

บทบรรณาธิการ

KODE™ Biosurface Engineering Technology กับการสร้างแอนติเจนสังเคราะห์บนผิวเม็ดเลือดแดง

กัลยา เกิดแก้วงาม

ฝ่ายผลิตน้ำยาแอนติซีรัมและผลิตภัณฑ์เซลล์ ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย

บทนำ

KODE™ Biosurface Engineering Technology เป็นเทคโนโลยีใหม่ในระดับชีวโมเลกุล (molecular biology) ใช้เปลี่ยนแปลงแอนติเจนบนเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane surface antigen) ของเซลล์ที่มีชีวิตชนิดต่างๆ เช่น ตัวอ่อน (embryo) ตัวอสุจิ (spermatozoa) เซลล์เยื่อบุผิว (epithelial/endothelial cells) และเซลล์เม็ดเลือดแดง (red blood cells) ให้มีคุณสมบัติตามต้องการ เพื่อใช้ประโยชน์ในงานด้านต่างๆ ทางชีววิทยา เช่น ในงานธนาคารเลือดสามารถเปลี่ยนแปลงแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดงได้ จึงเป็นประโยชน์ในงานผลิตเซลล์มาตรฐาน (standard red blood cell reagents) ชนิดต่างๆ อีกทั้งใช้ในงานการทดสอบและควบคุมคุณภาพธนาคารเลือด นอกจากนี้ยังนำมาประยุกต์ใช้ทำชุดทดสอบสำเร็จรูปเพื่อตรวจหาแอนติบอดีของเชื้อซิฟิลิส (Syphilis antibody) และใช้ในการติดฉลากเซลล์ด้วยสารรังสี (radio fluorescent labeling) เป็นต้น

เซลล์มีชีวิตที่ถูกเปลี่ยนแปลงแอนติเจนบนเยื่อหุ้มเซลล์ด้วยเทคโนโลยีนี้ เรียกว่า “โคดีไซต์” (kodecytes) โดยหลังการเปลี่ยนแปลงโคดีไซต์ (kodecytes) ยังคงเป็นเซลล์ที่มีชีวิตและไม่สูญเสียสภาพตามธรรมชาติ ในปัจจุบันผลิตภัณฑ์ที่ใช้ KODE™ Biosurface Engineering Technology หรือในกรณีที่ใช้สร้างแอนติเจนสังเคราะห์จะเรียกว่า KODE™ Peptide Antigen (PA) Technology ได้วางจำหน่ายประมาณ 3 ปีมาแล้ว คือ ผลิตภัณฑ์เซลล์ (red blood cell reagents) ที่ได้รับการเปลี่ยนแปลงแอนติเจนหมู่เลือดในระบบ ABO และ variant MNS (Miltenberger MUT/Mur) ซึ่งอยู่ในผลิตภัณฑ์ A_wB_w kodecytes positive control cells, MUT+MUR kodecytes antibody screening cells และ MUT kodecytes รวมทั้ง Mur kodecytes antibody identification cells ของบริษัท CSL Limited ประเทศออสเตรเลีย¹⁻⁴

แอนติเจนในระบบ Miltenberger series หรือในปัจจุบันเรียกว่า variant MNS นั้น เป็นแอนติเจนที่มีความสำคัญอย่างยิ่งในคนผิวเหลืองเพราะสามารถพบแอนติบอดีได้มากทั้งผู้บริจาคโลหิตและผู้ป่วยแอนติเจนในระบบนี้มีความซับซ้อนค่อนข้างมาก

อย่างไรก็ตามในปัจจุบันมีการศึกษาจนมีความเข้าใจโครงสร้างของแอนติเจนในระบบนี้เป็นอย่างดีแล้ว แอนติเจนที่สำคัญใน variant MNS มีทั้งหมด 11 classes ดังแสดงใน Table 2 ในคนไทยส่วนใหญ่พบเป็น class Mi III¹⁸⁻²⁰ ซึ่งมีแอนติเจน Mur, Hill, MUT และ MINY variant MNS เกิดจากการจัดเรียงตัวใหม่ (gene recombination) ของยีน glycosphorin A และ glycosphorin B ในระยะ meiosis I ของตัวอ่อน โดยเกิดการเปลี่ยนแปลงของยีน (gene conversion) ในขณะเกิด crossing over ของโครโมโซมที่เป็นคู่กัน ทำให้ได้โครโมโซมลูกผสม (hybrid) ซึ่งมีบางส่วนเป็น glycosphorin A และบางส่วนเป็น glycosphorin B เม็ดเลือดแดงที่มีลักษณะทางพันธุกรรม (phenotype) เช่นนี้ จะทำปฏิกิริยากับแอนติบอดีที่เรียกว่า anti-Mi^a(MNS7) ซึ่งมีใช้แอนติบอดีชนิดเดี่ยว (single antibody) แต่เกิดจากแอนติบอดีหลายชนิดรวมกัน (multiple antibodies) ประชากรในภูมิภาคเอเชียกลางและตะวันออกเฉียงใต้พบยีนลูกผสม (hybrid) ของ glycosphorin MUR ซึ่งเดิมเรียกว่า Mi.III เป็นจำนวนมากแต่ในคนผิวขาวและผิวดำนั้น พบ Mur แอนติเจนได้น้อยมาก โดยพบแอนติเจน Mur ประมาณร้อยละ 7 ในชาวจีนและร้อยละ 10 ในชาวไทย ในฮ่องกงและไต้หวัน anti-Mur เป็นแอนติบอดีที่พบได้บ่อยและมีความสำคัญรองจาก anti-A และ anti-B เพราะเป็นสาเหตุของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการรับเลือด (hemolytic transfusion reaction) และภาวะตัวเหลืองของทารกในครรภ์และทารกแรกเกิด (hemolytic disease of the fetus and newborn) ในภูมิภาคเอเชียตะวันออกและตะวันออกเฉียงใต้ การจัดชุดเซลล์ตรวจกรองแอนติบอดี (antibody screening cells) จำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องมีเม็ดเลือดแดงที่มีแอนติเจน Mur ร่วมด้วย ด้วยเหตุนี้บริษัท CSL Limited ประเทศออสเตรเลีย จึงได้พยายามสร้างแอนติเจนสังเคราะห์ MUT/Mur บนผิวเม็ดเลือดแดง โดยใช้ KODE™ Biosurface Engineering Technology ซึ่งเป็นเทคโนโลยีชีววิทยาระดับโมเลกุล ในกรณีนี้สร้างแอนติเจนสังเคราะห์จะเรียกเทคโนโลยีนี้ว่า KODE™ Peptide Antigen (PA) Technology เพื่อให้ผลิตภัณฑ์สามารถตรวจแอนติบอดีในกลุ่มนี้ได้^{1,4,9,21,22}

หลักการ

เทคโนโลยีนี้ลอกเลียนแบบจากธรรมชาติด้วยความรู้ที่ว่าโมเลกุลไกลโคลิพิด (glycolipids) ซึ่งเป็นโครงสร้างพื้นฐานของแอนติเจนหมู่เลือดหลายชนิดที่อยู่ใน plasma นั้นเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงสามารถดูดซับให้แอนติเจนเหล่านี้มาอยู่บนผิวเม็ดเลือดแดงได้ ตัวอย่างเช่น แอนติเจน P1 ในระบบ P และแอนติเจน Le^a และ Le^b ในระบบ Lewis^{2,16} ทำให้สามารถตรวจพบแอนติเจนดังกล่าวบนผิวเม็ดเลือดแดงด้วยวิธีทางซีโรโลยี (red cell serology) ได้

โดยการใช้เทคโนโลยีนี้สร้างโมเลกุลไกลโคลิพิด (glycolipids) สังเคราะห์ที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้เพื่อให้สามารถใช้สารละลายที่มีส่วนประกอบของน้ำเป็นบัฟเฟอร์ (buffer) ในขั้นตอนการติด (transform) โมเลกุลบนเยื่อหุ้มเซลล์ซึ่งโดยธรรมชาติแล้วโมเลกุลไกลโคลิพิด (glycolipids) ไม่สามารถละลายน้ำได้ (hydrophobic) โมเลกุลสังเคราะห์นี้คือ KODETM FSL Constructs [FSL = Function (epitope)-Spacer-Lipid] นั้นเมื่อติดลงบนเยื่อหุ้มเซลล์ที่มีชีวิตจะทำให้เซลล์มีคุณสมบัติใหม่ตามต้องการ ส่วนการที่ KODETM FSL Constructs สามารถละลายน้ำได้นั้นเป็นเพราะมีการเติมไฮโดรคาร์บอน (hydrocarbon) สายตรงและหมู่ฟอสเฟต (phosphate) เข้าไปที่ส่วนกลางแทนที่โมเลกุลน้ำตาล (sugar molecule) ซึ่งส่วนนี้สามารถละลายน้ำได้ (hydrophilic)^{2,7}

สำหรับโครงสร้างของโมเลกุลเอฟเอสแอล (FSL) ประกอบด้วยสามส่วน คือส่วนหัว [functional head group (F)] ส่วนกลาง [spacer (S)] และส่วนหาง [lipid tail (L)] รูปร่างของโมเลกุลนี้มีลักษณะเหมือนโมเลกุลฟอสโฟลิพิด (phospholipids) ซึ่งเป็นโครงสร้างของเยื่อหุ้มเซลล์ (lipid bilayer membrane) โดยส่วนที่เป็นหน่วยย่อยของแอนติเจน [functional head group (epitopes)] สามารถเปลี่ยนแปลงได้ขึ้นอยู่กับงานที่จะนำไปใช้ เช่น การสร้างแอนติเจนสังเคราะห์จะสามารถเปลี่ยนเป็นแอนติเจนของหมู่เลือดต่างๆ ได้ตามต้องการ เช่น A, B, Le^a, Le^b, MUT และ MUR เป็นต้น ส่วนหาง (lipid tail) นั้นเป็นไฮโดรคาร์บอน (hydrocarbon) ไม่ละลายน้ำ (hydrophobic) จะเป็นส่วนที่ฝังในเยื่อหุ้มเซลล์ (lipid bilayer membrane)⁶ ตัวอย่างโมเลกุลเอฟเอสแอล (FSL) แสดงใน <http://kodebiotech.com/?tech>

การประยุกต์ใช้ KODETM Biosurface Engineering Technology ในงานชีววิทยาระดับโมเลกุล (molecular biology) ธนาคารเลือด

KODETM Biosurface Engineering Technology สามารถประยุกต์ใช้ในงานชีววิทยาระดับโมเลกุลได้หลากหลาย แต่ในที่นี้จะขอยกมากล่าวเฉพาะการประยุกต์ใช้ในงานธนาคารเลือดเท่านั้น ได้แก่

1. การสร้างโมเลกุลซิฟิลิส-โคดีไซต์ (Syphilis-kodecytes)

เพื่อตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อซิฟิลิส (Syphilis antibodies)

ในปัจจุบันการตรวจหาเชื้อซิฟิลิส (Syphilis) ใช้เทคนิค Treponema Pallidum Haemagglutination Assay (TPHA) เป็นส่วนใหญ่ วิธีอ่านผลของปฏิกิริยาการตกตะกอน (precipitation) จึงมีแนวคิดที่จะนำเทคนิค KODETM FSL Constructs มาประยุกต์ใช้ในการตรวจหาการติดเชื้อซิฟิลิส (Syphilis) โดยอ่านผลปฏิกิริยาการจับกลุ่มของเม็ดเลือดแดง (agglutination) เช่นเดียวกันกับการตรวจหาแอนติบอดีต่อหมู่เลือด หลักการคือสร้างโมเลกุลซิฟิลิส-เอฟเอสแอล (Syphilis-FSL) ขึ้นมาแล้วติด (transform) บนผิวเม็ดเลือดแดงแล้วใช้เม็ดเลือดแดงนั้นตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อซิฟิลิสในน้ำเหลืองโดยใช้ ID NaCl/Enzyme card ปฏิกิริยาดังแสดงใน Figure 1 วิธีนี้สามารถอ่านผลของปฏิกิริยาได้ง่าย แต่อย่างไรก็ตามวิธีการนี้ยังอยู่ในขั้นตอนของการทำวิจัย

2. การสร้างหมู่เลือด ABO สังเคราะห์บนผิวเม็ดเลือดแดง

(A weak B weak kodecytes)

การตรวจหมู่เลือด ABO มีความสำคัญมากในงานธนาคารเลือด หากการตรวจหมู่เลือด ABO ผิดพลาดถือเป็นความบกพร่องของธนาคารเลือดและเป็นอันตรายกับผู้ป่วย ดังนั้นระบบควบคุมคุณภาพที่มีประสิทธิภาพจึงจำเป็นสำหรับการตรวจหมู่เลือด ABO โดย blood typing guidelines ของสหภาพยุโรปแนะนำว่า ควร



Left tube showed 3+ reaction, middle tube showed 2+ reaction and right tube showed negative reaction for syphilis antibody.

Figure 1 Reaction of red blood cells modified to Syphilis-kodecytes, similar to blood group agglutination.¹¹

ใช้แอนติเจนที่มีความแรงอ่อนๆ (weak expression antigens positive control cells) เพื่อให้สามารถวัดความไว (sensitivity) ของห้องปฏิบัติการนั้นๆ ได้ ในขณะที่ A_{weak} หรือ B_{weak} positive control cells จากผู้บริจาคโลหิต (natural cells) ไม่เหมาะสมที่จะนำมาเป็นเซลล์สำหรับตรวจความไวของห้องปฏิบัติการ (analytical sensitivity positive control cells) เนื่องจากไม่สามารถควบคุมจำนวนหน่วยย่อยของแอนติเจน (epitopes) ได้ จึงมีความพยายามที่จะสร้าง A_{weak} B_{weak} kodecytes ขึ้นเพราะสามารถควบคุมจำนวนหน่วยย่อยของแอนติเจน (epitopes) ได้ โดยปรับความเข้มข้นของโมเลกุล KODE-A-FSL และ KODE-B-FSL ที่จะติด (transform) บนเยื่อหุ้มเซลล์ของหมู่เลือด O ได้ อีกทั้งสามารถตรวจวัดจำนวนหน่วยย่อยของแอนติเจน (epitopes) ได้ด้วยเครื่อง flow cytometer ทำให้มีความเหมาะสมมากยิ่งขึ้นที่จะใช้กับงานควบคุมคุณภาพดังกล่าว¹⁵

วิธีการติด (transform) โมเลกุล KODE-A-FSL และ KODE-B-FSL ลงบนเยื่อหุ้มเซลล์ ของหมู่เลือด O ประกอบด้วย

2.1 เตรียมสารละลาย modification solutions โดยละลายเอฟเอสแอล (Dry FSL) 0.01-5.0 mg/mL (w/v) ใน reagent RBC diluent preservation solution (Immucor, Atlanta, GA, USA) ปริมาณเอฟเอสแอล (Dry FSL) ที่ใช้แล้วแต่ว่าต้องการความแรงของแอนติเจน A หรือแอนติเจน B เป็นเท่าใด สามารถปรับเปลี่ยนได้แล้วแต่ความเหมาะสมของงานที่จะใช้ ดังแสดงใน Table 1 ตัวอย่างเช่น ถ้าต้องการความแรงของแอนติเจน A เท่ากับ 1+ ต้องใช้สารละลายเอฟเอสแอล (FSL solution) เข้มข้นร้อยละ 50 หรือถ้าต้องการความแรงของแอนติเจน B เท่ากับ 1+ ต้องใช้สารละลายเอฟเอสแอล (FSL solution) เข้มข้นร้อยละ 10 เป็นต้น

2.2 ผสมเม็ดเลือดแดงหมู่เลือด O ล้างแล้ว 1 ส่วน กับ modification solutions 1 ส่วน incubate ที่ 21 °C เป็นเวลา 3-5 ชั่วโมง โดยเขย่าให้เข้ากันตลอดเวลา หลังจากนั้น incubate ต่อในตู้เย็นที่ 2-8 °C เป็นเวลา 18-24 ชั่วโมง หลังการ incubate ล้างเม็ดเลือดแดงด้วยน้ำยาเก็บรักษา (preservation solution)

อีกครั้งแล้วเก็บในน้ำยาเก็บรักษา (preservation solution) ซึ่งมีส่วนผสมของ KODE-A-FSL และ KODE-B-FSL อยู่ด้วย เพื่อรักษาจำนวนหน่วยย่อยของแอนติเจน (epitopes) บนผิวเม็ดเลือดแดง ในกรณีที่มิบางโมเลกุลหลุดออกมากจะถูกทดแทนด้วยโมเลกุลที่อยู่ในน้ำยาเก็บรักษา (preservation solution)^{2,5,10,15}

3. การสร้างหมู่เลือด variant MNS สังเคราะห์บนผิวเม็ดเลือดแดง (MUT+Mur kodecytes, MUT kodecytes, Mur kodecytes)

MNS แอนติเจนเกิดจากความหลากหลาย (polymorphism) ของยีน glycoporphins A และ B (GP.A และ GP.B) ส่วนการจัดเรียงตัวใหม่ (recombination) และ crossing over ของยีน glycoporphins A และ B ทำให้เกิด variant MNS ได้แก่ แอนติเจน Mi^a, MUT, Mur, Hil, Vw, MINY เป็นต้น ดังแสดงใน Table 2 ซึ่ง variant MNS พบได้น้อยกว่าร้อยละ 0.1 ในคนผิวขาว แต่พบได้ถึงร้อยละ 9.7 ในคนไทย^{17,20} แอนติบอดีต่อ variant MNS นั้นพบได้มากในคนไทย ทั้งที่เกิดขึ้นเอง (natural occurring) และถูกกระตุ้น (immune response) และแอนติบอดีต่อแอนติเจนชนิดนี้ ทำให้เกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการรับเลือดที่มีการแตกของเม็ดเลือดแดง (hemolytic transfusion reaction) ทั้งชนิดเฉียบพลัน (acute) และล่าช้า (delayed) รวมทั้งภาวะตัวเหลืองของทารกในครรภ์และทารกแรกเกิด (hemolytic disease of fetus and newborn)¹⁷ ในอดีตผลิตภัณฑ์เซลล์ (red cell reagents) ของ CSL Limited ไม่มีแอนติเจนในระบบ variant MNS เนื่องจากไม่พบแอนติบอดีต่อแอนติเจนเหล่านี้ในคนผิวขาว อย่างไรก็ตามบริษัท CSL Limited ได้พยายามที่จะหาแอนติเจนชนิดนี้เพิ่มเติมลงในผลิตภัณฑ์เซลล์ (red cell reagents) เพื่อให้สามารถใช้ได้กับประชากรทั่วโลกและทำให้สามารถตรวจพบแอนติบอดีที่มีความสำคัญทางคลินิก (clinical significant antibodies) ได้ครบทุกชนิด ดังนั้นบริษัท CSL Limited จึงได้นำ KODE™ Biosurface Engineering Technology มาใช้ในการสร้างแอนติเจน variant MNS (MUT/Mur) บนผิวเม็ดเลือดแดง

Table 1 AB-kodecytes with decreasing percentage of both KODE-A-FSL and KODE-B-FSL antigens¹⁵

Serology scores of AB-kodecytes with decreasing % of FSL constructs											
FSL%	100 ^a	90	80	70	60	50	40	30	20	10	0
Anti-A	4+	3+	2+	2+	2+	1+	(+)	(+)	0	0	0
Anti-B	4+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	2+	1+	0
Anti-AB	4+	4+	4+	4+	4+	3+	2+	2+	1+	(+)	0

^a100% concentration relates to group O red blood cells transformed with a solution containing 0.04 mg/mL of FSL-A and 0.30 mg/mL of FSL-B

Table 2 Epitopes of antigens in Miltenberger series (vMNS) system.²³

Current Class	Proposed Terminology	Antigens									
		Vw	Mur	Hil	Hut	Hop	Nob	DANE	MUT	TSEN	MINY
Mi.I	GP.Vw	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mi.II	GP.Hut	0	0	0	+	0	0	0	+	0	0
Mi.III	GP.Mur	0	+	+	0	0	0	0	+	0	+
Mi.IV	GP.Hop	0	+	0	0	0	0	0	+	+	+
Mi.V	GP.Hil	0	0	+	0	0	0	0	0	0	+
Mi.VI	GP.Bun	0	+	+	0	+	0	0	+	0	+
Mi.VII	GP.Nob	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0
Mi.VIII	GP.Joh	0	0	0	0	+	+	0	0	NT	0
Mi.IX	GP.Dane	0	+	0	0	0	0	+	0	0	0
Mi.X	GP.HF	0	0	+	0	0	0	0	+	0	+
Mi.XI	GP.JL	0	0	0	0	0	0	0	NT	+	+

สามารถผลิตเป็นผลิตภัณฑ์และจำหน่ายมานานกว่าสามปีแล้ว¹

หลักการสร้างโมเลกุล KODE-MUT-FSL และ KODE-Mur-FSL ใช้หลักการเกี่ยวกับการสร้างโมเลกุล KODE-FSL อื่นๆ ดังกล่าวแล้วข้างต้น แต่วิธีการติด (transform) โมเลกุลบนเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงแตกต่างออกไปเล็กน้อย

วิธีการติด (transform) โมเลกุล KODE-MUT-FSL และ KODE-Mur-FSL บนเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงหมู่เลือด O ประกอบด้วย

3.1 เตรียมสารละลาย individual modification solutions สำหรับเซลล์ตรวจแยกชนิดแอนติบอดี (identification cells) คือ ละลายโมเลกุล KODE-MUT-FSL หรือ KODE-Mur-FSL จำนวน 10-50 mg/mL (w/v) ใน RBC preservation solution (Celpresol, CSL Bioplasma IH, Australia)

3.2 เตรียมสารละลาย combined modification solutions สำหรับเซลล์ตรวจกรองแอนติบอดี (screening cells) คือ ละลายโมเลกุล KODE-MUT-FSL และ KODE-Mur-FSL 10-50 mg/per mL (w/v) ใน RBC preservation solution (Celpresol, CSL Bioplasma IH, Australia)

3.3 เม็ดเลือดแดงหมู่เลือด O ชนิดที่ไม่มีแอนติเจน Mur หรือแอนติเจน MUT ที่ล้างแล้วเพื่อเปลี่ยนให้เป็นโคดีไซต์ (kodecytes) 1 ส่วน ผสมกับ modification solutions 1 ส่วน แล้ว incubate ที่ 37 °C เป็นเวลา 2 ชั่วโมง โดยเขย่าให้เข้ากันตลอดเวลา ล้างเม็ดเลือดแดงอีกครั้งด้วย Celpresol แล้วเก็บในน้ำยาเก็บรักษา (preservation solution) ซึ่งมีส่วนผสมของ FSL construct-modified RBCs 50 µL/mL อยู่ด้วย เพื่อรักษาจำนวนหน่วยย่อยของแอนติเจน (epitopes) บนผิวเม็ดเลือดแดง ในกรณีที่มีบาง

โมเลกุลหลุดออกมาจะถูกทดแทนด้วยโมเลกุลที่อยู่ในน้ำยาเก็บรักษา (preservation solution)¹⁻⁴

4. การสร้างแอนติเจน Le^a สังเคราะห์บนผิวเม็ดเลือดแดง (Le^a kodecytes)

นอกจากหมู่เลือดระบบ ABO และ formerly Miltenberger MUT/Mur แล้ว แอนติเจน Le^a สังเคราะห์ก็เป็นอีกชนิดหนึ่งที่มีการสร้างกันในปัจจุบันแต่ยังให้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจนักเพราะ Le^a kodecytes ที่สร้างขึ้นเกิดปฏิกิริยากับ monoclonal anti-Le^b (cross reaction) ทำให้เหมือนกับว่าเป็นหมู่ Le^{ab} ดังนั้นจึงนำมาใช้ได้เฉพาะผลิตเซลล์ตรวจกรองแอนติบอดี (screening cells) เท่านั้นไม่สามารถผลิตเป็นเซลล์ตรวจแยกชนิดแอนติบอดี (identification cells) ได้²

สรุป

KODE™ Biosurface Engineering Technology หรือ KODE™ Peptide Antigen (PA) Technology ซึ่งนำมาใช้ในการสร้างแอนติเจนสังเคราะห์บนผิวเม็ดเลือดแดงเป็นประโยชน์อย่างมากในการผลิตเซลล์มาตรฐานในอนาคต ในฐานะผู้ผลิตเซลล์มาตรฐานเทคโนโลยีนี้จะเป็นประโยชน์อย่างยิ่ง ถ้าสามารถสังเคราะห์แอนติเจน K ซึ่งหายากในคนไทยขึ้นมาได้ แต่ในปัจจุบันเทคโนโลยีนี้ยังมีราคาแพงมากสำหรับประเทศไทยและยังคงต้องมีการพัฒนาต่อไป จึงจะสามารถนำมาใช้ได้จริง

เอกสารอ้างอิง

1. Heathcote D, Carroll T, Wang JJ, Flower R, et.al. Novel antibody screening cells, MUT+Mur kodecytes, created by attaching peptides onto erythrocytes. *Transfusion* 2010;50:635-41.
2. Frame T, Carroll T, Korchagina E, et.al. Synthetic glycolipid

- modification of red blood cell membranes. *Transfusion* 2007;47:876-82.
3. Flower R, Lin P-H, Heathcote D, et.al. Insertion of KODE™ peptide constructs into red cell membranes: Creating artificial variant MNS blood group antigens. *Vox Sang* 2008;95(suppl 1):203-4.
 4. Heathcote D, Flower R, Henry S. Development of novel alloantibody screening cells - the first example of the addition of peptide antigens to human red cells using KODE™ technology. *Vox Sang* 2008;95(suppl 1):174.
 5. Frame T, Henry S, Mobley D, et.al. Attachment of synthetic carbohydrate antigens to red blood cells using KODE technology. *Transfusion* 2006;46(suppl 9S):32A.
 6. Henry S, Bovin N. The development of synthetic peptidolipids, glycolipids and other lipid-linked structures to create designer red cells. *Transfusion* 2008;48(suppl 2S):194A.
 7. Henry S. Water soluble synthetic glycolipids. *Glycobiology* 2007;17:1267.
 8. Henry SM. KODE™ CAE: creating the world's first ABO analytical control system. *Transfusion Medicine* 2006;16:217.
 9. Heathcote D, Henry S, Flower R. Development and validation of antibody screening cells specifically designed for Asia populations- The first example of the addition of peptide antigens to human red cells using KODE Technology. *Vox Sang* 2008;95(suppl 1):174.
 10. Hult AK, Frame T, Henry S, et.al. Flow cytometry evaluation of red blood cells transformed with variable amounts of synthetic A and B glycolipids. *Vox Sang* 2008;95(suppl 1):180.
 11. Komaraju S, Chesla S, Bovin N, et.al. Syphilis-kodecytes - novel function-spacer-lipid (FSL) modified red cells capable of sensitive and specific detection of syphilis antibodies. *FEBS J* 2010;277(suppl 1):97-8.
 12. Blake D, Lan A, Love D, et.al. Fluorophore-kodecytes - fluorescent function-spacer-lipid (FSL) modified cells for in vitro and in vivo analyses. *FEBS J* 2010;277(suppl 1):199.
 13. Oliver C, Blake D, Ferguson S, et.al. Biotin-kodecytes-novel function-spacer-lipid (FSL) modified cells capable of being recovered from the circulation after 3 days. *FEBS J* 2010;277(Suppl 1):50-1.
 14. Branch DR, Harrison A, Sakac D, et.al. A synthetic, water dispersible glycolipid analogue of the Pk blood group antigen completely blocks HIV-1 infection. *Transfusion* 2008;48(suppl 2S):104A.
 15. Henry S. Modification of red blood cells for laboratory quality control use. *Current Opinion in Hematology* 2009;16:467-72.
 16. Henry SM. Engineering the surface of red cells with synthetic glycolipids (KODE™ CAE) to create ABO analytical sensitivity controls and xeno-modified cells. *Xenotransplantation* 2005;12(5):356.
 17. Brodberry RE, Lin M. The incidence and significance of anti-Mi^a in Taiwan. *Transfusion* 1994;34:349-52.
 18. Chiewsilp P, Wiratkasem Y, Sae-huan C. Delayed hemolytic transfusion reaction due to anti-Mi^a. *Thai J Hematol Transf Med* 1996;4:289-90.
 19. Chandanyingyong D. The Miltenberger complex. *Thai J Hematol Transf Med* 1996;4:285-7.
 20. Chandanyingyong D, Bejrachandra S. Studies on the Miltenberger complex frequency in Thailand and family studies. *Vox Sang* 1975;28:152-5.
 21. Daniels G. *Human Blood Groups*. 1st ed. Cambridge: Great Britain 1995;3:160-78.
 22. Daniel G. *Other Blood Groups*. In: Roback JD, Combs MR, Grossman BJ, Hillyer CD, eds. *Technical Manual*. 16th ed. Bethesda, MD. AABB 2008:416-7.
 23. Harmening DM. *Modern Blood Banking and Transfusion Practices*. 4th ed. Baltimore: F.A. Davis Company 1999:160-78.

