Clinical Impact of Human Neutrophil Antigens and Antibodies

Oytip Nathalang*

Graduate Program, Faculty of Allied Health Sciences,
Thammasat University, Rangsit Campus, Pathum Thani

Abstract

This review summarizes the current genetic, molecular and functional information on human neutrophil alloantigen (HNA) systems. To date five HNA systems, namely, HNA-1, HNA-2, HNA-3, HNA-4 and HNA-5, comprising 10 alloantigens have been characterized. HNA-1a, HNA-1b, HNA-2, and HNA-3a alloantibodies have been associated with pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI); however, HNA-3a antibodies seem to be the most clinically relevant as they cause severe and often fatal TRALI. On the other hand, HNA-4a and HNA-5a alloantibodies have been implicated in alloimmune neonatal neutropenia (ANN). Knowledge of these antigens improves the understanding of HNA-antibody-induced diseases and may lead to the development of antigen and antibody detection assay as well as HNA genotyping. Data of HNA gene frequency among various populations is of importance for the prediction of the risk of alloimmunization to HNA, especially determination of the risk of HNA alloantibody production by transfusion of HNA incompatible blood and feto-maternal incompatibility.

Keywords: Human neutrophil alloantigen system, Neutropenia, Neutrophils, Transfusion-related acute lung injury

***Corresponding author** E-mail address: oytipntl@hotmail.com

ความสำคัญทางคลินิกของนิวโทรฟิลแอนติเจนและแอนติบอดี

อ้อยทิพย์ ณ ถลาง*

บัณฑิตศึกษา คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต ปทุมธานี

บทคัดย่อ

บทความนี้ได้สรุปข้อมูลทั้งด้านพันธุศาสตร์ โมเลกุล และหน้าที่ของระบบนิวโทรฟิลแอนติเจน (HNA) ซึ่งปัจจุบันแบ่งเป็น 5 ระบบคือ HNA-1, HNA-2, HNA-3, HNA-4 และ HNA-5 ประกอบด้วยแอนติเจน 10 ชนิด พบว่าแอนติบอดีชนิด alloantibodies ของ HNA-1a, HNA-1b, HNA-2 และ HNA-3a สัมพันธ์กับการเกิด transfusion-related acute lung injury (TRALI) โดยเฉพาะแอนติบอดีต่อ HNA-3a ดูจะมีความสำคัญมากที่สุดเพราะพบเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการรุนแรงและส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้บ่อย ในขณะที่แอนติบอดีต่อ HNA-4a และ HNA-5a มีผลต่อการเกิด alloimmune neonatal neutropenia (ANN) ความรู้เกี่ยวกับแอนติเจนของ HNA ทุกระบบช่วยเพิ่มความเข้าใจกลไกการเกิดโรคที่มีสาเหตุจากแอนติบอดีต่อ HNA และยังช่วยในการพัฒนาการตรวจทั้งด้านแอนติเจนและแอนติบอดี รวมถึงการตรวจจีโนทัยป์ของ HNA ข้อมูลเกี่ยวกับความถี่ของยีน HNA ในกลุ่มประชากรต่าง ๆ มีความสำคัญสำหรับการทำนายความเสี่ยงของการเกิด HNA alloimmunization โดยเฉพาะอย่างยิ่งความเสี่ยงของการสร้างแอนติบอดีต่อ HNA ที่เกิดจากการได้รับเลือดที่มี HNA เข้ากันไม่ได้และกรณีเลือดของทารกและมารดามี HNA ที่เข้ากันไม่ได้

คำรหัส: Human neutrophil alloantigen system เม็ดเลือดขาวต่ำ นิวโทรฟิล Transfusion-related acute lung injury

***ผู้รับผิดชอบบทความ** E-mail address: oytipntl@hotmail.com

บทนำ

Human neutrophil antigen หรือ HNA เป็นแอนติเจนชนิดไกลโคโปรตีน (glycoprotein) ที่พบเป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล[1] HNA มีความหลากหลาย (polymorphism) และมีสมบัติกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนแปลกปลอม แอนติบอดีที่สร้างขึ้นสามารถจับอย่างจำเพาะกับแอนติเจน HNA บนผิวเม็ดเลือดขาว เป็นการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ ส่งผลให้เกิดการทำลายเม็ดเลือดขาว ทำให้เม็ดเลือดขาวต่ำ ในปี ค.ศ. 1960 Lalezari และคณะได้รายงานเกี่ยวกับแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดขาว (leukoagglutinin) เป็นครั้งแรกในทารกแรกเกิดที่มีภาวะ alloimmune neonatal neutropenia (ANN) สาเหตุจากมารดาสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนเม็ดเลือดขาวของทารก แต่ยังไม่สามารถสรุปความจำเพาะของชนิดแอนติบอดีได้[2, 3]

ต่อมาในปี ค.ศ. 1998 The Granulocyte Antigen Working Party of the International Society of Blood Transfusion (ISBT) ได้แบ่ง HNA ตามตำแหน่งแอนติเจนไกลโคโปรตีนบนผิวเซลล์เป็น 5 ระบบ คือ HNA-1, HNA-2, HNA-3, HNA-4 และ HNA-5 ประกอบด้วยแอนติเจน 7 ชนิด คือ HNA-1a, HNA-1b, HNA-1c, HNA-2a, HNA-3a, HNA-4a และ HNA-5a[3] หลังจากนั้นได้มีการจำแนกแอนติเจนเพิ่มขึ้นอีก 3 ชนิด คือ HNA-3b, HNA-4b และ HNA-5b[4, 5] แอนติบอดีที่ถูกกระตุ้นให้สร้างขึ้นและมีความจำเพาะกับแอนติเจน HNA ทำให้เกิดปัญหาในผู้ป่วยหลังได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือด หรือปัญหาที่พบในทารกแรกเกิด (Table 1) ภาวะหรือโรคที่เกิดจากแอนติบอดีต่อ HNA ระบบต่างๆ เช่น transfusion-related acute lung injury (TRALI), refractoriness to granulocyte transfusions, febrile non-hemolytic transfusion reaction (FNHTR), immune neutropenia หลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (stem cell transplantation), ANN, autoimmune neutropenia (AIN) และ drug-induced immune neutropenia[1, 3, 6]

HNA-1 system

ระบบ HNA-1 ประกอบด้วยแอนติเจน 3 ชนิดคือ HNA-1a, HNA-1b และ HNA-1c โครงสร้างชีวเคมีเป็นไกลโคโปรตีนอยู่บน neutrophil low-affinity Fc-γ-lllb receptor (CD16) เนื่องจาก Fc-γ-lllb เป็นไกลโคโปรตีนที่มี immunogenicity สูง จึงพบปัญหาการสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนในระบบนี้ทั้งในกรณี ANN, AIN, และ TRALI[9-11] Fc-γ-lllb receptor ถูกควบคุมโดยยีน *FCGR3B* ซึ่งประกอบด้วย *FCGR3B*1, FCGR3B*2* และ *FCGR3B*3* ทำหน้าที่ควบคุมการสร้างแอนติเจน HNA-1a, HNA-1b และ HNA-1c ตามลำดับ (Table 2) จากการประชุม Granulocyte Working Party Workshop ณ กรุงโซล สาธารณรัฐเกาหลีในเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2557 มีการรายงานภาวะ ANN ในทารกแรกเกิด ที่มีแอนติเจนชนิดใหม่คือ HNA-1d ซึ่งสามารถกระตุ้นมารดาที่มีฟีโนทัยป์ HNA-1c ให้สร้าง HNA-1d alloantibody ขึ้นได้[12, 13]

ยีนของ *FCGR3B* อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 1 ตำแหน่ง 1q23-24 ประกอบด้วย 5 exons ขนาด 699 bp กำหนดการสร้างกรดอะมิโน 233 เรสิดิวซ์ จากการวิเคราะห์ cDNA พบว่า มีการแทนที่ของนิวคลีโอไทด์ (nucleotide, nt) 6 ตำแหน่งบริเวณ exon 3 ทำให้มีการเปลี่ยนกรดอะมิโน (amino acid, aa) 5 เรสิดิวซ์ คือ ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ที่ 141, 147, 227, 266, 277 และ 349 ซึ่งสัมพันธ์กับความหลากหลายของแอนติเจน HNA-1a, HNA-1b

และ HNA-1c (Table 3) สำหรับแอนติเจน HNA-1c มีข้อสันนิษฐานว่า เกิดจากการแทนที่ของนิวคลีโอไทด์หนึ่งตำแหน่งในอัลลีลของ HNA-1b[14] หรืออาจเกิดจากการรวมกันระหว่างอัลลีลของ HNA-1a และ HNA-1c[15] ส่วนผู้ที่เป็น *FCGR3B* gene deficiency แสดงฟีโนทัยป์เป็น HNA-1 null ไม่มีการแสดงออกของ Fc-γ-IIIb receptor บนผิวของนิวโทรฟิล ดังนั้นหญิงตั้งครรภ์จึงมีโอกาสสร้าง alloantibodies ที่จำเพาะต่อ Fc-γ-IIIb receptor ทำให้เกิดภาวะ ANN ในทารกแรกเกิดได้[3]

HNA-2 system

HNA-2a เป็นแอนติเจนในระบบ HNA-2 (NB1 glycoprotein) HNA-2a อยู่ในกลุ่ม CD177 เป็นไกลโคโปรตีนขนาด 56-64 kDa โครงสร้างเป็น glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI) ซึ่งส่วนคาร์โบไฮเดรตเชื่อมต่อกับ phosphatidyl-inositol ด้วยพันธะ N-glycosidic พบบนผิวเซลล์ และ secondary granule ของนิวโทรฟิล ยีนที่ควบคุมการแสดงออกของ HNA-2a อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 19 ในตำแหน่ง 19q13.2 ยีน *CD177* ประกอบด้วย 1311 bp แปลรหัสเป็นกรดอะมิโน 437 เรสิดิวซ์[17-19] HNA-2a มีลักษณะพิเศษคือแสดงออกเฉพาะใน neutrophil subpopulation เท่านั้น การแสดงออกของ HNA-2a ค่อนข้างไม่คงที่ เนื่องจากขึ้นกับปัจจัยอื่นด้วย เช่น เพศ ภาวะการตั้งครรภ์ การติดเชื้อ และ myeloproliferative disorders มีการแสดงออกของ HNA-2a บนนิวโทรฟิลเพิ่มขึ้น[17] แต่ในผู้ป่วย paroxysmal nocturnal hemoglobinuria และ chronic myelogenous leukemia มีการแสดงออกของ HNA-2a บนนิวโทรฟิลลดลง เป็นต้น[8] ปกติคนส่วนใหญ่มีการแสดงออกของ HNA-2a บนผิวนิวโทรฟิล โดยความถี่ของ HNA-2a บนนิวโทรฟิลพบได้ประมาณร้อยละ 97 ของกลุ่มประชากร Caucasians, ร้อยละ 95 ของกลุ่มประชากร African Americans และ ร้อยละ 89-99 ในประชากรญี่ปุ่น[3,20,21] สำหรับผู้ที่ไม่มีการแสดงออกของ HNA-2a บนผิวนิวโทรฟิลเรียกว่า HNA-2a null phenotype สาเหตุอาจเกิดจากความบกพร่องในกระบวนการถอดรหัสของยีน *CD177*[8] โรคหรือภาวะที่เกิดจากแอนติบอดีต่อ HNA-2a ได้แก่ TRALI, graft failure after bone marrow transplantation, drug-induced immune neutropenia, ANN และ AIN (Table 1) ปัจจุบัน Granulocyte Working Party ได้สรุปให้เรียกชื่อแอนติเจนนี้เป็น HNA-2 แทน HNA-2a เพราะ HNA-2 เป็น isoantigen ที่ไม่พบ allelic variation[13]

HNA-3 system

แอนติเจนระบบ HNA-3 พบอยู่บนยีนของ choline transporter-like protein 2 *(CTL2)* บนโครโมโซมคู่ที่ 4 พบได้บนผิวของนิวโทรฟิล เกล็ดเลือด เซลล์นิวเคลียสเดี่ยว เซลล์ของปอด ตับ และลำไส้ใหญ่ โครงสร้างเป็น transmembrane protein ขนาด 70-95 kDa มีแอนติเจนที่แตกต่างกัน 2 ชนิด คือ HNA-3a และ HNA-3b เมื่อศึกษาจาก *SLC44A2* gene พบ single nucleotide polymorphism, SNP (NCBI dbSNP rs 2288904) ทำให้ลำดับเบสที่ตำแหน่ง 541 เปลี่ยนจาก guanine (G) เป็น adenine (A) ส่งผลให้กรดอะมิโนเปลี่ยนจาก arginine เป็น glutamine (541 G>A; Arg154Gln) ของ CTL2 protein[22, 23] นอกจากนี้มีรายงานว่า มี genetic variation ของยีนที่ควบคุมการแสดงออกของแอนติเจน HNA-3a หากตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ที่อยู่ใกล้กับตำแหน่ง 541 คือ ตำแหน่ง 537 เปลี่ยนจาก cytosine (C) เป็น tyrosine (T) ส่งผลให้กรดอะมิโนเปลี่ยนจาก leucine เป็น

phenylalanine (537 C>T; Leu153Phe) ปัจจุบัน Granulocyte Working Party ได้สรุปให้เรียกชื่อแอนติเจนนี้เป็น HNA-3a var.[13, 22] แอนติบอดีต่อ HNA-3a เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดปัญหา FNHTR หลังได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือด รวมทั้งปัญหา ANN ในทารกแรกเกิด (Table 1) นอกจากนี้พบว่าสัมพันธ์กับการเกิดปัญหา TRALI ที่รุนแรงและส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้[3, 24]

Table 1 Clinical disorders caused by neutrophil specific antibodies[3, 7, 8]

Antibody	Clinical condition
HNA-1	Transfusion-related acute lung injury (TRALI)
	Alloimmune neonatal neutropenia (ANN)
	Autoimmune neutropenia (AIN)
HNA-2a	Transfusion-related acute lung injury (TRALI)
	Graft failure after bone marrow transplantation
	Drug-induced immune neutropenia
	Alloimmune neonatal neutropenia (ANN)
	Autoimmune neutropenia (AIN)
HNA-3a	Transfusion-related acute lung injury (TRALI)
	Alloimmune neonatal neutropenia (ANN)
HNA-4a	Alloimmune neonatal neutropenia (ANN)
	Autoimmune neutropenia (AIN)
HNA-5a	Alloimmune neonatal neutropenia (ANN)

HNA-4 system

แอนติเจนระบบ HNA-4 พบอยู่บน β_2-integrin ซึ่งอยู่ในกลุ่มของ Leu-CAM family และ integrin superfamily ที่อยู่บนตำแหน่งทั่วไปของ β subunit (β_2 หรือ CD18) อีกทั้งจับกับ α subunit ที่แตกต่างกัน 4 ชนิด พบได้บนผิวของนิวโทรฟิล โมโนซัยท์และ natural killer (NK) cell โดยมีแอนติเจนที่แตกต่างกันสองชนิดคือ HNA-4a และ HNA-4b ซึ่งเป็น polymorphic variants ของ α_M (CD11b) โดยที่การสร้าง CD11b ถูกควบคุมโดยยีน *ITGAM* ซึ่งประกอบด้วย 30 exons อยู่บนโครโมโซมตำแหน่ง 16p11.2 ทั้งนี้ HNA-4a/HNA-4b epitopes เกิดจากการแทนที่ของนิวคลิโอไทด์ ตำแหน่ง 302 โดยเปลี่ยนจาก G เป็น A ส่งผลให้กรดอะมิโนเปลี่ยนจาก arginine เป็น histidine ที่ตำแหน่ง 61 (His61Arg)[3, 24] ปัจจุบันมีรายงานผู้ป่วยที่สร้างแอนติบอดีต่อ HNA-4a เท่านั้น[3, 8, 25] ที่เป็นสาเหตุของการเกิด ANN และ AIN (Table 1)

Table 2 ISBT nomenclature for HNA system[1, 3]

System	Antigen	Carrier glycoprotein	CD	Former names	Alleles
HNA-1	HNA-1a	Fc-γ-IIIb	CD16b	NA1	*FCGR3B*1*
	HNA-1b			NA2	*FCGR3B*2*
	HNA-1c			SH	*FCGR3B*3*
	HNA-1 null			-	-
HNA-2	HNA-2a	NB1 glycoprotein	CD177	NB1	*CD177*1*
HNA-3	HNA-3a	Choline transporter like-protein	Unknown	5a	*SLC44A2*
	HNA-3b			5b	
HNA-4	HNA-4a	MAC-1; CR3; $\alpha_M\beta_2$-integrin	CD11b	MART	*ITGAM*1*
	HNA-4b			-	*ITGAM*2*
HNA-5	HNA-5a	LFA-1; $\alpha_L\beta_2$-integrin	CD11a	OND	*ITGAL*1*
	HNA-5b			-	*ITGAL*2*

Table 3 *FCGR3B* gene polymorphism[13, 16]

nt positions (NG_032926)	**141**	**147**	**227**	**266**	**277**	**349**
aa positions	**36**	**38**	**65**	**78**	**82**	**106**
FCGR3B*01 **HNA-1a**	G Arg	C Leu	A Asn	C Ala	G Asp	G Val
FCGR3B*02 **HNA-1b**	C Ser	T Leu	G Ser	C Ala	A Asn	A Ile
FCGR3B*03 **HNA-1c**	C Ser	T Leu	G Ser	A Asp	A Asn	A Ile

Table 4 HNA gene frequencies in Thai populations compared with different populations

Populations	*HNA* gene frequencies									
	HNA-1a	*HNA-1b*	*HNA-1c*	*HNA-2a*	*HNA-3a*	*HNA-3b*	*HNA-4a*	*HNA-4b*	*HNA-5a*	*HNA-5b*
Central Thais[33,34] N = 500	0.548	0.452	0.004	NA	0.718	0.282	0.975	0.025	0.771	0.229
Northern Thais[33,34] N = 300	0.677‡	0.323‡	0.000‡	NA	0.775*	0.225*	0.965	0.035	0.748	0.252
English Caucasoid[31] N = 140	0.318‡	0.668‡	0.014‡	NA	0.768	0.232	0.882‡	0.118‡	0.736	0.264
Danish[30]										
N = 200	0.355‡	0.645‡	0.030‡	NA						
N = 366					0.814‡	0.186‡				
N = 210							0.881‡	0.119‡	0.724	0.276
Zambians[30]										
N = 200	0.402‡	0.345‡	0.255‡	NA						
N = 193					0.974‡	0.026‡				
N = 181							0.892‡	0.108‡		
N = 189									0.500‡	0.500‡
German[35] N = 119	0.391‡	0.601‡	0.025‡	NA	0.744	0.256	0.908‡	0.092‡	0.731	0.269
Turkish[35] N = 118	0.420†	0.564†	0.030†	NA	0.737	0.263	0.881‡	0.119‡	0.754	0.246

Table 4 HNA gene frequencies in Thai populations compared with different populations (Cont.)

Populations	*HNA* gene frequencies									
	HNA-1a	*HNA-1b*	*HNA-1c*	*HNA-2a*	*HNA-3a*	*HNA-3b*	*HNA-4a*	*HNA-4b*	*HNA-5a*	*HNA-5b*
Japanese[21]										
N = 523	0.623‡	0.377‡	0.000‡	0.987						
N = 570					0.654†	0.346†	1.000‡	0.000‡		
N = 508									0.840‡	0.160‡
Guangzhou Chinese[36]										
N= 493	0.667‡	0.333‡	0.000‡	1.000			0.996‡	0.004‡	0.854‡	0.146‡
N = 195					0.738	0.262				
Zhejiang Chinese[37]										
N = 400	0.613†	0.387†	0.000†	NA	0.654†	0.346†	1.000‡	0.000‡	0.896‡	0.104‡

*$P < 0.05$, †$P < 0.01$, ‡$P < 0.001$, NA = Not applicable

HNA-5 system

แอนติเจนระบบ HNA-5 พบในส่วน α_L subunit (CD11a) ของ $\alpha_L\beta_2$-integrin (CD11a/CD18, LFA-1) ซึ่งเป็น leukocyte-specific adhesion molecule ช่วยในการสื่อสารและขนส่งสารระหว่างเซลล์เม็ดเลือดขาว (intercellular leukocyte interactions and trafficking) CD11a กำหนดการสร้างโดยยีน *ITGAL* อยู่บนโครโมโซมตำแหน่ง 16p11.2 มีแอนติเจนที่แตกต่างกันสองชนิดคือ HNA-5a และ HNA-5b ซึ่งเกิดจาก SNP ที่นิวคลิโอไทด์ตำแหน่ง G2466C ส่งผลให้เกิดการแทนที่ของกรดอะมิโนจาก arginine เป็น threonine (Arg766Thr)[1,3] สำหรับแอนติบอดีของระบบ HNA-5 มีรายงานผู้ป่วย aplastic anemia ที่ได้รับเลือดบ่อยและตรวจพบแอนติบอดีต่อ HNA-5a เดิมเรียกว่า OND หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ผิวหนังจากผู้บริจาคที่มี human leukocyte antigen (HLA)-mismatched พบว่ามีอัตราการอยู่รอดของ skin graft นานขึ้น ทั้งนี้อาจเกิดจากแอนติบอดีต่อ HNA-5a มีส่วนในการยับยั้ง leukocyte interactions[26] ต่อมาได้มีรายงานผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่มีภาวะ ANN และตรวจพบแอนติบอดีต่อ HNA-5a ในซีรัมมารดาที่ทำให้เกิด immune-mediated cell destruction ของเซลล์เม็ดเลือดขาวโดยเฉพาะอย่างยิ่งต่อนิวโทรฟิล[7]

HNA gene frequencies

การตรวจแอนติเจนและแอนติบอดีของ HNA ไม่ได้เป็นการตรวจประจำในงานธนาคารเลือด แต่ให้บริการโดยห้องปฏิบัติการของศูนย์บริการโลหิตหรือโรงพยาบาลของมหาวิทยาลัย เนื่องจากการตรวจด้วยวิธีซีโรโลยีซึ่งสามารถตรวจได้ทั้งแอนติเจนและแอนติบอดีต้องมีแอนติบอดีที่มีความจำเพาะ และต้องใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลที่เตรียมแยกภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากเจาะเลือด และเทคนิคของการทดสอบเช่น granulocyte agglutination test (GAT), granulocyte immunofluorescence test (GIFT) และ monoclonal antibody-specific immobilization of granulocyte antigen (MAI-GA) ต้องอาศัยเครื่องมือ อุปกรณ์ และน้ำยาที่ต้องซื้อจากต่างประเทศและมีราคาแพง บุคลากรต้องมีประสบการณ์ในการตรวจ จึงเป็นข้อจำกัดของการตรวจด้วยวิธีทางซีโรโลยี ปัจจุบันมีการพัฒนาการตรวจจีโนทัยป์ HNA ในระดับโมเลกุล โดยใช้วิธี polymerase chain reaction (PCR) เช่น PCR with sequence-specific primers (PCR-SSP), PCR with restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP)[27-29] และ Taqman real time PCR[30] เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีการใช้วิธี multiplex fluorescent DNA-based assay[31] ในการตรวจอีกด้วย การตรวจจีโนทัยป์ของ HNA จึงเป็นวิธีที่สะดวกและสามารถตรวจหายีนของระบบ HNA ได้เกือบทุกชนิด ยกเว้น HNA-2 เนื่องจากมีการกลายพันธุ์ ของยีนในระบบ HNA-2 หลายตำแหน่งทำให้ยังไม่สามารถสรุปตำแหน่ง SNP ได้[32]

การศึกษาความถี่ของยีน HNA ในกลุ่มประชากรต่าง ๆ เป็นประโยชน์ในการทำนายความเสี่ยงของการเกิด alloimmunization ต่อ HNA โดยเฉพาะในผู้ป่วยได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือดที่เป็น HNA incompatible ซึ่งรวมถึง feto-maternal HNA incompatibility และในกรณีที่ต้องการตรวจคัดกรองผู้บริจาคเลือดจำนวนมากเพื่อเตรียมเลือดและส่วนประกอบของเลือดที่มี HNA compatible สำหรับผู้ป่วยที่มีการสร้างแอนติบอดีเพื่อลดความเสี่ยงต่อ FNHTR จากรายงานการศึกษาเกี่ยวกับความถี่ของยีน HNA ในคนไทยและกลุ่มประชากรต่าง ๆ เปรียบเทียบความถี่ของยีน HNA แต่ละระบบในคนไทยภาคกลางกับคนไทยภาคเหนือและกลุ่ม

ประชากรอื่นพบว่า มีความแตกต่างกันทั้งในเชื้อชาติเดียวกันหรือกลุ่มประชากรที่ใกล้เคียงกันหรือต่างเชื้อชาติ (Table 4) แสดงถึงความหลากหลายของระบบ HNA ซึ่งอาจนำมาประยุกต์ใช้ในการศึกษาทางมานุษยวิทยา (anthropology) ได้ต่อไป

บทสรุป

ปัจจุบัน HNA system แบ่งได้เป็น 5 ระบบ คือ HNA-1 ถึง HNA-5 มีการศึกษาสมบัติทั้งโปรตีนและโครงสร้างโมเลกุลเพื่อประยุกต์ใช้ในการตรวจคัดกรองผู้บริจาคเลือดและการตรวจหาแอนติบอดีต่อ HNA เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดปัญหา TRALI โดยเฉพาะแอนติบอดีต่อระบบ HNA-1, HNA-2, และ HNA-3 และกรณีที่แพทย์ต้องการแยกวินิจฉัยภาวะ neutropenia จากสาเหตุอื่น และ/หรือแอนติบอดีต่อ HNA ระบบต่างๆ อย่างไรก็ตามการศึกษากลไกเกี่ยวกับ neutrophil immunology จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการวินิจฉัยโรคและส่งเสริมการบริหารจัดการเพื่อลดปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์จากการรับเลือดและส่วนประกอบของเลือดต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

บทความฉบับนี้ได้รับการสนับสนุนจากสำนักบริหารโครงการส่งเสริมการวิจัยในอุดมศึกษาและพัฒนามหาวิทยาลัยวิจัยแห่งชาติ สำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา (สกอ.) ประจำปี พ.ศ. 2554-2556

เอกสารอ้างอิง

1. Muschter S, Berthold T, Greinacher A. Developments in the definition and clinical impact of human neutrophil antigens. Curr Opin Hematol 2011; 18: 452-60.
2. Lalezari P, Nussbaum M, Gelman S, *et al.* Neonatal neutropenia due to maternal isoimmunization. Blood 1960; 15: 236-43.
3. Moritz E, Norcia AM, Cardone JD, *et al.* Human neutrophil alloantigens systems. An Acad Bras Cienc 2009; 81: 559-69.
4. Curtis BR, Cox NJ, Sullivan MJ, *et al.* The neutrophil alloantigen HNA-3a (5b) is located on choline transporter-like protein 2 and appears to be encoded by an R>Q154 amino acid substitution. Blood 2010; 115: 2073-6.
5. Chu HT, Lin H, Tsao TT, *et al.* Genotyping of human neutrophil antigens (HNA) from whole genome sequencing data. BMC Medical Genomics 2013; 6: 31-8.
6. Tsuno NH, Matsuhashi M, Takahashi K. Granulocyte antibody detection-the role of MPHA. ISBT Science Series 2011; 6: 387-90.
7. Porcelijin L, Abbink F, Terraneo L, *et al.* Neonatal alloimmune neutropenia due to immunoglobulin G antibodies against human neutrophil antigen-5a. Transfusion 2011; 51: 574-7.
8. Stroncek D. Neutrophil antigens and antibodies. ASHI Quarterly 2004; 2: 54-6.
9. Bux J, Stein EL, Bierling P, *et al.* Characterization of a new alloantigen (SH) on the human neutrophil Fc gamma receptor IIIb. Blood 1997; 89: 1027-34.
10. Bux J, Jung KD, Kauth T, Mueller-Eckhardt C. Serological and clinical aspects of granulocyte antibodies leading to alloimmune neonatal neotropenia. Transfus Med 1992; 2: 143-9.

11. Lalezari P, Jiang AF, Yegen L, Santorineou M. Chronic autoimmune neutropenia due to anti-NA2 antibody. N Engl J Med 1975; 293: 744-7.
12. Reil A, Sachs UJ, Siahanidou T, Flesch BK, Bux J. HNA-1d: a new human neutrophil antigen located on Fc-γ-receptor IIIb associated with neonatal immune neutropenia. Transfusion 2013; 53: 2145-51.
13. Flesch BK. Human neutrophil antigens: a nomenclature update based on new alleles and new antigens. (abstract) Vox Sang 2014; 107 (Suppl.1): 35.
14. Terzian CC, Chiba AK, Santos VC, Silva NP, Bordin JO. *FCGR3B*03* allele inheritance pattern in Brazilian families and some new variants of gene *FCGR3B*. Transfusion 2012; 52: 629-34.
15. Flesch BK, Doose S, Siebert R, Ntambi E, Neppert J. *FCGR3* variants and expression of human neutrophil antigen-1a,-1b, and -1c in the populations of northern Germany and Uganda. Transfusion 2002; 42: 469-75.
16. Ravetch JV, Perussia B. Alternative membrane forms of Fc gamma RIII (CD16) on human natural killer cells and neutrophils. Cell type-specific expression of two genes that differ in single nucleotide substitutions. J Exp Med 1989; 170: 481-97.
17. Moritz E, Chiba AK, Kimura EY, *et al.* Molecular studies reveal that A134T, G156A and G1333A SNPs in the CD177 gene are associated with atypical expression of human neutrophil antigen-2. Vox Sang 2010; 98: 160-6.
18. Caruccio L, Bettinotti M, Director-Myska AE, *et al.* The gene overexpressed in polycythemia rubra vera, PRV-1, and the gene encoding a neutrophil alloantigen, NB1, are alleles of a single gene, CD177, in chromosome band 19q13.31. Transfusion 2006; 46: 441-7.
19. Kissel K, Santoso S, Hofmann C, *et al.* Molecular basis of the neutrophil glycoprotein NB1 (CD177) involved in the pathogenesis of immune neutropenias and transfusion reaction. Eur J Immunol 2001; 31: 1301-9.
20. Caruccio L, Bettinotti M, Matsuo K, *et al.* Expression of human neutrophil antigen-2a (NB1) is increased in pregnancy. Transfusion 2003; 43: 357-63.
21. Matsuhashi M, Tsuno NH, Kawabata M, *et al.* The frequencies of human neutrophil alloantigens among the Japanese population. Tissue Antigens 2012; 80: 336-40.
22. Flesch BK, Reil A, Bux J. Genetic variation of the HNA-3a encoding gene. Transfusion 2011; 51: 2391-7.
23. Flesch BK, Wesche J, Berthold T, *et al.* Expression of the *CTL2* transcript variants in human peripheral blood cells and human tissues. Transfusion 2013; 53: 3217-23.
24. Bux J. Human neutrophil alloantigens. Vox Sang 2008; 94: 277-85.
25. Fung YL, Pitcher LA, Willett JE, *et al.* Alloimmune neonatal neutropenia linked to anti-HNA-4a. Transfus Med 2003; 13: 49-52.

26. Pegels JG, Bruynes EC, Korthals Altes HR, *et al.* Immune unresponsiveness to platelets: a case study. Vox Sang 1982; 42: 211-6.
27. Changsri K, Tobunluepop P, Songthammawat D, *et al.* Human neutrophil alloantigen genotype frequencies in Thai blood donors. Blood Transfus 2014; 12 (Suppl 1): s286-91.
28. Cardone JD, Bordin JO, Chiba AK, *et al.* Gene frequencies of the HNA-4a and -5a neutrophil antigens in Brazilian persons and a new polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method for HNA-5a genotyping. Transfusion 2006; 46: 1515-20.
29. Han TH, Han KS. Gene frequencies of human neutrophil antigens 4a and 5a in the Korean population. Korean J Lab Med 2006; 26: 114-8.
30. Nielsen KR, Koelbaek MD, Varming K, *et al.* Frequencies of HNA-1, HNA-3, HNA-4 and HNA-5 in the Danish and Zambian populations determined using a novel TaqMan real time polymerase chain reaction method. Tissue Antigens 2012; 80: 249-53.
31. Cardoso SP, Chong W, Lucas G, *et al.* Determination of human neutrophil antigen-1, -3, -4 and -5 allele frequencies in English Caucasoid blood donors using a multiplex fluorescent DNA-based assay. Vox Sang 2013; 105: 65-72.
32. Norcia AM, Sugano EY, Chiba AK, *et al.* Human neutrophil alloantigen-1a, -1b, -2, -3a and -4a frequencies in Brazilians. Tissue Antigens 2009; 74: 404-7.
33. Kaset C, Leetrakool N, Intharanut K, Nathalang O. Frequency of *FCGR3B* alleles in Thai blood donors. Ann Lab Med 2013; 33: 426-30.
34. Nathalang O, Khantisithiporn O, Kaset C, Intharanut K, Leetrakool N. Human neutrophil alloantigen genotype frequencies among Thai populations by PCR-SSP technique. (abstract) Vox Sang 2014; 107 (Suppl 1): 204.
35. Hauck B, Philipp A, Eckstein R, *et al.* Human neutrophil alloantigen genotype frequencies among blood donors with Turkish and German descent. Tissue Antigens 2011; 78: 416-20.
36. Xia W, Bayat B, Sachs U, *et al.* The frequencies of human neutrophil alloantigens in the Chinese Han population of Guangzhou. Transfusion 2011; 51: 1271-7.
37. He J, Zhang W, Wang W, *et al.* Genotyping of human neutrophil antigens by polymerase chain reaction sequence-based typing. Blood Transfus 2014; 12 (Suppl 1): s292-8.