รวมถึงวิธี sequence-based typing (SBT) โดยคัดเลือกเซลล์ที่มี specificities หลากหลาย โดยเฉพาะ HLA-B15 และ variants มีห้องปฏิบัติการ serology เข้าร่วมทำการศึกษา 24 แห่ง ID-IEF 4 แห่ง และ sequence-based typing 4 แห่ง¹² ผลของการศึกษาครั้งนี้ เป็นที่น่าพอใจอย่างยิ่ง (Table 1) ตัวอย่างเช่น กลุ่ม HLA-B75 เมื่อทำการตรวจโดยวิธี ID-IEF ได้เป็น กลุ่ม 15.2, PCR-SSO ได้เป็น กลุ่ม B*1502 และ SBT ได้เป็นกลุ่ม B*1502 เช่นกัน

ตลอดเวลากว่า 40 ปี ที่ผ่านมา จากการรู้จัก HLA-B15 โดยวิธีการตรวจทางซีโรโลยีได้พัฒนามาเป็นการตรวจโดย molecular

Table 1 Correlation between serology, ID-IEF, PCR/SSO and SBT

Cell I.D.	Serology	ID-IEF	PCR/SSO	SBT
DCH 012	B62/B46	15.4	1501	1525
DCH 023	B62/B60	15.4	1501	1525
DCH 039	B62/B56	15.3	1501	1501
DCH 027	B62/B13	15.3	1501	1532
DCH 036	B62/B18	15.3	1501	1532
DCH 038	B62/B60	15.3	1501	1532
DCH 032	B75/B18	15.2	1502	
DCH 001	B75/B18	15.2	1502	1502
DCH 034	B75/B35	15.2	1502	1502
DCH 005	B75/B75	15.2	1502	1502
DCH 021	B75/B46	15.2	1502	1502
DCH 033	B75/B37		1502	1502
DCH 022	B75/B60		1502	
DCH 029	B75/B7		1502	
DCH 004	B76/B75		1512/19	1512/19
DCH 007	B76/B44		1512/19	1512/19
DCH 008	B76/B44		1512/19	1512/19
DCH 010	B77/B51		1513	1513
DCH 011	B77/B51		1513	1513
DCH 028	B77/B51	15.2	1513	1513
DCH 009	B77/B46	15.2	1513	1513

From 12th IHWC AHS#8 Correlation between serology, ID-IEF, PCR/SSO, and SBT¹²

techniques ทำให้รู้จัก variants ของ HLA-B15 ถึงมากกว่า 350 alleles จากการศึกษาค้นคว้าของ Little และ Parham¹³ พบว่าความแตกต่างระหว่าง B*1501 allele กับ B*1502 allele ซึ่งอยู่คนละ cross-reactive group (CREG) มีผลเกี่ยวกับการกระตุ้น alloreactive T cell และทำให้เกิด transplant rejection ได้ ตัวอย่าง B15 (CREG) ซึ่งแบ่งกลุ่ม B15 เป็นกลุ่มใหญ่ที่ควรทราบของ HLA-B62, HLA-B63, HLA-B75 และ HLA-B70 (Figure 2)

เนื่องจากได้มีโอกาสทำการศึกษา HLA-B15 กับ Prof Takeo Juji, Japanese Red Cross, Central Blood Center (Table 2 และ 3) โดยทำการตรวจ anti HLA-B15 จำนวน 70 ชนิด กับ Panel cell of HLA-B15 ที่ตรวจโดย sequence-based typing จำนวน 34 cells ประกอบด้วย HLA-B*15011 (1), *1532 (3), *1512 (2), *1525 (7), *1502 (13), *1513 (4), *1521 (2), *1511 (1) และ *1517 (1) ผลปรากฏว่า pattern ของปฏิกิริยาแยกได้ชัดเจน

ซึ่งสรุปได้ว่า มีซีรัมที่ทำปฏิกิริยากับ HLA-B15 ทุก specificities และซีรัมที่ทำปฏิกิริยากับ specific specificity เท่านั้น⁷ HLA-B15 เป็น HLA-B ที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทย (gene frequency = 30.3%)¹⁴ การตรวจทางซีโรโลยีโดยใช้แอนติซีรัมจากประชากรไทย (Lab THA-DCH) สามารถ บอกชนิด HLA-B15 ได้ 6 ชนิด คือ HLA-B62, B75, B76, B77, B15 AOH (*1525) และ B63 (*1517) อาจกล่าวได้ว่า HLA-B15 เป็น HLA antigens ที่มีความสำคัญทางคลินิก มีความสัมพันธ์กับความสำเร็จของการรักษาทั้งการปลูกถ่ายและเปลี่ยนอวัยวะในประเทศไทย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณทีมงาน HLA lab (THA-DCH) ทุกคน ที่ร่วมมือร่วมใจ ทำงานอย่างสุดความสามารถทำให้ได้รับการยกย่องว่าเป็น “One of the best serology laboratory in the world” และ ดร. โกมล หลวงตระกูล ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการจัดเตรียมต้นฉบับ

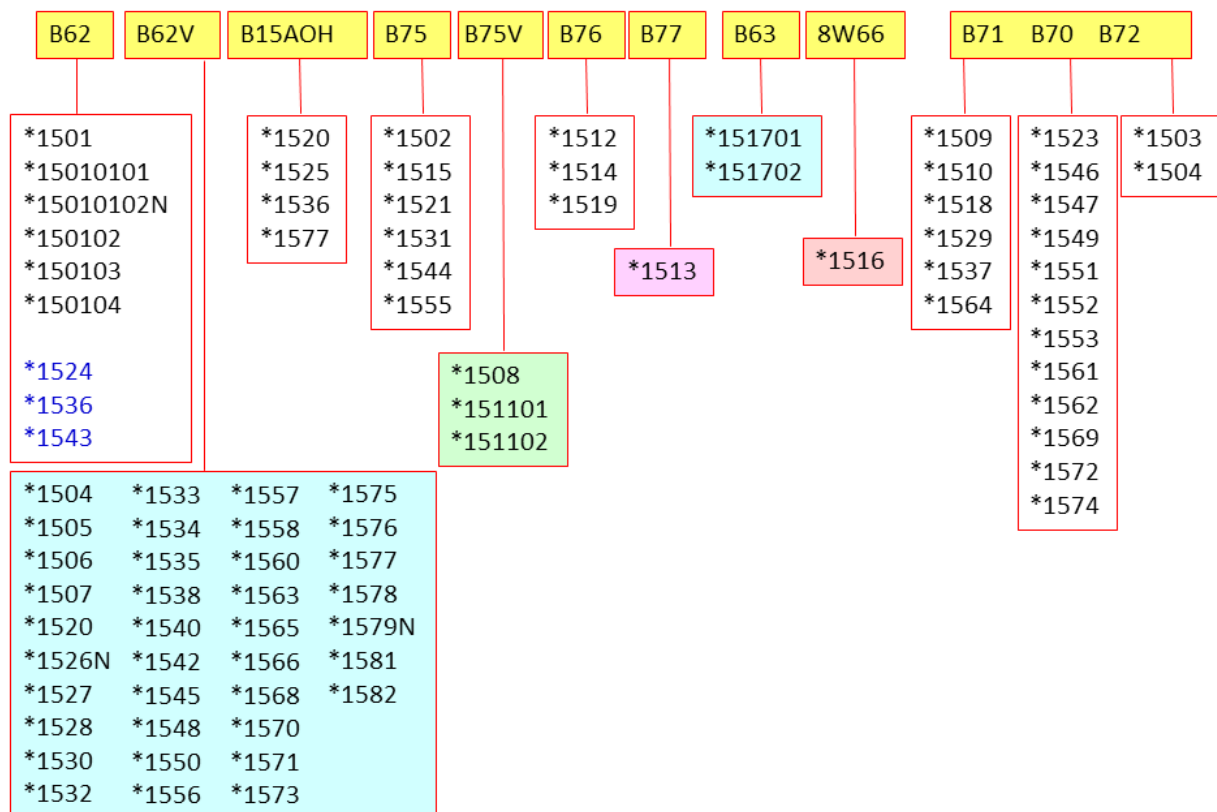


Figure 2 Antigens and alleles in HLA B15 cross-reactive group (CREG)

[illegible]

α -domain		1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 3 3
		0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 2 4 4 6 6 6 6 6 7 7 7 8 8 8 8 4 4 5 6 3 5 6 7 9 0 1 7 0 1 2 3	0 0 0 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 2 9 9 9 0 1 1 1 1 5 6 6 9 5 4 5 9 3 3 4 6 6 6 7 4 0
B*07021		S S E E N Q I Y A Q A S N L R G	T L Y V H D Y R E W I P
B*1501	B62	- A M A E - - S T N T - - - - -	- - - - - S W - - -
B*1512	B76	- A M A E - - S T N T - - - - -	- - - - - S W D G - -
B*1514	B76	- A M A E - - S T N T - - - - -	- - - - - S W - S - -
B*1519	B76	- A M A E - - S T N T - - - - -	- - - - - S W D G - L
B*1527	B62	* A M A E - - S T N T - - - - -	- - F - - S W - - * *
B*1532	B62	- A M A E - - S T N T - - - - -	- - S - - S W - - * *
B*1525	B62	- A M A E - - S T N T - - - - -	I I - - Y - S L - - - -
B*1502	B75	- A M A - - - S T N T - - - - -	I I - - Y - S L - - - -
B*1513	B77	- A M A - - - S T N T N I A L R	I I - - Y - S L - - - -
B*1521	B75	- A M A - - - C T N T - - - - -	I I - - Y - S L - - - -
B*1508	B75	- A M A - - - F T N T - - - - -	- - - - - S W - - - -
B*1511		- A M A - - - - T N T - - - - -	- - - - - S W - - - -
B*1551	B70	- - - - - C T N T - - - - -	- - - - - S D - - - *
B*1509	B71	- - - - - C T N T - - - - -	- - - - - N - L - - -
B*1503	B72	- - - - E - S T N T - - - - -	- - - - - S L - - - -
B*1516	B63	F A M A E R N M - S - N I A L R	- W - L - - S L - - - -
B*1517	B63	- A M A E R N M - S - N I A L R	- - - - Y H D L - - - -
B*3501	B35	- A T - - - - F T N T - - - - -	I I - L - - S L - - - V
B*3543	B*1522-	- A T - - - - F T N T - - - - -	- - - - - S W - - - -
B*3544	B*1559-	- A T - - - - F T N T - - - - -	- - - - - N - W - - - *
B*5701	B57	- A M A E R N M - S - N I A L R	I I V - - - S L - - - -
B*5801	B58	- A T E E R N M - S - N I A L R	I I - I - - S L - - - V

เอกสารอ้างอิง

1. Terasaki PI, ed. Ten Recollections. In: Terasaki PI, ed. *History of HLA*. Los Angeles : UCLA Tissue Typing Laboratory, 1990:241.
2. Thorsby E, Kissmeyer-Nielsen F. New HL-A alleles : Identification by planned immunization. *Vox Sang* 1970;18:138-48.
3. Albert ED, Mickey MR, McNicholas AC, Terasaki PI. Seven new HLA specificities and their distribution in three races. In: Terasaki PI, ed. *Histocompatibility Testing*. Copenhagen : Munksgaard, 1970:221-30.
4. Richiardi P, Castagneto M, D'Amaro J, et al. Four new HLA allelic factors subtypic to HLA-12 and w15 : Their correlation with w4 and w6. *J Immunogenet* 1974;1:323.
5. Joysey VC, Roger JH, Bland C, et al. Further studies on a Malay population. In: Kissmeyer-Nielsen F, ed. *Histocompatibility Testing*. Copenhagen : Munksgaard, 1975:251.
6. Dick HB. HLA-A, -B and -C serology and antigen reports. In: Boder WF, et al., eds. *Histocompatibility Testing*. Copenhagen : Munksgaard, 1977:157.
7. Singal DP, Lung P. Bw62. In: Terasaki PI, ed. *Histocompatibility Testing*. Los Angeles : UCLA Tissue typing Laboratory, 1980:462-4.
8. Danilovs J, Pollock C. Joint report: 8w66. In: Terasaki PI, ed. *Histocompatibility Testing*. Los Angeles : UCLA Tissue Typing Laboratory, 1980:477-9.
9. Thorsby E, Kissmeyer NF, Svejgaard A. New alleles of the HLA system: Serological and genetic studies. In: Terasaki PI, ed. *Histocompatibility Testing*. Los Angeles : UCLA Tissue Typing Laboratory, 1980:137.
10. Chandanayingyong D, Cambon-Thomsen A, Hammond MG. Antigen Report: HLA-Bw62 and other Bw6-associated variants of B15. In: Albert ED, et al., eds. *Histocompatibility Testing*. Berlin-Heidelberg : Springer-Verlag, 1984:169-71.
11. Cambon-Thomsen A, Chandanayingyong D, Thomsen M, Hammond MG. Antigen report: HLA-Bw63 and other Bw4-associated variants of B15. In: Albert ED, et al., eds. *Histocompatibility Testing*. Berlin-Heidelberg : Springer-Verlag, 1984:171-4.
12. Chandanayingyong D, Dupont E, Hansen JA, et al. AHS#8: HLA-B15, B17, B46, B70. In: Charron D, ed. *HLA Genetic diversity of HLA functional and medical implication*. Paris : EDK, 1997:73-82.
13. Little AM, Parham P. The HLA-Bw75 subtype of B15: Molecular characterization and comparison with crossreacting antigens. *Tissue Antigens* 1991;38:186-90.
14. Chandanayingyong D, Bejrachandra S, Kunachiwa W, et al. HLA in Thai Population. *Mahidol Journal* 2000;7:53-7.

