

Inmunología de la enfermedad celíaca: ¿qué debe saber el clínico?

EDUARDO ARRANZ SANZ

Grupo de Investigación en Inmunidad de Mucosas. Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid-CSIC. Valladolid. España.

Inmunopatogenia de la enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca (EC) es un modelo para estudiar cómo la interacción entre factores genéticos y ambientales lleva a la pérdida de tolerancia oral a una proteína de la dieta (gluten)^{1,2}. Se ha avanzado mucho en el conocimiento de su patología molecular, en especial con la identificación de los heterodímeros HLA-DQ2 y DQ8 y su papel en la presentación de

gluten a los linfocitos T CD4+ específicos³, y la acción directa de ciertos fragmentos sobre el epitelio^{4,6}. Las respuestas de la inmunidad innata y adaptativa llevan a la alteración de la red local de citoquinas, y ambas son necesarias para el desarrollo de la inflamación y la lesión intestinal^{1,2}.

El modelo patogénico más aceptado integra factores que actúan en el epitelio y la lámina propia: digestión incompleta y transporte transepitelial de péptidos^{7,8}, efecto tóxico directo del gluten, proliferación y activación de linfocitos intraepiteliales (LIE)^{1,6,9}, y reconocimiento de péptidos de gluten por linfocitos T específicos con restricción HLA-DQ2 tras ser modificados por la TG2^{3,10} (fig. 1). Falta por conocer por qué solo algunos individuos con HLA de riesgo desarrollan la EC, qué vías moleculares llevan a la inflamación, cómo se controla la inmunidad innata, o cuál es la posible implicación de los anticuerpos anti-TG2.

Las principales familias de proteínas del gluten de trigo (gliadinas y gluteninas), y sus homólogos en la cebada y el centeno, llamadas prolaminas por su alto contenido en glutamina y prolina¹¹, contienen fragmentos nocivos para el intestino celíaco. Se han identificado péptidos inmunogénicos que estimulan linfocitos T del intestino o sangre periférica de pacientes celíacos con restricción DQ2/DQ8, y pueden ser epítopes inmunodominantes (residuos 57-75 de α -gliadina)^{10,12-14}, y péptidos tóxicos (31-43/49) de acción directa sobre el epitelio, independiente de los linfocitos T^{1,6}.

La EC está fuertemente asociada con genes HLA (locus COELIAC1, cromosoma 6p21): la mayoría de los pacientes muestra una variante de la molécula HLA-DQ2 codificada por alelos DQA1*05 y DQB1*02, el resto DQ8 (DQA1*03, DQB1*0302), o algún alelo aislado del DQ2^{15,16}. Estos genes muestran un efecto dosis mediado por una presentación de péptidos más eficaz en homocigotos HLA-DQ2. Aunque el 25% de la población es portadora de DQ2, solo un 1% desarrolla la EC¹⁵. Estudios de genoma completo han identificado otras regiones que incluyen genes de susceptibilidad, algunos relacionados con la función inmune¹⁷, que podrían ser compartidos también por otras enfermedades crónicas de base inmunológica, como la diabetes mellitus¹⁸.

Puntos clave

- La enfermedad celíaca es un trastorno inflamatorio crónico del intestino delgado que asocia un componente autoinmune y es inducido por la ingestión de gluten de trigo y proteínas similares en individuos genéticamente susceptibles.
- El gluten contiene péptidos inmunogénicos capaces de estimular linfocitos T CD4+ específicos de la lámina propia, y péptidos tóxicos de acción directa sobre el epitelio. Muchos de estos péptidos son resistentes a la hidrólisis por enzimas digestivas.
- Se conoce bien el papel de la inmunidad adaptativa frente al gluten, mediada por linfocitos T CD4+ específicos que reconocen péptidos de gluten modificados por la transglutaminasa tisular (TG2) y presentados junto a moléculas HLA-DQ2/DQ8.
- Se conocen menos los mecanismos de la inmunidad innata que llevan a la activación de los linfocitos intraepiteliales y a la apoptosis de los enterocitos.
- Las respuestas de la inmunidad innata y adaptativa frente al gluten existen de forma independiente, pero ambas son necesarias para el desarrollo de la inflamación crónica y la lesión intestinal.

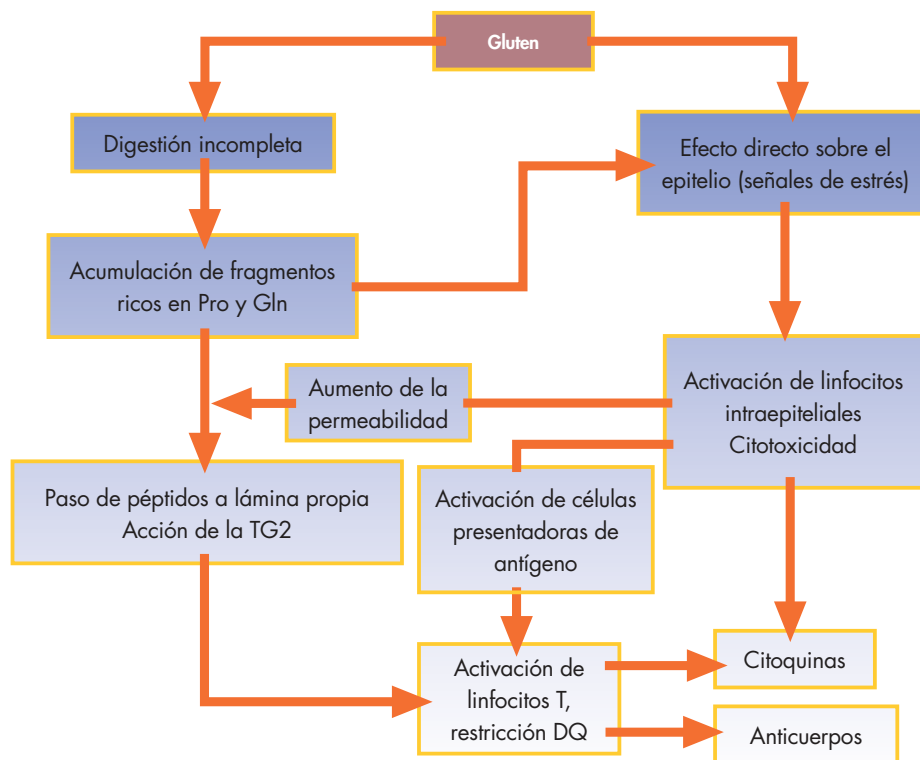


Figura 1. Representación esquemática de los principales procesos implicados en la patogenia de la enfermedad celíaca. Gln: glutamina; Pro: prolina.

Respuesta inmune adaptativa frente al gluten

Los linfocitos T CD4+ específicos de la lámina propia reconocen péptidos sólo cuando son presentados por células dendríticas junto a moléculas HLA-DQ2/DQ8^{3,19}. Estas moléculas disponen de un “bolsillo” de unión a péptidos con propiedades únicas para acomodar secuencias peptídicas: DQ2 tiene preferencia por aminoácidos de carga negativa en posiciones centrales (P4, P6, P7), y DQ8, más externas (P1, P9)²⁰. Aunque las proteínas del gluten tienen pocas cargas negativas, la TG2 liberada durante la inflamación induce la conversión de glutamina en ácido glutámico en secuencias tipo QXP (Q: glutamina, P: prolina, X: otro aminoácido)^{21,22} (fig. 2).

Debido a su alto contenido en glutamina y prolina, los péptidos de gluten son resistentes a la proteólisis por enzimas digestivas, formándose fragmentos grandes que contienen varios motivos QXP, substratos preferidos de la TG2^{23,24}, como el péptido de 33 aminoácidos (p57-89 de la α -gliadina) que contiene 6 copias de 3 epítopes T, y cuya inmunogenicidad para los linfocitos T del intestino celíaco aumenta tras la deamidación por TG2⁷. Algunas enzimas bacterianas (como la protil-endopeptidasa) inducen la degradación de estos fragmentos e impiden que se formen epítopes T capaces de activar respuestas de inmunidad adaptativa²⁵.

La respuesta humoral frente al gluten parece tener una contribución directa menor en la patogenia, aunque se ha sugerido que anticuerpos de IgA secretora favorecerían el paso de péptidos intactos por una vía transcelular en la que intervendría el receptor de la transferrina CD71². No se han identificado linfocitos T específicos de TG2, y falta por explicar aún por qué la ingestión de gluten promueve la producción de anticuerpos

anti-TG2^{1,3}. Se ha propuesto un modelo en el que los linfocitos T CD4+ reactivos al gluten proporcionarían la ayuda necesaria a las células B específicas de TG2 para la síntesis de anticuerpos vía formación de complejos TG2-gluten²⁶.

Inmunidad innata frente al gluten

Péptidos de gluten como p31-43/49 (α -gliadina) pueden dañar directamente el epitelio mediante la activación de mecanismos de la inmunidad innata y la producción de interleucina (IL)-15, responsables de la alteración de la función barrera epitelial y la apoptosis de enterocitos^{4,6,8}. La IL-15 induce proliferación y activación de LIE T CD8+ que expresan receptores de tipo NKG2D y CD94-NKG2A, cuyos ligandos son las moléculas de estrés MICA/B y HLA-E, respectivamente, expresadas por los enterocitos²⁷⁻²⁹. También promueve la producción de interferón (IFN)- γ por los LIE y la citotoxicidad dependiente de proteínas citolíticas (perforinas, granzima)^{30,31}. Los LIE pierden la especificidad al gluten para adquirir la capacidad citolítica, proliferar y secretar citoquinas en respuesta al daño tisular y las señales de estrés de los enterocitos^{1,5}. Mientras la lesión epitelial parece depender de los LIE TCR $\alpha\beta$, que disminuyen en dieta sin gluten, los LIE TCR $\gamma\delta$ NKG2A tendrían una función reguladora³². Falta por aclarar aún cómo se induce la liberación de IL-15 por enterocitos y células mononucleares^{28,30}, qué vías moleculares activan las señales de estrés, o por qué afecta a los individuos susceptibles. Una posible explicación es la existencia de una mayor sensibilidad a la IL-15 en los pacientes celíacos, debido a un aumento de la expresión del receptor IL-15R α en el intestino³³ (fig. 3).

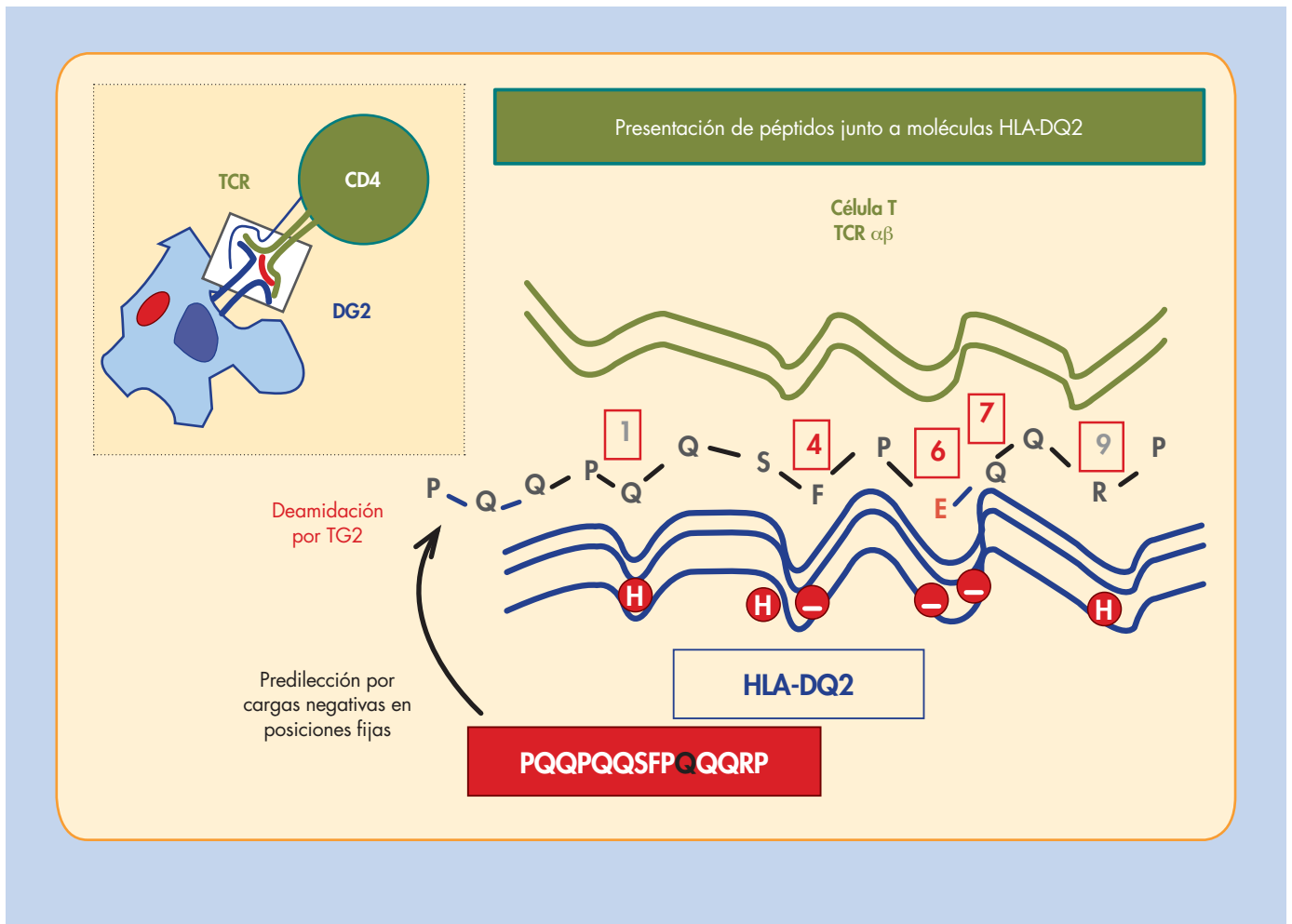


Figura 2. La molécula HLA-DQ sirve de elemento de restricción en el reconocimiento de epítopes de gluten por los linfocitos T CD4+. Representación esquemática de la interacción entre un epítipo (PQQPQQSFPQQRP) de la α -gliadina y la molécula HLA-DQ2, con posiciones de anclaje (4, 6, 7) que tienen preferencia por cargas negativas. La transglutaminasa tisular induce la sustitución de glutamina de carga positiva por ácido glutámico de carga negativa. E: ácido glutámico; P: prolina; Q: glutamina; TCR: receptores de célula T.

Alteración de la red de citoquinas y mediadores de inflamación

La tolerancia a los antígenos de la dieta se relaciona con la activación de células T reguladoras y la producción de citoquinas inmunosupresoras (IL-10, factor de crecimiento transformante [TGF]- β) que previenen las respuestas inadecuadas Th1 o Th2³⁴. En la EC activa, los linfocitos T CD4+ de la lámina propia y los LIE CD8+ contribuyen a desencadenar una respuesta Th1 dominada por IFN- γ , el factor de transcripción T bet y otras citoquinas pro-inflamatorias (factor de necrosis tumoral [TNF]- α , IL-18, IL-21), junto a un descenso de IL-10 y TGF- β ³⁵⁻³⁷, y la producción de IL-15 por los enterocitos⁶. Este perfil pro-inflamatorio, que desaparece en los pacientes en remisión, activa mecanismos efectores del daño tisular, como el factor de crecimiento de keratinocitos (KGF)³⁸, y metaloproteinasas de matriz (MMPs)^{39,40}, implicadas en la degradación de la matriz extracelular y la transformación mucosa.

En la EC activa, y en ausencia de IL-12, otras citoquinas podrían inducir la diferenciación Th1, como el IFN- α , producido por células dendríticas plasmocitoides^{41,42}, o la IL-21^{43,44}, cuyo gen ha sido localizado en una región ligada a la susceptibilidad de la EC¹⁷. Estas citoquinas producidas por células de la inmunidad adaptativa (IFN- γ , IL-21), o innata (IFN- α , IL-15), podrían determinar el desarrollo de la inflamación y la enteropatía^{2,43}, además de contribuir a la pérdida de tolerancia al gluten por bloqueo de la vía de señalización del TGF- β vía IL-15⁴⁵, o inhibición de la supresión de linfocitos T efectores por linfocitos T reguladores, vía IL-21².

Conclusión

Los avances en el conocimiento de la patogenia de la EC para identificar las bases moleculares y celulares de la respuesta inmune frente al gluten en el intestino, tanto en el epitelio (inmunidad innata) como en la lámina propia de la mucosa (inmunidad adaptativa), pueden permitir el desarrollo de nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento, de posible aplicación a otras enfermedades autoinmunes.

15. ● **Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3:843-51.**
16. Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology*. 1993;105:910-22.
17. Van Heel DA, Franke L, Hunt KA, Gwilliam R, Zhernakova A, Inouye M, et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet*. 2007;39:827-9.
18. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JHM, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2767-77.
19. ●● **Lundin KE, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen TS, Fausa O, et al. Gliadin-specific, HLA-DQ (alpha 1*0501, beta 1*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. J Exp Med. 1993;178:187-96.**
20. Van de Wal Y, Kooy Y, van Veelen P, Pena S, Mearin L, Papadopoulos G, et al. Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J Immunol*. 1998;161:1585-8.
21. ● **Molberg O, McAdam SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. Nat Med. 1998;4:713-7.**
22. Fleckenstein B, Qiao SW, Larsen MR, Jung G, Roepstorff P, Sollid LM. Molecular characterization of covalent complexes between tissue transglutaminase and gliadin peptides. *J Biol Chem*. 2004;279:17607-16.
23. Hausch S, Shan I, Santiago NA, Gray GM, Khosla C. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;238:G996-1003.
24. Arentz-Hansen H, Korner R, Molberg O, Quarsten H, Vader W, Kooy YMC, et al. The intestinal T cell response to alpha-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *J Exp Med*. 2000;191:603-12.
25. Piper JL, Gray GM, Khosla C. Effect of prolyl endopeptidase on digestive-resistant gliadin peptides in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;311:213-9.
26. Sollid LM, Molberg O, McAdam S, Lundin KEA. Autoantibodies in celiac disease: tissue transglutaminase guilt by association? *Gut*. 1997;41:851-2.
27. Jabri B, de Serre NP, Cellier C, Evans K, Gache C, Carvalho C, et al. Selective expansion of intraepithelial lymphocytes expressing the HLA-E-specific natural killer receptor CD94 in celiac disease. *Gastroenterology*. 2000;118:867-79.
28. Mention JJ, BenAhmed M, Begue B, Barbe U, Verkarre V, Asnafi V, et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology*. 2003;125:730-45.
29. ●● **Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, Tretiakova M, Bhagat G, Krausz TN, et al. Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. Immunity. 2004;21:357-66.**
30. Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cupelli F, Cinque B, Millimaggi D, Clarkson MM, et al. Epithelium derived interleukin 15 regulates intraepithelial lymphocyte Th1 cytokine production, cytotoxicity, and survival in coeliac disease. *Gut*. 2006;55:469-77.
31. Olausson RW, Johansen FE, Lundin KE, Jahnsen J, Brandtzaeg P, Farstad IN. Interferon-gamma-secreting T cells localize to the epithelium in coeliac disease. *Scand J Immunol*. 2002;56:652-64.
32. Bhagat G, Naiyer AJ, Shah JG, Harper J, Jabri B, Wang TC, et al. Small intestinal CD8⁺TCR γ delta NKG2A intraepithelial lymphocytes have attributes of regulatory cells in patients with celiac disease. *J Clin Invest*. 2009;118:281-93.
33. Bernardo D, Garrote JA, Allegretti Y, León AJ, Gómez E, Bermejo JF, et al. Higher constitutive IL-15Ra expression and lower IL-15 response threshold in coeliac disease patients. *Clin Exp Immunol*. 2008;154:64-73.
34. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:331-41.
35. Nilsen EM, Lundin KE, Krajci P, Scott H, Sollid LM, Brandtzaeg P. Gluten specific, HLA-DQ₂-restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon gamma. *Gut*. 1995;37:766-76.
36. Forsberg G, Hernell O, Melgar S, Israelsson A, Hammarstrom S, Hammarstrom ML. Paradoxical coexpression of proinflammatory and down-regulatory cytokines in intestinal T cells in childhood celiac disease. *Gastroenterology*. 2002;123:667-78.
37. León AJ, Garrote JA, Blanco-Quirós A, Calvo C, Fernández-Salazar L, Del Villar A, et al. Interleukin 18 maintains a long-standing inflammation in coeliac disease patients. *Clin Exp Immunol*. 2006;146:479-85.
38. Salvati VM, Bajaj-Elliott M, Poulosom R, Mazzarella G, Lundin KE, Nilsen EM, et al. Keratinocyte growth factor and coeliac disease. *Gut*. 2001;49:176-81.
39. Bajaj-Elliott M, Poulosom R, Pender SL, Wathen NC, MacDonald TT. Interactions between stromal cell-derived keratinocyte growth factor and epithelial transforming growth factor in immune-mediated crypt cell hyperplasia. *J Clin Invest*. 1998;102:1473-80.
40. Daum S, Bauer U, Foss HD, Schuppan D, Stein H, Riecken EO, et al. Increased expression of mRNA for matrix metalloproteinases-1/-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in intestinal biopsy specimens from patients with coeliac disease. *Gut*. 1999;44:17-25.
41. Monteleone G, Pender PL, Alstead E, Hauer AC, Lionetti P, McKenzie C, et al. Role of interferon-alpha in promoting T helper cell type 1 responses in the small intestine in celiac disease. *Gut*. 2001;48:425-9.
42. Di Sabatino A, Pickard KM, Gordon JN, Salvati V, Mazzarella G, Beattie RM, et al. Evidence for the role of interferon-alpha production by dendritic cells in the Th1 response in celiac disease. *Gastroenterology*. 2007;133:1175-87.
43. Garrote JA, Gómez-González E, Bernardo D, Arranz E, Chirid F. Celiac disease pathogenesis: the proinflammatory cytokine network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47 Suppl 1:S27-32.
44. Fina D, Sarra M, Caruso R, Del Vecchio Blanco G, Pallone F, MacDonald TT, et al. Interleukin 21 contributes to the mucosal T helper cell type 1 response in coeliac disease. *Gut*. 2008;57:887-92.
45. Benahmed M, Meresse B, Arnulf B, Barbe U, Mention JJ, Verkarre V, et al. Inhibition of TGF-beta signalling by IL-15: a new role for IL-15 in the loss of immune homeostasis in celiac disease. *Gastroenterology*. 2007;132:994-1008.

Bibliografía recomendada

Lundin KE, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen TS, Fausa O, et al. Gliadin-specific, HLA-DQ (alpha 1*0501, beta 1*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. J Exp Med. 1993;178:187-96.

Consiguen aislar por primera vez clones de linfocitos T específicos de gluten con restricción por HLA-DQ2/DQ8 a partir de la lámina propia de la mucosa duodenal de pacientes celíacos, confirmando así la implicación de las moléculas HLA-DQ2 en la susceptibilidad a la enfermedad celíaca al promover la presentación de péptidos de gluten al sistema inmune adaptativo del intestino.

Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, Auricchio S, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. Lancet. 2003;362:30-7.

Se describen por primera vez los efectos tóxicos de algunos péptidos de gluten sobre explantes de intestino delgado, pero no estimulan in vitro a los linfocitos T CD4 específicos de gluten de pacientes celíacos. Estos péptidos inducen la producción de interleucina (IL)-15 y estimulan la migración de linfocitos intraepiteliales y la apoptosis de enterocitos, además de promover la inmunidad adaptativa. Todos estos efectos son bloqueados por anticuerpos anti-IL-15.

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.

Revisión completa de los efectos de la inmunidad innata y adaptativa frente al gluten responsables de la pérdida

de la tolerancia al gluten, la inflamación intestinal y la enteropatía. Describe con detalle nuevos mecanismos que explican el paso de péptidos tóxicos de gluten a la lámina propia, la conversión de linfocitos intraepiteliales en células citotóxicas con pérdida de especificidad al gluten, y la alteración de la red local de citoquinas.

Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. Science. 2002;297:2275-9.

Describen por primera vez la digestión incompleta de los péptidos de gluten al demostrar la falta de actividad endo-prolil-peptidasa en las enzimas gástricas y pancreáticas y del borde en cepillo intestinal. Como consecuencia, describen también la formación de un péptido de 33 aminoácidos con propiedades muy inmunogénicas.

Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. Nat Rev Immunol. 2002;2:647-55.

Trabajo de revisión donde se establece un modelo de interacción entre factores genéticos (relacionados con el sistema HLA) y ambientales responsable del mecanismo patogénico complejo de la enfermedad celíaca, tomada como modelo de trastorno asociado al sistema HLA y en el que el factor desencadenante es conocido (gluten). Este conocimiento puede ser de gran utilidad en otras patologías crónicas inflamatorias.