



Laguna de conocimiento: Patogenia de la enfermedad celiaca

Autor: Eduardo Arranz

La Enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía crónica del intestino delgado debida a una respuesta inmunitaria inadecuada a las proteínas de gluten de los cereales, que afecta a personas genéticamente susceptibles. La interacción entre factores genéticos y ambientales determina la pérdida de tolerancia al gluten y el desarrollo de una lesión intestinal caracterizada por infiltración linfocitaria, remodelación de la mucosa y destrucción del epitelio. En la actualidad, se considera a la EC como un modelo de autoinmunidad desencadenado por un antígeno de la dieta. Las proteínas de gluten son hidrolizadas parcialmente en el intestino formándose grandes péptidos que pueden cruzar el epitelio hasta alcanzar la lámina propia, donde se activa una respuesta inmunitaria adaptativa tras el reconocimiento por linfocitos T CD4+ reactivos al gluten de epítomos T desaminados junto a moléculas HLA-DQ de la membrana de células presentadoras de antígeno. Estos linfocitos T CD4+, que representan un pequeño porcentaje del total de linfocitos T, tienen un fenotipo característico y persisten durante décadas. Tras su activación, liberan un perfil de citocinas caracterizado por IFN γ e IL-21, y proporcionan la ayuda necesaria a los linfocitos B para la producción de anticuerpos frente al gluten y la transglutaminasa tisular (TG2). Los linfocitos T CD4+ podrían controlar también otro de los rasgos distintivos de la EC, la expansión de linfocitos



intraepiteliales (LIE) T CD4+ citolíticos con receptores NK activadores; que reconocen ligandos dependientes de estrés en células epiteliales, e llevan a la destrucción tisular.

Principales puntos por aclarar en la patogenia de la enfermedad celiaca

1.- El concepto de EC ha cambiado en los últimos años: considerado un trastorno de hipersensibilidad a antígenos de la dieta, se ha convertido en un **modelo de enfermedad autoinmune** en el que el gluten actúa a la vez de desencadenante (*trigger*) y de activador (*driver*), en el contexto de una asociación con genes HLA y no HLA.

Una hipótesis integradora plantea la EC como un trastorno inmunitario complejo que se desarrolla por el efecto acumulativo de pequeños cambios en la expresión génica de muchos genes relevantes: IL-15, HLA-DQ, TG2, células T CD4+, LIE citolíticos y gluten. Estos factores regulan de forma cooperativa la inmunopatología para promover la lesión atrófica mediante el estímulo de las respuestas de IFN γ y la expansión de LIE con fenotipo citolítico activado. La interacción compleja entre varias vías de la inmunidad innata y adaptativa lleva a la destrucción tisular, y podría proporcionar un mecanismo para explicar el amplio espectro de la presentación clínica (Abadie-Jabri 2020).

2.- Sólo un pequeño porcentaje de portadores de genes de predisposición HLA-DQ2/DQ8 desarrolla EC (además de la concordancia <50% en gemelos homocigotos), lo que sugiere la posible implicación de **otros factores ambientales** (epidemiología, estacionalidad, etc.), por ejemplo, cambios en la microbiota o infecciones por enterovirus, aunque su papel no está claro.



La microbiota duodenal y fecal de pacientes celíacos muestra disminución de especies beneficiosas (Lactobacilos y Bifidobacterias) y expansión de Proteobacterias y proliferación de gérmenes oportunistas (Neisseria, Pseudomonas, etc.) Estas últimas metabolizan fragmentos de gluten generando otros que atraviesan más fácilmente el epitelio intestinal, además de estimular respuestas pro-inflamatorias en las células epiteliales (mediante la activación de PPAR-2). Por otro lado, algunos enterovirus podrían aumentar la permeabilidad epitelial o activar a la TG2. Un efecto común sería promover la pérdida de la tolerancia oral y el desarrollo de la EC mediada por IFNs de tipo I (IFN α). Los reovirus suprimen la generación de linfocitos Treg y promueven respuestas proinflamatorias (Th1) frente a antígenos de la dieta (por estímulo de IRF-1).

3.- La TG2 es un enzima intracelular que se encuentra generalmente en forma inactiva. Para ejercer su función fundamental en la deamidación de los péptidos de gluten, la TG2 debe salir al exterior y activarse, aunque su origen y las circunstancias de su activación en el intestino. La deamidación (modificación post-translacional) está determinada por la especificidad de la TG2 por residuos de glutamina (G) en secuencias del tipo G-X-P (donde X es cualquier aminoácido y P es prolina). Su fuente parece estar en la renovación de los enterocitos desprendidos a la luz intestinal, de forma que tanto los péptidos de gluten como la TG2 tendrían que atravesar el epitelio hasta la lámina propia mucosa, probablemente formando complejos moleculares.

4.- Un elemento central en la patogenia de la EC es la activación de linfocitos T CD4+ específicos de gluten en la lámina propia mucosa, conocido desde hace años. Estas



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

células reconocen péptidos desaminados de gluten en el contexto de moléculas HLA-DQ2/DQ8 expresadas en membrana de células presentadoras de antígeno (CPA) y, tras activarse, producen un **perfil de citocinas proinflamatorio**, y proporcionan la **ayuda necesaria a los linfocitos B** para la producción de anticuerpos.

Los linfocitos T CD4+ específicos de gluten tienen un repertorio TCR policlonal con un sesgo hacia el uso de una cadena V α . Tras su activación, estas células se expanden formando un porcentaje reducido de los linfocitos T totales y llegan a persistir durante décadas. En pacientes HLA-DQ2.5, estas células tienen un fenotipo de células memoria CD45RA- CD62-, además de expresar en membrana CXCR3, CD38, CD161, HLA-DR, OX40, CD28, CD39, PD-1 y marcadores de células Th foliculares.

El **perfil de citocinas producido por los linfocitos T CD4+ específicos de gluten** está caracterizado principalmente por IFN γ e IL-21. IFN γ promueve la activación y transformación de LIE citolíticos con receptores NK activadores, mientras que IL-21 establece una relación con los linfocitos B y tiene un papel importante en las respuestas de anticuerpos dependientes de linfocitos T.

5.- Se desconoce aún el papel de los linfocitos B en la patogenia de la EC, y cómo se establece la cooperación T-B en el intestino celiaco. Sólo se han identificado linfocitos T CD4+ específicos de gluten y estos proporcionan ayuda tanto a las células B reactivas al gluten desamidado como a células B reactivas a TG2. Además, las células plasmáticas, productoras de anticuerpos, son el principal tipo de CPA en la lámina propia mucosa.



De acuerdo a la **hipótesis hapteno-carrier**, se formarían complejos TG2+péptidos de gluten internalizados y procesados por células B reactivas a TG2 (vía endocitosis mediada por su BcR), que liberan péptidos desamidados de gluten unidos a moléculas HLA-DQ2/DQ8 para su presentación a los linfocitos T CD4+. Estos linfocitos T activados proporcionarán la ayuda T necesaria a células B reactivas al gluten para la síntesis de anticuerpos. Por tanto, la cooperación entre células B-T reactivas al gluten llevaría a la activación de ambas, con diferenciación en células plasmáticas productoras de anticuerpos, y proliferación/expansión clonal de linfocitos T (duPré-Sollid 2015).

6.- La producción de autoanticuerpos (anti-TG2) ocurre en individuos portadores de HLA-DQ que están consumiendo gluten, lo que indica que los linfocitos T CD4+ con restricción HLA-DQ deben estar implicados, aspecto que ha sido estudiado por algunos grupos (Sollid y cols). Por tanto, sería una manifestación de la sensibilidad al gluten. La selección de epítomos T de gluten que activan a los linfocitos T CD4+ específicos está determinada por la resistencia de las proteínas del gluten a la degradación proteolítica, la afinidad de la TG2 por estos péptidos/sustratos, y por la especificidad de unión de los mismos a las moléculas HLA-DQ2/DQ8.

7.- El otro elemento fundamental es la expansión de linfocitos intraepiteliales T CD8+ con fenotipo citolítico, que no son específicos de gluten, pero están implicados en la destrucción del epitelio intestinal. Queda por confirmar **cómo se relacionan ambos fenómenos** mediados por la inmunidad adaptativa (linfocitos T CD4+ específicos de gluten) e innata (LIE citolíticos que responden a moléculas de estrés), respectivamente.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

Se han estudiado mucho los fenómenos de la inmunidad innata que determinan la **transformación de LIE T CD8+ en células citotóxicas con receptores NK activadores**, pero hay aspectos por aclarar sobre la implicación de mediadores como IL-15 o IFN α . No se conoce bien qué factores determinan la sobreexpresión de IL-15 en el epitelio intestinal, necesaria para que los LIE adquieran un fenotipo de células NK. Esta citocina, ligada a membrana, tiene un papel central en la pérdida de tolerancia al gluten. Induce y dirige la conversión de LIE CD8+ TCR α/β en células con receptores NK activadores (NKG2D+). Los IFNs de tipo I contribuyen también a la pérdida de tolerancia al gluten, y a la transformación de LIE en células citolíticas responsables de la destrucción epitelial.

8.- No conocemos aún los **mecanismos responsables del espectro de manifestaciones clínicas**. La EC es una entidad multisistémica, con el intestino como uno de los principales órganos diana. Interesa conocer también el espectro de cambios, y los factores que determinen el paso desde EC Potencial (sensibilidad al gluten confirmada por la presencia de anticuerpos específicos, pero sin lesión intestinal) a otras formas clínicas de EC que cursan con destrucción del epitelio y lesión atrófica.



Bibliografía recomendada

- Caminero A, Meisel M, Jabri B, Verdu EF. [Mechanisms by which gut microorganisms influence food sensitivities](#). Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019 Jan;16(1):7-18. doi: 10.1038/s41575-018-0064-z.
- Christophersen A, Risnes LF, Dahal-Koirala S, Sollid LM. [Therapeutic and Diagnostic Implications of T Cell Scarring in Celiac Disease and Beyond](#). Trends Mol Med. 2019 Oct;25(10):836-852. doi: 10.1016/j.molmed.2019.05.009. Epub 2019 Jul 19.
- du Pré MF, Sollid LM. [T-cell and B-cell immunity in celiac disease](#). Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2015 Jun;29(3):413-23. doi: 10.1016/j.bpg.2015.04.001. Epub 2015 May
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut 2013; 62(11):43-52 doi:10.1136/gutjnl-2011-301346
- Rej A, Aziz I, Sanders DS. Coeliac disease and noncoeliac wheat or gluten sensitivity J Int Med 2020: <https://doi.org/10.1111/joim.13120>
- Sollid LM, Jabri B. [Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease](#). Nat Rev Immunol. 2013 Apr;13(4):294-302. doi: 10.1038/nri3407. Epub 2013 Mar 15.
- Stamnaes J, Sollid LM. [Celiac disease: Autoimmunity in response to food antigen](#). Semin Immunol. 2015 Sep;27(5):343-52. doi: 10.1016/j.smim.2015.11.001. Epub 2015 Nov 18.
- Voisine J, Abadie V. [Interplay Between Gluten, HLA, Innate and Adaptive Immunity Orchestrates the Development of Coeliac Disease](#). Front Immunol. 2021 Jun 2;12:674313. doi: 10.3389/fimmu.2021.674313. eCollection 2021.