

## La enfermedad celíaca: complejidad de la intolerancia al gluten

*Blanca M<sup>a</sup> Rueda Medina*

Profesora Facultad Ciencias de la Salud. Universidad de Granada

Los primeros datos escritos que hacen referencia a la enfermedad celíaca (en adelante, EC) se remontan al siglo II cuando el médico griego Areteo de Capadocia la describió como un síndrome de malabsorción en adultos. Debido a la presencia prioritaria de síntomas gastrointestinales que caracterizaban esta patología la llamó celíaca, palabra griega que significa abdominal. A pesar de las tempranas referencias a la EC, la primera descripción completa de esta patología no se realizó hasta 1888 por Samuel Gee que describió como los síntomas más importantes de la EC la diarrea, el dolor abdominal y el fracaso del crecimiento.

El factor causante de la EC permaneció desconocido hasta 1950 cuando el pediatra holandés Willem Dicke determinó que los síntomas de la EC se debían a la ingesta de productos derivados del trigo. Más adelante se pudo establecer que el elemento del trigo responsable del desarrollo de la EC era el gluten. Desde entonces se ha producido un gran avance en el conocimiento de la EC describiéndose gran parte de los mecanismos moleculares y celulares que desencadenan esta patología.

En la actualidad se describe como una enfermedad de origen autoinmune que afecta a individuos genéticamente predispuestos tras la ingesta de gluten con la dieta diaria que provoca una inflamación crónica de la mucosa intestinal. Este proceso inflamatorio da lugar a la atrofia de las vellosidades intestinales (pliegues de la capa mucosa del intestino delgado que aumenta la superficie de absorción de nutrientes) causando los síntomas principales de la EC: diarrea crónica y distensión abdominal (Figura 1). También pueden aparecer manifestaciones extraintestinales como anemia, malabsorción intestinal, fracaso del crecimiento en los niños, dermatitis herpetiforme, etc.

### Epidemiología de una enfermedad compleja: El “Iceberg Celíaco”

La EC puede aparecer a cualquier edad, después de la introducción del gluten en la dieta. Al igual que la mayoría de enfermedades autoinmunes es más frecuente en mujeres que en hombres (proporción 2:1).

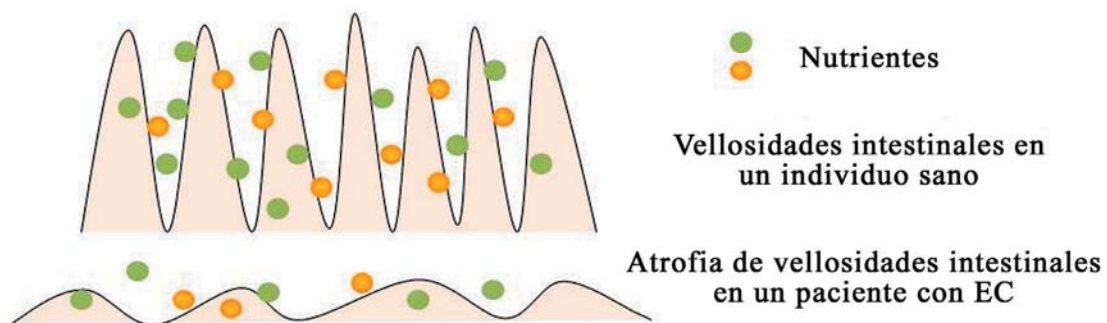


Figura 1. Estructura de la mucosa intestinal en un individuo sano y un paciente celíaco

Por el momento el tratamiento más aceptado para la EC es seguir una dieta libre de gluten de por vida, lo cual supone eliminar de la alimentación todos los productos derivados del trigo como el pan y las pastas, así como los derivados de la cebada y el centeno. Siguiendo esta dieta en la mayoría de los pacientes consigue recuperar hasta un 95 % la normalidad de la mucosa intestinal.

La presentación clínica de la EC es muy ecléctica y además de la forma típica de la EC (atrofia de vellosidades y síntomas de malabsorción intestinal) puede haber pacientes que sólo presenten lesiones intestinales sin signos de malabsorción, pacientes sin lesión intestinal pero con afección de la piel (dermatitis herpetiforme), o incluso pacientes en los que la eliminación del gluten en su dieta no hace desaparecer los síntomas de la enfermedad.

Debido a esta heterogeneidad es difícil estimar realmente qué proporción de la población está realmente afectada por la EC ya que muchos pacientes pueden permanecer sin diagnosticar. Por esta razón, se propone para la prevalencia de la EC el “Modelo del iceberg”, ya que por cada caso diagnosticado que emerge, hay aún muchos más que permanecen ocultos.

## La EC es una patología multifactorial en la que intervienen factores genéticos y ambientales

La primera pregunta que surge ante la EC podría ser ¿porqué unos individuos la desarrollan y otros no si todos ingieren gluten con la dieta diaria?

Pues bien, se sabe que el desarrollo de la EC viene determinado por la interacción entre factores genéticos del individuo y factores ambientales (gluten) que ocasiona una alteración de la respuesta inmune (Figura 2). Por este motivo la EC, sólo se desarrolla en ciertos individuos, aquellos en los que están presentes los factores genéticos asociados con la enfermedad.

## Los factores ambientales en la EC

Se sabe que las proteínas del trigo, la cebada y el centeno (comúnmente denominadas como gluten) son los desencadenantes esenciales de la EC.

La principal característica del gluten es su riqueza en los aminoácidos prolina (aproximadamente un 20 %) y glutamina (aproximadamente un 38%). Esto lo hace resistente a la digestión por las enzimas digestivas, dificultando su ruptura en fracciones más pequeñas (péptidos), dando lugar a la presencia de fragmentos largos de gluten ricos en prolina y glutamina en el intestino delgado.

Por otro lado, el alto contenido en residuos de prolina y glutamina hace que los fragmentos de gluten sean un sustrato ideal para la enzima transglutaminasa de tejidos (TG2). La TG2 lleva a cabo una reacción conocida como deaminación, consistente en la modificación de los residuos de glutamina por ácido glutámico aumentando de esta forma el número de cargas negativas de los péptidos derivados del gluten. Estos péptidos cargados negativamente tienen una mayor capacidad de estimular el sistema inmunitario como veremos a continuación.

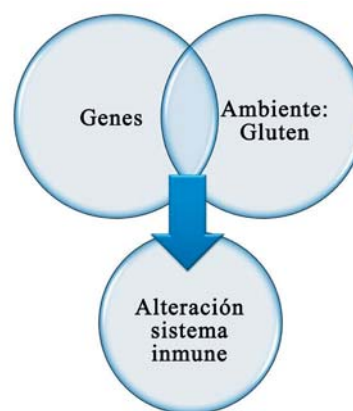


Figura 2. Factores que determinan el desarrollo de la EC

A pesar del prominente papel del gluten como factor ambiental desencadenante de la EC, se cree que otros factores ambientales podrían afectar al desarrollo de esta enfermedad. En este sentido, se ha propuesto que infecciones bacterianas podrían influir en el desarrollo de la EC al aumentar la permeabilidad intestinal.

## La alteración de la respuesta inmune en la EC

El sistema inmune en la mucosa intestinal desempeña dos funciones elementales: la defensa del organismo frente a infecciones por patógenos y reconocer los nutrientes y la flora comensal que son beneficiosos para el individuo y por tanto deben ser tolerados. En el caso de los pacientes celíacos esta última función se altera, y el gluten ingerido con la dieta causa una activación exacerbada de los mecanismos de inmunidad innata y adquirida.

Esto sucede cuando los péptidos del gluten ricos en prolina y glutamina atraviesan la barrera intestinal. Aun no se conoce con exactitud como ocurre este transporte, pero podría deberse a un aumento de la permeabilidad intestinal (por ejemplo cuando ocurre una infección) o bien mediante la formación de vesículas en las células que forman las vellosidades intestinales (enterocitos).

Una vez atraviesan la barrera intestinal, los péptidos del gluten son procesados por las células del sistema inmune presentadoras de antígenos (APC) y mostrados en la superficie de las mismas a los linfocitos T CD4<sup>+</sup> que reconocen específicamente los péptidos del gluten. La presentación de los péptidos de gluten es altamente específica y se realiza exclusivamente por las moléculas HLA de clase II DQ2 y DQ8 que se encuentran en la superficie de las células ACP. Estas moléculas DQ2 y DQ8 unen con gran afinidad los péptidos derivados del gluten. Una vez que las células T CD4<sup>+</sup> reconocen los péptidos del gluten se activan y promueven una respuesta inflamatoria en la mucosa intestinal (Figura 3).

Otro evento fundamental consecuencia de la estimulación del sistema inmune por el gluten es la producción de auto-anticuerpos. Los auto-anticuerpos son moléculas producidas por el sistema inmune que atacan estructuras del propio organismo. En los pacientes celíacos se detectan principalmente auto-anticuerpos dirigidos a la TG2 (antitransglutaminasa, TTGA). Se cree que estos auto-anticuerpos podrían favorecer la atrofia de las vellosidades intestinales en los pacientes celíacos.

## Los factores genéticos en la EC

La importancia de los factores genéticos en la predisposición a EC se dedujo mediante estudios familiares. Se ha estimado un elevado grado de concordancia para la EC entre hermanos gemelos, es decir, la probabilidad de que el hermano gemelo de un paciente con EC desarrolle la enfermedad es de un 75%. Además los hermanos de un paciente con EC (que comparten un 50% del material genético), tienen un riesgo 30 veces mayor de desarrollar esta patología que la población general. Este aumento del

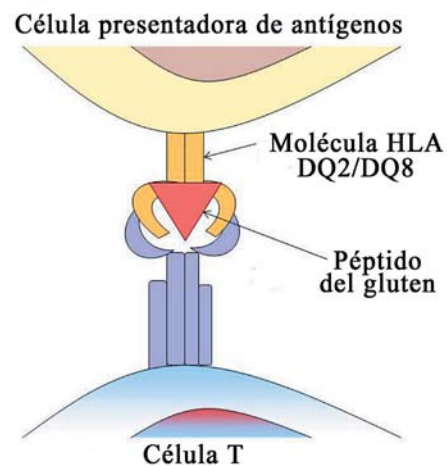


Figura 3. Presentación de los péptidos del gluten en el sistema inmune intestinal.

riesgo para padecer una enfermedad entre miembros de una misma familia es debido a la influencia de los factores genéticos

*Papel de los genes HLA en la EC*

La contribución genética más importante y mejor descrita hasta el momento en la susceptibilidad a EC, es la de los genes HLA (del inglés “human leukocyte antigen”: antígeno leucocitario humano), concretamente la de los genes HLA-DQ. La asociación genética más fuerte con la susceptibilidad a EC es la de los alelos DQA1\*05 y DQB1\*02 presentes en un 90 % de los pacientes celíacos y que codifican la molécula DQ2, que como hemos visto anteriormente es la encargada de unir los péptidos del glúten. El resto de pacientes son portadores de parte de la molécula DQ2 o de la molécula DQ8 codificada por los alelos DQA1\*03-DQB1\*0302.

*Papel de genes fuera de la región HLA en la EC*

En el componente genético de la EC también intervienen genes localizados fuera de la región HLA. Durante muchos años los investigadores han tratado de identificar estos factores genéticos mediante la realización de estudios de asociación de genes candidatos, en los que se compara un grupo de pacientes con un grupo de controles sanos para determinar las diferencias que existen entre ellos a nivel genético. En este tipo de estudios se selecciona un gen, el “gen candidato”, para ser estudiado. Los genes candidatos suelen ser aquellos que se sospecha están implicados en los mecanismos que dan lugar al desarrollo de la enfermedad. En el caso de la EC por ejemplo se han investigado como candidatos genes implicados en la regulación de la respuesta inmune o el procesamiento del gluten.

Actualmente, el desarrollo de las tecnologías de análisis genético permite a los investigadores analizar el genoma completo para detectar genes implicados en la predisposición a enfermedades complejas como la EC, en lugar de analizar un solo gen. Este tipo de estudios se conoce como estudios de asociación del genoma completo o GWAS (del inglés, genome wide association studies).

Ambas estrategias han dado lugar a que en la actualidad se conozcan hasta 40 regiones del genoma que contienen genes implicados en la susceptibilidad a la EC. Cabe destacar que la mayoría de estos genes están relacionados con la respuesta inmune como son genes que codifican receptores de moléculas que activan la respuesta inmune (receptores de quimioquinas como CCR1, CCR2, CCRL2, CCR3, CCR5, CCR9), genes que regulan la actividad de los linfocitos T (CTLA4/CD80, CD28, ICOS/ICOSLG, CD247) o genes de moléculas que median la respuesta inmune (interleuquinas como IL18RAP/IL18R1, IL1RL1/IL1RL2).

Otro dato interesante, es que se ha observado que muchos de estos genes también predisponen al desarrollo de otras enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo 1 o la artritis reumatoide.

A pesar del gran avance que se ha producido en el conocimiento de los factores genéticos que determinan la predisposición a la EC, se estima que estas regiones solo explican un 5% de la heredabilidad de esta patología. Por lo tanto aún quedan muchos factores genéticos que contribuyen a la predisposición de un individuo a desarrollar la EC que todavía no se han identificado.

Referencias

Enfermedades autoinmunes: Cuando nuestras defensas se vuelven contra nosotros. Entrevista a Blanca M<sup>a</sup> Rueda. Pasaje a la Ciencia, 11:123-133 (2008).