

# LA GENETICA DELLA CELIACHIA

**Per essere celiaci occorre avere DQ2 e/o DQ8, ma questi due geni non bastano a scatenare la malattia. Perché i celiaci non si sono estinti nei secoli? La risposta potrebbe essere nei denti...**



NELLA FOTO: Elena Lionetti,  
Coordinatore della Redazione  
Scientifica di Celiachia Notizie

di *Elena Lionetti*

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
[melionetti@celiachia.it](mailto:melionetti@celiachia.it)

La malattia celiaca, come tutte le malattie autoimmuni, riconosce un'eziopatogenesi multifattoriale, risultato dell'interazione tra fattori genetici ed ambientali.<sup>1</sup> Mentre il glutine è sicuramente il fattore ambientale scatenante, i determinanti genetici che conferiscono la suscettibilità alla malattia non sono ancora del tutto noti. Il ruolo della componente genetica è dimostrato dalla ricorrenza familiare della malattia, che ha una prevalenza tra i parenti di primo grado di circa 10 volte superiore alla popolazione generale, e dall'elevata concordanza di malattia nei gemelli monozigoti (pari circa all'80%).<sup>2</sup> L'unico fattore genetico ad oggi noto nell'eziopatogenesi della malattia celiaca è rappresentato dal locus dell'antigene leucocitario umano (HLA). Ogni HLA è composto da una catena alfa e una catena beta che vengono codificate con lettere alfabetiche e una numerazione progressiva. Il 90% dei celiaci possiede l'HLA DQ2, caratterizzato dalla catena alfa \*0501 e dalla catena beta \*02, il 5% dei celiaci ha solo la catena beta \*02 senza la catena alfa \*0501, e il restante 5% ha un HLA DQ8 composto dalla catena alfa \*0301 e dalla catena beta \*0302.<sup>2</sup> L'HLA DQ2 è in forte linkage disequilibrium (cioè si associa sempre) con il DR3 se le catene alfa e beta sono ereditate sullo stesso cromosoma (conformazione in cis) o con il DR5/7 se sono ereditate su due cromosomi parentali diversi (conformazione in trans). Il DQ8 è in linkage disequilibrium con il DR4 (Figura 1, a pagina 68).<sup>2</sup> Per cui praticamente tutti i soggetti

celiaci presentano o l'HLA DQ2 o il DQ8, quindi l'assenza di questi geni rende altamente improbabile la diagnosi di celiachia, con un valore predittivo negativo praticamente assoluto.

Queste evidenze epidemiologiche sono state confermate dagli studi funzionali che hanno dimostrato come l'HLA DQ2/8 sia fondamentale nella patogenesi della malattia. Quando i peptidi di glutine superano la barriera dell'epitelio intestinale, subiscono un processo di deamidazione da parte della transglutaminasi tissutale che trasforma la glutamina (aminoacido di cui è ricco il glutine) in acido glutammico carico negativamente, che viene portato dalle cellule presentanti l'antigene alle cellule T del sistema immunitario, con la successiva cascata immunologica che porta al danno della mucosa intestinale. Il legame con le cellule presentanti l'antigene può avvenire solo tramite le molecole DQ2 e DQ8 che sono le uniche ad avere una tasca di aminoacidi carichi positivamente in grado di legare stabilmente l'acido glutammico. È per tale motivo che queste molecole si considerano oggi necessarie allo sviluppo della malattia.<sup>2</sup>

Sulla base di queste evidenze le linee guida della Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (ESPGHAN) raccomandano il test genetico per verificare la presenza dell'HLA DQ2/DQ8 in tutti i casi dubbi di malattia celiaca, in quanto il risultato negativo rende altamente improbabile la diagnosi. È utile utilizzare il test HLA anche come primo step nella valutazione del rischio di malattia celiaca nei gruppi a rischio (come per

## Bibliografia

1. Fasano A, Catassi C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2012;367:2419-26.51.
2. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2008;103(1):190-5.
3. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-60.
4. Hunt KA, van Heel DA. Recent advances in coeliac disease genetics. *Gut* 2009;58(4):473-6.
5. Lionetti E, Catassi C. Co-localization of gluten consumption and HLA-DQ2 and -DQ8 genotypes, a clue to the history of celiac disease. *Dig Liver Dis* 2014;46(12):1057-63.

esempio i familiari di I grado dei celiaci), in quanto l'assenza di HLA DQ2/DQ8 ha un elevato valore predittivo negativo ed è raccomandato per escludere la malattia celiaca. È raccomandata la tipizzazione HLA DQ2/DQ8 anche per confermare la diagnosi nei casi di sintomatologia suggestiva di malattia celiaca, sierologia positiva, in assenza di biopsia intestinale.<sup>3</sup>

Una recente scoperta è il cosiddetto effetto dose per cui un individuo omozigote per il DQ2 (e quindi con due catene beta \*02) ha un rischio 5 volte maggiore di celiachia rispetto all'eterozigote. Questo effetto dose è stato correlato all'intensità della risposta T cellulare stimolata. Infatti gli individui omozigoti hanno un maggior numero di tasche sulle cellule presentanti l'antigene in grado di legare peptidi di glutine da presentare alle cellule T rispetto agli eterozigoti.<sup>4</sup>

### Ma altri geni sono coinvolti

Tuttavia, sebbene questi geni HLA rappresentino una condizione necessaria, non sono sufficienti per lo sviluppo della malattia. Infatti, il 39% della popolazione generale presenta i geni DQ2 o DQ8, ma solo il 3% svilupperà la malattia celiaca. Inoltre, i gemelli monozigoti hanno una concordanza dell'80% e quelli dizigoti del 10%, pur presentando HLA identici. Pertanto, altri geni sono sicuramente coinvolti, conferendo alla malattia celiaca le caratteristiche di una malattia poligenica.<sup>2</sup>

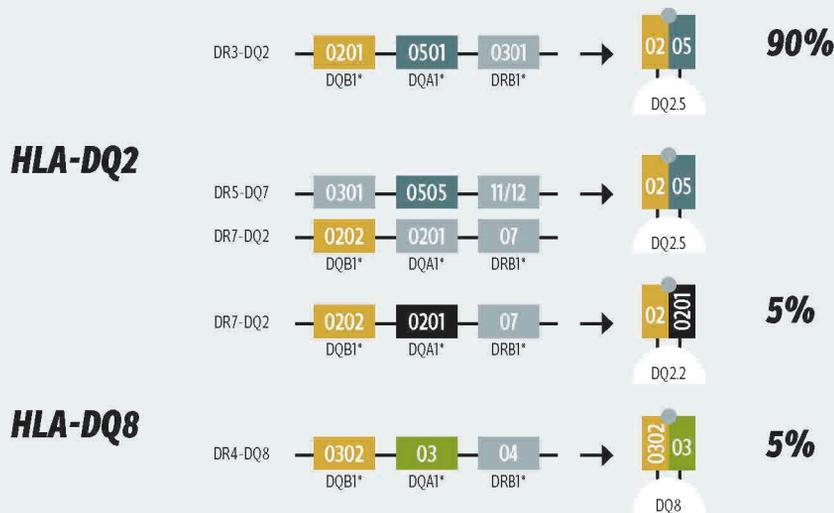
Studi genetici molto complessi (studi di associazione genome-wide caso-controllo e studi di linkage genome-wide) hanno consentito di identificare 39 loci non-HLA che contribuiscono al rischio di malattia, che tuttavia rende conto solo del 3-4% della predisposizione genetica alla malattia celiaca.

Pertanto, si ritiene che ci siano numerose altre associazioni con geni non ancora noti. Ulteriori studi genome-wide su famiglie di celiaci potrebbero aiutare a identificare le altre varianti genetiche che contribuiscono allo sviluppo di questa complessa malattia.<sup>4</sup>

### Il DQ2 è in tutto il mondo

Un aspetto meno pratico ma molto interessante è rappresentato dallo studio della distribuzione nel mondo del DQ2, che seppure con delle differenze tra le varie etnie è praticamente ubiquitario, il che è abbastanza sorprendente se si pensa che è la molecola che favorisce una risposta autoimmune, per cui è difficile pensare al perché sia stato favorito nell'evoluzione. Recentemente abbiamo esaminato i dati di distribuzione nel mondo dei geni HLA DQ2 e DQ8 e li abbiamo messi in relazione ai dati relativi al consumo di grano e abbiamo poi unito le due mappe geografiche per indagare il loro rapporto reciproco.<sup>5</sup> È interessante notare che abbiamo riscontrato una correlazione significativa tra il livello di consumo di grano e la frequen-

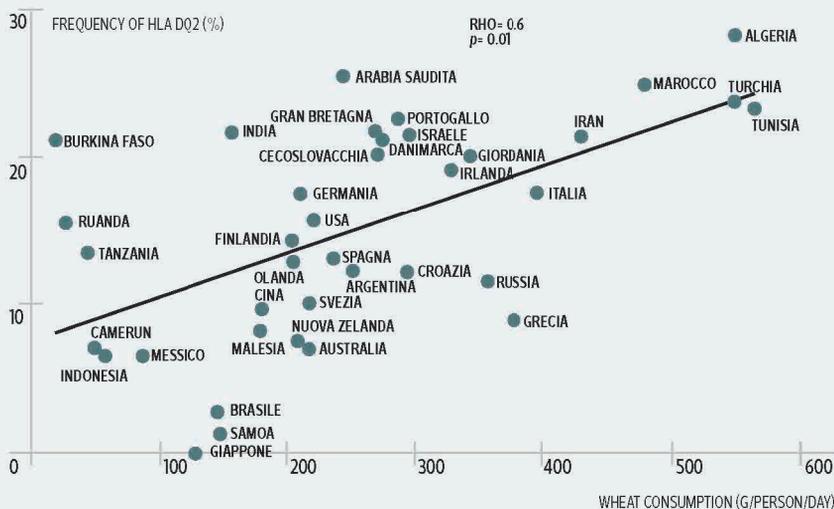
**FIG. 1 RAFFIGURAZIONE DELL'HLA DQ2 E DQ8**



za di HLA DQ2 o la somma di DQ2 e DQ8 nel mondo (Figura 2). Il consumo di grano e l'HLA-DQ2 tendono, infatti, ad una co-localizzazione in diversi continenti; in India il consumo di grano è più elevato negli Stati del nord-occidentale, come il Punjab, Haryana, Delhi, Rajasthan, Uttar Pradesh, Bihar e Madhya Pradesh (la cosiddetta "cintura celiaca"). Allo stesso modo, la frequenza del DQ2 è più elevata nel Nord

(31,9%) che nel Sud dell'India (12,8% per Piramalai Kallars e il 9% per Yadava). In Africa la frequenza di DQ2 è più elevata nelle popolazioni nordiche che consumano una dieta ricca di glutine, come il Saharawi (39%), la Libia (34%), l'Algeria (28,3%), la Tunisia (23,4%), il Marocco (25%), che nelle popolazioni sub-sahariane che mostrano bassa frequenza di DQ2 (Ruanda 15,5%, Tanzania 13,5%, Camerun 7%) e basso livello di consumo di grano.<sup>5</sup> Come è noto, la storia della celiachia è legata alla diffusione della coltivazione del grano dopo la rivoluzione agricola. L'addomesticamento di cereali contenenti glutine è iniziato circa 10.000 anni fa con gli insediamenti neolitici del nord-est (Turchia, Iran e Iraq) e nel sud-occidente (Palestina, Siria e Libano), le regioni della cosiddetta Mezzaluna Fertile. La coltivazione di frumento si diffuse lentamente a nord-ovest in tutta Europa per raggiungere i paesi occidentali, come la Gran Bretagna, "solo" 4000 anni fa. La rivoluzione agricola ha portato con sé nuove malattie, come la celiachia. Poiché il trattamento con la dieta priva di glutine non era disponibile nei tempi antichi, il geno/

**FIG. 2 CORRELAZIONE TRA CONSUMO DI GRANO E HLA**



fenotipo celiaco avrebbe dovuto esercitare un impatto negativo sulla capacità riproduttiva umana e la sopravvivenza. Come conseguenza di una prolungata pressione selettiva negativa, i genotipi predisponenti alla celiachia avrebbero dovuto essere meno comuni in Medio Oriente rispetto ai paesi europei (come originariamente teorizzato da Simoons). Al contrario, abbiamo scoperto che la celiachia è altrettanto comune nel Regno Unito e in Turchia, e la frequenza dell'HLA-DQ2 è ancora più elevata in Turchia e Iran (i paesi che consumano più grano e per una durata di tempo più lunga) rispetto alla Finlandia e all'Irlanda (paesi che consumano meno glutine e da una durata di tempo più breve).<sup>5</sup>

**La celiachia è un “paradosso”**

Pertanto, nonostante i suoi effetti negativi sulla salute umana, il fenotipo celiachia non è scomparso nel corso del tempo, ma è addirittura più frequente nelle zone ad alta densità di entrambi il consumo di glutine e i geni HLA predisponenti. Questo è il cosiddetto “paradosso evolutivo della celiachia”.

Per spiegare questa distribuzione paradossale dei due fattori causali della celiachia abbiamo ipotizzato una selezione positiva degli aplotipi predisponenti. A condurre una selezione positiva dell'HLA-DQ2 avrebbe potuto essere la protezione verso altre malattie, come ad esempio contro la carie dentale, una malattia che certamente ha avuto un enorme impatto sulla salute riproduttiva e la forma fisica delle antiche popolazioni. Così, la più alta prevalenza di DQ2 tra le popolazioni di grano potrebbe essere un altro esempio di adattamento evolutivo guidato dai cambiamenti nella dieta imposti dalla rivoluzione agricola, in analogia con la persistenza della lattasi in popolazioni che consumano latte e deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi in popolazioni mediterranee che consumano le fave. In questo contesto, la celiachia potrebbe semplicemente rappresentare il “lato oscuro” di una struttura genetica (DQ2 positività) che conferisce resistenza ad una delle conseguenze negative di una dieta a base di frumento.<sup>5</sup>◆