

Malattia Celiaca: il significato degli aptotipi HLA DQ2 e DQ8

Tra le malattie genetiche si distinguono quelle dovute alla mutazione di un singolo gene (monogeniche) e quelle la cui comparsa dipende dalla presenza di più geni e di fattori ambientali (malattie multifattoriali o complesse).

Nelle monogeniche la malattia è dovuta alla presenza di un gene mutato, in singola o doppia dose a seconda che si tratti di dominante o recessiva.

Nelle malattie multifattoriali invece, nelle quali nessuna mutazione genica è di per sé causa di malattia, i test genetici non portano a diagnosi certa ma consentono l'individuazione di caratteristiche genetiche che comportano un aumento di rischio a sviluppare una determinata patologia.

La Malattia Celiaca (CD) è una malattia multifattoriale nella quale variazioni in alcuni geni HLA costituiscono i principali fattori di rischio che si instaura in soggetti geneticamente predisposti ed è mediata da un meccanismo di tipo immunologico.

Nel mondo la prevalenza della malattia celiaca è circa dell'1%.

La malattia è più diffusa in Europa, ma è anche presente in zone (Nord e Sud America, Australia, Nord Africa, Asia) considerate sino a qualche anno fa a prevalenza inferiore.

Il ruolo giocato dai fattori genetici, immunologici e ambientali spiega il largo spettro di alterazioni cliniche, istologiche e sierologiche osservate nei differenti stadi della malattia.

I precisi meccanismi che conducono alla perdita della tolleranza al self non sono noti per nessuna malattia, ma studi di popolazione, familiari e sui gemelli hanno chiaramente dimostrato che la componente genetica esercita la maggiore influenza nella predisposizione a patologie autoimmuni.

Tuttavia, poiché la concordanza fra gemelli monozigoti non è mai assoluta, ma compresa fra 25-70%, è certo che fattori ambientali sono importanti nell'insorgenza dell'autoimmunità.

La presenza di una forte componente genetica nella Malattia Celiaca è dimostrata da:

1. l'elevata prevalenza nei parenti di 1° grado (il 10-12% circa dei familiari di 1° grado dei soggetti celiaci è affetto, con un rischio di almeno 20 volte maggiore di quello della popolazione generale)
2. il tasso di concordanza tra gemelli monozigoti (82%) è maggiore di quello dei gemelli dizigoti (13%)
3. il coinvolgimento dei geni del sistema HLA nella suscettibilità verso la malattia, che ha fatto sì che l'indagine genetica acquisisse, in questi ultimi anni, un'importanza sempre maggiore.

I loci HLA sono parte del complesso MHC (Major Histocompatibility Complex) mappato sul braccio corto del cromosoma 6, sistema complesso ed estremamente polimorfico.

Il polimorfismo del MHC è sicuramente il più esasperato fra i sistemi genetici nell'uomo e in tutte le specie animali; esso determina l'unicità dell'individuo nella risposta all'ambiente ed è considerabile come il meccanismo anti estinzione per eccellenza.

Origina da fenomeni di duplicazione, delezione, conversione genica, è indotto e sostenuto nel tempo dalla pressione selettiva operata dal perenne fluttuare del repertorio patogenetico ambientale.

Ma se da un lato il polimorfismo HLA garantisce la sopravvivenza della specie, dall'altro pone alte barriere ai trapianti.

Il grado di diversità tra le etnie e all'interno di una popolazione fra le varie nazioni e in esse tra regione e regione e, persino in ristrette comunità, è tale da far ritenere teoricamente impossibile trovare al di fuori della famiglia un fenotipo HLA identico.

Il sistema HLA comprende geni di classe I e II che sono essenziali per una corretta risposta immune.

Le molecole HLA di classe I (comprendono i geni A,B,C) sono esposte sulla superficie di tutte le cellule nucleate.

La loro funzione è quella di legare antigeni proteici di origine infettiva o tumorale o meglio parte di essi (dopo averli fagocitati e ridotti a piccoli frammenti peptidici) e presentarli ai linfociti T CD8+ che hanno attività citotossica in grado di uccidere le cellule infettate.

Le molecole HLA di classe II (comprendono i geni DR,DQ,DP) sono esposte sulla superficie delle cellule immunocompetenti chiamate APC (Antigen Presenting Cells) e cioè linfociti B, macrofagi, cell. endoteliali e linfociti T attivati.

La loro funzione è quella di legare patogeni extracellulari o meglio parte di essi (dopo averli fagocitati e ridotti a piccoli frammenti peptidici) e presentarli ai linfociti T helper CD4+ che attivano la produzione di citochine che controllano sia la produzione di anticorpi che la risposta cellulare.

Numerosi studi riportano che la malattia celiaca si associa frequentemente alla presenza di specifici geni del Sistema HLA, codificanti gli eterodimeri DQ2 e DQ8, identificabili tramite gli alleli DQA1*0501/DQB1*0201 o DQA1*0501/DQB1*0202 e DQB1*0302 rispettivamente.

Gli alleli DQB1*0201 e DQB1*0202 sono identici eccetto che per l'aminoacido 135 localizzato nel dominio proteico prossimale della membrana cellulare, per tale motivo l'allele identificativo è indicato come DQB1*02.

Nel caso della malattia celiaca, la reazione autoimmune è scatenata dalla gliadina, una frazione proteica del glutine. A basso pH, quale si osserva nel tratto gastrico, ad opera dell'enzima transglutaminasi tessutale (tTG), la gliadina viene deaminata e trasformata in peptidi ricchi di acido glutammico ad alta affinità per la tasca dell'eterodimero DQ2.

Si avrebbe quindi l'attivazione di cellule T glutine specifiche (isolabili dall'intestino tenue di pazienti Celiaci) in grado di fungere da cellule helper nei confronti dei linfociti B, i quali produrrebbero anticorpi sia verso la gliadina, sia verso la tTG.

Gli Anticorpi diretti contro la tTG attivano una reazione immunitaria distruttiva verso tutti i tessuti che la contengono: il più colpito è la mucosa intestinale, ma il danno riguarda organi diversi (sistema nervoso, cute, denti, fegato, pancreas).

L'aplotipo DQ2 è stato osservato nel 90-95% dei pazienti, mentre l'aplotipo DQ8 è presente in circa il 5%. Esiste altresì una quota di pazienti celiaci (meno del 2%) che non possiede né il DQ2 né il DQ8, così come è necessario considerare che circa il 25-30% della popolazione presenta i suddetti aplotipi predisponenti senza mai sviluppare la malattia.

Si deduce pertanto che la ricerca degli aplotipi DQ2 e DQ8 presenta un valore predittivo negativo molto forte ed un debole significato predittivo positivo per la diagnosi di malattia celiaca.

La presenza di questi alleli, pur essendo un importante fattore di predisposizione genetica, ovviamente non può essere considerato l'unica causa della malattia, ma altri fattori ambientali e genetici influiscono sulla patogenesi.

Quando è quindi consigliabile utilizzare l'indagine genetica?

La North American Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition e l'NIH, hanno pubblicato nel 2004 linee guida inerenti la "Diagnosi e il Trattamento della Malattia Celiaca nel bambino".

Le linee guida evidenziano l'importanza dell'esecuzione della tipizzazione HLA :

1. come test di screening di primo livello per escludere una celiachia nei gruppi a rischio asintomatici (familiari di primo grado dei pazienti celiaci, pazienti con diabete mellito insulino dipendente, soggetti con sindrome di Down, etc.)
2. in tutti quei casi nei quali l'esame istologico della mucosa intestinale di pazienti sintomatici abbia evidenziato un quadro a "lesioni minime" o normale.

Il futuro è nell'isolamento, con tecniche di eluizione, ed identificazione del peptide ancorato al binding site delle molecole HLA di soggetti affetti. La sua sequenza, confrontata in banca dati potrebbe identificare il patogeno capace di attivare le cellule T responsabili dell'autoaggressione.

Inoltre, peptidi con alta affinità per una determinata molecola, potrebbero essere disegnati per bloccare l'aggancio di peptidi patogenici in quella che oggi si chiama "blocking peptide therapy".

Terminologia

Gene: regione di DNA che codifica un'aspecifica catena polipeptidica o che produce RNA non codificante per proteine

Locus: la posizione occupata dal gene sul Cromosoma. Può essere utilizzato come Sinonimo di gene

Mutazione: cambiamento della sequenza del DNA

Alleli: forme alternative di un gene nello stesso locus. In individuo diploide, possono essere presenti al massimo due alleli diversi, uno ereditato dal padre e uno dalla madre

Dominante: carattere che si esprime anche nell'eterozigote. In caso di malattia, è sufficiente una sola copia del gene difettoso per esprimere il fenotipo affetto

Recessivo: carattere che si esprime soltanto nell'omozigote. In caso di malattia, entrambe le copie del gene difettoso devono essere presenti per esprimere un fenotipo affetto

Omozigote: alleli identici nello stesso locus su cromosomi omologhi

Eterozigote: alleli diversi nello stesso locus su cromosomi omologhi

Genotipo: costituzione genetica di un individuo

Fenotipo: insieme delle caratteristiche visibili in un individuo

Eterodimero: molecola formata da due sub unità diverse

Punti essenziali

- La celiachia è la conseguenza di una alterata risposta al glutine in soggetti con determinanti varianti genetiche. Tra queste le più importanti sono rappresentate da particolari alleli HLA
- L'analisi dei geni HLA non ha valore diagnostico assoluto ma è un test di suscettibilità che valuta la probabilità di ammalare relativamente a quella della popolazione generale. La malattia colpisce 1 su 40 circa degli individui positivi al test ma quasi nessuno dei negativi
- La tipizzazione HLA è indicata in casi di diagnosi dubbia e in categorie a rischio, cioè i familiari di celiaci (per escludere soggetti che risultano negativi da ripetuti controlli) e pazienti affetti da malattie associate alla celiachia
- I geni HLA sono marcatori immutabili lungo tutta la vita; la loro tipizzazione può discriminare soggetti geneticamente suscettibili o non-suscettibili alla malattia molto prima della eventuale comparsa di segni sierologici o clinici