



## C a p í t u l o 4

# Estudio genético en la enfermedad celíaca

M.<sup>a</sup> Dolores García Novo

La enfermedad celíaca es el resultado de una respuesta inmunológica anómala frente al gluten, mediada por linfocitos T y de base genética. Para el desarrollo de ésta enfermedad son factores obligados el gluten y una predisposición genética, mientras que otros factores ambientales, pero conocidos (dietéticos, infecciones bacterianas o virales, aumento de la permeabilidad intestinal...), actúan como desencadenantes.

### Factores Genéticos en la EC

La existencia de factores genéticos en la EC, se apoyan en la evidencia de que los padres y hermanos de un paciente tienen mayor riesgo que la población general, para desarrollar la EC (10% frente al 0,4%), que se eleva al 30% en los familiares con idéntico HLA. Además en gemelos monocigóticos la concordancia para la enfermedad es del 70%. Estos datos unidos a que solamente una mínima proporción de la población general portadora del HLA de riesgo, padecen una EC, abogan a favor de otros factores genéticos no HLA. Cada vez más gana fuerza la teoría de que la EC es de herencia poligénica.





## Sistema inmune y HLA

La respuesta inmune en la que media el sistema HLA está dirigida básicamente al desarrollo de reacciones celulares y humorales frente a agentes infecciosos o péptidos que no se reconocen como propios. En patologías autoinmunes la diana de la respuesta son los tejidos propios.

Las moléculas HLA se unen y presentan a los linfocitos T, diferentes tipos de proteínas en forma de pequeños péptidos (entre 9-25 aminoácidos). La unión y presentación de unos y otros péptidos dependerá de los alelos HLA que posea un determinado individuo.

El sistema HLA presenta un elevado polimorfismo en forma de variantes alélicas (genes funcionales con pequeñas variaciones en su estructura) entre diferentes individuos. El número de genes HLA clásicos en un individuo dado es de 3 para los de clase I (HLA-A,B,C) y otros 3 para los de clase II (HLA-DR, DQ, DP). A nivel poblacional entre los 6 genes, existen más de 400 alelos distintos, de modo que el conjunto de péptidos que pueden presentarse es elevado.

Las moléculas HLA de clase I están en la membrana celular de la mayoría de las células nucleadas del organismo, siendo las células del sistema inmune las que presentan una expresión más elevada. Por el contrario las moléculas HLA de clase II se expresan en la membrana de las células inmunocompetentes (células B, monocitos-macrófagos dendríticas, linfocitos T activados). En patologías con componente inmunológico las moléculas HLA se encuentran en forma ectópica, sobre las membranas de las células del tejido diana dañado.

El HLA media la respuesta inmune, es decir ésta se organiza en función de los péptidos que puedan presentarse y de su afinidad. Los diferentes tipos de linfocitos T (CD4, CD8) reconocen a la molécula HLA unida al péptido en la membrana celular, a través de su receptor específico (receptor de la célula, T, TCR).





La consecuencia del reconocimiento es una compleja serie de interacciones celulares conducentes a la activación celular o a la anergia. Además de establecerse relaciones moleculares entre células, con el objeto básico de permitir el reconocimiento efectivo del complejo HLA-péptido, se liberan un número de mediadores solubles, interleucinas, implicadas en la respuesta inmune.

Los genes que codifican las moléculas HLA se encuentran reunidos en un fragmento de  $4 \cdot 10^6$  bases en el brazo corto del cromosoma 6. Tanto las moléculas de clase I como las de clase II son heterodímeros formados por 2 cadenas proteicas: cadena pesada (alfa) y cadena ligera (beta). La cadena ligera de las moléculas HLA-I es la  $\beta_2$ -microglobulina, que no se codifica dentro del sistema HLA y no es polimórfica. La estructura de las moléculas HLA de clase I y II adoptan una configuración como la de una pinza (receptor) a la que se ancla el péptido. Ambas cadenas están situadas en la superficie de las células dirigidas hacia el exterior. En la parte más externa de este receptor, en el lugar de unión con el péptido, es donde existe principalmente el polimorfismo.

## Enfermedad Celíaca y HLA

Estudios de grandes poblaciones de pacientes celíacos han puesto en evidencia que el 92-95% de los celíacos presente el HLA DQ2 (codificado por los alelos DRA1\*0501, DQB1\*0201), asociados a DR3 ó DR5/DR7. Los que no tienen este HLA son DR4/DQ8 (codificado por los alelos DQA1\*03, DQB1\*03). Los escasos pacientes no DQ2 ni DQ8, tienen algún alelo de susceptibilidad. Por lo que en la EC la asociación al HLA es absoluta. No obstante menos del 2% de las personas que portan este HLA desarrollan la EC, por lo que los genes HLA DQ2, DQ8 son necesarios pero no suficientes, para el desarrollo de la enfermedad celíaca.

Como la enfermedad celíaca es producida por una anómala respuesta del linfocito T frente a péptidos del gluten modificados por la transglutaminasa y presentados al linfocito en unión





a determinadas moléculas HLA: DQ2, DQ8, que son los heterodímeros de alta afinidad para estos péptidos, se están investigando otros genes que median la respuesta inmune como son los genes moduladores de la respuesta inmune que codifican moléculas de adhesión, citocinas como TNF A y B... Los resultados han resultado no concordantes ya que se han encontrado en asociación con la EC en determinadas poblaciones y no en otras, por lo que puede ser que los genes implicados varíen entre distintas poblaciones. Entre ellos se encuentran un polimorfismo del gen de TNFA\*2; un gen que codifica una molécula transportadora de péptidos (TAP2); un polimorfismo del gen CTLA4 que se encuentra en el cromosoma 2q33, molécula que actúa inhibiendo la activación del linfocito T y el gen MICA.

### Utilidad del Estudio del HLA en la EC

Tienen un alto valor predictivo negativo, de tal manera que el no poseer el HLA DQ2 ó DQ8 permite excluir la EC con un 99% de certeza.

La utilidad clínica sería en las siguientes situaciones:

1. Excluir susceptibilidad genética en familiares de 1º grado de un paciente celíaco.
2. Personas con anticuerpos AEM ó tGT positivos, que rechacen la biopsia.
3. En pacientes con enfermedades asociadas a EC (DMID, S. Down, Enf. Tiroidea autoinmune...) con anticuerpos positivos y biopsias normales.
4. Pacientes con lesión mucosa y serología negativa o dudosa.
5. Enfermedad celíaca latente.
6. Pacientes a los que se ha retirado el gluten sin realización de biopsia previa y que están asintomáticos.
7. Para excluir la EC en pacientes sintomáticos son serología y biopsias normales.

