

Susceptibilidad genética en la enfermedad celiaca. Actualización

B. Fernández Caamaño, A. Alcolea Sánchez, L.N. Magallares García, V. Díaz Marugán, I. Polanco Allué
Servicio de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Infantil Universitario «La Paz». Madrid

Resumen

La enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía causada por una respuesta inmunitaria anómala mediada por los linfocitos T frente al gluten. Para el desarrollo de la enfermedad son necesarias una predisposición genética y la exposición al gluten, pero también actúan otros factores ambientales como desencadenantes (dietéticos, infecciones, aumento de la permeabilidad intestinal...). Los principales factores genéticos asociados a la EC se relacionan con el complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, que codifica el antígeno leucocitario humano HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Algunos estudios recientes de asociación del genoma han identificado varios *locus* de riesgo en pacientes celíacos en genes no relacionados con el HLA. Presentamos una actualización de estos genes y de las diferencias existentes entre ellos en individuos sanos, pacientes celíacos y pacientes celíacos potenciales.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Enfermedad celiaca, HLA, genética

Abstract

Title: Genetic susceptibility in celiac disease. Uptodate

Celiac disease (CD) is an enteropathy consequence of an aberrant immune response mediated by T lymphocytes against gluten. For the development of the disease it is necessary a genetic predisposition and gluten exposure; however, other environmental factors (dietary, infections, increased intestinal permeability...) act as triggers. The main genetics factors associated with celiac disease are major histocompatibility complex class II genes, that encode human leukocyte antigen HLA-DQ2 and HLA-DQ8. Recent genome-wide association studies have led to the identification of several non-HLA risk loci for celiac disease. We present an update on these genes and genetics differences between healthy subjects, celiac disease and potential celiac.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Celiac disease, HLA, genetics

Introducción

La enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía sensible al gluten que se produce en individuos genéticamente susceptibles con la exposición a alimentos que contienen gluten¹. Aunque otros factores ambientales pueden estar implicados en su desarrollo, el hecho de que las personas con EC presenten una remisión si mantienen una dieta exenta de gluten sugiere que éste tiene un papel clave en la patogenia de la enfermedad².

La susceptibilidad a la EC está muy asociada a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II, antígeno leucocitario humano HLA-DQ2 y HLA-DQ8²⁻⁵, a través de las cuales las células T reconocen los antígenos del gluten en el intestino, lo que contribuye al daño epitelial^{1,6}. Recientes estudios de asociación en todo el genoma han llevado a la identificación de varios *locus* de riesgo en pacientes celíacos en genes no relacionados con el HLA.

El análisis histológico ha demostrado que la EC se caracteriza por la pérdida de vellosidades, la hiperplasia de las criptas y la infiltración linfocítica que se produce principalmente en la parte

proximal del intestino. Los pacientes con EC desarrollan autoanticuerpos específicos para la enzima transglutaminasa endógena. Por tanto, a pesar de que el gluten (y no un antígeno propio) es el agente causal único, la EC puede considerarse como una enfermedad autoinmunitario específica de órgano. En general, el sistema inmune se considera el factor principal responsable de la patogenia de autoinmunidad específica de órgano. La función del tejido normal y la homeostasis se mantienen a través del equilibrio entre la necesidad de activar una respuesta inmune inflamatoria para eliminar los patógenos invasores, y la necesidad de minimizar el daño secundario al tejido como resultado de una respuesta inmune excesiva^{1,6}.

La EC es un modelo excelente para estudiar la contribución de los factores genéticos a la respuesta inmune, por los siguientes motivos: a) existe un factor ambiental desencadenante conocido (gluten); b) como en otras enfermedades autoinmunes, existen determinados tipos de HLA específicos; 3) hay participación de *locus* no relacionados con el HLA (muchos de los cuales se comparten con otras enfermedades autoinmunes); 4) hay un elevada incidencia de otras enfermedades rela-

cionadas con la inmunidad, tanto en miembros de la familia como en los propios individuos, y 5) la inmunidad innata y adaptativa desempeñan un papel en la EC⁷.

Susceptibilidad genética de la enfermedad celiaca

La susceptibilidad genética de muchas enfermedades autoinmunes está fuertemente asociada a variantes de las moléculas de HLA. En el caso de la EC, los principales factores genéticos asociados son los genes MHC de clase II que codifican HLA-DQ2 (HLA-DQA1*05-DQB1*02) y HLA-DQ8 (HLA-DQA1*03-DQB1*0302). La mayoría de los pacientes con EC expresan el heterodímero DQA1*05/DQB1*02^{2,5,8}.

Margaritte-Jeannin et al.⁸ estratificaron el riesgo genético de desarrollar EC de acuerdo con el genotipo HLA de cada paciente. Los portadores de HLA-DQ2 se pueden dividir en tres grupos: 1) los que presentan dos copias de DQB1*02; 2) los que presentan una copia de DQB1*02 en trans con DQA1*05, y 3) los que presentan una copia de DQB1*02 en cis con DQA1*05. Los no portadores de HLA-DQ2 pueden ser de dos tipos: 1) los que presentan dos copias de DQB1*02, DQ8 o una copia de cada grupo, y 2) otros genotipos DQ distintos. El riesgo de desarrollar EC es más elevado en el caso de DQ2 doble o DQ2 en trans^{4,8}.

Sin embargo, estos HLA también son comunes entre individuos sanos, lo que sugiere que están involucrados más factores genéticos (genes que codifican proteínas distintas al HLA) y/o ambientales^{1,2}. A pesar de décadas de investigación, todavía no se conocen los mecanismos etiológicos exactos del desarrollo de la EC. Recientes estudios de asociación en todo el genoma (GWAS) han llevado a la identificación de varios *locus* de riesgo distintos al HLA. Los primeros GWAS realizados por Van Heel et al.⁹ son de 2007, efectuados en una cohorte relativamente pequeña, de 778 pacientes con EC y 1.422 controles, todos del Reino Unido. Se estudiaron unas 300.000 variantes genéticas en el genoma humano (denominadas polimorfismos de nucleótido único [SNP]). Posteriormente Hunt et al.¹⁰ identificaron nuevas variantes genéticas de riesgo, a partir de 1.643 casos y 3.406 controles. Además del HLA, se identificaron 13 regiones del genoma asociadas a la EC (tabla 1)^{2,7,9,10}.

De particular interés es el *locus* en el cromosoma 4q27, que contiene al grupo de genes que codifican la interleucina 2 (IL-2) y la IL-21, entre otros². La IL-21 es importante para la proliferación y la función de las células T y *natural killer* (NK), y para la diferenciación de las células B de memoria y en células plasmáticas^{11,12}. En la EC activa existe una producción aumentada de IL-21. Tras instaurar una dieta exenta de gluten, revierte la actividad de la IL-21 a valores normales. La sobreexpresión de IL-21 es probable que desempeñe un papel importante en la activación de las células T citotóxicas, con la consiguiente destrucción de la mucosa y la muerte de la célula epitelial en la EC activa⁶. Es igualmente interesante el *locus* en

el cromosoma 2q12, que contiene el receptor 1 de la IL-18 (IL18R1) y el receptor de la proteína accesoria de la IL-18 (IL-18RAP), que codifican las cadenas α y β del receptor de IL-18, respectivamente. La IL-18 madura, que se expresa en la mucosa intestinal de pacientes con EC, pero no en los controles¹³, induce a las células T a sintetizar interferón gamma (IFN- γ), una citocina proinflamatoria. Otro *locus* de riesgo que también puede estar implicado en el control genético de la producción de IFN- γ en la EC está en el cromosoma 3q25, y contiene la IL-12A, que codifica la subunidad p35 de la IL-12¹⁴. Ésta es producida por células presentadoras de antígenos (APC) y promueve la diferenciación de las células T helper 1 y la secreción de IFN- γ ¹⁴⁻¹⁶. C-Rel y TNFAIP3 son mediadores clave en las vías de señalización del factor nuclear kappa B (NF- κ B). Éste regula la expresión de genes de citocinas proinflamatorias, moléculas de adhesión y enzimas que participan en el desarrollo de la inflamación inducida por el gluten⁶.

Posteriormente Dubois et al.¹⁷ realizaron un GWAS mucho más grande, que incluyó a más de 4.500 pacientes con EC y 11.000 controles de cuatro poblaciones diferentes (Reino Unido, Italia, Finlandia y Países Bajos), y se genotipificaron 113 SNP. Se encontraron 13 nuevas regiones en el genoma asociadas a la EC. Más recientemente, el número de *locus* asociados a la EC¹⁸ ha aumentado hasta 39 cuando estuvo disponible el inmuno-chip¹⁹ (figura 1)⁷.

Diferencias de susceptibilidad genética entre individuos sanos, pacientes celiacos y pacientes con enfermedad celiaca potencial

Recientemente, la presentación clínica de la EC ha cambiado sustancialmente, desde la clásica, caracterizada por síntomas y signos graves de malabsorción, hasta la actual, en que la clínica es leve o moderada. El conocimiento de las distintas etapas de la enfermedad es un recurso importante para poder entender mejor el papel de los genes identificados hasta la fecha²⁰.

El término de «enfermedad celiaca potencial» (ECP) hace referencia a los pacientes que presentan un HLA compatible (DQ2 o DQ8), con anticuerpos antitransglutaminasa, pero con una mucosa intestinal sin lesión, clasificada como Marsh 0 (mucosa normal) o Marsh 1 (infiltrado intraepitelial inespecífico)^{21,22}. La ECP sugiere que el desarrollo de inmunidad adaptativa frente al gluten no es suficiente para presentar una atrofia de las vellosidades. En distintos estudios se han intentado analizar las diferencias genéticas entre individuos sanos, pacientes con EC y pacientes con ECP. Con esto se pretende ampliar el conocimiento y la comprensión del desarrollo de inmunidad frente al gluten (diferencia entre individuos sanos y pacientes con ECP) y de las lesiones de los tejidos (diferencia entre pacientes con ECP y enfermos celiacos), así como de los genes implicados en todas las etapas de la patogenia de la enfermedad²⁰.

TABLA 1 «Locus» susceptibles en la enfermedad celiaca

Locus	Gen candidato más probable	Función de las proteínas codificadas por los genes
6p21	HLA	MHC es importante para la presentación de antígenos
2q33	CTLA4	CTLA4 es un receptor de las células T para CD80 y CD86, y un regulador negativo de la activación de las células T
4q27	IL2, IL21	IL-2 es un factor de crecimiento para las células T; IL-21 es una citocina que estimula las funciones de las células B, T y NK
1q31	RGS1	RGS1 está implicado en la señalización celular y se expresa por linfocitos intraepiteliales
2q12	IL1R1, IL18R1, IL18RAP	Las cadenas α y β del receptor de la IL-18 son codificadas por IL18R1 e IL18RAP, respectivamente; IL-18 promueve la producción de interferón gamma
3p21	CCR1, CCR3, CCR2, CCR5	Los receptores de quimiocinas CCR1, CCR3, CCR2 y CCR5 se codifican en este locus. Hay probablemente dos factores de riesgo distintos de enfermedad celiaca en este locus
3q25	IL12A	La subunidad p35 de la IL-12 se codifica en este locus; IL-12 favorece la diferenciación de las células TH1
3q28	LPP	Desconocido
6q25	TAGAP	TAGAP se expresa por las células T activadas y es importante en la modulación de cambios en el citoesqueleto
12q23	SH2B3	La proteína adaptadora de linfocitos (LKN) se codifica en este locus y está implicada en la señalización de los linfocitos, incluidas las células T
18p11	PTPN2	La proteína tirosina fosfatasa de células T es un regulador negativo de inflamación
6q23	TNFAIP3	TNFAIP3 es una proteína que inhibe la actividad del factor nuclear kappa beta (NF- κ B) y del factor de necrosis tumoral (TNF) que media la muerte celular
2p13	REL	REL es un componente del complejo de transcripción del NF- κ B

CCR: receptor de quimiocinas CC; CTLA4: antígeno de linfocitos T citotóxicos 4; IL: interleucina; LPP: dominio LIM que contiene una translocación de pareja preferente en lipoma; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; NK: *natural killer*; PTPN2: proteína tirosina fosfatasa; R: receptor; RAP: proteína del receptor accesorio; RGS1: regulador de la proteína G de señalización 1; TAGAP: proteína activadora T RhoGTPase de células T; TH1: T helper 1; TNFAIP3: factor de necrosis tumoral α inducida por proteína 3.

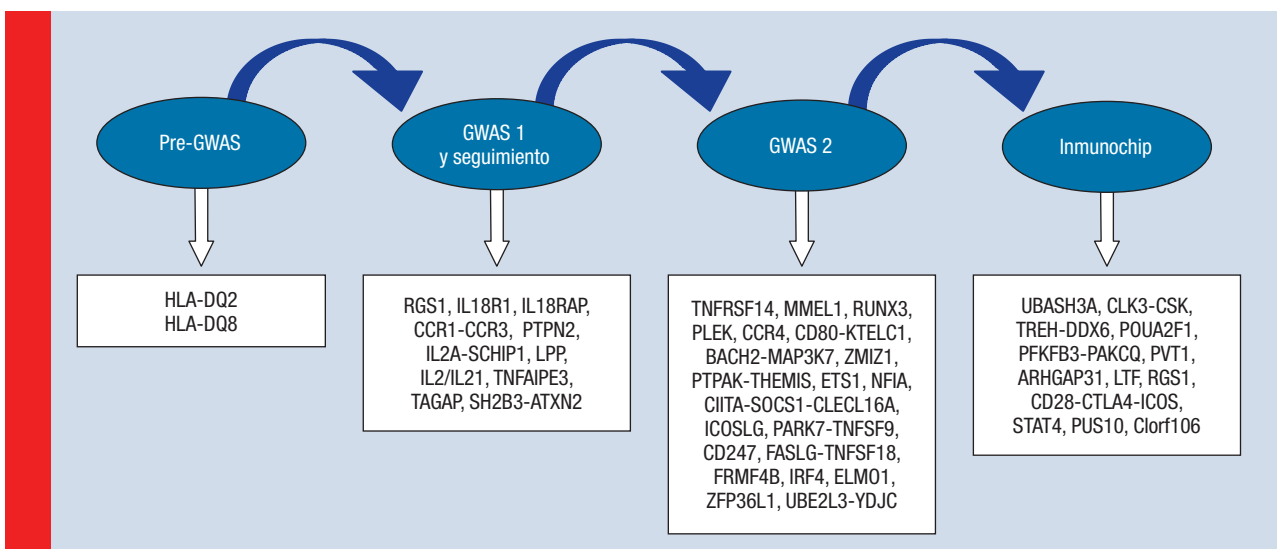


Figura 1. Historia de alteraciones genéticas en la enfermedad celiaca

Ciertos factores genéticos diferenciales estarían implicados en el hecho de que algunos pacientes desarrollen EC y otros se mantengan sin lesión mucosa como celíacos potenciales. Sperandeo et al.²⁰ establecieron una serie de diferencias genéticas entre los pacientes con EC y ECP en lo que respecta a la tipificación del HLA; los pacientes con ECP presentaron con

menor frecuencia las clases de alto riesgo (doble DQ2 o DQ2 en trans), y más frecuentemente HLA de bajo o moderado riesgo. No se observaron diferencias significativas entre los HLA de celíacos potenciales con M0 y M1. Respecto a los posibles genes no relacionados con HLA, Hunt et al.¹⁰ informaron de 8 nuevos locus de riesgo de la EC ubicados en diferentes cromosomas.

somas, pero el tamaño de la muestra de pacientes con ECP no era suficiente para diferenciar la distribución de polimorfismos entre individuos sanos y potenciales; no obstante, Sperandeo et al.²⁰ encontraban que 3 SNP, en las regiones LPP, c-REL y CCR, mostraron diferencias significativas en su distribución genotípica entre los pacientes sanos y los pacientes con ECP (más frecuentes en éstos). El SNP del gen *c-REL* con genotipo GG fue más habitual en los celíacos potenciales que en los pacientes con EC. Los otros 7 SNP no mostraron diferencias significativas entre pacientes con EC y ECP. Ninguno de los genes mencionados distingue entre M0 y M1. Los casos que desarrollaron atrofia del intestino delgado durante el seguimiento no mostraron una distribución alélica y genotípica diferente de los que se quedaron como ECP, aunque tal vez porque el tamaño de la muestra en el estudio de Sperandeo et al. era demasiado pequeña para evaluar las diferencias. A pesar del limitado tamaño de la muestra, se encontró que 3 SNP en la región genómica 4q mostraban diferencias significativas en su distribución de los genotipos entre los individuos sanos y los pacientes con ECP: rs4374642 (KIAA1109), rs13119723 (KIAA1109) y rs6840978 (IL-21). Además, se han encontrado también notables diferencias entre los pacientes con ECP y EC para 3 SNP: rs4374642 (KIAA1109), rs13119723 (KIAA1109) y rs6822844 (IL-2/IL-21). Se supone que cada uno de estos factores actuaría a distintos niveles en la patogenia de la EC, y su mayor o menor expresión podría interferir en la respuesta inmune y el desarrollo de la lesión de la mucosa intestinal. En los estudios de expresión, la del gen de la IL-21 se encuentra suprimida en los pacientes con ECP en comparación con los individuos sanos y con EC. Los pacientes con EC recuperan los niveles normales de IL-21 tras una dieta sin gluten, pero siguen siendo mayores que en los pacientes con ECP. La IL-2 está sobreexpresada en los pacientes celíacos potenciales M0 en comparación con los individuos sanos y con los pacientes celíacos. KIAA1109 presenta un patrón de expresión similar a la IL-2, con sobreexpresión en los pacientes con ECP (sobre todo M0). La expresión de c-REL es mayor en los pacientes celíacos potenciales M0 que en los individuos sanos y los pacientes con EC.

El SNP c-REL, una subunidad del complejo NF- κ B, es crucial para la regulación de este factor nuclear, así como para la inmunidad innata y adaptativa. Los hallazgos genotípicos diferenciales apuntan a un papel importante del NF- κ B en la patogenia de la respuesta inmune innata en la EC. La activación sostenida del NF- κ B en la mucosa intestinal conduce a la expresión de genes inflamatorios, perpetuando el proceso inflamatorio y la lesión mucosa. Además, sabemos que se encuentra activa en pacientes con EC no tratada, y vuelve a valores normales una vez se instaura la dieta sin gluten^{16,23}.

En conclusión, los pacientes con ECP presentan la mayoría de las características de los pacientes con EC, pero carecen de la última fase de respuesta inmune citotóxica, que lesiona la mucosa intestinal²⁰⁻²², lo cual indica la presencia de ciertas diferencias en los factores de riesgo genético respecto a los pacientes con EC. Presentan un HLA de bajo o moderado ries-

go. Se han identificado polimorfismos diferentes entre individuos sanos, pacientes con EC y ECP, que parecen desempeñar un papel en la variabilidad de la respuesta inmune.

Hasta la fecha, aproximadamente el 54% de la genética de la EC se puede explicar por HLA y los más de 57 SNP no HLA⁷.

Los efectos individuales de los genes no HLA parecen ser moderados. En próximos estudios se espera descubrir más regiones genéticas que contribuyan al riesgo de desarrollar EC, y posiblemente revelen la implicación de varios cientos de genes, lo que sería coherente con el hecho de que la EC es un trastorno heterogéneo⁷. Queda mucho trabajo por hacer para identificar las mutaciones causantes y entender la forma en que están involucradas en la patogenia de la enfermedad. ■

Bibliografía

- Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1.731-1.743.
- Jabri B, Sollid LM. Tissue-mediated control of immunopathology in celiac disease. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9: 858-870.
- Romanos J, Van Diemen CC, Nolte IM, Trynka G, Zhernakova A, et al. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology*. 2009; 137: 834-840.
- Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, Gennarelli D, Margaritte-Jeannin P, et al. HLA related genetic risk for celiac disease. *Gut*. 2007; 56: 1.054-1.059.
- Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying de DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European genetics cluster on celiac disease. *Human Immunol*. 2003; 64: 469-477.
- Meresse B, Ripoché J, Heyman M, Cerf-Bensussan N. Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Mucosal Immunol*. 2009; 2: 8-23.
- Kumar V, Wijmenga C, Withoff S. From genome-wide association studies to disease mechanisms: celiac disease as a model for autoimmune diseases. *Semin Immunopathol*. 2012; 34: 567-580.
- Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, et al. HLA-DQ relatives risk for celiac disease in European population: a study of the European genetic cluster on celiac disease. *Tissue Antigens*. 2004; 63: 562-567.
- Van Heel DA, Franke L, Hunt KA, et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet*. 2007; 39: 827-829.
- Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet*. 2008; 40: 395-402.
- Fina D, Sarra M, Caruso R, et al. Interleukin 21 contributes to the mucosal T helper cell type 1 response in celiac disease. *Gut*. 2008; 57: 887-892.
- Leonard WJ, Spolski R. Interleukin-21: a modulator of lymphoid proliferation, apoptosis and differentiation. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5: 688-698.
- Salvati VM. Interleukin 18 and associated markers of T helper cell type 1 activity in celiac disease. *Gut*. 2002; 50: 186-190.
- Strengell M, Julkunen I, Matikainen S. IFN-alpha regulates IL-21 and IL-21R expression in human NK and T cells. *J Leukoc Biol*. 2003; 76: 416-422.

15. Di Sabatino A. Evidence for the role of interferon-alfa production by dendritic cells in the Th1 response in celiac disease. *Gastroenterology*. 2007; 133: 1.175-1.187.
16. Maiuri MC, De Stefano D, Mele G, et al. Gliadin increases iNOS gene expression in interferon-gamma-stimulated RAW264.7 cells through a mechanism involving NF-kappa B. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2003; 368: 63-71.
17. Dubois PC, Trynka G, Franke L, et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet*. 2010; 42: 295-302.
18. Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, Romanos J, Mistry V, Szperl A, et al.; Spanish Consortium on the Genetics of Coeliac Disease (CEGEC), PreventCD Study Group, Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC); Thelma BK, Cukrowska B, Urcelay E, Bilbao JR, Mearin ML, Barisani D, et al. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat Genet*. 2011; 43(12): 1.193-1.201.
19. Cortes A, Brown MA. Promise and pitfalls of the ImmunoChip. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13(1): 101.
20. Sperandeo MP, Tosco A, Izzo V, et al. Potential celiac patients: a model of celiac disease pathogenesis. *PLoS ONE*. 2011; 6(7): e21281.
21. Tosco A, Salvati VM, Auricchio R, et al. Most children with potential celiac disease are healthy but one-third of them develop villous atrophy at 3 years follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 [epub ahead of print].
22. Kurppa K, Ashorn M, Iltanen S, et al. Celiac disease without villous atrophy in children: a prospective study. *J Pediatr*. 2010; 157: 373-380, 380.e1.
23. Bonizzi G, Karin M. The two NF-kappa B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol*. 2004; 25: 280-288.