# วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
2. เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
3. เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็นระหว่างสมาชิก

**คณะบรรณาธิการ**

นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน

**สำนักงาน**

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย
ชั้น 9 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี
เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310
โทรศัพท์ 0-2716-6524, 0-2716-6661-4 ต่อ 9002 โทรสาร 0-2716-6525
e-mail toojaisai@yahoo.co.uk

พิมพ์ที่ บริษัท ซิตี้พริ้นท์ จำกัด
15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240

# | สารบัญ |

Genetics of Ankylosing Spondylitis and Axial Sponduyloarthritis 153

# Genetics of Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis

**ณพฤษภ์ หลิมสกุล ***
**ปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ ****

**บทคัดย่อ**

โรคกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด (ankylosing spondylitis, AS) เป็นหนึ่งในกลุ่มโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบเรื้อรัง (spondyloarthritis หรือ spondyloarthropathy, SpA) และเป็นโรคต้นแบบของโรคในกลุ่มนี้ ซึ่งโรคในกลุ่มนี้มีอาการและอาการแสดงของโรคคล้ายกัน ได้แก่ มีการอักเสบของข้อกระดูกสันหลัง ข้อรยางค์ หรือกระดูกที่ยึดเกาะเส้นเอ็นอักเสบ (enthesitis) ม่านตาอักเสบและลำไส้อักเสบ เป็นต้น พบว่าโรคในกลุ่มนี้มีความสัมพันธ์กับ HLA-B27 โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีผลบวกหรือมีผลลบของ HLA-B27 จะมีลักษณะอาการและอาการแสดงทางคลินิกแตกต่างกันไป นอกจาก HLA-B27 แล้ว ในกลุ่มของ MHC class I ยังพบความสัมพันธ์ของ HLA-B60 กับ AS การศึกษาที่ผ่านมานั้นพบว่ามี genetics อื่นที่น่าจะเกี่ยวข้องสัมพันธ์กับผู้ป่วยกลุ่ม SpA ทำให้มีการค้นพบ non-MHC genetics ที่สัมพันธ์กับ AS ตามมา เช่น ERAP1 และการค้นพบความสัมพันธ์ของ gut microbiome กับ IL-23/IL17 axis ส่งผลให้มีการพัฒนาองค์ความรู้เพื่อนำมาประยุกต์ใช้รักษาผู้ป่วยในปัจจุบัน

โรคกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด (ankylosing spondylitis, AS) เป็นหนึ่งในกลุ่มโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบเรื้อรัง (spondyloarthritis หรือ spondyloarthropathy, SpA) และเป็นโรคต้นแบบของโรคในกลุ่มนี้ ซึ่งโรคในกลุ่มนี้มีอาการและอาการแสดงของโรคคล้ายกัน ได้แก่ มีการอักเสบของข้อกระดูกสันหลัง ข้อรยางค์ หรือกระดูกที่ยึดเกาะเส้นเอ็นอักเสบ (enthesitis) ม่านตาอักเสบและลำไส้อักเสบ เป็นต้น และพบว่าโรคในกลุ่มนี้มีความสัมพันธ์กับ HLA-B27[(1)] ผู้ป่วยโรคในกลุ่มนี้มักพบว่ามีญาติเป็นโรคเช่นเดียวกัน ดังนั้นปัจจัยพันธุกรรมน่าจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค และอาจมีลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างกันตามพันธุกรรมที่แตกต่างกัน รายงานฉบับนี้จะทบทวนปัจจัยทางด้านพันธุกรรมต่อการเกิดโรค AS และลักษณะทางคลินิก

* พ.บ. แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
** พ.บ. รองศาสตราจารย์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

## การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรค AS อาศัยเกณฑ์ modified New York ปี ค.ศ. 1984[2] (ตารางที่ 1) การวินิจฉัยโรค AS ตามเกณฑ์ ดังกล่าวข้างต้นผู้ป่วยมักมีอาการทางข้อมานานประมาณ 8-10 ปี[3] เนื่องจากอาการ AS มักมีอาการของการอักเสบของข้อแกนของร่างกายเด่น (axial joint) สมาคม Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) criteria for classification of axial spondyloarthritis จึงสร้างเกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบ ชนิดข้อแกนอักเสบเด่น (axial spondyloarthritis, axSpA) (รูปที่ 1) โดยมุ่งหวังว่าจะให้การรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ตั้งแต่ระยะแรก และติดตามการเปลี่ยนแปลง ผลการรักษาของผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างเป็นระบบ

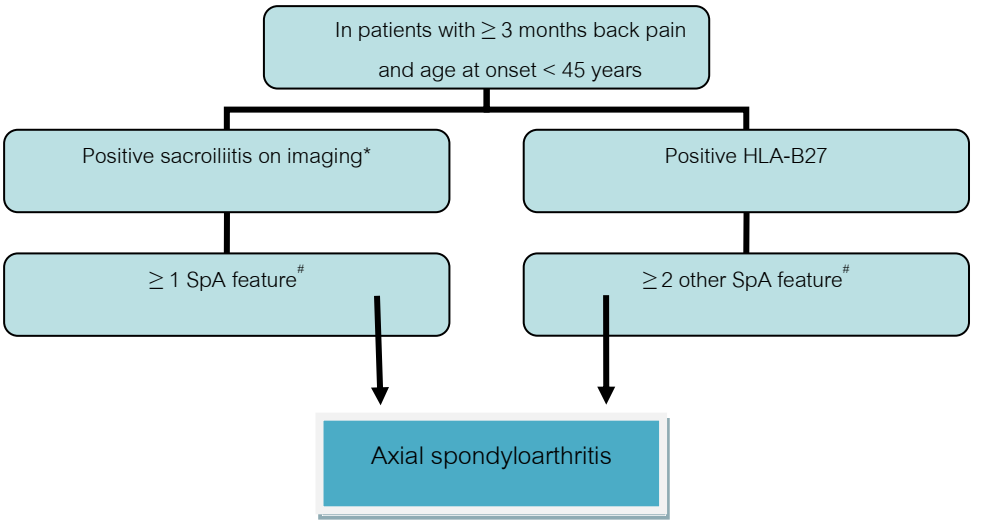
**ตารางที่ 1** เกณฑ์การวินิจฉัย Ankylosing spondylitis ตามเกณฑ์ modified New York ปี ค.ศ. 1984[2]

| |
|---|
| ➢ Clinical criteria :<br>- Low back pain and stiffness for more than 3 months that improves with exercise, but is not relieved by rest.<br>- Limitation of motion of the lumbar spine in the saggital and frontal planes.<br>- Limitation of chest expansion relative to normal values correlated for age and sex.<br>➢ Radiological criterion :<br>- Sacroiliitis grade ≥ 2 bilaterally or grade 3-4 unilaterally. |
| Definite AS if the radiological criterion is associated with at least one clinical criterion |

## พยาธิกำเนิด

ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุและกลไกการเกิดโรคที่แน่ชัด แต่มีสมมติฐานว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่

**1. พันธุกรรม (genetics)** มีรายงานว่าโรค AS มีโอกาสเกิดโรคในครอบครัวเดียวกันมามากกว่า 50 ปี ทำให้สงสัยว่าปัจจัยทางพันธุกรรมเป็นปัจจัยหนึ่งในการเกิดโรค โดยพบว่าญาติสายตรง (first-degree relative) ของผู้ป่วย AS มีโอกาสเกิดโรค 52-94 เท่า เมื่อเทียบกับความชุกในประชากรทั่วไป[5] โอกาสในการเกิดโรคลดลงอย่างมากในญาติลำดับถัดไป เป็นไปได้ว่าโรค AS เกี่ยวข้องกับยีนที่น้อยกว่า 10 ยีน (oligogenic) นอกจากนี้พบว่าโอกาสในการเกิดโรคสำหรับญาติสายตรงที่มีผลบวก HLA-B27 ของผู้เป็นโรค AS 6-16 เท่า เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไปที่มีผลบวก HLA-B27 สนับสนุนว่าน่าจะมียีน non-MHC เป็นอีกปัจจัยในการเกิดโรค การศึกษาแฝดพบว่า monozygotic twins มีโอกาสเกิด AS สูงถึงร้อยละ 63 ขณะที่ dizygotic twins มีโอกาสเกิด AS ร้อยละ 13[6] และแม้แต่ dizygotic twins ที่มีผลบวก HLA-B27 มีโอกาสเกิดโรคร้อยละ 27 สนับสนุนว่าพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องน่าจะมีทั้ง HLA-B27 และ non HLA-B27 ซึ่งจะกล่าวต่อไป




| **Positive sacroiliitis on imaging* if ≥ 1:** | **#SpA feature** | |
|---|---|---|
| -Active (acute) inflammation on MRI highly suggestive of sacroiliitis associated with SpA<br>-Definite radiographic sacroiliitis according to mod NY criteria | -Inflammatory back pain<br>-Arthritis<br>-Enthesitis (heel)<br>-Uveitis<br>-Dactylitis<br>-Psoriasis | -Crohn's/colitis<br>-Good response to NSAIDs<br>-Family history for SpA<br>-HLA-B27<br>-Elevated CRP |

**รูปที่ 1** เกณฑ์การวินิจฉัย axial spondyloarthritis ของสมาคม Assessment of SpondyloArthritis international Society[4]

**2. สิ่งแวดล้อม (environment factors)** เนื่องจากมีการค้นพบว่าผู้ที่มีผลบวกของ HLA-B27 ไม่ได้เกิดโรคทุกราย แม้แต่ monozygotic twins ที่มีคนหนึ่งเป็นโรค AS อีกคนไม่ได้เป็นโรค AS ทุกคน ดังนั้นน่าจะมีปัจจัยจากสิ่งแวดล้อมมีส่วนในการกระตุ้นโรค ปัจจัยแวดล้อมที่มีการกล่าวถึงกันมากคือการติดเชื้อ พบว่าการติดเชื้อ enterobacteria กระตุ้นการเกิดโรคได้ โดยมีสมมุติฐานว่าเชื้อโรคกระตุ้นภูมิต้านทานของร่างกายและ HLA-B27 มีส่วนของโมเลกุลคล้ายคลึงกับเชื้อโรค (molecular mimicry) จึงเกิด cross reactivity กระตุ้นภูมิต้านทานของตนเอง การศึกษาในปัจจุบันพบว่า การเปลี่ยนแปลงของเชื้อโรคประจำถิ่นในลำไส้ (dysbiosis) อาจเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดโรค[7]

**Genetic epidemiology**

ความชุกของโรค AS แตกต่างกันในแต่ละภูมิประเทศ โรค AS สัมพันธ์กับยีนที่เกี่ยวข้องและปัจจัยแวดล้อม โดยเฉพาะความแตกต่างของความชุกของ HLA-B27 จะส่งผลต่อการเกิดโรคที่แตกต่างกันไป[8] ตัวอย่างเช่น ประชากรของยุโรปมีผลบวกของ HLA-B27 ประมาณร้อยละ 8-10 แต่มีผู้ป่วยเป็นโรค AS เฉลี่ยร้อยละ 0.1-1 เท่านั้น[9] แต่อย่างไรก็ตามพบว่าในกลุ่มประชากรหากมีผลบวกของ HLA-B27 สูง จะสัมพันธ์กับการเกิดโรค AS สูงขึ้น เช่น ประชากรของชนเผ่าอินเดียในแคนาดาที่พบผลบวกของ HLA-B27 ถึงร้อยละ 50 และมีผู้ป่วยเป็น SpA ถึงร้อยละ 5-6[10] ส่วนนอร์เวย์ทางเหนือพบความชุกของ AS ถึงร้อยละ 6.7[11]

นอกจากนี้ subtype ของ HLA-B27 ก็มีผลต่อการเกิดโรคเช่นกัน เห็นได้จากประชากรในกลุ่ม Fula ในแอฟริกามีผลบวกของ HLA-B27 ร้อยละ 6 แต่ไม่มีการรายงานอุบัติการของโรค AS[12] ในขณะที่ AS ที่พบในคน American Africans สัมพันธ์กับ HLA-B27 subtype B*2705 และในกลุ่ม African เป็น subtype B*2703 อย่างไรก็ตามจากการศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับ subtypes ของ HLA-B27 ก็ยังไม่สามารถอธิบายความสัมพันธ์ของโรคได้ทั้งหมด จึงมีความคิดว่าน่าจะมี genetics หรือ environment factors อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับโรคด้วย

**Major histocompatibility complex genes**

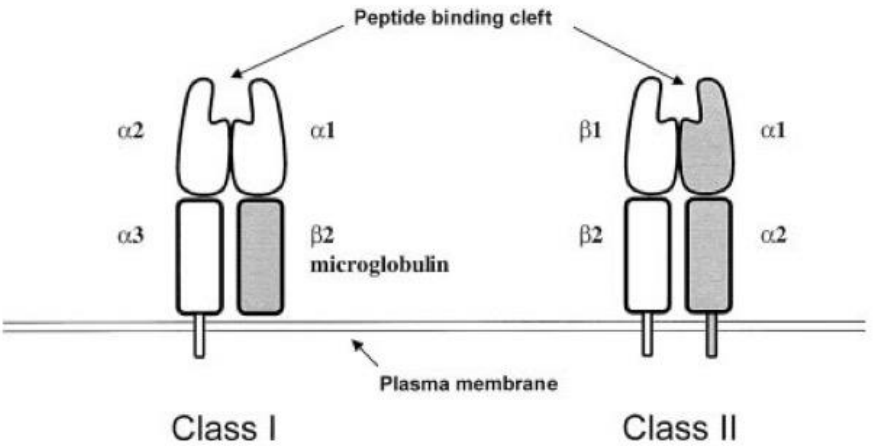
Major histocompatibility complex (MHC) มีหน้าที่สำคัญในการกำหนดการตอบสนองในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมนุษย์ ซึ่งอยู่บนแขนข้างสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 6 ยีนดังกล่าวจะมีรหัสในการสร้าง human leucocyte antigen (HLA)

โมเลกุล HLA เป็นสารประกอบ glycoprotein ซึ่งยึดอยู่บนผิวของเซลล์ต่างๆโดยมี hydrophobic transmembrane segment แทงทะลุผ่านผนังเซลล์ไว้ (รูปที่ 2) โดยโมเลกุลของ HLA แบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ

**1. HLA class I** จะพบอยู่ทั่วไปบนเซลล์กล้ามเนื้อ เม็ดเลือดแดง ประกอบด้วย $\alpha$ chain ซึ่งอยู่ขนาบกันแบบ non-covalent association กับ $\beta$2-microglobulin chain บริเวณ peptide binding cleft จะเป็นตำแหน่งที่จับกับ peptide ของ antigen ซึ่ง HLA-B27 เป็น HLA class I

**2. HLA class II** จะพบเฉพาะบน antigen presenting cell เช่น monocyte, dendritic cell เป็นต้น

ความสัมพันธ์ของ HLA-B27 กับ AS ได้มีการรายงานตั้งแต่ปี ค.ศ. 1973 ซึ่งในปัจจุบันได้มีการค้นพบ subtype ของ HLA-B27 มากกว่า 105 subtypes โดย subtype ที่พบว่าสัมพันธ์กับการเกิด AS ได้บ่อยคือ HLA-B*27:05




**รูปที่ 2** แสดงโครงสร้างทางโมเลกุลของ HLA class I และ II[13]

**Polymorphism of HLA-B27 genes and molecules**

HLA-B27 มี polymorphism สูง โดย polymorphism ที่เกิดขึ้น เกิดเนื่องมาจากมีการ encode ของ α1 และ α2 domains บริเวณ antigen-binding cleft ของ HLA-B27 ที่แตกต่างไป[14-16] ปัจจุบันเป็นที่รู้จักกันแล้วว่า HLA-B27 มีถึง 105 subtypes คือ HLA-B27:0.1 ถึง HLA-B27:106 (ไม่มี subtype HLA-B27:22 เนื่องจาก sequence error) และควบคุมโดย 132 alleles subtypes[17] (รูปที่ 3)

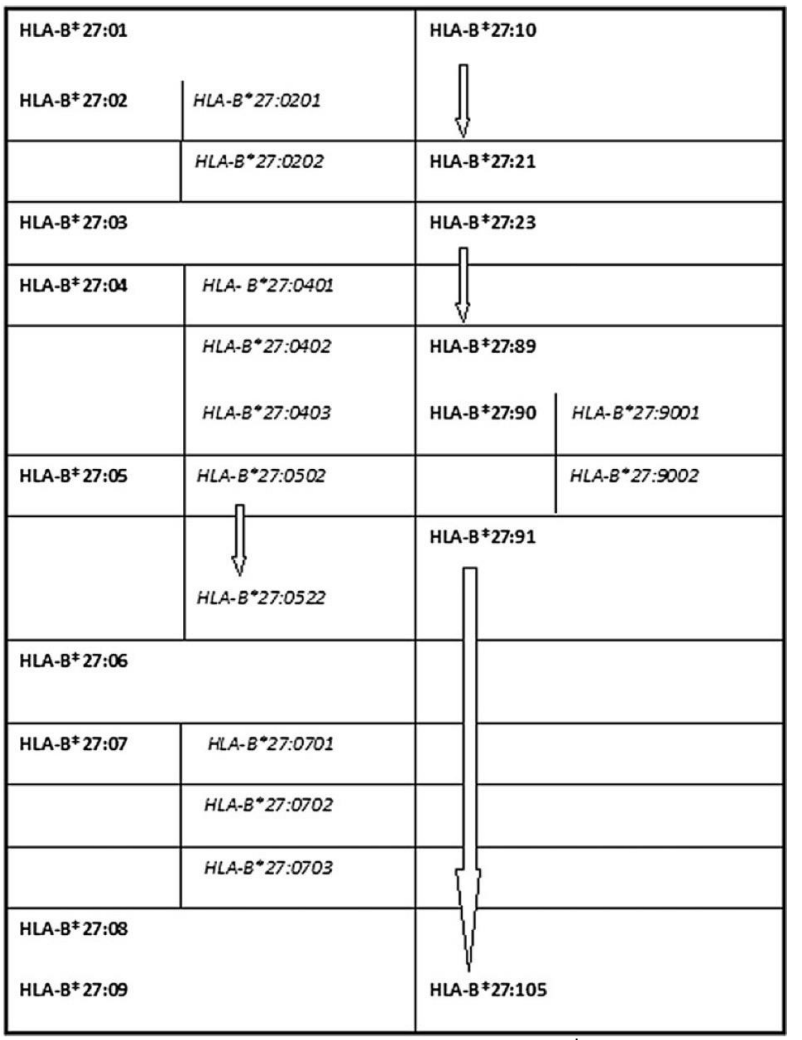
โดยที่ HLA-B27:02 มี 2 alleles คือ HLA-B27:0201 และ HLA-B27:0202 นอกจากนี้แล้ว HLA-B27:04 มี 3 alleles HLA-B27:05 มี 21 alleles HLA-B27:07 มี 3 alleles และ HLA-B27:90 มี 2 alleles alleles ที่เป็น silent subtype จะเขียนกำกับเป็น “null” alleles หรือ N เช่น HLA-B27:59N HLA-B27:94N[17] เป็นต้น

แต่ละ subtype มีความสัมพันธ์กับ AS แตกต่างกัน subtype ที่สัมพันธ์กับ AS ที่พบบ่อยที่สุดใน Caucasian คือ HLA-B27:05 เชื้อชาติจีนคือ HLA-B27:04 และ HLA-B27:05 ส่วน HLA-B27:02 พบในชาว Mediterranean[16,18,19] นอกจากนี้ยังพบว่า HLA-B27:06 และ HLA-B27:09 ไม่สัมพันธ์กับการเกิดโรค AS[16]

ปัจจุบัน subtype ที่พบแล้วว่าสัมพันธ์กับการเกิดโรค คือ HLA-B27:01, HLA-B27:02, HLA-B27:03, HLA-B27:04, HLA-B27:05, HLA-B27:07, HLA-B27:08, HLA-B27:10, HLA-B27:13, HLA-B27:14, HLA-B27:15, HLA-B27:19, HLA-B27:23, HLA-B27:24, HLA-B27:25 และ HLA-B27:49[16,18-23]

**Pathophysiology**

จากการศึกษาเกี่ยวกับโมเลกุลของ HLA-B27 พบว่ามีอยู่ 2 รูปแบบ คือ canonical form และ non-canonical form[24] โดย canonical form คือ โมเลกุลของ HLA-B27 ที่สมบูรณ์ ประกอบไป

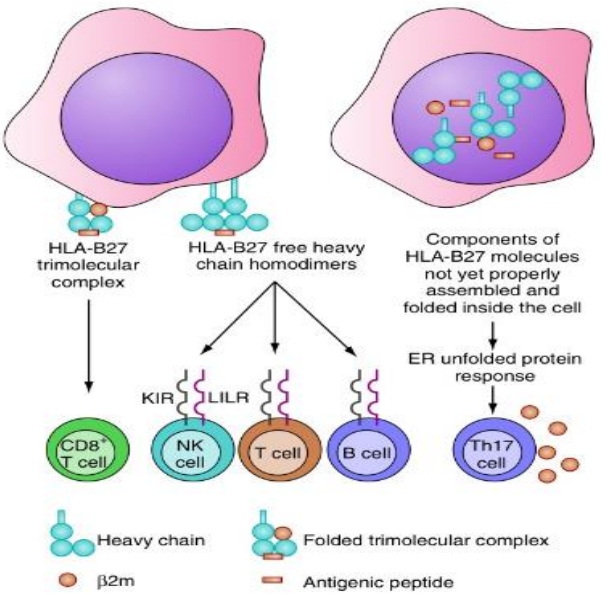



**รูปที่ 3** แสดง subtype และ alleles subtype ของ HLA(17) โดยที่ HLA-B27:105 ในรูปคือ HLA-B27:106

ด้วย heavy chain รวมอยู่กับ β2 microglobulin ส่วน non-canonical form คือส่วนของ free heavy chain หรือ heavy chain dimer

ทั้ง canonical และ non-canonical form ของ HLA-B27 จะพบอยู่บนผิวของ antigen presenting cell ได้ แต่จะมีหน้าที่ต่างกัน คือ canonical form จะทำหน้าที่เสนอ antigen ให้กับ CD8 T-lymphocyte ส่วน non-canonical form จะไปจับกับ KIR (Killer cell immunoglobulin-like receptor) ที่อยู่บนผิวของ NK cell และ T cell และกระตุ้นการทำงานของเซลล์นั้น

ในปัจจุบันมีทฤษฎีเกี่ยวกับ HLA-B27 กับการเกิดโรค AS อยู่ 4 ทฤษฎี (รูปที่ 4)




**รูปที่ 4** ทฤษฎีความสัมพันธ์ระหว่าง HLA B-27 กับการเกิดโรค[28-38]

**1. Arthritogenic peptide hypothesis** โดยการนำเสนอ pathogenic peptide ต่อ CD8 T-lymphocytes ของ HLA-B27 โดยมี gene-gene interaction กับ ERAP1 (Endoplasmic reticulum aminopeptidase I) แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่ขัดแย้งกับทฤษฎีนี้คือการศึกษาทดลองโดยการใส่โมเลกุล HLA-B27 ในหนูและเกิดโรค SpA (HLA-B27 transgenic rat model of SpA) โดยที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรคกับ CD8 T-lymphocytes[25]

**2. HLA-B27 free heavy chain hypothesis** เกิดจากความผิดปกติของการเรียงตัวของโมเลกุล HLA B-27 ที่บริเวณผิวเซลล์ ทำให้มีการนำเสนอ pathogenic peptide ต่อ receptor บางชนิดบน T-lymphocytes เช่น killer-cell immunoglobulin-like receptors (KIR)[24,26] ซึ่งส่งผลให้มีการกระตุ้น pathogenic T-helper 17 (Th17) ต่อมา

**3. Endoplasmic reticulum (ER) stress hypothesis** เกิดจากการสะสมโมเลกุลของ HLA B-27 ที่ไม่ได้เรียงตัวบนผิวเซลล์ใน ER (misfolding) ส่งผลให้เกิด stress ที่เรียกว่า Unfolded protein response (UPR) ซึ่ง ER stress นี้พบในหนูทดลอง (HLA-B27 transgenic rat model of SpA) และพบว่าสามารถกระตุ้นการสร้าง interleukin (IL)-23 ตามมา

**4. Linked gene hypothesis** เป็นทฤษฎีที่เชื่อว่ายีนที่อยู่ใกล้เคียง HLA-B27 เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดโรค แต่ทฤษฎีนี้ไม่เป็นที่ยอมรับแล้วในปัจจุบัน เนื่องจากการค้นพบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่าง AS และ HLA-B27 ของ The findings of the Australian-Anglo-America (TASC) genomewide association study (GWAS)[27]

**Disease association with other HLA class I alleles**

ปัจจุบันมีการค้นพบความสัมพันธ์ของการเกิด AS กับ HLA-B60 และ B61 โดยเฉพาะในชาว Caucasians[39] HLA-B60 เป็น subtype ย่อยของ HLA-B40 (HLA-B40:01) ซึ่งเป็นส่วนของ HLA-B7 cross-reacting antigens group (B7-CREG)[40,41]

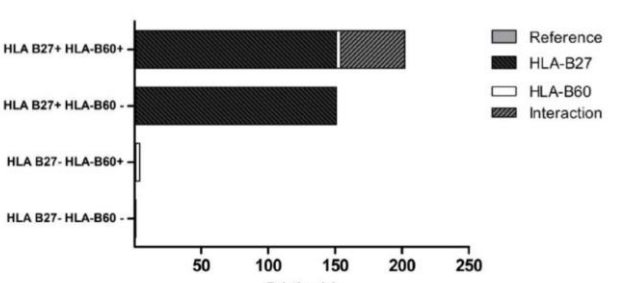
มีการศึกษาในชาวไต้หวัน พบว่าผู้ป่วย AS มีผลบวกของ HLA-B27 ร้อยละ 91.5 ผลบวกของ HLA-B60 ถึงร้อยละ 21.3 (ตารางที่ 2) ในผู้ที่มีผลบวกของทั้ง HLA-B27 และ HLA-B60 เพิ่มโอกาสของการเป็นโรค AS อย่างมากเมื่อเทียบกับผู้ที่มีผลลบทั้ง HLA-B27 และ HLA-B60 โดยมีค่า Odds ratio 201 (95%CI 85 - 475)(42) (ตารางที่ 3)

**ตารางที่ 2** แสดงความสัมพันธ์ของ HLA กับ AS ในชาวไต้หวัน[42]

| | AS no (%) | Controls no (%) | OR (95% CI) |
|---|---|---|---|
| *HLA-B27+* | 431 (91.5%) | 43 (7.7%) | 120.80 (83.31-204.82) |
| *HLA-B27-* | 40 (8.5%) | 514 (92.2%) | |
| *All* | 471 (100%) | 557 (100%) | |
| *HLA-B60+* | 100 (21.3%) | 73 (13.1&) | 1.79 (1.29-2.49) |
| *HLA-B60-* | 371 (78.7%) | 484 (87.1%) | |
| *All* | 471 (100%) | 557 (100%) | |

**ตารางที่ 3** แสดง interaction ระหว่าง HLA-B60 และ HLA-B27 ของผู้ป่วย AS ชาวไต้หวัน[42]

| | AS No (%) | Controls No (%) | OR (95% CI)[1] | P-value[2] |
|---|---|---|---|---|
| HLA-B27+/HLA-B60+ | 88 (18.7) | 7 (1.3) | 201 (85-475) | $2.5007\times10^{-69}$ |
| HLA-B27+/HLA-B60- | 343 (72.8) | 36 (6.5) | 152 (91-255) | $1.222\times10^{-157}$ |
| HLA-B27-/HLA-B60+ | 12 (2.6) | 66 (11.8) | 2.9 (1.4-6.0) | $7.167\times10^{-3}$ |
| HLA-B27-/HLA-B60- | 28 (5.9) | 448 (80.4) | 1 | - |
| All | 471 (100) | 557 (100) | | |




[1]*Odds ratio is calculated by unconditional maximum likelihood estimation and 95% confidence intervals are calculated using normal approximation (Wald method).*

[2]*P-value is calculated by Fisher-exact test.*

จากตารางที่ 3 จะเห็นว่าการที่มีเพียงผลบวกของ HLA-B60 โดยที่ HLA-B27 เป็นผลลบ เพิ่มโอกาสต่อการเป็นโรค AS เมื่อเทียบกับผู้ที่มีผลลบทั้ง HLA-B27 และ HLA-B60 คิดเป็น Odds ratio 2.9 (95%CI 1.4-6)

**Clinical of HLA-B27 positive patient and HLA-B27 negative patient**

Devenir des Spondylarthropathies Indifferencies Recentes (DESIR)[43] เป็นการศึกษาที่ทำในฝรั่งเศส ศึกษาลักษณะอาการและอาการทางคลินิกที่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่มีผลบวกของ HLA-B27 เทียบกับผู้ป่วยที่มีผลลบของ HLA-B27 ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น axSpA พบว่าในกลุ่มที่เป็นผลลบของ HLA-B27 มีผู้ป่วยเพศชายน้อยกว่าเพศหญิง คิดเป็นเพศชายเพียงร้อยละ 37.4 อายุที่เริ่มมีอาการ inflammatory back pain (IBP) ในกลุ่มที่มีผลบวกของ HLA-B27 ประมาณ 31±8.5 ปี ในขณะที่กลุ่มที่มีผลลบของ HLA-B27 ประมาณ 34±8.8 ปี ประชากรทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่เป็นชาว Caucasian พบร้อยละ 91.5 และร้อยละ 86.5 ตามลำดับ) พบว่ามีประวัติครอบครัวเป็น AS ในกลุ่มที่มีผลบวกของ HLA-B27 ร้อยละ 30.2 เทียบกับร้อยละ 19.7 ในกลุ่มที่มีผลลบของ HLA-B27 มีอาการนิ้วบวมเหมือนไส้กรอก (dactylitis) ไม่ต่างกันในทั้งสองกลุ่ม และเคยมีปัญหาม่านตาอักเสบ (uveitis) ไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 4)

**ตารางที่ 4** เปรียบเทียบ baseline characteristics ของ HLA-B27 positive and HLA-B27 negative patients[43]

| | HLA-B27 positive | HLA-B27 negative | P Value |
|---|---|---|---|
| Male gender | 206(51.2%) | 92(37.4%) | 0.001 |
| Mean age (years) | 32.5±8.4 | 35.6±8.7 | <0.001 |
| Mean age of onset of IBP (years) | 31.0±8.5 | 34.0±8.8 | <0.001 |
| Mean duration of axial symptoms (years) | 1.5±1.0 | 1.5±0.8 | 0.64 |
| Mean delay in diagnosis (years) | 2.7±4.2 | 3.7±5.1 | 0.01 |
| Caucasian race | 368(91.5%) | 212(86.5%) | 0.04 |
| Family history of AS | 120(30.2%) | 48(19.7%) | 0.003 |
| Presence of peripheral arthritis | 216(53.9%) | 165(67.3%) | 0.001 |
| Mean age of peripheral arthritis (years) | 31.5±9.6 | 32.8±8.7 | 0.02 |
| Presence of enthesitis | 186(46.3%) | 158(64.2%) | <0.001 |
| Using NSAIDs | 299(74.4%) | 147(59.8%) | <0.001 |
| Ever used NSAIDs | 386(96%) | 217(88.2%) | <0.001 |
| Using steroid | 54(13.4%) | 29(11.8%) | 0.54 |
| Mean CRP (mg/l) | 8.1±14.0 | 7.6±14.0 | 0.67 |
| Percentage of patients with elevated CRP | 28.6 | 30.6 | 0.59 |
| Mean ESR (mm/h) | 14.5±16.3 | 14.0±16.0 | 0.72 |
| Percentage of patients with elevated ESR | 22.0 | 17.6 | 0.19 |
| Percentage of patients with elevated ESR or CRP | 34.1 | 37.4 | 0.40 |
| Dactylitis | 54(13.4%) | 38(15.4%) | 0.48 |
| Presence of any extra-articular features | 98(24.4%) | 82(33.3%) | 0.01 |
| Psoriasis | 57(14.2%) | 52(21.1%) | 0.02 |
| Crohn's disease | 7(1.7%) | 11(4.5%) | 0.04 |
| Ulcerative colitis | 5(1.2%) | 9(3.7%) | 0.04 |
| History of uveitis | 38(9.5%) | 18(7.3%) | 0.98 |
| BASDAI | 4.2±2.1 | 4.9±1.8 | <0.001 |
| ASDAS-CRP | 2.4±1.1 | 2.7±1.0 | 0.07 |
| BASFI | 2.8±2.2 | 3.5±2.3 | <0.001 |

**Non-MHC genetics of AS**

จาก GWAS ที่ศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของ genetics กับ autoimmune disease ใน SNP (Single nucleotide polymorphism) study ที่ศึกษาในผู้ป่วย AS พบความสัมพันธ์กับ IL23R และ ERAP1 ซึ่งการศึกษานี้เชื่อว่าการค้นพบความสัมพันธ์ของ genetic และ AS นั้นเป็นการค้นพบความสัมพันธ์เพียงส่วนน้อยเท่านั้น

TASC (the Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium) รายงานความสัมพันธ์ที่พบในผู้ป่วย AS 2053 ราย พบว่าโครโมโซมที่เกี่ยวข้องคือ chromosome 2p15 และ 21q22 และสัมพันธ์กับยีน ANTXR2 และ IL1R2[44] การศึกษาต่อมาพบยีนที่สัมพันธ์กับ AS เพิ่มเติม คือ CARD9 และ TRADD[45,46]

มีการศึกษา genetic ในผู้ป่วย Crohn disease ที่เป็น AS ร่วมด้วย พบความสัมพันธ์ของ SNPs ที่ใกล้เคียง คือ KIF21B, IL12B, STAT3, CDKAL1, LRRK2/MUC19 ซึ่งสัมพันธ์กับ chromosome 13q14[47] และในปัจจุบันได้มีการรายงานความสัมพันธ์ของยีน RUNX3, TNFR1, PTGER4 และ TBKBP1 เพิ่มเติมโดย WTCCC2 (Welcome Trust Case-Control Consortium)-TASC (ตารางที่ 5)

**ยีนและโปรตีนที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับโรค AS**

**Endoplasmic reticulum aminopeptidase I (ERAP1)** เป็นสมาชิกตัวหนึ่งที่อยู่ใน pathway การนำเสนอ pathologic peptide ของ MHC Class I เช่น HLA-B27 พบความสัมพันธ์ของ ERAP1 กับ AS ในประชากรกลุ่มยุโรป ฮังการี โปรตุเกส ไต้หวัน ชาวจีนเชื้อสายฮั่น และเกาหลี[27, 44,54-58] นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ระหว่าง ERAP1 กับผู้ป่วย psoriasis ที่มี HLA-Cw6 ด้วย[59] หน้าที่หลักของ ERAP1 คือการตัดแต่ง peptide antigen ก่อนที่จะนำเสนอให้กับ MHC class I (รูปที่ 5)

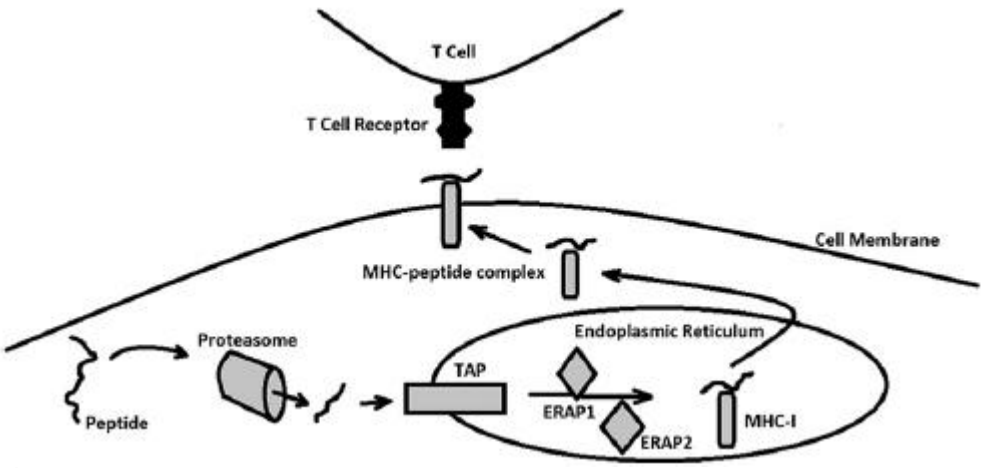
**ERAP2** อยู่บนโครโมโซม 5p15 ถัดจาก ERAP1 และน่าจะมีความสัมพันธ์กับการเกิด AS เช่นเดียวกับ ERAP1 และทำหน้าที่ร่วมกับ ERAP1 ในการตัดแต่ง peptide antigen ก่อนที่จะนำเสนอให้กับ MHC class I (รูปที่ 7) ERAP2 พบความสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่เป็น Crohn's disease[61]

**Interleukin 23 receptor (IL23R)** พบบน NK T cell, monocytes และ dendritic cell ซึ่งเป็น โปรตีนที่ตอบสนองต่อ IL23 ที่มากระตุ้น ส่งผลเกิดการ differentiation ของ cell ข้างต้นซึ่งสัมพันธ์กับกระบวนการเกิด inflammation จะกล่าวต่อไปใน IL-23/IL-17 axis

**Kinesin family 21B (KIF21B)** เป็นยีนที่ถูกค้นพบว่ามี strong association กับ AS ตรงบริเวณของ SNP rs2297909 จากการศึกษาของ WTCCC2/TASC[47] แต่ก็ยังไม่ทราบกลไกแน่ชัด

**ตารางที่ 5** MHC and non-MHC genes associated with ankylosing spondylitis[44,46-53]

| Genes definitely associated with AS | Chromosome | Function | Comment |
|---|---|---|---|
| HLA-B27 | 6p21.3 | Presents endogenously processed antigens to T cell | Perhaps the best example of a disease association with a hereditary marker |
| HLA-B60 (B40:01) | 6p21.3 | Presents endogenously processed antigens to T cell | Replicated in Caucasians and non-Caucasians |
| ERAP1 | 5p15 | Trims intracellular peptides to the optimal length for loading onto MHC class I molecules | Replicated in two different studies, likely a real association |
| IL-23R | 1p31.3 | Promotes the differentiation of naïve CD4 T cells into helper 17 cell (Th17) | Replicated in studies from Spain, the UK and Canada. Association not seen in Koreans or Chinese |
| KIF21B | 1q31 | A plus end-directed kinesin motor protein used to transport essential cellular components along axonal and dendritic microtubules | Seen in recent GWAS Caucasian IBD and AS patients |
| IL-1R2 | 2q11-12 | Acts as a decoy receptor, interfering with the binding of IL-1 to IL-1R | Seen and independently confirmed in one study |
| ANTXR2 | 4q21 | Binds to collagen IV and laminin, possibly involved in extracellular matrix adhesion | Seen and independently confirmed in one study |
| STAT3 | 17q21 | A cytoplasmic transcription factor that is activated by IL-5, IL-6, IL-11, among others | Seen in European, US and Chinese AS and IBD patients |
| **Genes replicated but not consistently associated with AS** | | | |
| CYP2D6 | 22q13.1 | Involved in the metabolism of xenobiotics | Limited to North European Caucasians, not seen in recent GWAS |
| IL-1 genes (primarily IL-1A) | 2q12.1 | Important modulators of the Th1 response | Replicated in most ethnic groups, not seen in recent GWAS |
| ANKH | 5p15.2 | Exports inorganic pyrophosphate from intracellular to extracellular compartments. Regulates tissue calcification | Seen in a relatively small North American and marginally in a Japanese AS cohort. Not replicated in a large UK AS cohort – a disease severity gene |
| TLR4 | 9q32-33 | A pattern recognition receptor in innate immunity for lipopolysaccharide | Associated in Finns and Newfoundlanders, not confirmed in several other studies or GWASs |
| KIR | 19q13.4 | Regulates activation of NK cells via recognition of HLA class I molecules on target cells | Seen in small cohorts of Spanish and Chinese patients, not replicated in a larger cohort of UK patients |
| **Genes associated with AS in one study but failed replication** | | | |
| TGFB1 | 19q13.1 | Mediates inflammation, fibrosis and bone remodeling | Marginal association in one study, two subsequent studies negative |
| CD14 | 5q31.1 | Receptor on monocytes important in apoptosis, binds lipopolysaccharide | Seen in one small cohort of Finnish AS patients, not confirmed elsewhere |
| TNAP | 1p36.1 | A phosphoethanolamine and pyridoxal-5'-PO4 acting-ectophosphatase. Degrades PPi | One study showing an association in Caucasians not confirmed in Asians |



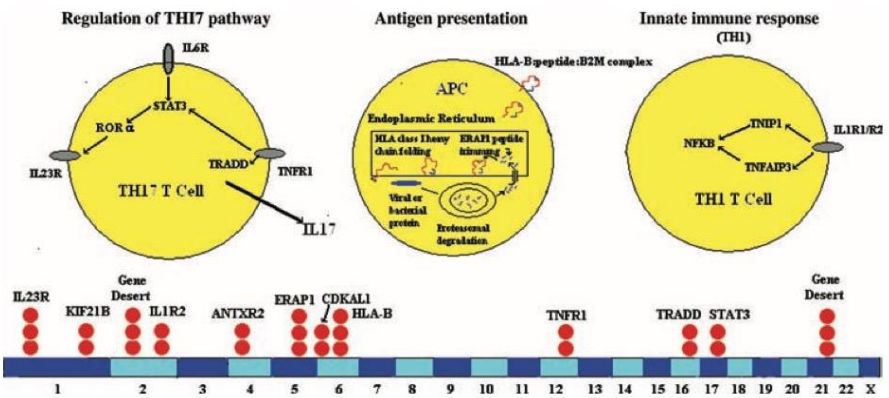

**รูปที่ 5** แสดง pathway ของ ERAP1 (และ ERAP2)[60]

**Antraxin receptor 2 (ANTXR2)** เป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับ protein cappilary morphogenesis protein 2 (CMP2) ซึ่งในคนที่ขาดยีนตัวนี้จะก่อให้เกิดกลุ่มโรค infantile systemic hyalinosis และ juvenile hyaline fibromatosis[62] การศึกษาในปัจจุบันของออสเตรเลีย และอเมริกาเหนือพบว่า polymorphism ของ ANTXR2 genes สัมพันธ์กับ AS แต่ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด ใน GWAS ของเอเชียตะวันออก ได้ค้นพบยีนที่เกี่ยวข้องอีก 2 ชนิด คือ HAPLN1 และ EDIL3 โดย HAPLN1 เกี่ยวข้องกับ hyaluronan และ proteoglycan link protein 1 ซึ่งมีผลต่อกระบวนการ new bone formation ในขณะที่ EDIL3 เกี่ยวข้องกับ EGF-like eepeats และ discoidin I-like domain 3 ซึ่งช่วยส่งเสริมกระบวนการ adhesion ของ endothelial cell

การศึกษาที่ผ่านมาพบความสัมพันธ์ระหว่าง HLA-B27 กับ IL-23/IL-17 axis ที่เกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของ SpA กล่าวคือ เมื่อ macrophage และ dendritic cell ถูกกระตุ้นให้มีการสร้าง cytokine ที่สำคัญคือ IL-1, IL-6 และ IL-23 จะส่งผลให้มีการพัฒนาของ naïve CD4 T-lymphocyte ไปเป็น Th17 cell[63]

Transforming growth factor beta (TGF-$\beta$) เป็น cytokine ที่สำคัญที่ส่งเสริมการพัฒนาของ Th17 โดยทำงานร่วมกับ IL-1 และ IL-6 โดยการไประตุ้นการสร้าง retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma t (ROR$\gamma$t) ซึ่งทำหน้าที่เป็น transcription factor สำคัญในการเพิ่มจำนวนและพัฒนาของ Th17(63-66) (รูปที่ 6)

IL-23 สร้างจาก activated macrophage และ dendritic cell สามารถจับกับ IL-23R ซึ่งประกอบไปด้วยสายย่อย 2 สาย คือ IL-23R chain และ IL-12R$\beta$1chain ซึ่งแต่ละสายจะจับกับ protein subunit ที่แตกต่างกันออกไป คือ IL-23R chain จะจับกับ p19 subunit ส่วน IL-12R$\beta$1chain จะจับกับ p40 subunit เมื่อเกิดการจับกันจะกระตุ้น Janus kinase 2 (Jak2) และ tyrosine kinase 2 (Tyk2) ต่อไป ซึ่งทั้ง Jak2 และ Tyk2 จะเกิดกระบวนการ phosphorylate




**รูปที่ 6** แสดง pathway ของ Th17 ในผู้ป่วย AS[44]

ส่งผลให้เกิดการกระตุ้น signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) ให้เกิดการกระตุ้นการสร้าง RORγt และกระตุ้นการสร้าง IL-17 และ IL-21 จาก Th17

Th17 cell จะสร้าง IL-17A และ IL-17F ซึ่งเป็นชนิดย่อยของ IL-17 ที่มีทั้งหมด 6 ชนิด ซึ่งบทบาทของ IL-17 คือกระตุ้นการสร้าง chemokine เพื่อดึงดูดเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil และ monocyte มายังบริเวณที่มีการติดเชื้อหรือการอักเสบ IL-17 ยังสามารถกระตุ้นการสร้าง tumor necrosis factor (TNF), IL1, IL-6, matrix metalloproteinase (MMP) และ receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) จากเซลล์ชนิดต่าง ๆ ซึ่งได้แก่ monocyte, macrophage, endothelial cell, fibroblast, osteoblast และ chondrocyte ซึ่งมีบทบาทในพยาธิกำเนิดของโรคต่าง ๆ

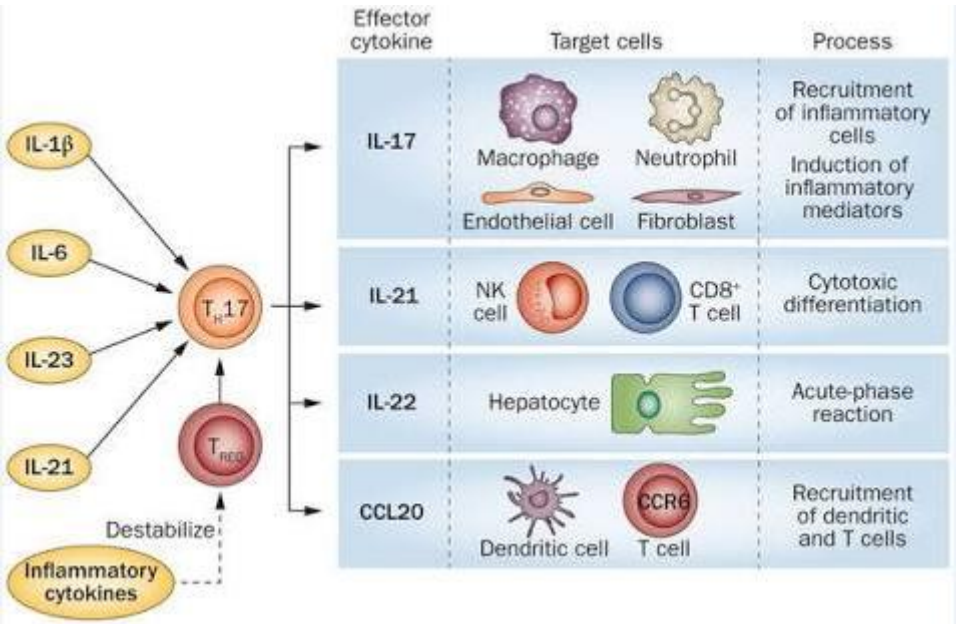
Cytokine ตัวอื่นที่สร้างจาก Th17 cells คือ IL-21 และ IL-22 ซึ่งตัว IL-21 มีหน้าที่ส่งเสริมการสร้าง antibody โดยโฉพาะบริเวณ germinal center โดยจะไปกระตุ้นการสร้าง follicular helper T lymphocyte และกระตุ้น B cells ที่อยู่ใน germinal center นอกจากนี้ IL-21 ยังส่งเสริมการพัฒนาของ Th17 cells, CD8 T-lymphocyte และ NK cells (รูปที่ 7)

**Gut mucosal immunity, IL-23 and dysbiosis**

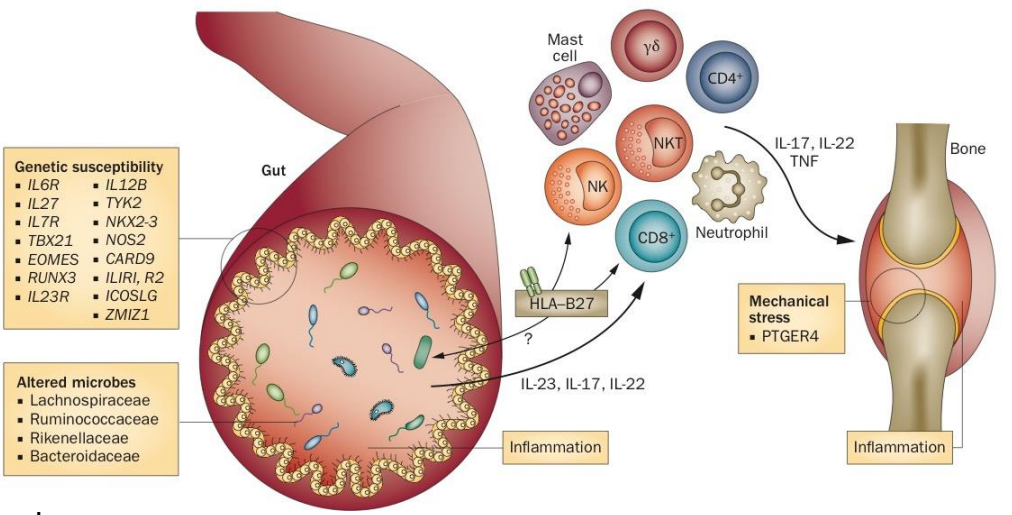
การศึกษาที่ผ่านมาพบความสัมพันธ์ระหว่างการอักเสบในลำไส้ และ SpA[67] โดยปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการอักเสบของลำไส้ใหญ่ที่มีการกล่าวถึง คือ อายุน้อย เพศชาย และมี high disease activity และพบว่า gene ที่เกี่ยวข้องได้แก่ IL-23R, IL-12B, TYK2 และ IL-27[68-70] โดยการกระตุ้นผ่าน IL-23 ดังอธิบายข้างต้น IL-23/IL-17 axis ตัว IL-23 ถูกหลั่งออกมาจากเยื่อบุทางเดินอาหาร (gut epithelium)[71] และพบมากบริเวณของ terminal ileum ในผู้ป่วย AS[72]

มีการศึกษาในผู้ป่วย AS เกี่ยวกับ gut microbiome พบมีการเพิ่มจำนวนของ Lachnospiraceae, Provotellaceae, Veillonellaceae, Porphyromonadaceae และ Bactereroidaceae ในขณะที่ Ruminococcaceae และ Rikenellaceae species มีจำนวนลดลง โดย

เชื่อว่ากลไกการเกิดโรค AS นั้น อาจจะเกิดบนพื้นฐานของผู้ที่มี immunogenetic profile ที่เกี่ยวข้องกับ AS เช่น HLA-B27 อยู่ก่อน และถูกกระตุ้นโดยตรงจาก gut microbiome (รูปที่ 8)[73-75]




**รูปที่ 7** แสดงบทบาทของ cytokine ที่สร้างจาก Th17 cells[63]




**รูปที่ 8** แสดงความสัมพันธ์ของ gut microbiome กับ ankylosing spondylitis (คัดลอกจาก Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis--insights into pathogenesis. Nat Rev Rheumatol. 2016;12(2):81-91.)[5]

## สรุป

จากการศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับ genetics ที่เกี่ยวข้องกับ AS และ axSpA นั้น ตัวหลักสำคัญคือ HLA-B27 ซึ่งส่งผลต่อลักษณะอาการทางคลินิกที่แตกต่างกันในกลุ่มที่มีผลบวกของ HLA-B27 และผลลบของ HLA-B27 อาธิ กลุ่มที่มีผลลบของ HLA-B27 จะมีผู้ป่วยเพศหญิงในสัดส่วนที่มากกว่าในกลุ่มที่มีผลบวกของ HLA-B27 หรือพบ enthesitis ได้มากในกลุ่มของผู้ป่วยที่มีผลลบของ HLA-B27 เป็นต้น นอกจากนี้ในกลุ่มของ MHC class I gene ยังพบว่า HLA-B60 มีความเกี่ยวข้องสัมพันธ์กับ AS ส่วนในกลุ่มของ non-MHC genetics นั้น ตัวที่มีบทบาทที่สำคัญคือ ERAP1 ซึ่งทำหน้าที่ในการตัดแต่ง antigen peptide ก่อนที่จะนำเสนอให้กับ MHC class I ส่วนตัวอื่นๆในกลุ่ม non-MHC genetics ที่มีบทบาทสำคัญจะเกี่ยวข้องกับ IL-23/IL-17 axis ที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับ Th17 ในกระบวนการเกิดการอักเสบ จากการศึกษาที่ค้นพบความสัมพันธ์ของ IL-23/IL-17 axis กับ SpA นั้น ทำให้มีการนำองค์ความรู้ส่วนนี้มาพัฒนาการรักษาโดยใช้เป็นยากลุ่มชีวภาพ (biologic agents) เพื่อที่จะออกฤทธิ์ต่อต้านตรงจุด คือ ustekinumab (anti IL-12/23 p40 antibody), secukinumab (anti IL-17 antibody) เป็นต้น

## เอกสารอ้างอิง


1. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. Best practice & research Clinical rheumatology. 2006;20(3):401-17.
2. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis and rheumatism. 1984;27(4):361-8.
3. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. Rheumatology international. 2003;23(2):61-6.
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Annals of the rheumatic diseases. 2009;68(6):777-83.
5. Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis--insights into pathogenesis. Nature reviews Rheumatology. 2016;12(2):81-91.
6. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. Arthritis and rheumatism. 1997;40(10):1823-8.
7. Asquith M, Rosenbaum JT. The interaction between host genetics and the microbiome in the pathogenesis of spondyloarthropathies. Current opinion in rheumatology. 2016;28(4):405-12.
8. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. Current opinion in rheumatology. 2001;13(4):265-72.
9. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. Arthritis and rheumatism. 1984;27(3):241-9.
10. Gofton JP, Robinson HS, Trueman GE. Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population. Annals of the rheumatic diseases. 1966;25(6):525-7.
11. Gran JT, Husby G. Ankylosing spondylitis: a comparative study of patients in an epidemiological survey, and those admitted to a department of rheumatology. The Journal of rheumatology. 1984;11(6):788-93.
12. Brown MA, Jepson A, Young A, Whittle HC, Greenwood BM, Wordsworth BP. Ankylosing spondylitis in West Africans--evidence for a non-HLA-B27 protective effect. Annals of the rheumatic diseases. 1997;56(1):68-70.
13. Williams TM. Human leukocyte antigen gene polymorphism and the histocompatibility laboratory. The Journal of molecular diagnostics : JMD. 2001;3(3):98-104.
14. Little AM, Parham P. Polymorphism and evolution of HLA class I and II genes and molecules. Reviews in immunogenetics. 1999;1(1):105-23.
15. Khan MA, Ball EJ. Genetic aspects of ankylosing spondylitis. Best practice & research Clinical rheumatology. 2002;16(4):675-90.

16. Khan MA. Remarkable polymorphism of HLA-B27: an ongoing saga. Current rheumatology reports. 2010;12(5):337-41.
17. Khan MA. Polymorphism of HLA-B27: 105 subtypes currently known. Current rheumatology reports. 2013;15(10):362.
18. Liu X, Hu LH, Li YR, Chen FH, Ning Y, Yao QF. The association of HLA-B*27 subtypes with ankylosing spondylitis in Wuhan population of China. Rheumatology international. 2010;30(5):587-90.
19. Liu Y, Jiang L, Cai Q, Danoy P, Barnardo MC, Brown MA, et al. Predominant association of HLA-B*2704 with ankylosing spondylitis in Chinese Han patients. Tissue antigens. 2010;75(1):61-4.
20. Garcia-Fernandez S, Gonzalez S, Mina Blanco A, Martinez-Borra J, Blanco-Gelaz M, Lopez-Vazquez A, et al. New insights regarding HLA-B27 diversity in the Asian population. Tissue antigens. 2001;58(4):259-62.
21. Gonzalez S, Garcia-Fernandez S, Martinez-Borra J, Blanco-Gelaz MA, Rodrigo L, Sanchez del Rio J, et al. High variability of HLA-B27 alleles in ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies in the population of northern Spain. Human immunology. 2002;63(8):673-6.
22. Mou Y, Wu Z, Gu J, Liao Z, Lin Z, Wei Q, et al. HLA-B27 polymorphism in patients with juvenile and adult-onset ankylosing spondylitis in Southern China. Tissue antigens. 2010;75(1):56-60.
23. Shaw J, Hatano H, Kollnberger S. The biochemistry and immunology of non-canonical forms of HLA-B27. Molecular immunology. 2014;57(1):52-8.
24. Bowness P, Ridley A, Shaw J, Chan AT, Wong-Baeza I, Fleming M, et al. Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. Journal of immunology. 2011;186(4):2672-80.
25. May E, Dorris ML, Satumtira N, Iqbal I, Rehman MI, Lightfoot E, et al. CD8 alpha beta T cells are not essential to the pathogenesis of arthritis or colitis in HLA-B27 transgenic rats. Journal of immunology. 2003;170(2):1099-105.
26. Scrivo R, Morrone S, Spadaro A, Santoni A, Valesini G. Evaluation of degranulation and cytokine production in natural killer cells from spondyloarthritis patients at single-cell level. Cytometry Part B, Clinical cytometry. 2011;80(1):22-7.
27. Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ, Su Z, Harvey D, Kochan G, et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. Nature genetics. 2011;43(8):761-7.
28. Young AC, Zhang W, Sacchettini JC, Nathenson SG. MHC class I-peptide interactions and TCR recognition. Cancer surveys. 1995;22:17-36.
29. Cragnolini JJ, de Castro JA. Identification of endogenously presented peptides from Chlamydia trachomatis with high homology to human proteins and to a natural self-ligand of HLA-B27. Molecular & cellular proteomics : MCP. 2008;7(1):170-80.
30. Ben Dror L, Barnea E, Beer I, Mann M, Admon A. The HLA-B*2705 peptidome. Arthritis and rheumatism. 2010;62(2):420-9.
31. de Castro JA. HLA-B27 and ankylosing spondylitis: tales from China. Tissue antigens. 2010;75(1):9-11.
32. Kollnberger S, Bowness P. The role of B27 heavy chain dimer immune receptor interactions in spondyloarthritis. Advances in experimental medicine and biology. 2009;649:277-85.
33. Kollnberger S, Bird LA, Roddis M, Hacquard-Bouder C, Kubagawa H, Bodmer HC, et al. HLA-B27 heavy chain homodimers are expressed in HLA-B27 transgenic rodent models of spondyloarthritis and are ligands for paired Ig-like receptors. Journal of immunology. 2004;173(3):1699-710.
34. Kollnberger S, Chan A, Sun MY, Chen LY, Wright C, di Gleria K, et al. Interaction of HLA-B27 homodimers with KIR3DL1 and KIR3DL2, unlike HLA-B27 heterotrimers, is independent of the sequence of bound peptide. European journal of immunology. 2007;37(5):1313-22.
35. Chapman DC, Williams DB. ER quality control in the biogenesis of MHC class I molecules. Seminars in cell & developmental biology. 2010;21(5):512-9.
36. Austin RC. The unfolded protein response in health and disease. Antioxidants & redox signaling. 2009;11(9):2279-87.
37. Turner MJ, Delay ML, Bai S, Klenk E, Colbert RA. HLA-B27 up-regulation causes accumulation of misfolded heavy chains and correlates with the magnitude of the unfolded protein response in transgenic rats: Implications for the pathogenesis of spondylarthritis-like disease. Arthritis and rheumatism. 2007;56(1):215-23.
38. Colbert RA, DeLay ML, Layh-Schmitt G, Sowders DP. HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies. Prion. 2009;3(1):15-26.
39. van Gaalen FA, Verduijn W, Roelen DL, Bohringer S, Huizinga TW, van der Heijde DM, et al. Epistasis between two HLA antigens defines a subset of individuals at a very high risk for ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72(6):974-8.
40. Devraj JP, Shankarkumar U, Ghosh K. Increased frequency of HLA-B7 among B27-negative seronegative spondarthritis patients from Mumbai, western India. British journal of biomedical science. 2009;66(1):25-7.

41. Cedoz JP, Wendling D, Viel JF. The B7 cross reactive group and spondyloarthropathies: an epidemiological approach. The Journal of rheumatology. 1995;22(10):1884-90.
42. Skol AD, Scott LJ, Abecasis GR, Boehnke M. Joint analysis is more efficient than replication-based analysis for two-stage genome-wide association studies. Nature genetics. 2006;38(2):209-13.
43. Dougados M, d'Agostino MA, Benessiano J, Berenbaum F, Breban M, Claudepierre P, et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 2011;78(6):598-603.
44. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis C, Reveille JD, Sims AM, Danoy P, Evans DM, Leo P, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. Nature genetics. 2010;42(2):123-7.
45. Pointon JJ, Harvey D, Karaderi T, Appleton LH, Farrar C, Stone MA, et al. The chromosome 16q region associated with ankylosing spondylitis includes the candidate gene tumour necrosis factor receptor type 1-associated death domain (TRADD). Annals of the rheumatic diseases. 2010;69(6):1243-6.
46. Pointon JJ, Harvey D, Karaderi T, Appleton LH, Farrar C, Stone MA, et al. Elucidating the chromosome 9 association with AS; CARD9 is a candidate gene. Genes and immunity. 2010;11(6):490-6.
47. Danoy P, Pryce K, Hadler J, Bradbury LA, Farrar C, Pointon J, et al. Association of variants at 1q32 and STAT3 with ankylosing spondylitis suggests genetic overlap with Crohn's disease. PLoS genetics. 2010;6(12):e1001195.
48. Reveille JD. Recent studies on the genetic basis of ankylosing spondylitis. Current rheumatology reports. 2009;11(5):340-8.
49. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. Lancet. 1973;1(7809):904-7.
50. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. The New England journal of medicine. 1973;288(14):704-6.
51. Caffrey MF, James DC. Human lymphocyte antigen association in ankylosing spondylitis. Nature. 1973;242(5393):121.
52. Armaka M, Apostolaki M, Jacques P, Kontoyiannis DL, Elewaut D, Kollias G. Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases. The Journal of experimental medicine. 2008;205(2):331-7.
53. Brown MA. Genetics and the pathogenesis of ankylosing spondylitis. Current opinion in rheumatology. 2009;21(4):318-23.
54. Wellcome Trust Case Control C, Australo-Anglo-American Spondylitis C, Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. Nature genetics. 2007;39(11):1329-37.
55. Li C, Lin Z, Xie Y, Guo Z, Huang J, Wei Q, et al. ERAP1 is associated with ankylosing spondylitis in Han Chinese. The Journal of rheumatology. 2011;38(2):317-21.
56. Pazar B, Safrany E, Gergely P, Szanto S, Szekanecz Z, Poor G. Association of ARTS1 gene polymorphisms with ankylosing spondylitis in the Hungarian population: the rs27044 variant is associated with HLA-B*2705 subtype in Hungarian patients with ankylosing spondylitis. The Journal of rheumatology. 2010;37(2):379-84.
57. Pimentel-Santos FM, Ligeiro D, Matos M, Mourao AF, Sousa E, Pinto P, et al. Association of IL23R and ERAP1 genes with ankylosing spondylitis in a Portuguese population. Clinical and experimental rheumatology. 2009;27(5):800-6.
58. Szczypiorska M, Sanchez A, Bartolome N, Arteta D, Sanz J, Brito E, et al. ERAP1 polymorphisms and haplotypes are associated with ankylosing spondylitis susceptibility and functional severity in a Spanish population. Rheumatology. 2011;50(11):1969-75.
59. Genetic Analysis of Psoriasis C, the Wellcome Trust Case Control C, Strange A, Capon F, Spencer CC, Knight J, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. Nature genetics. 2010;42(11):985-90.
60. York IA, Chang SC, Saric T, Keys JA, Favreau JM, Goldberg AL, et al. The ER aminopeptidase ERAP1 enhances or limits antigen presentation by trimming epitopes to 8-9 residues. Nature immunology. 2002;3(12): 1177-84.
61. Franke A, McGovern DP, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. Nature genetics. 2010;42(12):1118-25.
62. Dowling O, Difeo A, Ramirez MC, Tukel T, Narla G, Bonafe L, et al. Mutations in capillary morphogenesis gene-2 result in the allelic disorders juvenile hyaline fibromatosis and infantile systemic hyalinosis. American journal of human genetics. 2003;73(4):957-66.
63. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. The New England journal of medicine. 2009;361(9):888-98.

64. Tang C, Chen S, Qian H, Huang W. Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases. Immunology. 2012;135(2):112-24.
65. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. Nature reviews Immunology. 2014;14(9):585-600.
66. Miller H, Castro-Gomes T, Corrotte M, Tam C, Maugel TK, Andrews NW, et al. Lipid raft-dependent plasma membrane repair interferes with the activation of B lymphocytes. The Journal of cell biology. 2015;211(6):1193-205.
67. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72(3):414-7.
68. Parkes M, Cortes A, van Heel DA, Brown MA. Genetic insights into common pathways and complex relationships among immune-mediated diseases. Nature reviews Genetics. 2013;14(9):661-73.
69. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature. 2012;491(7422):119-24.
70. International Genetics of Ankylosing Spondylitis C, Cortes A, Hadler J, Pointon JP, Robinson PC, Karaderi T, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. Nature genetics. 2013;45(7):730-8.
71. Becker C, Wirtz S, Blessing M, Pirhonen J, Strand D, Bechthold O, et al. Constitutive p40 promoter activation and IL-23 production in the terminal ileum mediated by dendritic cells. The Journal of clinical investigation. 2003;112(5):693-706.
72. Ciccia F, Bombardieri M, Principato A, Giardina A, Tripodo C, Porcasi R, et al. Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis. Arthritis and rheumatism. 2009;60(4):955-65.
73. Cua DJ, Sherlock JP. Autoimmunity's collateral damage: Gut microbiota strikes 'back'. Nature medicine. 2011;17(9):1055-6.
74. Rosenbaum JT, Lin P, Asquith M, Costello ME, Kenna TJ, Brown MA. Does the microbiome play a causal role in spondyloarthritis? Clinical rheumatology. 2014;33(6):763-7.
75. Costello ME, Elewaut D, Kenna TJ, Brown MA. Microbes, the gut and ankylosing spondylitis. Arthritis research & therapy. 2013;15(3):214.

**คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2559 - 2561**

| | |
|---|---|
| แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ | นายกสมาคมฯ |
| นายแพทย์วรวิทย์ เลาห์เรณู | นายกรับเลือก |
| แพทย์หญิงรัตนวดี ณ นคร | อุปนายกบริหาร |
| นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน | อุปนายกฝ่ายวิชาการ |
| นายแพทย์วรวิทย์ เลาห์เรณู | อุปนายกฝ่ายฝึกอบรมและสอบฯ |
| แพทย์หญิงมนาธิป โอศิริ | อุปนายกฝ่ายวิจัย |
| นายแพทย์ศิรภพ สุวรรณโรจน์ | เลขาธิการ |
| นายแพทย์พุทธิรัต ลิ่วเฉลิมวงศ์ | เหรัญญิก |
| นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ | กรรมการกลาง |
| แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์ | กรรมการกลาง |
| นายแพทย์วิรัตน์ ภิญโญพรพานิช | กรรมการกลาง |
| นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์ | กรรมการกลาง |
| แพทย์หญิงพันธุ์จง หาญวิวัฒนกุล | กรรมการกลาง |
| นายแพทย์พรชัย เดชานุวงษ์ | กรรมการกลาง |
| แพทย์หญิงบุญจริง ศิริไพฑูรย์ | กรรมการกลาง |
| แพทย์หญิงโสมรัชช์ วิไลยุค | กรรมการกลาง |
| แพทย์หญิงภัทริยา มาลัยศรี | กรรมการกลาง |

**ที่ปรึกษา วาระปี พ.ศ. 2559 – 2561**

รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล วัฒนสุข
ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเล็ก ปริวิสุทธิ์
นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์
นายแพทย์อุดม วิศิษฏสุนทร
พลโทศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรฑิตา ชัยอำนวย
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ฐิตเวทย์ ตุมราศวิน
ศาสตราจารย์คลินิกนายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานุวงศ์
รองศาสตราจารย์ (พิเศษ) นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนวงศ์
พลตรีรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงไพจิตต์ อัศวธนบดี
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนวยพงษ์

**คณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ**

| | |
|---|---|
| นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน | ประธาน |
| แพทย์หญิงไพจิตต์ อัศวธนบดี | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนวยพงษ์ | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์ | อนุกรรมการ |
| นายแพทย์ชยวี เมืองจันทร์ | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงพิณทิพย์ งามจรรยาภรณ์ | อนุกรรมการ |

**คณะอนุกรรมการฝ่ายฝึกอบรมและสอบ อนุสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม**

| | |
|---|---|
| นายแพทย์วรวิทย์ เลาห์เรณู | ประธาน |
| แพทย์หญิงไพจิตต์ อัศวธนบดี | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงรัตนวดี ณ นคร | อนุกรรมการ |
| นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนวยพงษ์ | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์ | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงมนาธิป โอศิริ | อนุกรรมการ |
| นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์ | อนุกรรมการ |
| นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงพันธุ์จง หาญวิวัฒนกุล | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงเอมวลี อารมย์ดี | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงประภาพร พิสิษฐ์กุล | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงบุญจริง ศิริไพฑูรย์ | อนุกรรมการ |
| นายแพทย์พรชัย เดชานุวงษ์ | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงสิริพร มานวธงชัย | อนุกรรมการ |
| นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงปริฉัตร เอื้ออารีวงศา | อนุกรรมการ |
| นายแพทย์ภาสกร แสงสว่างโชติ | อนุกรรมการ |
| นายแพทย์ศิรภพ สุวรรณโรจน์ | อนุกรรมการและเลขานุการ |
| แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์ | อนุกรรมการและผู้ช่วยเลขานุการ |
| นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค | ที่ปรึกษา |
| แพทย์หญิงเล็ก ปริวิสุทธิ์ | ที่ปรึกษา |
| นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์ | ที่ปรึกษา |
| แพทย์หญิงพรฑิตา ชัยอำนวย | ที่ปรึกษา |
| แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ | ที่ปรึกษา |
| นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานุวงศ์ | ที่ปรึกษา |
| นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนวงศ์ | ที่ปรึกษา |

**คณะอนุกรรมการฝ่ายวิจัย**

| | |
|---|---|
| แพทย์หญิงมนาธิป โอศิริ | ประธาน |
| นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงอรรจนี มหรรฆานุเคราะห์ | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์ | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงสิริพร มานวธงชัย | อนุกรรมการ |
| นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน | อนุกรรมการ |
| นายแพทย์วีระพงศ์ ผู้มีธรรม | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงปารวี ชีวะอิสระกุล | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงกิตติวรรณ สุเมธกุล | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงดวงกมล เอี่ยวเรืองสุรัติ | อนุกรรมการ |