

FISIOPATOLOGIA ENFERMEDAD CELIACA

COMITÉ NACIONAL DE GASTROENTEROLOGÍA - SAP
1era JORNADA CIENTÍFICA AÑO 2010
AUTOINMUNIDAD en APARATO DIGESTIVO
Desde la biología molecular a la farmacología.
Ciudad de Santa Fe

Dra. María del Carmen Toca



Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas

Enfermedad Celiaca

Enteropatía mediada por sistema inmune

Ingestión de proteínas: Trigo, Cebada y Centeno

Individuos genéticamente susceptibles

Intolerancia alimentaria

Interacción genes y factores ambientales

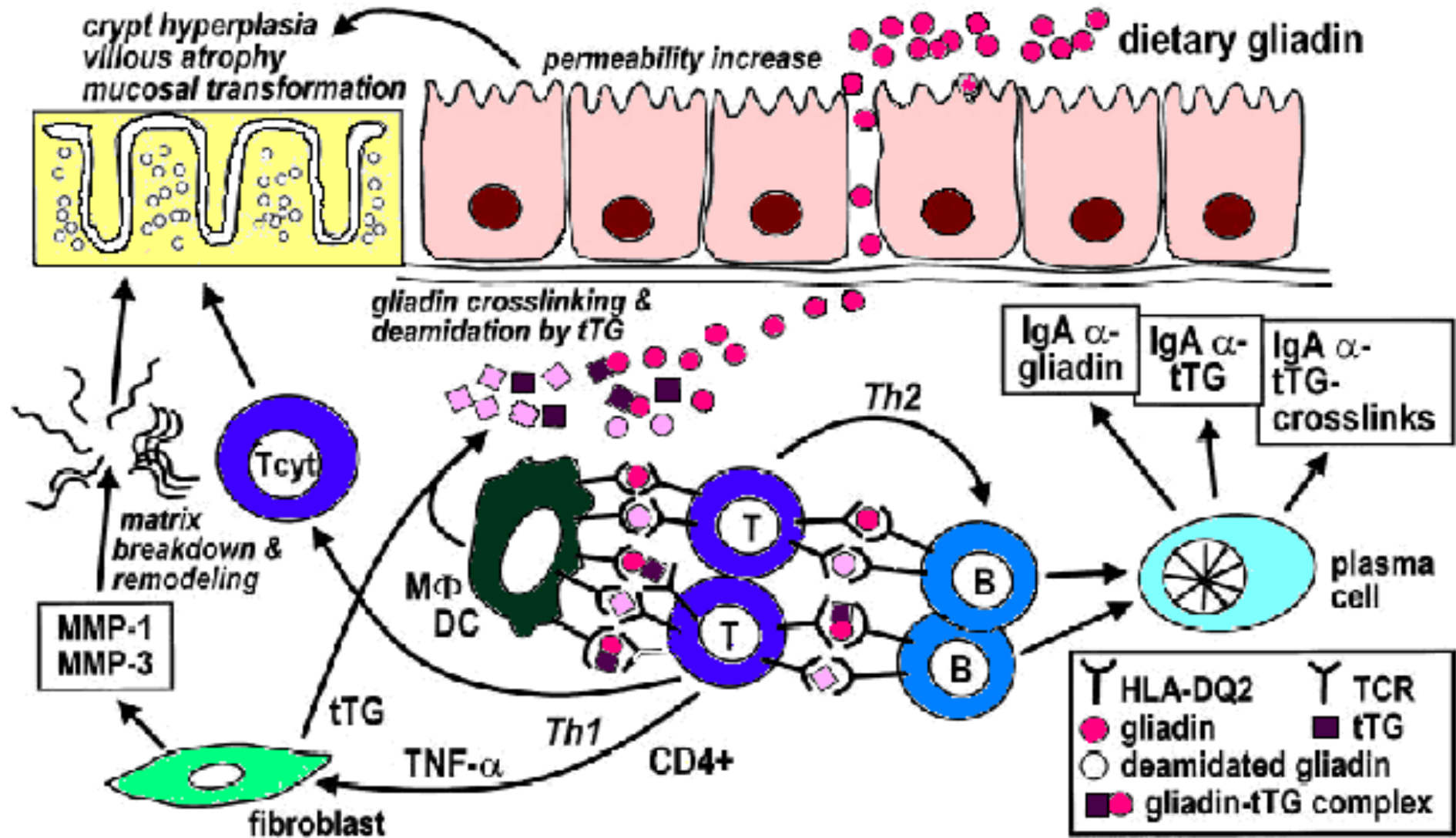
Alteraciones de digestión luminal proteínas

• Respuesta inmune innata inmediata epitelial

• Transporte transepitelial de péptidos

• Respuesta inmune adaptativa

Fisiopatología enfermedad celiaca



Enfermedad Celiaca

Respuesta inflamatoria con citocinas perfil Th1 : IFN γ y

Citocinas proinflamatorias: TNF α , IL-15, e IL-18

Ausencia de IL-12

Descenso citocinas inmunoreguladoras: IL-10 y TGF β

CONSECUENCIA

Lesion del intestino con remodelacion de mucosa



Enfermedad Celiaca

Gluten efecto doble

Inmunidad innata

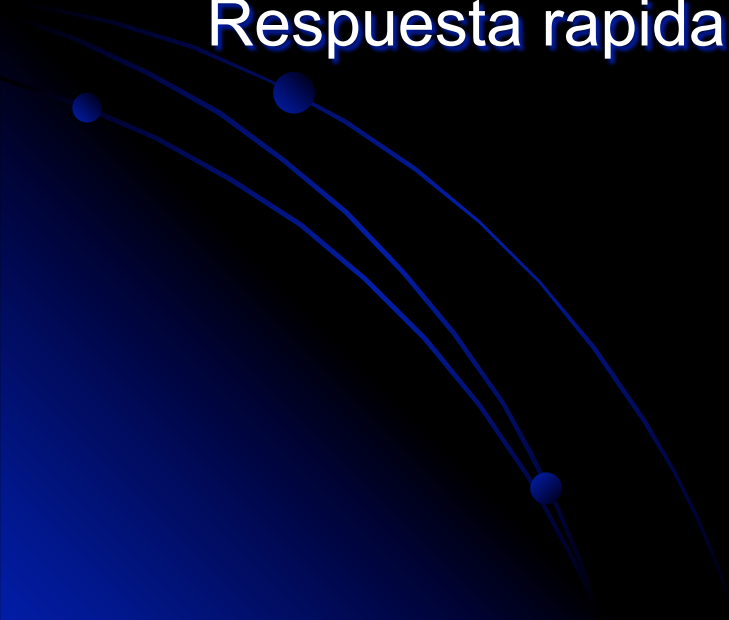
Accion toxica directa epitelio

Respuesta rapida

Inmunidad adaptativa

Linfocitos T CD4 de Lpropia

Tardia



CEREALES

HARINA DE TRIGO

Almidón
65-75%

Proteínas
10-15%

Agua
15%

Proteínas del endosperma del trigo

Albumina

Gluten

Globulinas

80-90%

Prolaminas: Gliadinas y Gluteninas

Péptidos tóxicos: Grupo de AA con alto contenido

Prolina y Glutamina + Felilalanina: 60 a 80%



GLIADINA

Prolaminas equivalentes

Centeno: Secalina

Cebada: Hordeína



4 Fracciones de Gliadina: Alfa. Beta. Gama. Omega

- Alfa gliadina: Secuencia de Aminoácidos ricos en prolina (P) y glutamina (Q).

P = 15%

Q = 30%

Estudios con anticuerpos policlonales

Que se sabe?

α β y gliadinas, B hordeina y C hordeina:
presentan

- Secuencias repetitivas inmunogenicas
 - Regiones con estructuras de giros β : Epitopes
- ω gliadina menor reactividad

No hubo reconocimiento con proteínas maiz y avena

Gliadinas tienen 2 tipos de peptidos:

Toxicos

Inmunogenicos (epitopes)

Inmunogenicidad: glutamina y prolina (carga y localizacion)

Conformacion molecular y lugar de anclaje con HLA

α gliadina p31-49 o p31-43 respuesta inmune inmediata

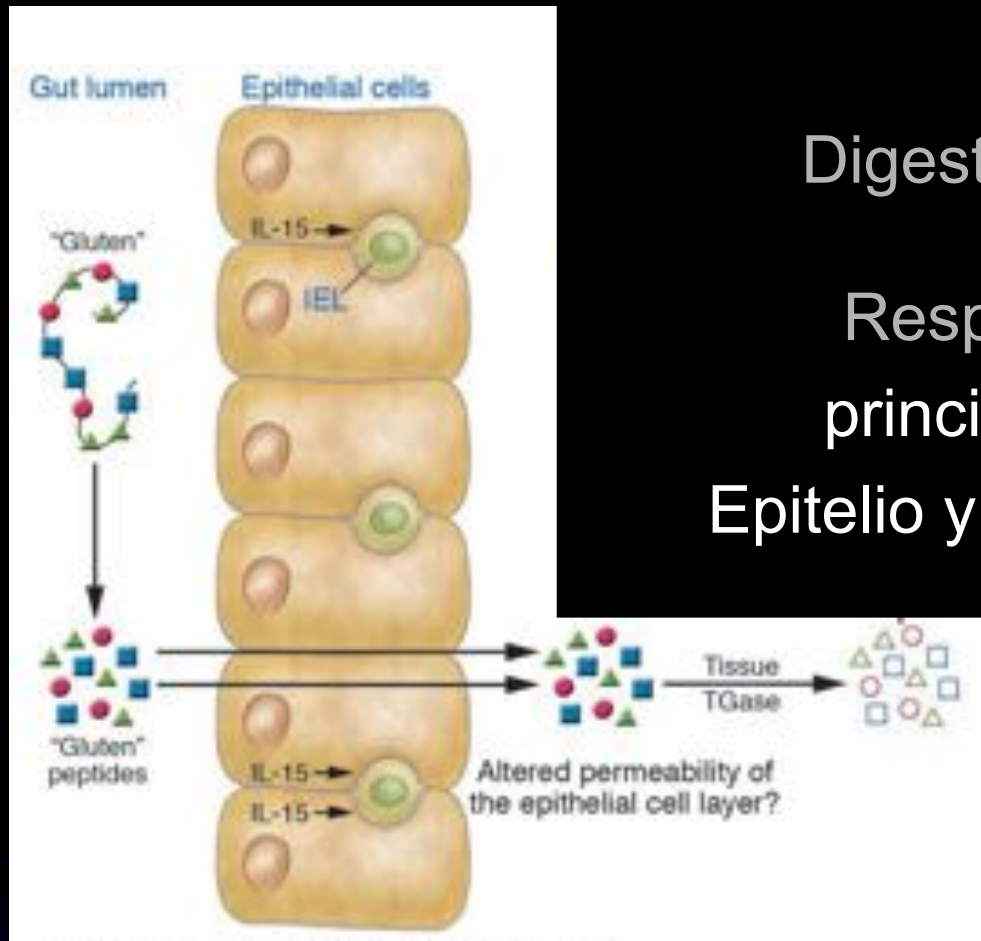
α gliadina p57-75 respuesta inmunes especificas

α y γ gliadinas epitopes inmunodominantes

α gliadina peptideo de 33 AA

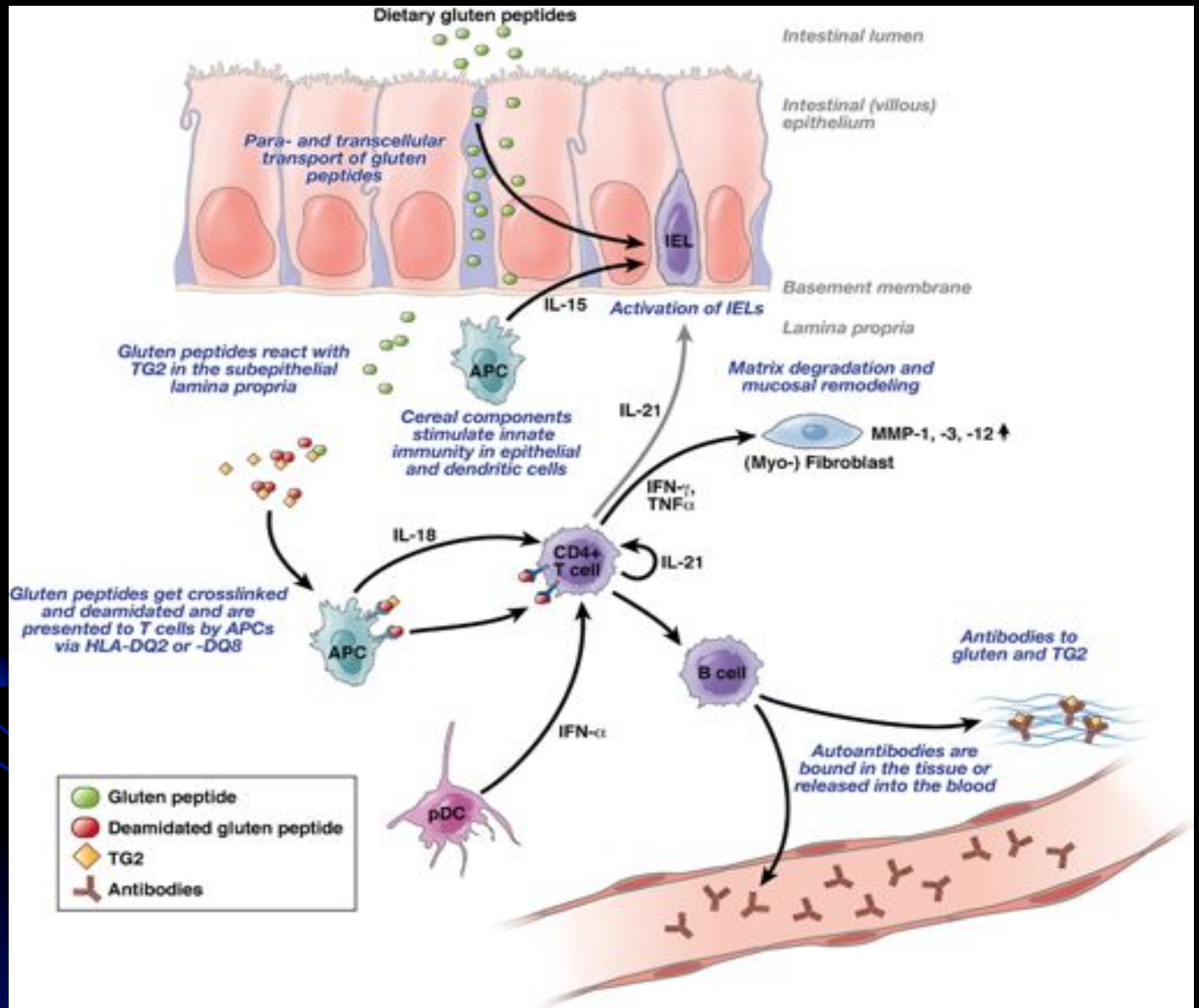
con glutamina y prolina resistentes a digestion

grandes fragmentos preferidos por TG



Digestion luminal incompleta
 Respuesta Inmune Innata
 principal mediador es IL-15
 Epitelio y cel mononucleares de LP

Aumento permeabilidad
 Respuesta inmune adaptativa



Respuesta Inmune Innata

Principal mediador es IL-15

Expresada en epitelio superficial y cel mononucleares de LP

Activacion y proliferacion de LIEs

Controla LIE TCR $\gamma\delta$ y cel con receptores NKG2D (MICA)

Citotoxicidad (lesion) + debilitamiento uniones epiteliales

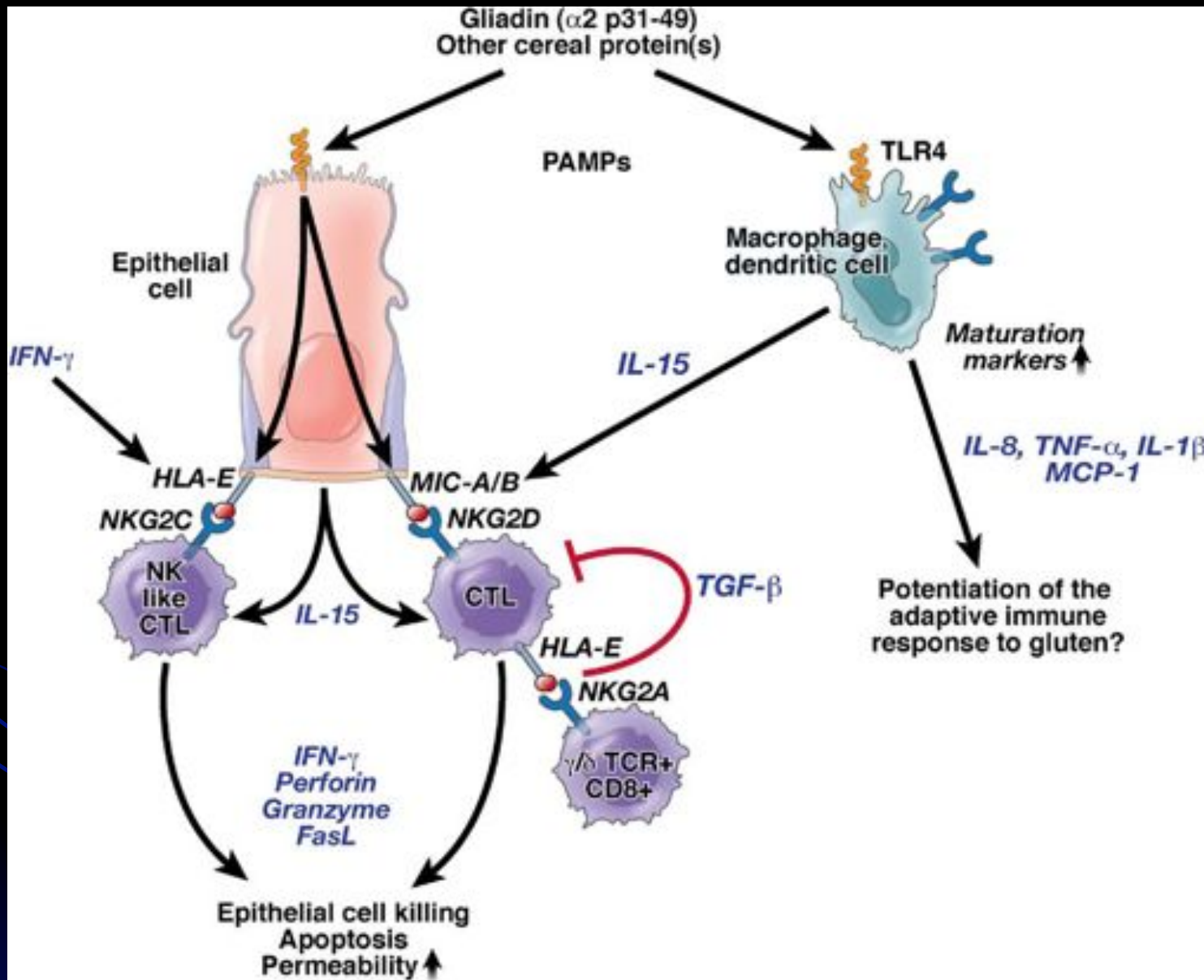
Aumenta permeabilidad y paso del gluten a LP

Respuesta Adaptativa

Promueve supervivencia de linfocitos T especificos

Potente activacion CDs y Linfocitos T CD4 especificos

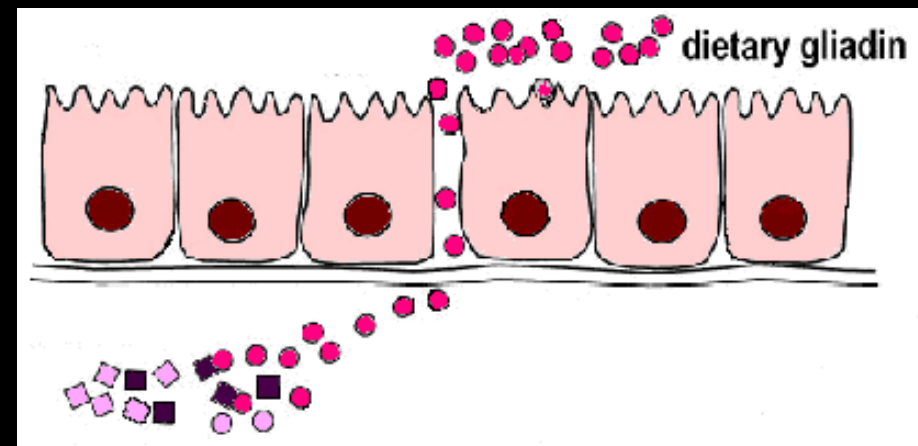
Mantiene respuesta inflamatoria tipo Th1



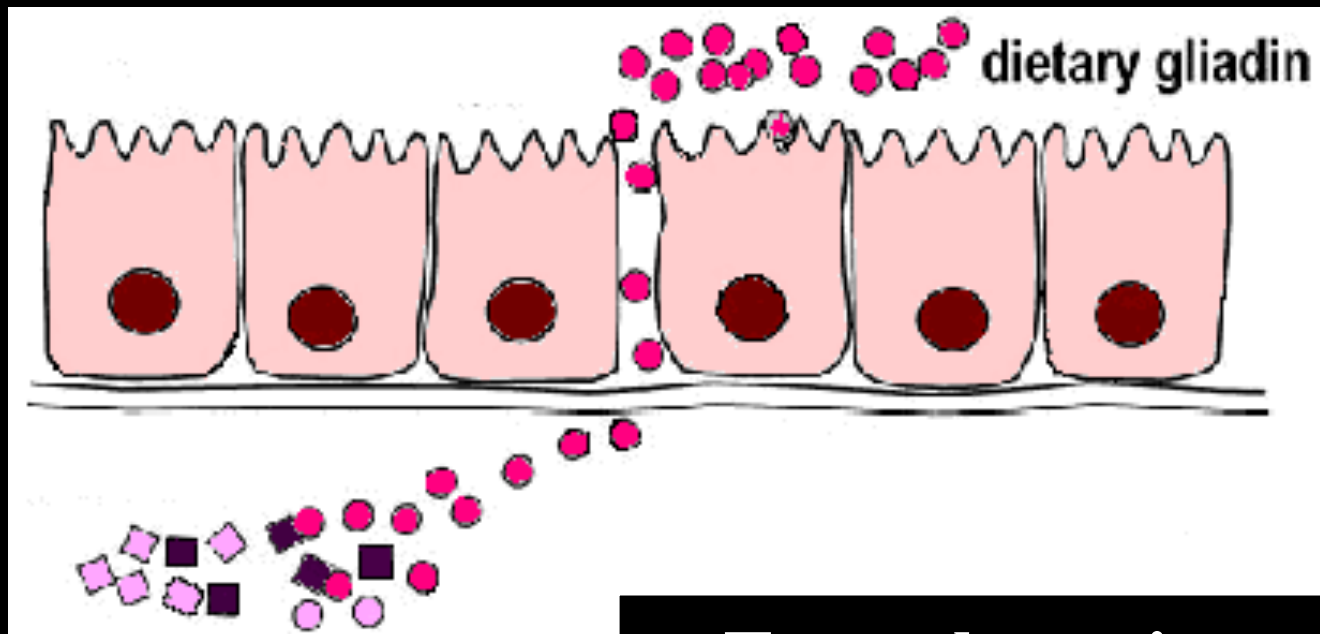
Entrada de peptidos inmunogenicos

Gliadina y peptidos derivados 19-mer y 33-mer

- Inductores del aumento permeabilidad
- Mecanismo Zonulina
- Pasaje transepitelial
- Pasaje dentro CDs

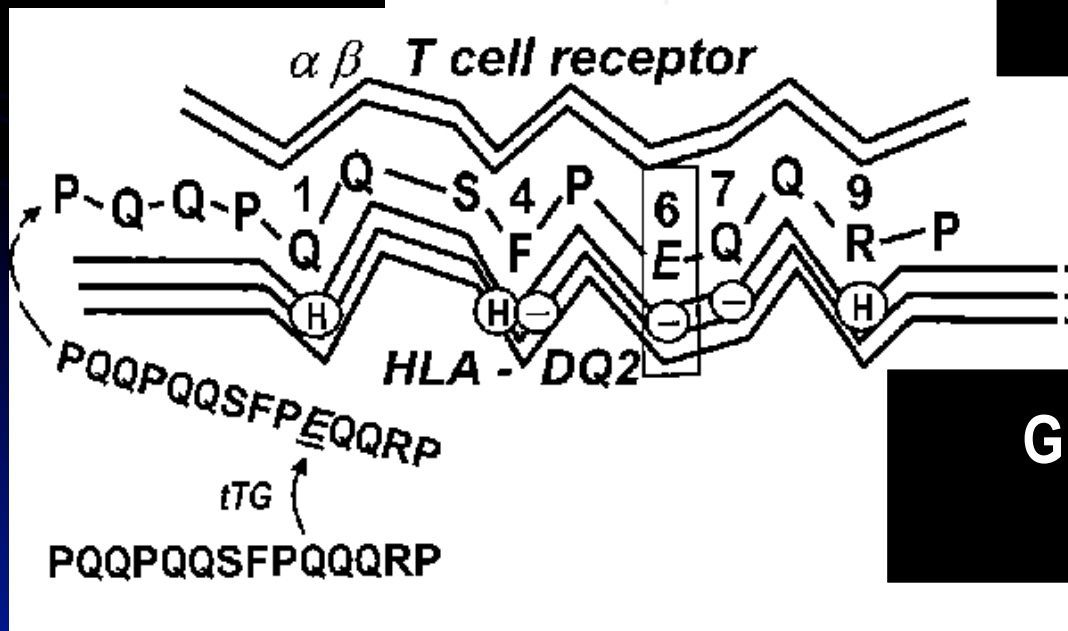


Schuppan D et al. Gastroenterol 2009;137:1912–1933
Kagnoff M . J Clin Invest. 2007; 117 :41-49



tTransglutaminasa

Actua sobre residuos glutamina en posicion adyacente a prolina
Se conocen mas de 50 peptidos



Glutamina a Ac. Glutamico

Cargas negativas

Transglutaminasa tisular

Se expresa: Borde cepillo y LP subepitelial

Sustrato: gliadina con cargas positivas

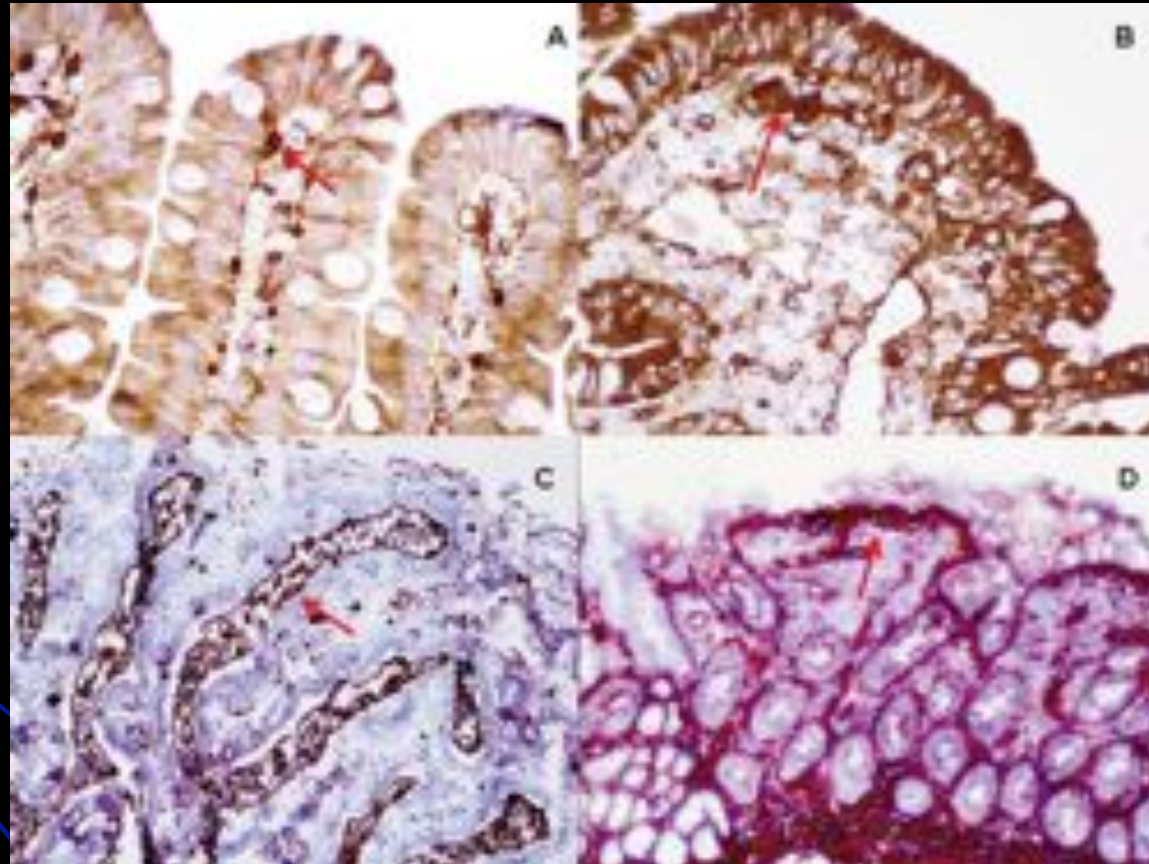
Producto: epitopes mas inmunogenicos

Y nuevos epitopes de matriz extracelular

- Enzima: Transamidacion o deamidacion
- Autoantigeno de atc especificos

tTG bajo el epitelio de la vellosidad

Lesion inicial



Atrofia total

Inmunidad adaptativa mediada linf T especific

CPA portadoras de HLA DQ2/DQ8

HLA susceptibilidad

Linfocitos T CD4 reconocen peptidos gliadina

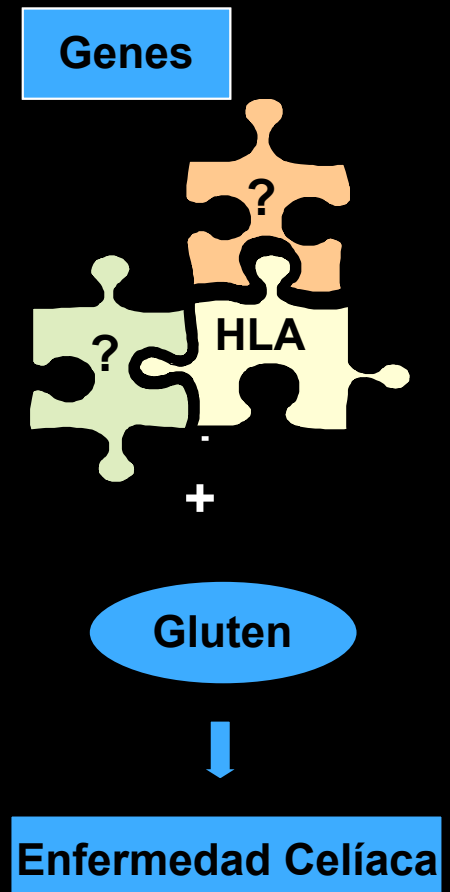
Fragmentos de carga negativa

Posicion central/DQ2 y externa /DQ8

En cada peptidos los residuos deaminados estan en posiciones diferentes, con respuesta inmune especifica.

Factores Genéticos

- Sistema HLA dirigido al desarrollo de respuesta humoral y celular frente a agentes infecciosos.
- La molécula HLA se une a pequeños péptidos y los presentan a linfocitos T
- El sistema HLA tiene gran polimorfismo por variante alélicas. Clase II (DR-DQ-DP)
- El linfocito T CD4 reconoce a la molécula HLA clase II unida al péptido, a través de un receptor específico.



HLA class II DQ DR

DQ2 90-95%

DQ8 10-5%

DR3

DR3/DR3

DR5/DR7

DR4

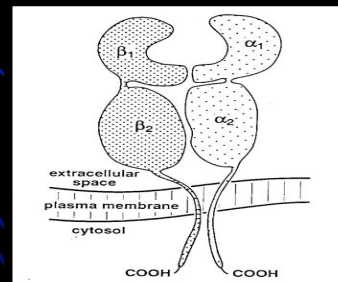
*DQA1*0501*
*DQA1*0201*
*DQB1*0201*

*DQB1*03*

CIS

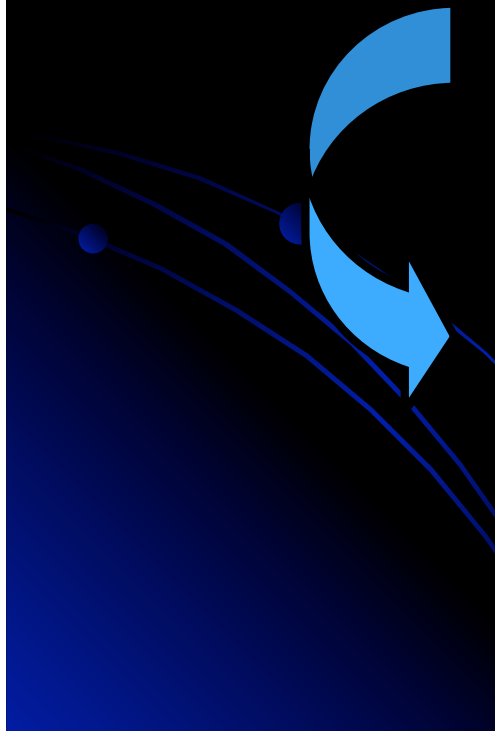
CIS

Trans



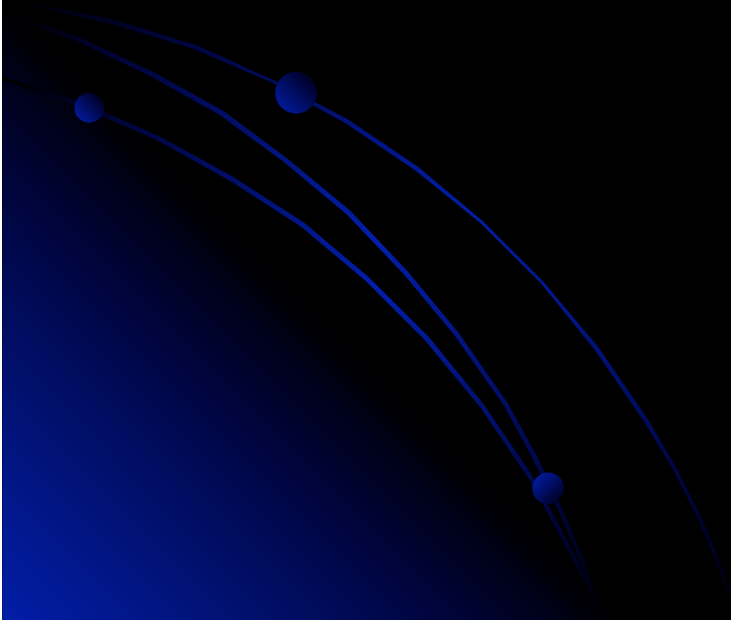
APC

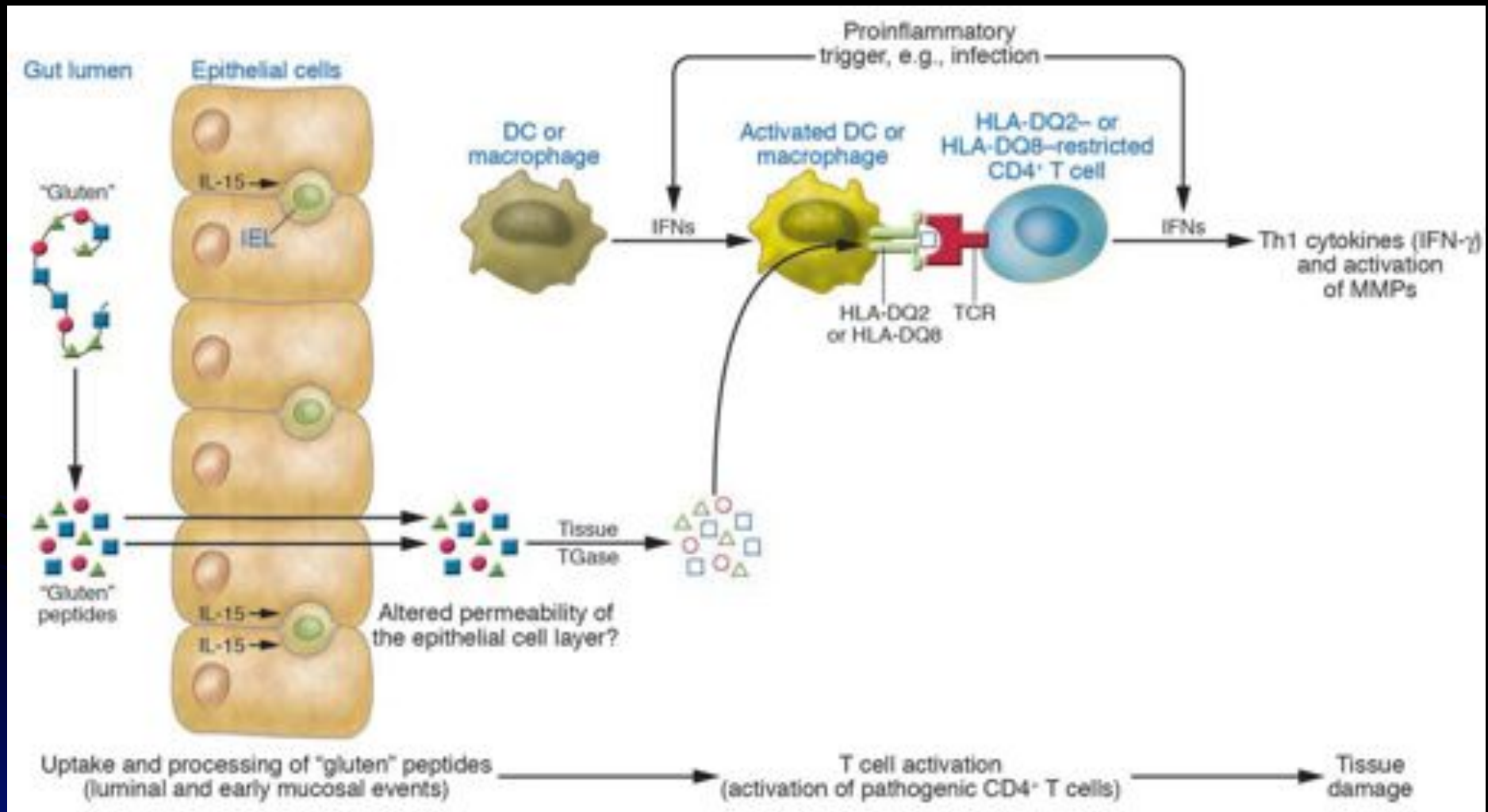
Gluten



Celulas presentadoras de Atg

- Celulas dendriticas (de monocitos extravasados)
- Macrofagos





Celulas dendriticas

Inmunoregulacion local:

Diferenciacion de linfocitos T CD4 a Th1 o Th2

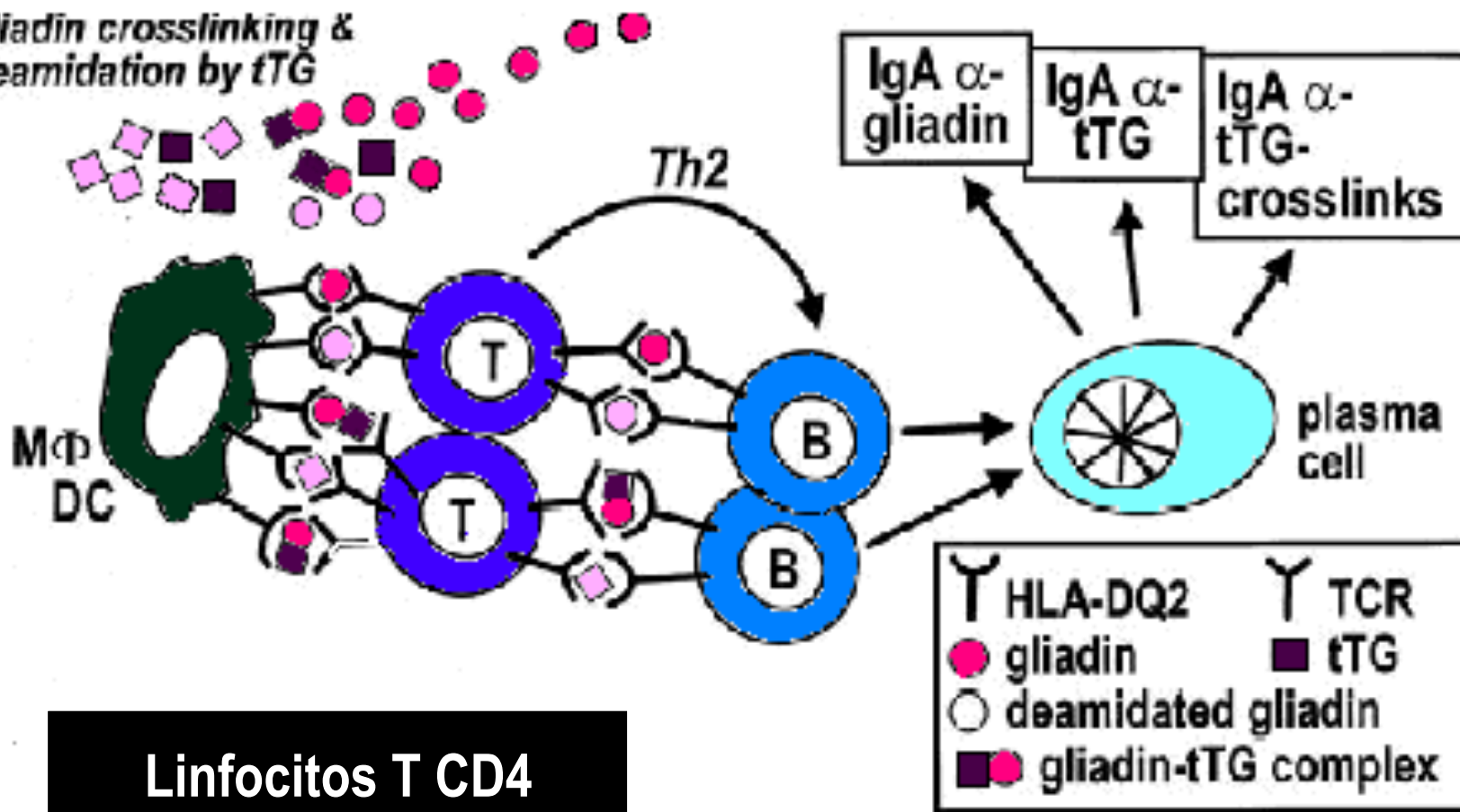
Aumenta en EC activa

Gluten de trigo induce maduracion CDs

Activada por IL-15

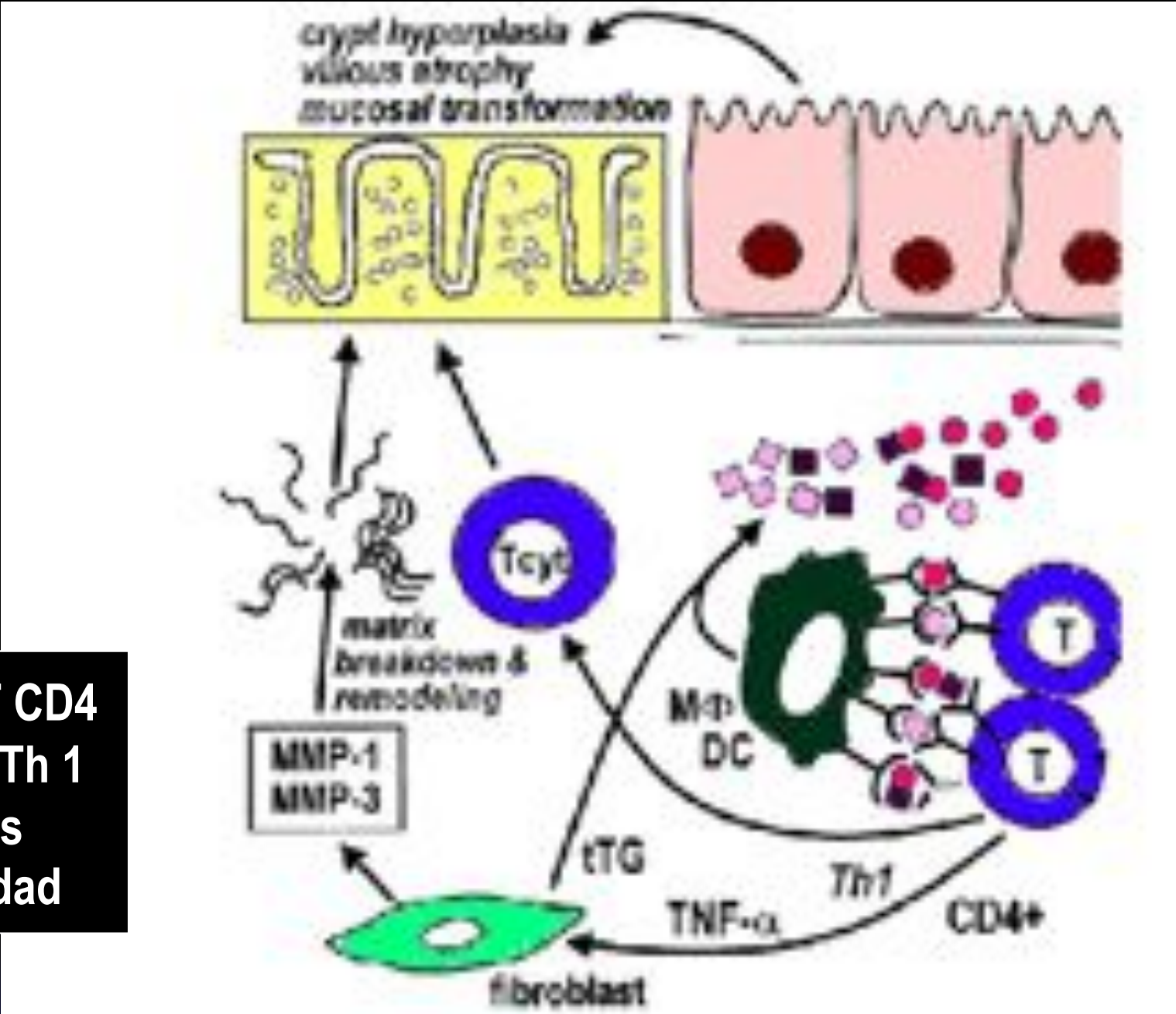
A decorative graphic in the bottom-left corner of the slide, consisting of three curved lines of varying lengths and three small blue dots placed at the end of each line.

gliadin crosslinking & deamidation by tTG



**Linfocitos T CD4
Respuesta Th2
Producción Anticuerpos**

Linfocitos T CD4
Respuesta Th 1
Citokinas
Citotoxicidad



Respuesta inmune adaptativa

Linfocitos T CD4 específicos de gluten LP

Expresan receptores de cel TCR $\alpha\beta$

Perfil Th1 (proinflamatoria)

Altas: IFN γ / F transcripcion T bet / TNF α / IL-18

sin IL-12 y bajas IL-10 y TGF β (antinflamatoria)

IL-15 bloquea efectos antinflamatorios TGF β

Citocinas inflamatorias

Interaccion entre citocinas y receptores de superficie celular

Se activan vias de señalizacion intracelular

Modulan expresion de genes de citocinas

Disbalance de citocinas

↑ IFN γ / ↓ TGF β

Respuesta Th1 anormal o descontrolada

Lesion e inflamacion intestinal

IFN α / IL-18 / IL-21 / IL-27



Citocina antinflamatoria

TGF β

Expresada epitelio y LP

Enfermedad celiaca

Disminuye en epitelio superficial

Desaparece criptas

Aumenta LP en macrófagos y linfocitos T

Citocina proinflamatoria

Mantiene respuesta Th1

IFN α

Induce producción IFN γ
Secretado por fibroblastos y CD4 activadas

IL-18

Producida por CPA y epitelio
Potencia expresión IFN γ

IL-21

Producida por linfocitos CD4

IL-27

Producida por CPAs activadas



Respuesta inmune adaptativa

Perfil Proinflamatorio

Mecanismos de remodelacion

Fibroblastos son susceptibles: IFN γ , IL15 y ON

Factor de crecimiento de keratinocitos
(hiperplasia criptica)

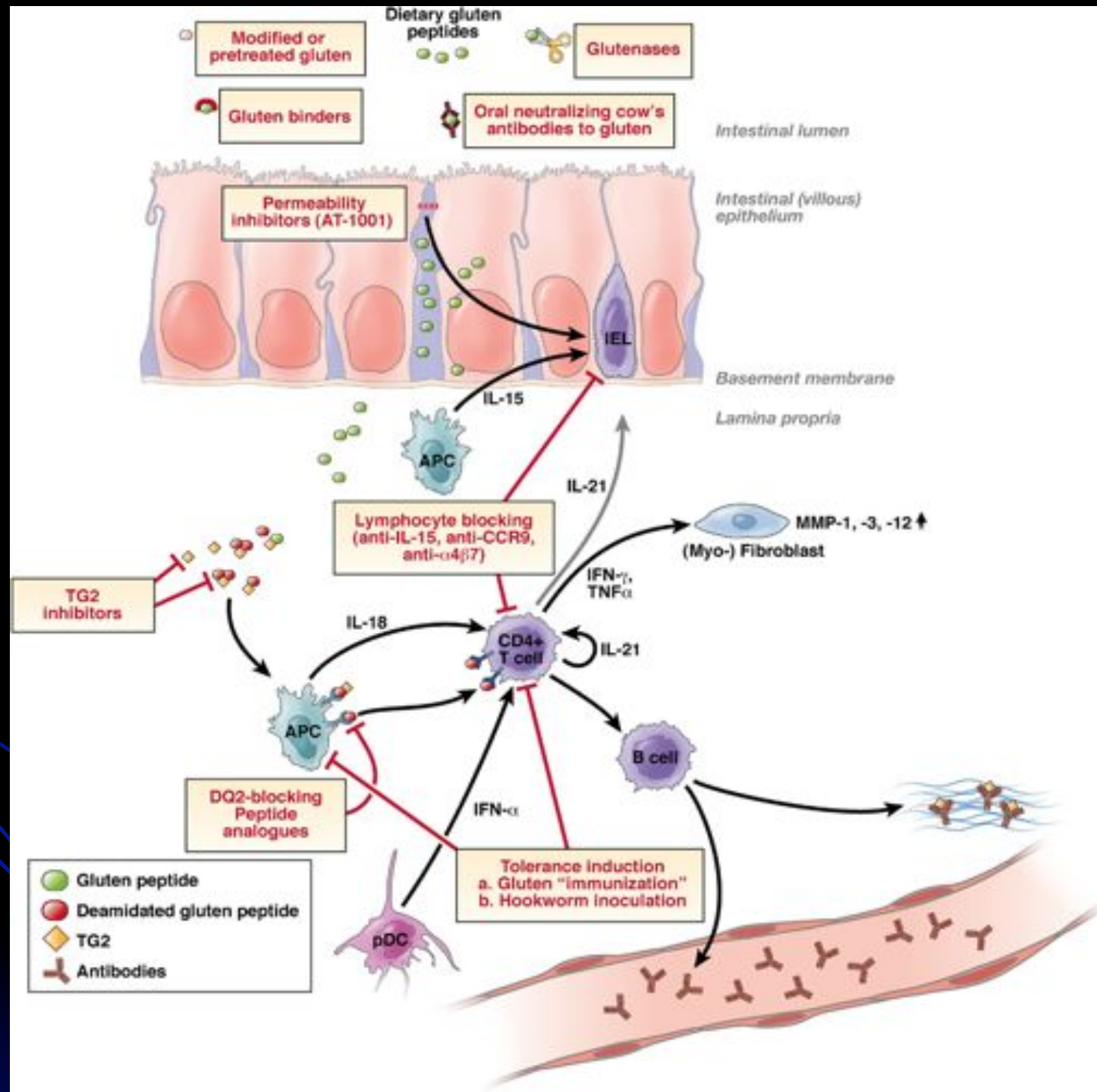
Metaloproteinasas de la matriz y \downarrow Inhibidores tisulares
(atrofia vellositaria)

Conclusiones

La presencia de mediadores (citocinas) proinflamatorios en LP no es suficiente para causar daño tisular.

La inflamación y la lesión es el resultado de la interacción de células linfoides y no linfoides que liberan mediadores capaces de relacionarse y amplificar las señales.

Nuevas estrategias terapéuticas



GRACIAS

