

HLA en la enfermedad celíaca

EDUARDO ARRANZ^a Y JOSÉ ANTONIO GARROTE^{a,b}

^aDepartamento de Pediatría, Inmunología, Obstetricia y Ginecología, Nutrición y Bromatología.

Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid. Valladolid.

^bUnidad de Investigación. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. SACYL. Valladolid. España.

earranz@med.uva.es; garrote@ped.uva.es

La enfermedad celíaca (EC) es la intolerancia alimentaria más frecuente en nuestro medio, y su prevalencia en los países occidentales se ha estimado en un 0,2-0,5%, aunque sólo el 20-50% de los individuos afectados refiere síntomas¹. Su etiología es multifactorial, con intervención de factores genéticos y ambientales, como el gluten, que actúa de agente desencadenante. La predisposición genética se manifiesta por una mayor frecuencia de casos en familias, donde el riesgo es 20-30 veces mayor que en la

población general, y una concordancia del 75% entre gemelos monocigotos^{2,3}. La predisposición genética puede ser el resultado de la contribución colectiva de varios genes polimórficos dentro y fuera de la región HLA, si bien los genes HLA de clase II (fig. 1) y algún gen regulador de la respuesta inmunitaria serían suficientes para conferir la susceptibilidad, mientras que las demás asociaciones podrían modular la expresión clínica o histopatológica de la enfermedad.

Puntos clave

● La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno poligénico y multifactorial. La mayor contribución a la predisposición genética depende de los genes de la región HLA de clase II (40% del riesgo total), mientras que otros genes no HLA tendrían una participación individual mínima.

● En la mayoría de los pacientes, la asociación primaria es con el heterodímero HLA-DQ2 codificado por los alelos DQA1*0501 y DQB1*02. En el resto, muchos tienen el heterodímero DQ8 (codificado por DQA1*03 y DQB1*03) o alguno de los alelos de riesgo por separado, y son muy raros los casos en los que ambos están ausentes.

● Los alelos DQA1*0501 y DQB1*02 forman parte del haplotipo ancestral 8.1 (B8-DR3-DQ2), que incluye otros genes que podrían contribuir a la predisposición con independencia de DQ2, como los polimorfismos del gen del factor de necrosis tumoral y otros en estudio.

● Los marcadores genéticos de riesgo no son específicos de la enfermedad, pero sirven de ayuda diagnóstica en casos difíciles, con biopsia o pruebas serológicas poco claras, y su valor predictivo negativo alto permite descartar la EC en los no portadores.

● En grupos de riesgo conocido, estos marcadores permiten seleccionar a individuos con una susceptibilidad mayor entre familiares de pacientes, en casos de déficit de inmunoglobulina A o síndrome de Down, y en enfermedades asociadas como diabetes tipo 1, tiroiditis autoinmunitaria, etc.

Asociación primaria con los alelos HLA-DQA1*0501 Y DQB1*02

La EC muestra una de las asociaciones más fuertes con la región HLA de clase II de las que se conocen. En la mayoría de las poblaciones estudiadas, más del 90% de los pacientes son portadores del mismo heterodímero HLA-DQ2 codificado por los alelos DQA1*0501 y DQB1*02, tanto en posición *cis*, asociado a DR3 (más común en el centro y norte de Europa), como en *trans*, en heterocigotos DR7/DR5 (más frecuente alrededor del Mediterráneo)^{4,5}. Del resto de los pacientes, muchos tienen un segundo heterodímero DQ8 codificado por los alelos DQA1*03 y DQB1*0302 en posición *cis*, y asociado a DR4 (DRB1*04)^{6,7}, mientras que los pacientes sin DQ2 ni DQ8 suelen tener al menos uno de los alelos de riesgo por separado (DQA1*0501 o DQB1*02), y son muy raros los casos con ausencia de ambos⁸ (fig. 2). La asociación de otros alelos, como DPB1*0101, podría ser secundaria al ligamiento con HLA-DQ. Entre los portadores de HLA-DQ2, los pacientes con una doble dosis del alelo DQB1*02 podrían tener un riesgo aumentado de desarrollar la EC^{9,10}, como es el caso de los homocigotos DR3/DR3 y heterocigotos DR3/DR7. También se ha descrito una asociación con DR7 en pacientes DR3/DR7, que podría ser independiente del efecto dosis de DQB1*02 y de la que podría ser responsable un gen cercano y ligado a DR7. Un posible candidato sería el *DRB4* (que codifica la molécula DR53), ligado a los haplotipos DR7, DR4 (asociados a la EC) o DR9¹¹. Sin embargo, en nuestra población de Castilla y León sólo la mitad de los pacientes no portadores de DQ2 muestran el gen *DRB4*¹².

El papel genético dominante del heterodímero HLA-DQ2 se explica por la implicación de esta molécula en la patogenia de la enfermedad. Se ha confirmado que péptidos de gluten

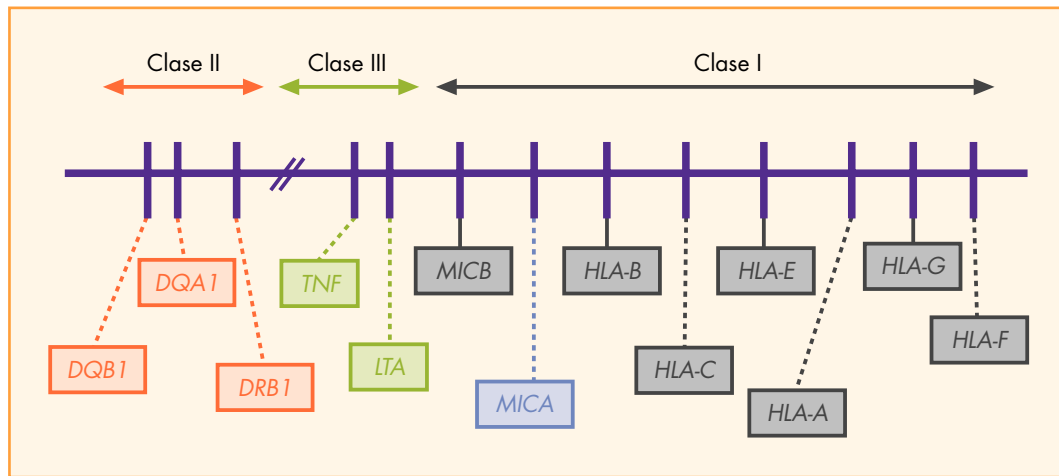


Figura 1. Resumen de los principales genes de la región HLA, o del complejo principal de histocompatibilidad-MHC, en el cromosoma 6 humano. Los genes asociados a la enfermedad celíaca están en color, el resto en gris.

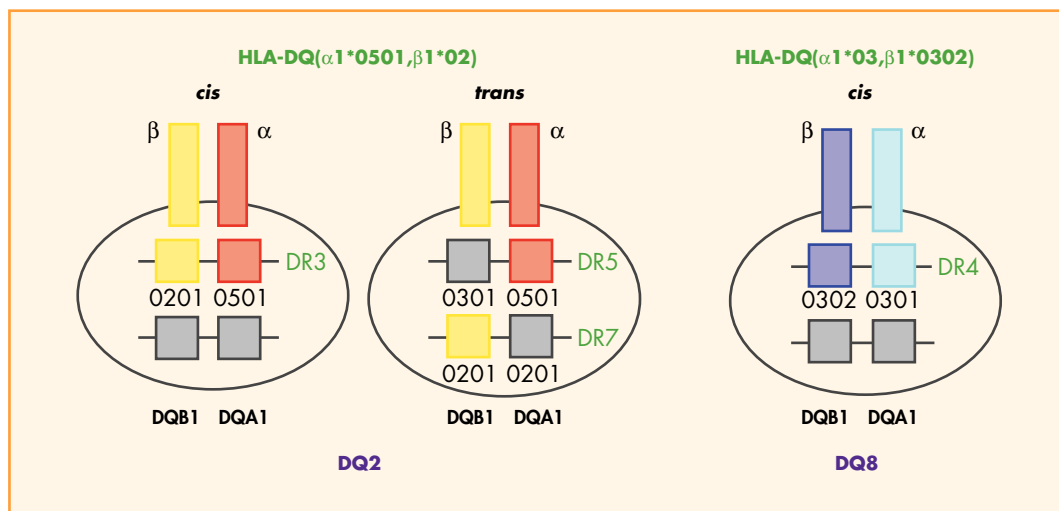


Figura 2. Los heterodímeros HLA-DQ ($\alpha 1^*0501, \beta 1^*02$), codificados en posiciones *cis* (en individuos DR3) y *trans* (en heterocigotos DR5/DR7), y HLA-DQ ($\alpha 1^*03, \beta 1^*0302$), en posición *cis* (en individuos DR4), confieren susceptibilidad en la mayoría de los pacientes con enfermedad celíaca.

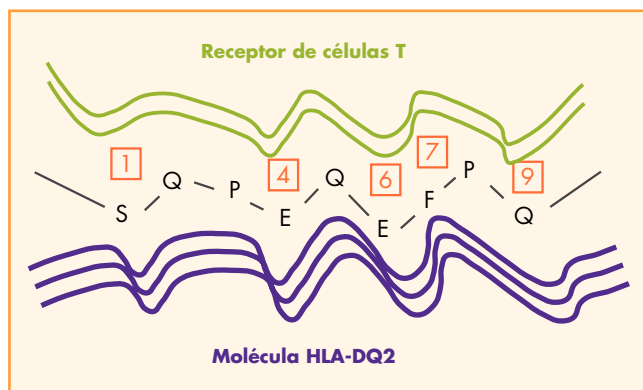


Figura 3. Representación esquemática de la interacción entre la molécula HLA-DQ2 y un péptido de γ -gliadina. Las posiciones de anclaje (1, 4, 6, 7 y 9) tienen preferencia por las cargas negativas. La transglutaminasa tisular transforma residuos de glutamina Q en ácido glutámico E (prolina P).

modificados por la enzima transglutaminasa tisular, que aumenta la afinidad de unión de dichos péptidos a las moléculas DQ2/DQ8 en la superficie de las células presentadoras de antígeno, son reconocidos por linfocitos T reactivos específicos de gluten, localizados en el intestino de pacientes con EC. La molécula DQ8 tiene una función similar en pacientes DQ2 negativo^{13,14} (fig. 3).

Otros alelos de riesgo en la región HLA

La concordancia entre gemelos monocigotos y hermanos con HLA idéntico (30%) induce a pensar que en la susceptibilidad genética intervienen genes dentro y fuera de la región HLA³. Además, menos del 2% de los individuos DQ2 o DQ8 positivos desarrolla la enfermedad. Se ha estimado que la contribución de la región HLA al riesgo genético total es del 40%, y la implicación de otros genes por separado sería mínima^{2,15}. La mayoría de los pacientes DQ2 son portadores del haplotipo ancestral 8.1 (B8-DR3-DQ2)¹⁶, que incluye otros alelos capaces de conferir riesgo o de modificar el efecto de DQ2, aunque se discute si su contribución es independiente o debida al desequilibrio de ligamiento con DQ. Estos genes son funcionales –implicados en la inmunopatogenia– o posicionales –localizados en una región asociada–. Los primeros, muchos dentro de la región HLA, podrían modular la intensidad de la respuesta inmunológica en un determinado individuo o población, como las variantes funcionales de los genes de citocinas –factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), linfotóxina- α (LT- α), etc.– o la molécula de membrana CTLA-4¹⁷. Varios trabajos han descrito una asociación entre los polimorfismos de un sólo nucleótido de la región del gen *TNF* y el riesgo a la EC^{15,18-20}. El aumento de la frecuencia del alelo A en la posición –308 del *TNF* (*TNF**2), o de otro gen cercano,

podría confirmar la contribución independiente, aunque otros estudios que utilizan microsatélites indican lo contrario. Nosotros hemos confirmado la asociación entre TNF*2 y otro alelo del gen de la *LT-α*, *LTA*1*, en la EC²⁰, aunque no podemos excluir que se deba a un desequilibrio de ligamiento con genes HLA de clase II, ya que los celíacos DQ2 negativos presentan una distribución de frecuencias alélicas de estos polimorfismos similar a los controles. A pesar de todo, las diferencias entre pacientes y controles sanos DQ2 positivos podrían indicar que, en este grupo de enfermos, la implicación de los polimorfismos citados podría ser independiente del HLA-DQ.

Se han estudiado también otras asociaciones con genes localizados en la región HLA de clase I, como los polimorfismos de los genes que codifican las moléculas MICA²¹⁻²³, y de clase III, genes de la familia de proteínas de estrés HSP-70²⁴. La falta de confirmación de estos resultados por otros grupos podría deberse a la existencia de un desequilibrio de ligamiento con HLA-DQ citado antes, o al hecho de que los efectos individuales en cada caso pudieran estar enmascarados al utilizar diferentes poblaciones de estudio. En situaciones de estrés, los enterocitos expresan proteínas MICA que sirven de ligando para linfocitos TCR-γδ y células con receptores NK-G2D. Se ha descrito una asociación entre las formas atípicas de EC, con manifestaciones digestivas mínimas o ausentes, y el alelo MICA-A5.1 en pacientes DQ2 positivos²¹.

Los estudios de ligamiento en todo el genoma han servido para identificar zonas de interés; se han confirmado unas ya conocidas, como la región HLA del cromosoma 6, y se ha abierto el camino para estudiar otras de menor significación, como las regiones cromosómicas 5q31-q33, donde asientan genes que controlan las respuestas TH2, y de la citocina proinflamatoria interleucina 12 (IL-12), entre otros, así como 2q33, que incluye el gen de la molécula CTLA-4 expresada por los linfocitos T, etc.²⁵⁻²⁷.

Utilidad de los marcadores genéticos de riesgo de la enfermedad celíaca

La utilidad de estos marcadores debe considerarse siempre en el contexto de la expresión clínica y de la evaluación histológica de la biopsia como principal prueba diagnóstica. La identificación aislada de los alelos que codifican las moléculas DQ2 o DQ8 no permite el diagnóstico de la EC, pero es muy útil en las siguientes situaciones (tabla 1):

– Como ayuda diagnóstica ante la sospecha clínica en casos difíciles, por ejemplo, cuando presentan un patrón histopatológico en la biopsia intestinal poco claro o unas pruebas serológicas dudosas (además, la sensibilidad de estas pruebas disminuye mucho en los casos de atrofia vellositaria parcial), también en casos de EC latente con anticuerpos antiendomiso o antitransglutaminasa positivos pero biopsia de morfología normal, o cuando el paciente ha comenzado la dieta sin gluten por su cuenta o no se dispone de una biopsia inicial por la razón que sea²⁸. La especificidad de estas pruebas es

baja y no puede utilizarse como marcador de intolerancia al gluten, una vez conocido que el 25% de la población general es portador de estos alelos, y que la mayor parte de los individuos DQ2 positivos no desarrollan la enfermedad.

– Para la selección de individuos con una mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad entre grupos de riesgo, como los familiares de pacientes celíacos, en los que el estudio debe hacerse comparando los resultados con el caso índice y teniendo en cuenta que el ser familiar confiere ya un riesgo mayor (respecto a la población general); los individuos con déficit selectivo de inmunoglobulina A o síndrome de Down, y los pacientes con enfermedades asociadas, además de la dermatitis herpetiforme, especialmente las de carácter autoinmunitario, como la diabetes tipo 1, la tiroiditis autoinmunitaria, etc.

En cualquier caso, los individuos con marcadores genéticos de riesgo positivos deben someterse a un seguimiento clínico y analítico periódico, sin olvidar que no conocemos aún qué factores pueden desencadenar la enfermedad en un momento dado, y que un resultado negativo de las pruebas serológicas no significa que el riesgo haya disminuido. El valor predictivo negativo de la prueba es elevado, por lo que la ausencia de estos alelos en un hijo o hermano de un paciente permitiría afirmar que es muy improbable que desarrollen la EC en un futuro, aunque puede haber situaciones (probablemente muy raras) en las que una fuerte sospecha clínica puede llevar a pasar por alto este resultado y a proceder directamente a la realización de la biopsia intestinal.

Tabla 1. Marcadores genéticos de riesgo de la enfermedad celíaca

Consideraciones generales

No son pruebas específicas

No pueden utilizarse como marcador de la intolerancia al gluten

Los casos positivos deben someterse a un seguimiento periódico

En los grupos de riesgo, descarta el seguimiento de los casos negativos

Utilidad clínica

Ayuda diagnóstica ante la sospecha clínica en casos difíciles

Biopsia con patrón histopatológico poco claro

Resultado dudoso de pruebas serológicas

Sospecha de enfermedad celíaca latente (antiendomiso o antitransglutaminasa positivos y biopsia normal)

Comienzo de la dieta sin gluten, sin biopsia inicial

Selección de individuos de mayor susceptibilidad en los grupos de riesgo

Familiares de pacientes (comparar siempre con el caso índice)

Individuos con déficit selectivo de inmunoglobulina A o síndrome de Down

Dermatitis herpetiforme y enfermedades asociadas de tipo autoinmunitario, como la diabetes tipo 1, la tiroiditis autoinmunitaria, etc.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-51.
2. Bevan S, Popat S, Braegger CP, Busch A, O'Donoghue D, Falth-Magnusson K, et al. Contribution of the MHC region to the familial risk of celiac disease. *J Med Genet* 1999;36:687-90.
3. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002;50:624-8.
4. ●● Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ α / β heterodimer. *J Exp Med* 1989;169:345-50.
5. Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1993;105:910-22.
6. Spurkland A, Sollid LM, Polanco I, Vartdal F, Thorsby E. HLA-DR and DQ genotypes of celiac disease patients serologically typed to be non-DR3 or non-DR5/7. *Hum Immunol* 1992;35:188-92.
7. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clerget-Darpoux F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Hum Immunol* 2003;64:469-77.
8. Polvi A, Arranz E, Fernández-Arquero M, Collin P, Maki M, Sanz A, et al. HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol* 1998;59:169-75.
9. Ploski R, Ek J, Thorsby E, Sollid LM. On the HLA-DQ(alpha 1*0501, beta 1*0201)-associated susceptibility in celiac disease: a possible gene dosage effect of DQB1*0201. *Tissue Antigens* 1993;41:173-7.
10. Arranz E, Tellería JJ, Sanz A, Martín JF, Alonso M, Calvo C, et al. HLA-DQA1*0501 and DQB1*02 homozygosity and disease susceptibility in Spanish coeliac patients. *Exp Clin Immunogenet* 1997;14:286-90.
11. Clot F, Gianfrani C, Babron M-C, Bouguerra F, Southwood S, Kagnoff MF, et al. HLA-DR53 molecules are associated with susceptibility to celiac disease and selectively bind gliadin-derived peptides. *Immunogenetics* 1999;49:800-7.
12. Garrote JA, Arranz E, Blanco-Quirós A. The HLA-DRB4 gene is present in half of the Spanish HLA-DQ2-negative celiac patients. *Immunogenetics* 2000;51:1045-6.
13. 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.
14. ●● Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nature Rev* 2002;2:647-54.
15. ●● Louka AS, Sollid LM. HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens* 2003;61:105-17.
16. ● Candore G, Lio D, Romano GC, Caruso C. Pathogenesis of autoimmune diseases associated with 8,1 ancestral haplotype: effect of multiple gene interactions. *Autoimmun Rev* 2002;1:29-35.
17. Djilali-Saiah I, Schmitz J, Harfouch-Hammond E, Mougnot JF, Bach JF, Caillet-Zucman S. CTLA-4 gene polymorphism is associated with predisposition to celiac disease. *Gut* 1998;43:187-9.
18. McManus R, Wilson AG, Mansfield J, Weir DG, Duff GW, Kelleher D. TNF2, a polymorphism of the tumour necrosis-alpha gene promoter, is a component of the celiac disease major histocompatibility complex haplotype. *Eur J Immunol* 1996;26:2113-8.
19. De la Concha EG, Fernández-Arquero M, Vigil P, Rubio A, Maluenda C, Polanco I, et al. Celiac disease and TNF promoter polymorphisms. *Hum Immunol* 2000;61:513-7.
20. Garrote JA, Arranz E, Tellería JJ, Castro J, Calvo C, Blanco-Quirós A. TNF α and LT α gene polymorphisms as additional markers of celiac disease susceptibility in a DQ2-positive population. *Immunogenetics* 2002;54:551-6.
21. ● López-Vázquez A, Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, Boussoño C, García-Fernández S, et al. MHC class I chain related gene A (MICA) modulates the development of coeliac disease in patients with the high risk heterodimer DQA1*0501/DQB1*0201. *Gut* 2002;50:336-40.
22. Fernández L, Fernández-Arquero M, Gual L, Lázaro F, Maluenda C, Polanco I, et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene in celiac disease. *Tissue Antigens* 2002;59:219-22.
23. Rueda B, Pascual M, López-Nevot MA, Koeleman BPC, Ortega E, Maldonado J, et al. Association of MICA-A5.1 allele with susceptibility to celiac disease in a family study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:359-62.
24. Ramos-Arroyo MA, Feijóo E, Sánchez-Valverde F, Aranburu E, Irisarri N, Olivera JE, et al. Heat-shock protein 70-1 and HLA class II gene polymorphisms associated with celiac disease susceptibility in Navarra (Spain). *Human Immunol* 2001;62:821-5.
25. ● Greco L, Corazza G, Babron MC, Clot F, Fulchignoni-Lataud MC, Percopo S, et al. Genome search in celiac disease. *Am J Hum Genet* 1998;62:669-75.
26. King AL, Yiannakou JY, Brett PM, Curtis D, Morris MA, Dearlove AM, et al. A genome-wide family-based linkage study of coeliac disease. *Am Hum Genet* 2000;64:479-90.
27. Babron MC, Nilsson S, Adamovic S, Naluai AT, Wahlstrom J, Ascher H, et al. Meta and pooled analysis of European celiac disease data. *Eur J Hum Genet* 2003;11:828-34.
28. Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:695-9.

Bibliografía recomendada

Candore G, Lio D, Romano GC, Caruso C. Pathogenesis of autoimmune diseases associated with 8,1 ancestral haplotype: effect of multiple gene interactions. *Autoimmun Rev* 2002;1:29-35.

El efecto combinado de varios genes incluidos en el haplotipo ancestral 8.1 (B8-DR3-DQ2) podría modificar la capacidad de respuesta inmunológica haciendo que los individuos portadores fueran más susceptibles a las enfermedades autoinmunitarias.

Louka AS, Sollid LM. HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens* 2003;61:105-17.

Revisión integrada y puesta al día del componente genético asociado al HLA en esta enfermedad poligénica y multifactorial, así como los genes no HLA estudiados. Explica las diferencias entre estudios, el papel del desequilibrio de ligamiento, las diferencias entre distintas poblaciones de estudio, posibles genes protectores, etc.

Lundin KEA, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen TS, Fausa O, et al. Gliadin-specific, HLA-DQ(α 1*0501, β 1*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *J Exp Med* 1993;178:167-96.

Aislamiento de una población de linfocitos T reactivos al gluten en el intestino de pacientes con enfermedad celíaca (EC) que, estimulados en cultivo, manifiestan restricción por el heterodímero HLA-DQ2 en el reconocimiento de péptidos de gliadina.

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.

Identifica que la modificación enzimática responsable del aumento de afinidad de la molécula DQ2 por los péptidos de gliadina está mediada por la transglutaminasa.

Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nature Rev* 2002;2:647-54.

Se revisan los factores genéticos y ambientales responsables del mecanismo patogénico complejo de la EC, 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.