

บทความพิเศษ

บทบาทและความสัมพันธ์ของแอนติเจนหมู่เลือดบนผิวเม็ดเลือดแดงกับภูมิไวโรคติดเชื้อ

กฤษณา มณีรัตน์¹ และ จีระพงษ์ ทะนงศักดิ์ศรีกุล²

¹คณะศึกษาศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏจันทรเกษม ²บัณฑิตศึกษา สาขาชีวเวชศาสตร์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ชนิดของแอนติเจนหมู่เลือดบนผิวเม็ดเลือดแดงมีความหลากหลายแตกต่างกันออกไปในแต่ละบุคคลและกลุ่มประชากร¹ โดยลักษณะการแสดงออกทาง phenotype เป็นผลมาจาก genotype ที่มีความแปรผันของระดับ polymorphism ในแต่ละ allele ซึ่งลักษณะ phenotype และ polymorphism ร่วมกับภาวะการเป็นหรือไม่เป็น secretor สามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ทางระบาดวิทยา เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างชนิดแอนติเจนหมู่เลือดกับความไวในการติดเชื้อ รวมทั้งแสดงให้เห็นถึงบทบาทของแอนติบอดีต่อหมู่เลือดบางชนิดในการลดปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ นอกจากนี้ระดับความถี่ที่โดดเด่นของแอนติเจนหมู่เลือดบางชนิดของประชากรหรือชาติพันธุ์พบว่า มีความสัมพันธ์กับความชุกของการติดเชื้อบางชนิด เนื่องจากแอนติเจนหมู่เลือดทำหน้าที่เป็น receptor หรือมีบทบาทต่อการเข้าเซลล์โฮสต์ ดังนั้นจึงแสดงออกถึงการมีวิวัฒนาการร่วมกันระหว่างโฮสต์และเชื้อโรค² ซึ่งการปรับตัวของเชื้อเพื่อเพิ่มระดับของการติดเชื้อ จะช่วยให้เชื้อไม่สูญหายไปจากประชากร หรือในทางกลับกันโฮสต์เองก็จะมีการปรับตัวเพื่อต่อต้านการติดเชื้อได้ด้วย

ในบทความนี้ได้สรุปบทบาทและหน้าที่ของแอนติบอดีต่อหมู่เลือด ABO และแอนติเจนหมู่เลือดระบบอื่นบนผิวเม็ดเลือดแดงที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อจุลินทรีย์ชนิดต่างๆ เพื่อเป็นความรู้เบื้องต้นให้เกิดการตระหนักถึงความสัมพันธ์ระหว่างแอนติเจนหมู่เลือดกับโรคติดเชื้อที่เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในประเทศไทย ซึ่งจะนำไปสู่การศึกษาวิจัยบทบาทและหน้าที่ของโมเลกุลเป้าหมายต่อการติดเชื้อ รวมทั้งกลไกการเกิดโรคเพื่อเป็นความรู้พื้นฐานที่สำคัญสำหรับการศึกษาพัฒนาชุดตรวจวินิจฉัย สำหรับการป้องกันและการรักษาโรคต่อไป

แอนติบอดีชนิด naturally occurring ที่จำเพาะต่อ ABO antigens กับความสัมพันธ์ต่อความไวต่อโรคติดเชื้อ

ประชากรทั้งหมดของเชื้อแบคทีเรียประจำถิ่น (microbiota) ที่อาศัยอยู่ในระบบทางเดินอาหารเป็นปัจจัยหนึ่งที่สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันชนิดเยื่อเมือก (mucosal immune system) ให้ผลิตแอนติบอดีชนิด naturally occurring ที่เป็น IgM คือ

anti-A หรือ anti-B ซึ่งจำเพาะต่อ ABO antigens² โดยไม่จำเป็นต้องมีการกระตุ้นจากการติดเชื้อก่อโรคหรือการ alloimmunization ทั้งนี้อาจเกิดจากโครงสร้างบางชนิดของแบคทีเรีย เช่น LPS (lipopolysaccharide) ซึ่งมี epitope ของ A- B- และ H-like antigens อยู่บนโครงสร้างนั้นหรือมี ABO-like activity³⁻⁶ กอปรกับระบบภูมิคุ้มกันชนิดเยื่อเมือกมีปฏิสัมพันธ์กับเชื้อแบคทีเรียประจำถิ่นเป็นปกติอยู่แล้ว จึงมีโอกาสมicrofold cell หรือ M cell dendritic cell และ macrophage จะนำแอนติเจนจากฝั่งช่องรูกลวงของลำไส้ส่งผ่านแฟกซ์ epithelial cells หรือองค์ประกอบของเชื้อแบคทีเรียยังสามารถผ่านลงมาตามรอยต่อระหว่าง epithelial cells หรือโดยการกักกันไว้ใน goblet cells⁷ แล้วจึงส่งต่อแอนติเจนดังกล่าวลงมายัง Peyer's patch ซึ่งเป็น lymphoid aggregates ที่มี T lymphocyte B lymphocyte และ antigen presenting cells อาศัยอยู่หนาแน่น ซึ่งภายหลังถูกกระตุ้นโดยแอนติเจนที่ส่งต่อลงมา เซลล์เหล่านี้จะมีการติดต่อสื่อสารกัน นำไปสู่การแบ่งตัวเพิ่มจำนวน เปลี่ยนแปลงและพัฒนาเพื่อส่งเสริมให้ B lymphocyte เปลี่ยนไปเป็น plasma cells ที่ผลิตแอนติบอดีและด้วยอิทธิพลจาก cytokine ชนิด TGF- β และ IL-10 ที่มีอยู่ในระดับสูงบริเวณนั้นทำให้ plasma cells ส่วนใหญ่ผลิตแอนติบอดีชนิด IgA และรองมาเป็น IgM⁸ ซึ่งหลังจากผลิตออกมาแล้วจะถูกนำส่งออกไปยังชั้นเมือก mucus โดยกระบวนการ transcytosis เพื่อทำหน้าที่ป้องกันไม่ให้เชื้อโรครุกรานเข้ามายังชั้น epithelial cells ซึ่ง B lymphocyte บางส่วนที่ถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจนจะเคลื่อนย้ายไปยัง mesenteric lymph nodes ที่อยู่ใกล้และพบได้ตลอดทางเดินอาหาร โดยเซลล์เหล่านี้จะพัฒนาต่อไปเป็น plasma cells ที่ผลิตแอนติบอดีปล่อยกลับเข้าสู่กระแสเลือด และยังมีเซลล์อีกส่วนหนึ่งที่จะเคลื่อนย้ายกลับมาทำหน้าที่ที่เนื้อเยื่อของระบบภูมิคุ้มกันชนิดเยื่อเมือกที่อวัยวะเดิมหรือไปยังอวัยวะเยื่อเมือกอื่นได้ ส่วนใหญ่คนปกติจะไม่สร้างภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนของตัวเอง (self/auto antigen) เพราะระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจะมีกลไก self-tolerance ซึ่งเกิดขึ้นในขณะที่มีการผลิต lymphocyte ใน primary lymphoid organs คือ ที่ต่อมไทมัสและไขกระดูก เพื่อกำจัด T lymphocyte และ

B lymphocyte ที่มี receptor จับกับแอนติเจนของตัวเอง หรือ โดยกระบวนการกดการกระตุ้น (suppression) ซึ่งมี regulatory T-cells ทำหน้าที่ยับยั้งไม่ให้ lymphocyte ถูกกระตุ้นโดยแอนติเจน¹⁰ ดังนั้นในภาวะปกติคนเราจะไม่ผลิตแอนติบอดีต่อแอนติเจนของตัวเอง หรือถ้ามีก็จะถูกกำจัดไปด้วยกระบวนการ peripheral control of antibody autoreactivity

จากรายงานการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า เชื้อแบคทีเรียที่เป็นเพื่อนมากับอาหารหรือการได้รับ xenobiotics เช่น ยาปฏิชีวนะ ที่สามารถรบกวนสมดุลของเชื้อแบคทีเรียประจำถิ่นในระบบทางเดินอาหาร จะส่งผลต่อความแรงของ naturally occurring IgM ABO antibodies เช่น ปัจจุบันพบเหตุการณ์การบริโภคอาหารที่ผ่านการปรุงสุกและถูกสุขลักษณะของชาวตะวันตก ส่งผลให้ประชากรเหล่านี้มีระดับความแรงของ ABO antibodies ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับพฤติกรรมสุขภาพในอดีต¹¹ หรือตัวอย่างประชากรที่รับประทานอาหารเสริม probiotics ซึ่งมีส่วนผสมของเชื้อแบคทีเรียที่เป็นประโยชน์และมี B-like activity พบว่า คนเหล่านี้มีระดับความแรงของ anti-B ที่สูงกว่าคนที่ไม่ได้รับประทานอาหารเสริม probiotics^{3,12} นอกจากนี้จากหลักฐานผลการศึกษา พบว่า human anti-B มีคุณสมบัติเป็น opsonin ที่เพิ่ม phagocytic activity ของ neutrophil ได้ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ human anti-A¹³

แอนติบอดีชนิด naturally occurring ต่อแอนติเจนหมู่เลือด ABO เป็นภูมิคุ้มกันที่สำคัญอย่างหนึ่งของระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด (innate immune system) ที่อวัยวะเยื่อเมือก² เพราะมีความจำเพาะกับ pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) จึงทำให้ออกฤทธิ์กว้างกับเชื้อแบคทีเรียหลายกลุ่ม ดังนั้นปัจจัยใดที่ส่งผลกระทบต่อระดับความแรงของแอนติบอดีจึงน่าจะมีผลต่อความไวต่อการติดเชื้อ

การติดเชื้อก่อโรคที่มี lactosamine-type เป็นองค์ประกอบในโครงสร้าง เช่น เชื้อแบคทีเรีย *Mycoplasma pneumoniae* *Neisseria spp.* *Pneumococcus spp.* และการติดเชื้อไวรัสบางชนิด เช่น mononucleosis สามารถเหนี่ยวนำให้ร่างกายของโฮสต์ผลิตแอนติบอดีชนิด naturally occurring ประเภท cold agglutinins เช่น anti-i anti-I anti-H และ anti-HI โดย cold agglutinins เหล่านี้สามารถจับได้กับ A/B precursors และส่งผลกระทบต่อการทำงานของ blood group typing นอกจากนี้แล้วยังก่อให้เกิดสภาวะเม็ดเลือดแตก (hemolysis) ซึ่งระดับของ cold agglutinins จะถูกเหนี่ยวนำให้ผลิตเพิ่มขึ้นได้โดย cross-reactive epitopes บน LPS ของเชื้อแบคทีเรียประจำถิ่นไปกระตุ้น

เม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte ซึ่งอาจส่งผลต่อภูมิไวรับโรคจากการติดเชื้อเหล่านั้นได้เช่นกัน¹⁴

บทบาทของแอนติเจนหมู่เลือดบนผิวเม็ดเลือดแดงกับความไวต่อโรคติดเชื้อ

โครงสร้างแอนติเจนหมู่เลือดบนผิวเม็ดเลือดแดงสามารถเป็นได้ทั้งโปรตีน ไกลโคโปรตีน และไกลโคลิปิด ซึ่งยึดติดหรือฝังตัวอยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นไกลโคโปรตีนโดยแต่ละหมู่เลือดจะมีความแตกต่างกันตามชนิดน้ำตาล เช่น หมู่เลือด ABO และ Lewis^{15,16} หรือ ลำดับกรดอะมิโน เช่น หมู่เลือด MNS Kell Duffy Kidd และ Diego^{17,18} ซึ่งยังไม่ทราบหน้าที่แน่ชัด แต่อาจสรุปได้ดังนี้ 1) transporters และ channels 2) receptors และ adhesion molecules 3) enzymes 4) cytoskeleton anchoring proteins และ 5) glycocalyx (ชั้นไกลโคโปรตีนและโพลีแซคคาไรด์ที่ปกคลุมเซลล์)

ข้อมูลที่แสดงความสัมพันธ์ของชนิดหมู่เลือดกับภูมิไวรับโรคติดเชื้อเป็นเพียงข้อมูลทางระบาดวิทยาที่แสดงให้เห็นถึงโอกาสความเสี่ยงหรือความเป็นไปได้ที่จะติดเชื้อ หากโฮสต์มีหมู่เลือดที่เป็นตัวแปรในการวิเคราะห์ทางสถิติ แต่ขาดหลักฐานที่เป็นผลการทดลองทางวิทยาศาสตร์ที่ชัดเจนเพื่อช่วยยืนยันหรืออธิบายกลไกที่เกี่ยวข้องได้ ในปัจจุบันทราบเพียงว่าแอนติเจนหมู่เลือดบนผิวเม็ดเลือดแดงมีบทบาทเป็น receptor หรือ adhesion molecules ซึ่งสามารถพบได้บนเซลล์หรือเนื้อเยื่อตามอวัยวะต่างๆ ที่เป็นเป้าหมายของการติดเชื้อ แต่ในทางกลับกันแอนติเจนของบางหมู่เลือดสามารถไปแย่งจับกับสารพิษที่เชื้อใช้เป็นปัจจัยการก่อโรค เพื่อไม่ให้เข้าถึง receptors/adhesion molecules ที่แท้จริง จึงสามารถลดความไวต่อโรคติดเชื้อนั้นได้ ดังที่พบว่า ภาวะการเป็นหรือไม่เป็น secretor เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อได้เช่นกัน โดยมีข้อสมมติฐานที่ว่า secreted form ของหมู่เลือดบางชนิดที่พบตามสารคัดหลั่งหรือกระแสเลือดจะทำหน้าที่เป็น decoy receptor ไปจับกับเชื้อหรือสารพิษ เพื่อสกัดกั้นหรือลดปริมาณเชื้อหรือสารพิษที่จะเข้าถึง receptors/adhesion molecules บนเซลล์เป้าหมาย ซึ่งทำให้เกิดโอกาสเกิดโรคลดลงได้ เมื่อเปรียบเทียบกับภาวะการไม่เป็น secretor เป็นต้น อย่างไรก็ตามบางกรณีพบว่าสภาวะการเป็น secretor ส่งผลให้โฮสต์มีความไวต่อการติดเชื้อได้เช่นกัน ความสัมพันธ์ของชนิดหมู่เลือดกับความไวต่อโรคติดเชื้อต่างๆ ซึ่งมีหลักฐานข้อมูลแสดงพร้อมทั้งกลไกที่เป็นไปได้หรือข้อสันนิษฐานที่ใช้อธิบาย (Table 1)

Table 1 The relationship between blood groups and host susceptibility to infectious diseases

(For review please see reference No. 1)

Blood Type	Infectious diseases	Evidences and/or proposed mechanisms
1. ABO/Lewis and secretor status	1.1 Cholera caused by <i>Vibrio cholera</i> (O1 serotype, El Tor biotype)	- Bacterium adheres a Le^a epitope on high-molecular-weight type 1 glycosphingolipid expressed by intestinal epithelium. - Cholera toxins secreted by the enterocyte-bound vibrios could bind ABO-active GM1 derivatives and Le^x. - It has been hypothesized that non-secretors with blood group O are more susceptible to severe cholera. Since, there is no A/B active glycoconjugates contained in their secretions. Therefore, there is no decoys to outcompete the cholera toxin from GM1 receptor binding to intestinal epithelium resulting in stimulation of water efflux into the gut lumen.
	1.2 gastric ulcer caused by <i>Helicobacter pylori</i>	<i>H. pylori</i> adheres stomach wall using adhesin BabA which binds the Le^a, particularly ALe^a and BLe^a. - Colostrum milk enriched with Le^b could inhibit <i>H. pylori</i> binding to gastric epithelium. - Non-secretors with blood group O, Le (a+b-) once infected with <i>H. pylori</i> have a higher risk to develop severe gastric ulcer.
	1.3 Norovirus infection	- Norovirus could mediate hemagglutination in an ABO blood group-specific manner. - Norovirus-like particles agglutinate red blood cells carrying O, A, and AB antigens but not B and O_h. - Norovirus bind preferentially type I ABH and Le^b expressed on enterocytes. - Secretors with blood group O, Le (b+) are more susceptible to norovirus infection. - However, neonates fed with the colostrum breast milk enriched with Le^b could be protected from norovirus infection. This might be due to decoy effect.
	1.4 HIV/AIDS	- During virus budding, the human immunodeficiency virus (HIV) could pirate ABH-active glycosphingolipid and linked on Env glycoprotein gp120 from plasma membrane of infected host cells such as T lymphocyte. - The ABH-conjugate gp120 mediates cell adhesion, hence, host serum contain blood group incompatible antibodies could neutralize the HIV. - Non-secretors have less susceptibility to HIV infection.

Table 1 The relationship between blood groups and host susceptibility to infectious diseases (continue)

Blood Type	Infectious diseases	Evidences and/or proposed mechanisms
1. ABO/Lewis and secretor status (continue)	1.5 Malaria caused by <i>Plasmodium falciparum</i>	- Some strains of <i>P. falciparum</i> could mediate rosette formation of the infected red blood cells in an ABO type-specific manner (A > B > O). - Rosette formation is thought to responsible for microvascular thrombosis and ischemia, and cerebral malaria. - Individuals with blood type A, B, and AB have a higher risk to develop cerebral malaria comparing to group O persons. - Group O red blood cells infected with <i>P. falciparum</i> are rapidly phagocytosed and subsequently reducing parasitemia.
2. Duffy	2.1 Malaria caused by <i>Plasmodium vivax</i>	- Duffy antigen receptor for chemokines (DARC) is a one of receptors for <i>P. vivax</i>. - A 98-100% of black who live in western, central, and southeastern Africa especially where the <i>P. vivax</i> endemic have Fy(a-b-) phenotype. This coincides with low incidence (0.6%) of <i>P. vivax</i> infection. - Heterozygous silent FY^*B^{ES} allele (both FY^*A / FY^*B^{ES} and FY^*B / FY^*B^{ES}) affects the expression of DARC which likely reducing susceptibility to the infection. - Positively charged binding site of <i>P. vivax</i> Duffy binding protein (PvDBP) expressed on the merozoite bind preferentially the opposite charge domain of Fy^b rather than Fy^a which carrying the similar charge.
	2.2 HIV/AIDS	- High disease burden and incidence of HIV/AIDS in the African population are associated with blood phenotype Fy(a-b-). - The phenotype Fy(a-b-) is also associated with neutropenia (absolute neutrophil < 2,500 cells) which is a predispose factor to turn HIV seroconversion in high exposure risk group.
3. Diego	3.1 Malaria	- Heterozygous mutation (wt / SLC4A1Δ27) of Band 3 or anion exchanger 1 (AE1) resulting in ovalocytosis of red blood cells that have less flexibility and fluidity of plasma membrane which inappropriate for <i>P. vivax</i> infection. - Southeast Asian ovalocytosis (SAO) is associated with reducing susceptibility of red blood cell to plasmodia infection. - The SAO reduces a risk of cerebral malaria since the infected ovalocytes have reduced in microvascular adhesion ability.

Table 1 The relationship between blood groups and host susceptibility to infectious diseases (continue)

Blood Type	Infectious diseases	Evidences and/or proposed mechanisms
4. Knops	4.1 Mycobacterial infections	Heterozygous mutant McCoy (McCoy^a / McCoy^b) and Swain_Langly (SI1 / SI2) result in high mannose binding activity of complement receptor 1 (CR1). Therefore, CR1 recognize more efficiently mycobacterial lipoarabinomannan and facilitate phagocytosis of the bacteria leading to reduce a risk to the infections.

สรุป

แอนติบอดีชนิด naturally occurring ต่อแอนติเจนหมู่เลือด ABO ที่ถูกกระตุ้นโดยเชื้อแบคทีเรียประจำถิ่นสามารถออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียได้แบบ broad spectrum ซึ่งเป็นภูมิคุ้มกันที่สำคัญของ innate immune system โดยเฉพาะที่ส่วน mucosa แอนติเจนหมู่เลือดที่พบได้บนเซลล์ในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่างๆ มีบทบาทเป็น receptor ของเชื้อโรคเพื่อเข้าสู่เซลล์โฮสต์แล้วก่อโรคได้ นอกจากนี้ secretor status ยังมีบทบาทต่อภูมิไวรับโรคติดเชื้อเช่นเดียวกัน

เอกสารอ้างอิง

- Cooling L. Blood groups in infection and host susceptibility. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28:801-69.
- Boes M, Prodeus AP, Schmidt T, Carroll MC, Chen J. A critical role of natural immunoglobulin M in immediate defense against systemic bacterial infection. *J Exp Med.* 1998;188:2381-6.
- Springer GF. Blood-group and Forssman antigenic determinants shared between microbes and mammalian cells. *Progr Allergy.* 1971;15:9-77.
- Springer GF, Horton RE, Forbes M. Origin of anti-human blood group B agglutinins in white leghorn chicks. *J Exp Med.* 1959;100:221-4.
- Springer GF, Tegtmeier H. Origin of anti-Thomsen-Friedenreich (T) and Tn agglutinins in man and in white leghorn chicks. *Br J Haematol.* 1981;47:453-60.
- Galili U, Mandrell RE, Hamadeh RM, Shohet SB, Griffiss JM. Interaction between human natural anti- μ -galactosyl immunoglobulin G and bacteria of the human flora. *Infect Immun.* 1988;56:1730-7.
- Schulz O, Pabst O. Antigen sampling in the small intestine. *Trends in Immunol.* 2013;34:155-61.
- Brandtzaeg P. Food allergy: separating the science from the mythology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:380-400.
- Ventura M, Turrone F, Motherway MO, MacSharry J, Sinderen van D. Host-microbe interactions that facilitate gut colonization by commensal bifidobacterial. *Trends Microbiol.* 2012;20:467-76.
- Peterson WL, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:141-53.
- Mazda T, Yabe R, NaThalang O, Thammavong T, Tadokoro K. Differences in ABO antibody levels among blood donors: a comparison between past and present Japanese, Laotian and Thai populations. *Immunohematology.* 2007;23:38-42.
- Daniel-Johnson J, Leitman S, Klein H, Alter H, Lee-Stroka A, Scheinberg P, et al. Probiotic-associated high-titer anti-B in a group A platelet donor as a cause of severe hemolytic transfusion reactions. *Transfusion.* 2009;49:1845-9.
- Check JH, O'Neill EA, O'Neill KE, Fuscaldo KE. Effect of anti-B antiserum on the phagocytosis of *Escherichia coli*. *Infect Immun.* 1972;6:95-6.
- Cooling L. Polylactosamines, there's more than meets the "I": a review of the I system. *Immunohematology.* 2010;26:133-55.
- Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM, editors. Technical manual. 18th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 2014.
- Reid ME, Lomas-Francis C, Olsson ML. Blood group antigen factsbook. 3rd ed. Waltham, MA: Academic Press; 2012.
- Burton NM, Bruce LJ. Modeling the structure of the red cell membrane. *Biochem Cell Biol.* 2011;89:200-15.
- An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. *Br J Haematol.* 2008;141:367-75.

