CELIA19

**CELIACHIA !: IN CIELO, IN TERRA, IN OGNI LUOGO**

Introduzione

* **In Cielo**: i geni di vantaggio, ereditarietà, vivere felici senza glutine
* **In Terra**: Clinica, Patogenesi, Diagnostica, Terapia
* **In Ogni Luogo**: Epidemiologia Globale, la vita sociale, la scuola, la comunità, i viaggi

Prima lista di indice –

* ***Capitolo 1 :*Cos’è**
* ***Capitolo 2 :* Da dove viene ?**
* ***Capitolo 3: Quanti ne sono***
* ***Capitolo 4: Perché***
* ***Capitolo 5*: *Geni di protezione e geni di risposta***
* ***Capitolo 6*: *Come il Glutine provoca danno?***
* ***Capitolo 7: La clinica***
* ***Capitolo 8: La Diagnosi***
* ***Capitolo 9: La Terapia***
* ***Capitolo 10: Qualità della Vita e Problemi Psicologici***
* ***Capitolo 11: i Non-Celiaci***
* ***Capitolo 12*: *E’ possibile una prevenzione della celiachia?***
* ***Capitolo 13: La Vita Sociale***

DETTAGLI DELL’INDICE: x = scritto presente $$ = scritto da fare

* x Cos’è
* x Quanti ne sono
* x Perché
	+ x Geni di protezione e geni di risposta
	+ x Geni-Ambiente : la Epigenetica
* x Clinica
	+ x Nascere Cel ?
	+ xI primi mesi
	+ xI primi anni
	+ xInfanzia
	+ xAdolescenza
	+ xLa Donna Celiaca
	+ xL’Adulto
	+ xL’Anziano
	+ xCos’è ‘Atipico’
	+ X Problemi Associati
	+ X Rischi
	+ X Eventi avversi
* X Diagnosi
	+ X Protocollo Europeo
	+ X La Biopsia – come, dove, con chi
	+ X I Biomarcatori
	+ X TRANSGLUTAMINASI
	+ $$ I Controlli
* X Evoluzione
* x Terapie
* X Dieta
	+ X Pane Nostrum ?: sempre così ??
	+ X Naturalmente senza glutine
	+ X Senza Glutine ‘sano’ ?
		- $$ Indice insulinemico
		- X Grassi Saturi
		- X Fibra
		- $$ Ma quanto costa ?
		- $$ Mais ed aflatossine
	+ X Le tracce
	+ $$ Gli utensili
	+ $$ Ingredienti ‘nascosti’
* $$ Vita Sociale
	+ $$ Le Leggi Nazionali e Regionali
	+ X La Scuola – La merenda
	+ X Il Ristorante
	+ X Viaggiare
	+ X La Comunione
* $$ Self
	+ $$ Fai da te clinica
	+ $$ Fai da te Cucina
	+ $$ Fai da te Sociale
* $$ Futuro
* $$ Le Risorse sul Web
* $$ QRCode

***INTRODUZIONE***

* **In Cielo**: i geni di vantaggio, ereditarietà, vivere felici senza glutine
* **In Terra**: Clinica, Patogenesi, Diagnostica, Terapia
* **In Ogni Luogo**: Epidemiologia Globale, la vita sociale, la scuola, la comunità, i viaggi

Abbiamo tutti assistito ad una imprevedibile espansione della celiachia (Intolleranza Permanente al Glutine del Grano) negli ultimi decenni: negli anni 80 era definita ‘una malattia rara’ con prevalenze inferiori ad un caso ogni 5000. Alla Università di Napoli abbiamo fatto le prime diagnosi con le prime biopsia nel 1974. Da allora c’è stata una crescita costante, quasi ‘invasiva’ della celiachia in Italia, in Europa ed ormai in tutto il modo, ove si consuma grano. Il grande Popolo dei celiaci è in mezzo a noi, vicino a noi, anche a ricordarci che il grano che ci ha fatto sopravvivere per 2 millenni, non è l’alimento più salutare. Un Popolo presente, forte, sano, vivace, ora organizzato in grandi Società di Pazienti: l’Associazione Italiana Celiachia compie il suo 40° compleanno nel 2019, dopo aver accompagnato la Società ed i Pazienti lungo questa straordinaria crescita. Molte sofferenze, e morti, di bambini, di donne, di adulti, di anziani sono state salvate dalla diagnosi di celiachia e dalla dieta senza glutine. Un grande progresso: da festeggiare e da consolidare, dal momento che la presenza dei celiaci cresce ad un ritmo del 10% all’anno.

Allora:

* ***In Cielo***: la predisposizione alla celiachia è scritta sui geni che ereditiamo, attraverso millenni di selezione, ce li dona il Cielo attraverso i nostri genitori, ma non per danneggiarci, bensì per proteggerci dalle grandi epidemie che hanno falciato l’umanità
* ***In Terra***: abbiamo coltivato il grano intensamente per 5000 anni: in questo tempo ‘minuscolo’ in termini antropologici, i geni di predisposizione non potevano cambiare e sono stati coinvolti in una risposta ‘eccessiva’ ed ‘anomala’ al costituente meno prezioso del grano (orzo e segale). Per questo abbiamo, negli ultimi 40 anni, sviluppato e raffinato la diagnostica, gestito i problemi clinici, sostenuto con impegno la dieta priva di glutine. Noi Italiani, più di chiunque altro, ne abbiamo espanso la conoscenza nel mondo e diffuso gli strumenti di diagnosi e cura. Dobbiamo impegnarci a continuare a migliorare sia la parte medica che la qualità di vita e la interazione sociale dei celiaci.
* ***In Ogni Luogo***: in ogni condominio, in ogni scuola, in ogni luogo di lavoro, nello sport o nel cinema, nella ricerca o nell’amministrazione abbiamo qualcuno che ha ancora bisogno di essere aiutato con una appropriata diagnosi e la dieta priva di glutine. Sembra che siamo ancora a metà del percorso: in Italia diagnostichiamo e curiamo circa la metà dei celiaci che sono ancora, non curati, in mezzo a noi. Ed è inutile accanirsi in inutili ricerche epidemiologiche per contare, ad uno a uno, quanti sono, che differenze ci stanno tra una regione e l’altra, di che colore sono: tutti uguali, tanti, tutti da aiutare. Nessuna altra patologia ha una tale costanza dalla Islanda alla Cina, dall’Australia all’Argentina, ovunque si consuma grano. Ormai la diagnosi è molto semplificata, la Dieta Senza Glutine possibile, gustosa, variata. Quello che ancora manca, e fa soffrire i celiaci, è la diffusione della conoscenza nella società, la integrazione completa… in ogni luogo.

Questo libro è un semplice resoconto di questo straordinario percorso, iniziato all’Università di Napoli, sotto la guida straordinariamente appassionata, del Prof. Salvatore Auricchio, che ha fatto crescere una squadra di scienziati, clinici, dietisti, operatori sociali che ha dato un contributo significativo ascrivere la storia della Celiachia in Italia e nel Mondo.

E’un libro destinato agli operatori sanitari, di ogni disciplina e specialità, ma è dedicato specialmente ai pazienti, che ormai hanno tutte le abilità per seguire e comprendere anche la terminologia scientifica e medica.

Non vi sono raccomandazioni, comandi, linee guida: basta predicare!

Possiamo solo fare proposte !

 La conoscenza non ha più i limiti del singolo settore (scienza, medicina, psicologia, nutrizione ecc) ma è del tutto trasversale. Lo sviluppo dell’on-line e lo scambio continuo di relazioni tra pari e con specialisti offre a ciascun individuo la possibilità di espandere le proprie conoscenze.

Ovviamente le conoscenze evolvono velocemente nel tempo: ma i temi discussi in questo libro accompagneranno, ancora per decenni, operatori e pazienti, che avranno almeno una base critica per interpretare le innumerevoli segnalazione che la rete gli offrirà.

Dunque…………. Vivete Felici Senza Glutine !

Luigi Greco

***Capitolo 1***

* **Cos’è**

Si tratta di una intolleranza immuno-mediata alle proteine che compongono il glutine contenute nel grano, nell’orzo e nella segale. Non si tratta di allergia al grano o ad altri cereali, che hanno una diversa origine e significato. E’ invero una eccessiva risposta immunitaria a proteine che possiamo definire ‘molto contorte’ per la presenza di spirali ripetute di Glutamina e Prolina, che possono imitare strutture microbiche, contro le quali si attiva un sistema immunitario eccessivamente attivo, che caratterizza i celiaci.

Individui che hanno sviluppato, nei millenni, una attiva risposta immunitaria vengono ‘ingannati’ da queste sequenze di aminoacidi delle proteine del glutine, fino a scatenare una riposta tanto attiva da rivolgersi contro gli stessi tessuti dell’individuo (autoimmunità).

Gli individui che hanno i geni di predisposizione alla celiachia sviluppano una risposta immunitaria *aggressiva* verso pezzi (peptidi) di proteine contenute in questi cereali.

La celiachia sarebbe estinta, dopo migliaia di anni in cui abbiamo mangiato tanto pane, ma proprio la presenza di geni che attivano energicamente la risposta immunitaria, ha fornito un vantaggio selettivo, per cui oggi assistiamo ad una esplosione di celiachia.

***Capitolo 2 : Da dove viene ?***

**'L'ORIGINE DELL'INTOLLERANZA AL GLUTINE'**

* Non siamo certo nati mangiando glutine. Né coltivando il grano che lo produce. Gran parte del mondo non ha conosciuto, per millenni, il grano: in Sud America imperava il Mais, in Asia il Riso, in Africa Sorgo e Miglio. (Fig. 2.1). E' solo da un *tempuscolo* della storia dell'uomo (circa 10.000, su milioni di anni di *Homo*) che è stata scoperta la coltivazione dei cereali. Alla fine dell'ultima glaciazione, circa 10.000 or sono, nel sud dell'Asia Minore, tra Turchia e Mesopotamia, nella zona della Mezzaluna Fertile (Fig. 2.2) le donne di popolazioni di cacciatori e raccoglitori hanno iniziato a raccogliere cereali presenti in natura per schiacciarli e mangiarli dopo sommaria cottura. Si trattava di cereali con spighe minuscole, con pochi chicchi, che cadevano al suolo e vi si infiggevano mediante delle ariste appuntite, per dare origine, dopo le piogge, a nuove piante (Fig. 2.3 a). Osservando questo fenomeno la donna neolitica pensò che era utile raccogliere per seminare: da allora iniziò la più grande rivoluzione di tutti i tempi della storia umana. Il ritrovamento di falcetti con inserti di ossidiana tagliente, nel villaggio di Catal Hujuk (Fig. 2.4), ha permesso di tracciare l’espansione della agricoltura, e della coltura di cereali, nell’area mediterranea. Erano semplici bastoni con infisse preziose scaglie di pietra tagliente (Fig. 2.5). Da raccoglitore e consumatore, l'uomo divenne produttore: da lì il concetto di lavoro, di proprietà, di accumulo, di riserva.

 Le attività colturali, ed in specie la irrigazione, facilitarono la sopravvivenza, ed il grande sviluppo, di cereali poliploidi (con più copie degli stessi geni) che si formavano naturalmente, e che senza l'uomo non avevano grande possibilità di sopravvivere. E con essi si produssero grandi cambiamenti nei cereali: la spiga divenne più grande, più produttiva, aumentò il tenore proteico e vennero selezionate specie ritenute più vantaggiose (Fig. 2.3 b). In 5000 anni il popolo di neolitici agricoltori si espanse per tutta l'Europa, prendendo il sopravvento, ed in pratica sostituendo, la popolazione mesolitica ivi residente (Fig. 2.6).

* I grani cambiarono molto e furono selezionati per una sola specifica qualità: la capacità di produrre più amido, che dava energia, ma anche abbastanza *glutine* cioè colla, legante che era indispensabile per avere prodotti di qualità come il pane lievitato e poi, molto più tardi, la pasta. Non è stato dunque solo un movente nutrizionale, perché oggi sappiamo che il glutine ha uno scarso valore nutritivo, bensì una spinta di tipo merceologico. E' stato un processo inarrestabile: ora abbiamo in tutto il mondo un grano molto produttivo, con una spiga grande, un contenuto proteico elevato, ma, quel che ha contato di più nei secoli, abbiamo un contenuto in glutine pari a più del 50% del totale delle proteine. Ma non tutti si sono adattati allo straordinario cambiamento: da mangiatori di carni, pesci, vegetali e frutta a consumatori principali, e spesso esclusivi, di grano.
* I primi produttori *industriali* di pane sono stati gli Egiziani: già dal 6000 a.C. i cereali erano una quota importante della alimentazione giornaliera, ma erano consumati per lo più in minestre e semolini.
* Il pane egizio non era lievitato e solo il faraone consumava pane di frumento. Gli Egiziani divennero grandi coltivatori di orzo, con il quale facevano il pane, ma molto più la birra: è probabile che una miscela casuale di farine con lieviti della birra abbia stimolato l'aggiunta di lieviti all’impasto del pane (Fig. 2.7)
* I Greci importarono l'arte della panificazione dagli Egiziani, ma divennero presto dei maestri: Crisippo descrive nel 240 a.C. ben 72 tipi di pane nel suo manuale su 'L'arte di panificare'.
* I Romani non conoscevano l'arte della panificazione: mangiavano la *puls* una minestra, del tipo d'un porridge, fatta di farro ed altri grani. Nel 168 a.C. i Romani catturarono in Macedonia cinque schiavi panificatori greci. Essi ebbero salva la vita in cambio della trasmissione dell'arte di panificare. Già nel 147 a.C. fu fondato a Roma un *Collegium Pistores*, finchè il grano, ed il pane, divenne simbolo stesso della vita sociale romana. Da allora i Romani divennero i grandi diffusori della coltivazione del grano nel mondo, fecero del Nord Africa e della Sicilia il loro granaio, e svilupparono le *lex frumentarie*, destinate a garantire a ciascun cittadino romano una quota definita di grano ogni anno. Già nella tarda epoca romana la celiachia era descritta con notevoli dettagli clinici, ma ancora non si comprendeva che era dovuta al consumo di cereali tossici.
* Dunque ciò è accaduto in epoca molto recente: troppo breve per cambiare il patrimonio genetico di una popolazione. Una percentuale significativa (fino al 2% attuale) dei popoli mesolitici residenti non si adattarono al nuovo *antigene* alimentare. Essi infatti hanno un sistema di riconoscimento degli antigeni estranei (HLA) molto specifico, probabilmente selezionato nei millenni per la sua capacità di contribuire alle difese contro microorganismi e parassiti mortali. E' questo stesso sistema che non riesce a riconoscere il glutine come proteina *tollerabile*, ma, ritenendolo analogo ad una antigene ostile, ne provoca una risposta immunitaria *irragionevole* che innesca sfortunatamente l'autoimmunità.
* Questo popolo di antichi guerrieri, esposto ai primi grani poco produttivi, non ne avevano probabilmente avuto gran nocumento. Ma quando l'opera umana ha sviluppato grani *moderni* con quantità *industriali* di glutine, hanno manifestato l'intolleranza e la malattia.
* La celiachia non diagnosticata, fino agli anni più recenti, esponeva a rischi di infezioni frequentemente mortali nell'infanzia. Per questo la celiachia era ignota. Fino agli anni 60 nel Sud Italia una causa frequente di mortalità infantile era la gastroenterite infettiva: circa il 23% dei morti nel primo anno di vita nella periferia urbana di Napoli era dovuta a questa causa. Ora che le infezioni non sono più uno svantaggio selettivo, gli intolleranti sopravvivono e si manifestano in mezzo a noi sempre più numerosi, per effetto della coorte dei nati in epoche più recenti. Sembra che la celiachia si diffonda come una infezione, le riviste scientifiche parlano di *Grande Boom della Celiachia*: è solo che la scopriamo come è presente in forma chiara, silente, latente o potenziale. Tra le nuove coorti di nati troviamo casi classici, ma tanti invero con sintomi sfumati o del tutto lontani da quelli tipici dell'apparato gastrointestinale.
* I mesolitici sono parte integrante della nostra comunità, il glutine è invece un prodotto commerciale dell'uomo, che ci piace, ma non ha affatto un gran valore nutritivo.
* **Grani antichi. Sì ma quanto antichi?**
* E’ difficile e talora arbitrario definire quali siano i ‘grani antichi’ perché vi è stata una continua manipolazione selettiva da parte dell’uomo sin dagli albori della agricoltura. Il grano tenero antico ‘originale selvatico’ non è mai esistito in natura, perché questa specie è [nata per effetto di una fusione genetica, operata dall’uomo, tra il farro coltivato e una graminacea spontanea](http://bressanini-lescienze.blogautore.espresso.repubblica.it/2016/03/24/quel-mostro-genetico-chiamato-frumento/).
* Il Farro monococco, domesticato 10.000 anni fa è l’unico grano che possiamo definire antico perchè era geneticamente semplice, con 14 cromosomi, ma certo con caratteristiche panificatorie inferiori a quello che lo avrebbe soppiantato: il farro dicocco, che già mostrava una amplificazione dei suoi geni. Il farro dicocco era il vero *grano dell’antichità*, consumato in gran quantità dai Romani (Fig. 2.8). Le migliori capacità agronomiche e gastronomiche del farro sono dovute all’aggiunta di decine di migliaia di geni sui 14 cromosomi donati da un’erba selvatica. Alcune mutazioni genetiche porteranno poi al grano duro (Triticum durum) che usiamo principalmente per la pasta, mentre un’ulteriore fusione genetica con geni provenienti da un’altra graminacea spontanea porterà, ultimi arrivati, al Farro spelta e al Grano tenero (Triticum aestivum), un vero e proprio mostro genetico (Fig. 2.8).
* Di tutte le specie del genere *Triticum* che coltiviamo è proprio il grano tenero quella più diffusa, che con più di 700 milioni di tonnellate/anno rappresenta il 95% dei grani coltivati. Buon secondo abbiamo il grano duro con 40 milioni di tonnellate. Il più *moderno* è il frumento tenero, con tutte le sue varietà che si sono create nei millenni dopo la sua coltivazione che però differiscono geneticamente tra loro molto meno di quanto questa specie differisca dalle altre, avendo una biodiversità molto ridotta.
* Il grano antico Monococco conteneva proteine, e glutine, non inferiori al contenuto dei grani attuali. Ma il Monococco ha una tipologia di ‘peptidi tossici’ che lo differenzia sostanzialmente dal grano tenero. E’ infatti riconosciuto dal sistema HLA del celiaco, ma non attiva una risposta immunitaria molto energica.
* In realtà il miglioramento genetico non si è mai posto l’obiettivo di aumentare il contenuto di glutine, ma più spesso di aumentare il contenuto di amido, direttamente collegato alle rese.
* Donald Kasarda, il massimo esperto mondiale sui grani, si è chiesto se l’epidemia attuale di celiachia sia dovuta al fatto che mangiamo più grano, dato che il contenuto in glutine era costante attraverso i secoli. Egli ha osservato che all’inizio del 20° secolo negli USA si mangiava molto più grano --principalmente attraverso il pane-- che nel resto del secolo. Il consumo di grano è costantemente diminuito fino agli anni ’60 negli Stati Uniti (Figura 2.9), quasi dimezzandosi, per poi aumentare di nuovo un pochino e poi diminuire negli anni 2000. Similmente la dieta di un contadino della fine del ‘700 in Italia era sostanzialmente basata sul pane, molto di più di quanto avvenga nell’ultimo secolo, quando abbiamo scoperto la celiachia. In Italia la *dieta-tipo* fino al ‘700 era basata sull’uso del pane, spesso alimento preponderante dei contadini, mentre la pasta ha iniziato la sua grande diffusione solo con l’avvento della produzione industriale nell’800.

Non c’è dubbio che il consumo di pane/pro capite è molto diminuito negli ultimi 2 secoli, mentre è aumentato il consumo di pasta. Gli Italiani ne sono i maggiori consumatori con circa 26 kg/anno/persona (contro i 6-8 kg di Francia, Canada, Argentina, stati Uniti).

La grande crescita della incidenza della Celiachia non può attualmente essere attribuita al maggior consumo di farine, né ad un sostanziale cambiamento sul tipo di grano, e di glutine, che consumiamo.

LETTERATURA

Cavalli Sforza Luca e Francesco : Chi Siamo. Mondadori Ed.

Greco L. " From the neolithic revolution to gluten intolerance: benefits and problems associated with the cultivation of wheat. J. Ped Gastroenterol Nutrit, 1997 ; 24: S14-S16

Greco L "Dagli Assiro-babilonesi al DQW2 : il lungo viaggio dell'intolleranza al glutine" in Assael BM edt :'Aggiornamenti di Fisiopatologia e Terapia in Pediatria' 1996; 3:20-28.

* Greco L. "Mediterranean diet in Italy : historical and socioeconomic perspective" Nutr Metab Cardiovasc Dis (1991) 1: 144-147
* Greco,L.: " Malnutrizione di classe a Napoli" Inchiesta, 24, 53-63, 1976.

Catassi C, Greco L. " La malattia dell'intolleranza al glutine", Le Scienze 1997; 345 :60-67

***Capitolo 3: Quanti ne sono***

La Celiachia è la più comune intolleranza alimentare conosciuta a livello globale tra tutti i consumatori di grano, orzo e segale.

Attualmente stimiamo che circa una persona ogni 50-100 (1-2%) sia affetta da celiachia. In Italia stimiamo almeno 600.000 soggetti celiaci, di cui meno della metà sono correttamente diagnosticati e curati.

La relazione annuale al Parlamento 2017 del Ministero della Sanità stima un numero superiore alle 200.000 unità con un incremento medio annuale di circa 10.000 diagnosi. Quasi 2/3 della popolazione celiaca è di sesso femminile (donne 145.759 e uomini 60.802) con una proporzione media di 1 maschio : 2 femmine.  La regione italiana dove sono residenti più celiaci risulta essere la Lombardia (36.529), seguita da Lazio (21.063), Campania (19.673) ed Emilia Romagna (16.765) mentre quella che ne registra meno è la Valle d’Aosta (520) seguita dal Molise (943). In Italia la Regione con la prevalenza maggiore di celiachia maggiore in proporzione rispetto alla sua popolazione è la Sardegna (0,44%) seguita da Toscana e Provincia Autonoma di Trento”.

Le differenze nella incidenza di celiachia che accaniti studiosi vanno inseguendo in ogni parte del mondo, sono dovute ad effetti contingenti alla singola coorte studiata nella singola popolazione. Nessuna altra patologia è infatti così costante in tutte le popolazioni del mondo che mangiano il grano.

I Prof. Francesco Cataldo e Giuseppe Montalto hanno analizzato, nel 2007, la frequenza di celiachia nelle popolazioni non selezionate per alcun sintomo o malattia, dei paesi europei.

La Tabella 3.1 mostra la incredibile omogeneità della prevalenza di celiachia nella popolazione generale: molto vicina ad 1 caso ogni 100 abitanti. Neanche per una malattia ereditaria a trasmissione ereditaria è stata mai osservata una simile omogeneità, che mette fine a tutte le discussioni sulla supposta diversa prevalenza di celiachia nei paesi che consumano il grano. Un grande studio multinazionale europeo stima che il 2% della popolazione è affetto da celiachia: circa 1 caso ogni 50 individui sia in Finlandia che in Svezia.

Esemplare è il caso del Giappone, la cui popolazione ha basato per millenni la sua alimentazione sul riso (che non contiene glutine) ed ignorava l’esistenza della celiachia.

###### Nadia Arumugam ha descritto questo evento in [Waves of Grain: How did Japan come to prefer wheat over rise?](http://www.slate.com/articles/life/food/2012/04/wheat_in_japan_how_the_nation_learned_to_love_the_american_grain_instead_of_rice_.html)

All’inizio del 900 i Giapponesi consumavano quantità minuscole di farina di grano in alcuni ‘*udon noodles’* (spaghettini di farina di grano). Durante la guerra Cino-Giapponese (1937-1945) cominciarono a consumare più grano sia per la diffusione dei caffè (con relative brioches e pasticcini occidentali), sia per carenza di riso. Durante la seconda guerra mondiale il riso fu riservato all’esercito, mentre i civili dovettero risolversi a consumare più grano, si diffuse il pane, gli gnocchetti e gli *udon noodles*. Il dopoguerra è stato caratterizzato da una gravissima carestia con malnutrizione di massa: molti giapponesi sono sopravvissuti grazie agli aiuti alimentari americani costituiti da farina di grano e lardo. Si diffuse molto il consumo di pane e prodotti di farina di grano a basso prezzo. Nel 1950 gli Stati Uniti firmarono un accordo per fornire ai giapponesi la loro sovra-produzione di grano. Ricercatori americani convinsero molti giapponesi a cambiare il riso, erroneamente ritenuto di minor valore nutrizionale, con il grano. Durante l’occupazione americana del 1945-1952 fu lanciato un esteso programma alimentare nelle scuole, con distribuzione di pane, da grano surplus americano, latte in polvere e minestre di carne.

Ora i Giapponesi hanno iniziato a diagnosticare la celiachia come nel resto del mondo che consuma grano.

La Cina ha recentemente scoperto la celiachia, documentando che alcune popolazioni consumano quantità rilevanti di farina di grano, oltre al riso. Nella zona Nord-Ovest del paese la popolazione tende a consumare più grano e lì si verificano il maggior numero di casi franchi di celiachia. Ma l’intera Cina sta sempre più occidentalizzando le sue abitudini alimentari: aumenta il consumo di grano ed aumenta la celiachia.

In India, le regioni del Nord sono abituali consumatrici di grani e lì la prevalenza di celiachia è simile a quella del mondo occidentale mentre al Sud, ove si consuma più riso, si verificano meno casi.

Ovviamente la diversa prevalenza di celiachia è legata sì al consumo di grano, ma anche alla presenza nella popolazione dei geni ‘obbligati’ di predisposizione, quali l’HLA DQ2 e DQ8.

In Arabia Saudita, uno screening tra gruppi di pazienti ha rivelato che il 15,6% dei soggetti con Diabete, Bassa Statura e Sindrome di Down erano celiaci, senza esserne consapevoli. Nella stessa popolazione sana la prevalenza di celiachia era stimata 1,4-2,7%.

In conclusione la prevalenza di celiachia tende ad essere omogenea in tutte le popolazioni che consumano grano, orzo o segale, con differenze più legate alle metodologie di indagini che reali differenze. Così dall’Iran a Cuba, dal Sud America all’Australia, dal Nord Africa alla Norvegia, quando è stata cercata, almeno l’1% della popolazione è risultata affetta. L’unica eccezione, ai tempi attuali, è l’Africa Sub-Sahariana, ove in realtà il grano è stato solo importato dagli occidentali, ma non è parte della dieta quotidiana e vi è anche una diversa prevalenza dei geni di predisposizione HLA DQ2 e DQ8.

Uno studio di meta analisi del 2018 conferma che la prevalenza globale della celiachia è almeno dell’1.4% (con oscillazioni che vanno dall’ 1.1% al 1.7%.) Fig. 3.1

LETTERATURA

* 103) Greco L "Epidemiology of Coeliac Disease" in Maki M, Collin P, Visakorpi J edt. "Coeliac Disease" , Coeliac Disease Study Group.1997, Tampere, Finland,pp 9-14.
* [Cataldo F, Pitarresi N, Accomando S, Greco L; SIGENP; GLNBI Working](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15571002&query_hl=3)
* [Group on Coeliac Disease.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15571002&query_hl=3)
* Epidemiological and clinical features in immigrant children with coeliac disease: an Italian multicentre study.
Dig Liver Dis. 2004 Nov;36(11):722-9.
* Francesco Cataldo, Giuseppe Montalto
* Celiac disease in the developing countries: A new and
* challenging public health problem *World J Gastroenterol* 2007 April 21; 13(15): 2153-2159
* (Maki et al , Europa, Ann Med + Annelise Ivarsson).

[J Gastroenterol Hepatol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19702902) 2009 Aug;24(8):1347-51. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05932.x.

#  PLOS ONE. Yuan J et al. (2013) The Tip of the “Celiac Iceberg” in China: A Systematic Review and Meta-Analysis.

# [Cummins AG](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cummins%20AG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19702902)1, [Roberts-Thomson IC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Roberts-Thomson%20IC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19702902). Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region.

[J Gastroenterol Hepatol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19702902) 2009 Aug;24(8):1347-51. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05932.x.

Safi M.-A.A Celiac disease among at-risk individuals in Saudi Arabia Saudi medical journal (2019) 40:1 (9-18).

# Prashant Singh , Ananya Arora, Tor A. Strand, Daniel A. Leffler, Carlo Catassi , Peter H. Green, Ciaran P. Kelly , Vineet Ahuja , Govind K. Makharia Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis

Clinic Gastroent Hepathol [June 2018](https://www.cghjournal.org/issue/S1542-3565%2818%29X0005-6)Volume 16, Issue 6, Pages 823–836.e2

* ***Capitolo 4: Perché***

**IL GLUTINE**

Il GLUTINE è la componente strutturale del chicco di grano (o orzo o segale), che serve a tenere insieme le particelle di amido (un carboidrato, non proteico), che è la riserva di energia del chicco. E’in pratica l’involucro di questi ‘sacchetti’ di amido.

Il GLUTINE è un insieme di circa 150-200 proteine di varia dimensione che contengono sequenze di aminoacidi tossici per i celiaci. Fig. 4.1

Dal punto di vista nutrizionale le [proteine](http://www.tuscany-diet.net/proteine/definizione-composizione-struttura/) che compongono il glutine **non hanno un elevato valore biologico,** essendo povere di lisina, triptofano e metionina, aminoacidi essenziali. Il glutine non è una semplice [proteina](http://www.tuscany-diet.net/proteine/definizione-composizione-struttura/), ma è una **miscela**composta da [proteine](http://www.tuscany-diet.net/proteine/definizione-composizione-struttura/) dei cereali, per circa l’80% del suo peso secco (ad es. gliadine e glutenine per il frumento), [lipidi](http://www.tuscany-diet.net/lipidi/classificazione-funzioni/), 5-7%, [amido](http://www.tuscany-diet.net/carboidrati/amido/), 5-10%, acqua, 5-8%, e sostanze minerali, <2%. Nel frumento le [proteine](http://www.tuscany-diet.net/proteine/definizione-composizione-struttura/) rappresentano il 10-14% del peso del chicco mentre l’80% del peso è costituito dagli amidi, che sono  [carboidrati](http://www.tuscany-diet.net/carboidrati/classificazione-funzioni/), che forniscono ottima energia. Fig. 4.2
Il 15-20% delle [proteine](http://www.tuscany-diet.net/proteine/definizione-composizione-struttura/) del Glutine sono rappresentate da albumine e globuline, mentre il restante 80-85%, è costituito da prolamine e glutenine, rispettivamente gliadine, 30-40%, e glutenine, 40-50%: solo queste ultime due hanno sequenze tossiche per i celiaci.

 Dunque una dieta senza glutine non comporta alcuna carenza significativa di nutrienti importanti. Di contro, il glutine ha un grande valore per l’industria alimentare: la matrice proteica tridimensionale derivante dalla combinazione in soluzione acquosa di gliadine e glutenine, conferisce proprietà viscoelastiche, ossia di estensibilità-viscosità ed elasticità-tenacità, all’impasto di cui fa parte, e quindi una struttura ben definita al pane, alla pasta, e in generale a tutti gli alimenti che si fanno con la farina di frumento (Fig. 4.3). Il glutine ha un alto potere saziante, in quanto dilata rapidamente lo stomaco, ove aumenta di volume mescolandosi con i succhi gastrici, si svuota lentamente e per questo sazia a lungo. Ha un elevato potere fermentante a livello dell’intestino tenue. E’ altresì un’esorfina: alcuni peptidi derivati dalla digestione delle proteine del glutine possono andare ad agire a livello del sistema nervoso centrale.

**QUALI DOSI ED IN QUANTO TEMPO IL GLUTINE ESEGUE IL SUO LAVORO?**

*~~Fino al 2010~~*Fino al 1990 il protocollo diagnostico della Celiachia era suddiviso in 3 fasi, specie nell’adulto, costituite da una fase diagnostica, basata sulla produzione di anticorpi e sulla analisi istologica della mucosa intestinale, la fase di ripresa dei sintomi clinici e con riduzione degli anticorpi e remissione della mucosa digiunale, ed una fase di riesposizione, detta ‘challenge’ nel senso di ‘prova diagnostica’, durante la quale il paziente riprendeva a mangiare glutine sotto controllo, per eseguire infine l’ultima biopsia definitiva alla comparsa dei sintomi ed alla riapparizione degli anticorpi.

E’stato dunque necessario definire con quali dosi di glutine si faceva la riesposizione ed, in generale, quanto tempo doveva durare.

I numerosi studi hanno concluso che la stragrande maggioranza dei celiaci messi a dieta senza glutine e *guariti*, nel senso di non avere più sintomi clinici, anticorpi o danno della mucosa intestinale da almeno 1 anno, se iniziavano a mangiare ogni giorno circa 2 fette di pane (circa 50 grammi di pane per una dose di glutine di circa 4-5 grammi), entro 3 mesi tutti sviluppavano produzione di anticorpi (allora AntiGliadina ed Anti-Endomisio) e ricomparsa del danno alla mucosa intestinale, anche in assenza di chiari sintomi clinici. Uno studio del 2001 documentava che 54 bambini celiaci, riesposti ad una dose di 0,2 grammi di glutine per kilo di peso (dunque circa 4 grammi di glutine per un bimbo di 20 kg) entro un mese il 98% (praticamente tutti) cominciavano a produrre anticorpi anti Endomisio ed un significativo danno alla mucosa intestinale, paragonabile a quello verificatosi al momento della diagnosi. Non c’è dubbio che la risposta ad una dose di glutine nel soggetto celiaco in remissione è molto individuale: sono molto rari i sintomi ‘precoci’ entro pochi giorni, ma sono anche insoliti sintomi significativi per almeno 3 mesi di riesposizione al glutine.

Uno studio sulle dosi ‘nette’ capaci di indurre modifiche alla mucosa intestinale è stato eseguito dal gruppo di Catassi, che nel 1993 documentò che una dose di 100 mg di glutine al giorno, equivalente a circa 2 grammi di pane, era già capace di causare, dopo 4 settimane, modifiche alla mucosa intestinale con aumento della infiltrazione epiteliale.

Lo studio più recente, dello stesso gruppo, suggerisce che una dose di 50 mg di glutine al giorno, pari a poco meno di 1 grammo di farina, tutti i giorni per 90 giorni, non riesce a far comparire sintomi clinici, né alcuna produzione di anticorpi anti Transglutaminasi, né aumento della infiltrazione linfocitaria della mucosa intestinale nel soggetto celiaco. Ma una sofisticata analisi morfometrica della mucosa intestinale ha osservato una modesta riduzione dell’altezza dei villi intestinali con diminuzione del 20% del rapporto villi/cripte dopo 90 giorni di una dose quotidiana di glutine.

Tutta la letteratura successiva a questi studi ha evidenziato che una dose di 30 mg al giorno di glutine non provoca danni alla mucosa intestinale.

In conclusione le attuali prove scientifiche suggeriscono che, se il soggetto celiaco ingerisce almeno 50 mg di glutine al giorno per 3 mesi consecutivi, può attivare una alterazione iniziale della mucosa intestinale, anche senza alcun sintomo o produzione di auto-anticorpi.

La Farina di Grano 00 contiene circa 11 grammi di proteine in 100 grammi, il glutine è circa l’80% delle proteine, dunque circa 8,8 grammi in 100 grammi di farina. Per ingerire 50 mg di glutine si devono ingerire circa 0,56 grammi (circa mezzo grammo) di farina, pari ad un cucchiaino da caffè. Una dose ben visibile, capace, se sparsa, di coprire metà di un tavolo, non invisibile.

LETTERATURA

Jansson UHG et al, Acta Paediatr, 2001, 90: 255-259.

.Catassi C, Fabiani E, Iacono G, et al. A prospective, double-blind, placebocontrolled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. Am J Clin Nutr 2007; 85:160–166.

Catassi C, Rossini M, Ratsch IM, et al. Dose dependent effects of protracted ingestion of small amounts of gliadin in coeliac disease children: a clinical and jejunal morphometric study. Gut 1993; 34:1515–1519.

Collin P, Thorrel L, Kaukinen K, Ma¨ ki M. The safe threshold for gluten contamination in gluten-free products. Can trace amounts be accepted in the treatment of coeliac disease? Aliment Pharmacol Ther 2004; 19:1277–1283.

***CAPITOLO 5*: LA GENETICA DELLA CELIACHIA: GENI DI PROTEZIONE E GENI DI RISPOSTA**

**5.1 I geni della celiachia**

La celiachia è strettamente dipendente dalla presenza di alcuni geni di predisposizione: gli individui, di tutte le razze umane, che non posseggono questi specifici geni non possono mai svilupparela celiachia.I familiari di primo grado di soggetti celiaci hanno un maggiore rischio di diventare anch’essi celiaci pari ad almeno 12 volterispetto alla popolazione generale (calcolato dal rapporto tra la frequenza di celiachia nei familiari, di 12%, verso la frequenza di celiachia nella popolazione generale, dell'1%). I gemelli monozigoti (identici) mostrano una concordanza vicina al 90%, quasi come in una malattia a trasmissione mendeliana, e di molto superiore alla concordanza osservata per altre malattie autoimmuni, ove varia dal 10 al 30%. I gemelli dizigoti (diversi) mostrano invece una concordanza del 20%, non dissimile da quella osservata nei semplici fratelli [Greco L, et al 2002].

Studi scientifici molto recenti hanno mostrato che l’intolleranza al glutine ha una componente genetica che ha un peso molto maggiore di quella ambientale: infattii gemelli dizigoti pur condividendo lo steso ambiente presentano unrischio maggiore dei fratelli nati e vissuti in epoche distanti.

Nonostante i fattori ambientali non sono quindi correlati alla incidenza totaledella celiachia, nel corso della vita,alcuni fattori quali l'allattamento al seno, l'epoca di introduzione del glutine e le infezioni intestinali hanno certamente un certo significato nella comparsa dei sintomi, cioè sul fenotipo di celiachia [Auricchio et al. 2017].

E’ importante chiarire alcuni importanti concetti rispetto ai cosiddetti Geni della celiachia: essi non sono geni 'mancanti' o 'alterati' come si verifica per altre malattie genetiche, ma si tratta invece di geni che configurano un popolo, un viso, una tipologia umana, una risposta immunitaria.Considerando il larghissimoconsumo di grano delle popolazioni occidentali, aumentato esponenzialmente negli ultimi 600 anni, se i geni associati alla celiachia fossero deleteri, in tanti anni i celiaci sarebbero stati estinti. Non vi sarebbe più nessuno in grado di trasmettere la predisposizione alla celiachia. Mentre, al contrario la celiachia nel giro di un ventennio, è passata dall’essere una malattia rara a diventare oggi una vera e propria patologia sociale,i celiaci aumentano sempre più e si vanno diffondendo in tutto il mondo, dal Sud America all'Africa fino in Cina. Ci deve essere allora qualche vantaggio che ha bilanciato, a favore dei celiaci, la possibilità di sopravvivere con questo specifico corredo genetico.

Infatti in 10 anni di screening del genoma umano con ampi sets di marcatori sparsi su tutti i cromosomi, non abbiamo identificato un gene ' mancante' o 'alterato'; non manca nulla e non c’è nessuna mutazione genica, ma esiste certamente una fortissima componente genetica all' interno della regione deputata al controllo della risposta immunitaria. I polimorfismi genici associati alla celiachia sono in gran parte comuni ad altre reazioni auto-immuni che portano a patologie molto più gravi (come il diabete insulino dipendente e la tiroidite auto-immune). Ma è stato scoperto che molte di queste variantigeniche hanno ricevuto una selezione naturale positiva nei millenni, hanno dunque rappresentato un vantaggio che ha permesso a quelli che ne erano dotati di riprodursi più frequentemente di quelli che non avevano questo profilo genetico. Il vantaggio più certo è l'aumentata resistenza agli agenti patogeni.

Il rischio associato ad unazona estesa situata sul cromosoma 6 ed in particolare nella regione genica dove si trova il cluster dei geni dell' HLA (Human LeucocyteAntigen) va da 6 a 28: in questa zona esistono geni già ben noti, che conferiscono il rischio di celiachia, ma vi sono anche altri geni coinvolti nella risposta immune, che si associano all' HLA nello sviluppare una eccessiva risposta auto-immunitaria.

* 1. **I geni HLA**

**La** suscettibilità alla celiachia è dunquedeterminata in larga parte dall’associazione con l’HLA, e in modoparticolare da alcuni specifici antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II. Tale complesso è localizzato sul cromosoma 6 (regione 6p21), contiene centinaia di geni con funzioni immunologiche ed è responsabile della più forte associazione osservata alle malattie immuno-mediate. Questi geni codificano per glicoproteine costituite da due subunità, situate sulla superfice delle cellule dendritiche, che si legano a peptidi della gliadina, derivati dalla deamidazione ad opera della Transglutaminasi tissutale (Fig. 5.2), formando così un complesso HLA-antigene che può essere riconosciuto dai recettori dei linfociti T CD4+ nella mucosa intestinale (Fig. 5.3). Ciò determina attivazione dei linfociti e successivo rilascio di citochine pro-infiammatorie responsabili delle lesioni istologiche. L’eterodimero DQ2 è presente nel 90-95% dei celiaci, mentre il DQ8 in circa il 5%, solo una piccolissima parte di pazienti celiaci (circa l’1%) mostra un aplotipo HLA negativo per la presenza di almeno una di queste due molecole. Il DQ2 (costituito dagli alleli DQA1\*0501-DQB1\*02) e il DQ8 (costituito dagli alleli DQA1\*0301-DQB1\*0302). Fig.5.1. Un importante effetto dose-gene è stato suggerito da nostri studi Europei [Ploski R, 1983]; in cui è stato mostrato che individui con doppia dose di DQB1\*0201 (due DQ2) hanno rischio più elevato di sviluppare la malattia, poiché viene raddoppiata la capacità dell’HLA di riconoscere peptidi specifici della gliadina e di stimolare cellule T gliadino-specifiche. Studi condotti nella popolazione italianahannoconsentito di definire gli aplotipi HLA che nei pazienti celiaci sono associati ad un rischio maggiore di presentare la malattia[Bourgey M, 2007]. In base ai risultati di questi studi siamo ora in grado di definire il rischio della celiachia in 5 classi:

* **H1** :*DQA1\*05-DQB1\*02*
* **H2** : *DQA1\*02-DQB1\*02*
* **H3** :*DQA1\*05-non(DQB1\*02)*
* **H4** :*DQA1\*301-DQB1\*302*
* **H5** :*altri tipi di DQ*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| * **Genotipo**
 | * ***Aplotipo***
 | * **Rischio in familiari di celiaci**
 |
| * **Gruppo 1 (G1):***H1/H1 e H1/H2*
 | ***doppia dose di DQ2*** | * **28%**
 |
| * **Gruppo 2 (G2):***H2/H3****)***
 | ***DQ2 in trans*** | * **24%**
 |
| * **Gruppo 3 (G3):***H1/H3, H1/H4 and H1/H5*
 | ***solo un DQ2*** | * **8%**
 |
| * **Gruppo 4 (G4):***H2/H2, H2/H4 and H4/H4*
 | ***DQ8*** | * **7%**
 |
| * **Gruppo 5 (G5):**
 | **No DQ2 e DQ8** | * **0-0,5%**
 |

Data l’altissima frequenza degli aplotipi DQ2-DQ8 nella popolazione celiaca, la tipizzazione HLA ha un valore predittivo negativo pressoché assoluto ma un basso valore predittivo positivo. Pertanto se DQ2 e DQ8 sono assenti non vi è quasi nessuna possibilità di sviluppare la malattia; viceversa, se sono presenti, la malattia è possibile, ma va ricordato che il 30-35% della popolazione generale e il 60-70% dei familiari di primo grado hanno questi aplotipi senza avere la malattia. Infatti l’HLA spiega non più del 40% del rischio genetico; nei gemelli dizigoti la identicità dell’HLA non aumenta la concordanza di malattia.

Unaspettoimportante da chiarire è quali sono quelle condizioni in cui la tipizzazione HLA può essere uno strumento utile nella diagnosi di celiachia. Sicuramente nei casi in cui abbiamo pattern sierologici e/o istologici ambigui; quando non è disponibile una biopsia digiunale, e soprattutto nell’ambito di una strategia di screening per individui asintomatici ma che appartengono a “gruppi a rischio” quali soggetti con diabete tipo 1, sindrome di Turner, s. di Down, s. di Williams e familiari di primo grado di celiaci. In questi casi l’assenza del DQ2 e DQ8 rende la celiachia altamente improbabile, per cui l’analisi HLA contribuisce a definire una popolazione che non ha più bisogno di eseguire test sierologici nel tempo.

* **TABELLA III: MESSAGGIO PER IL PAZIENTE**
* 1. HLA sconosciuto, nessun caso familiare: **1-2%** di rischio.
* 2. HLA DQ2 o DQ8 assenti : **0%** di rischio.
* 3. HLA DQ2 o DQ8 presenti : **2-3%** di rischio.
* 4. HLA sconosciuti, casi familiari nei parenti di I grado : **6-12%** di rischio
* 5. Parenti di primo grado con DQ2 o DQ8 : **20%** di rischio.

RISCHIO DI AVERE LA CELIACHIA PER UN NEONATO DA FAMIGLIA CON UN CASO CONFERMATO

Se si conosce l’aplotipo HLA dei genitori, si possonoprevedere tutti i possibili l’aplotipidel nascituro, che erediterà metà dei geni dalla mamma e metà dal padre.Il nomogramma, un po' complesso, esposto nella Fig.5.4 permette di stimare il possibile genotipo del nascituro partendo dall’incrocio dei genotipi del padre e della madre. Fig.5.5Questo non significa poter fare una predizione precisa dello sviluppo di celiachia, in quanto come abbiamo più volte sottolineato, la presenza del genotipo HLA predisponente è una condizione necessaria ma non sufficiente all’insorgenza della celiachia. Mediante questa tabella possiamo però stimare il rischio *a priori*, definendolo con un colore, ove il rosso indica un rischio maggiore del 20%, mentre un colore bleu indica un rischio inferiore all’1%.

La Fig.5.6 mostra comei neonati di una famiglia in cui è già presente un caso di celiachia, si distribuiscono in generale, in 5 classi di rischio di avere anch’essi la patologia:

1. Un terzo circa che hanno due copie dell’HLA DQ” (classi G1 e G2) con un rischio di celiachia dal 25 al 28%
2. Un terzo circa che hanno una sola copia del DQ2 (classi G3 e G4) con un rischio di celiachia del 7-10%
3. Un 40% circa che hanno il DQ8 o metà del DQ2 (classe G5) con un rischio di celiachia pari o inferiore a quello di persone che non hanno un familiare celiaco.

**MA COSA FA L’HLA ?**

Gli immunologi hanno avuto l’abilità di rendere così inintelligibile la nomenclatura dell’ HLA che la maggioranza dei pazienti, e dei medici, semplicemente rifiuta di leggere i risultati delle indagini.

Invece si tratta di un sistema abbastanza semplice. Permettete un ***divertissement*** ???

La Cellula ha bisogno, in mezzo ai milioni di molecole che vanno a bussare sulla sua superficie, di distinguere bene gli amici dai nemici: ha imparato infatti ad identificare i nemici, catturarli tra due sentinelle e presentarli ai terribili Linfociti capaci di attivare una battaglia contro di loro.

Le cellule esposte agli antigeni (esterni, ma anche interni) hanno migliaia di queste coppie di sentinelle sulla loro superficie.

Ogni coppia è formata da due molecole: per *par condicio* una la chiamiamo ‘ **Caporale Ted**’ (DQB1\*02) e l’altra la denominiamo ‘**Soldatessa Jane’** (DQA1\*0501), questa coppia si chiama DQ2. Fig. 5.8. Ted e Jane stanno stretti stretti a guardare cosa accade intorno alla cellula che controlla gli antigeni, con le braccia in alto: appena riconoscono un antigene estraneo o potenzialmente pericoloso, lo catturano con le braccia e lo stringono formando un cerchio, incastrandolo bene in modo che non si muova. Con la preda catturata chiamano i gendarmi presenti sul terribile Linfocita T (la prigione), i T-Cell Receptors, e gli consegnano l’antigene ostile, in modo che il Linfocita possa provvedere alla distruzione del nemico ed alla attivazione delle misure militari (immunità indotta ed Infiammazione) per combattere l’assalto del nemico (vedi anche Fig.5.1).

 Siccome abbiamo due coppie di ciascun gene, ogni cellula può avere diverse combinazioni di Ted-Jane: ci possono essere due coppie uguali (doppio DQ2) (primo rigo della figura), oppure Ted sta su di un allele e Jane sta sull’allele opposto: fanno il salto e formano la coppia DQ2 in *trans (*secondo rigo*)* ed ancora una sola coppia sullo stesso allele DQ2 in *cis* (terzo rigo), od ancora nessuno di loro due ma due soggetti meno robusti che formano il DQ8 (4° rigo). Fig. 5.9.

La coppia Ted-Jane è capace di intrappolare molto efficacemente dei pezzi (peptidi) di gliadina, soprattutto dopo l’azione del enzima trasglutaminasi tissutale, che modifica i peptidi e li rende di più semplice riconoscimento, questo legame è in grado di scatenare una risposta molto energica: quando ci sono due coppie la risposta difensiva è massima (Fig. 5.10).

Come abbiamo visto è anche possibile una configurazione *in trans*, cioè Ted può stare su di un cromosoma e Jane su quello opposto: possono ancora formare una energica squadra creando un ponte in trans tra i due cromosomi (Fig. 5.11)

 Ora il mondo non è tutto ’California’: c’è un’altra coppia di sentinelle HLA capace di identificare i peptidi della gliadina. Si tratta di **Vito** (DQB1\*0302) e **Lucia** (DQA1\*0301), che fanno la coppia DQ8; hanno meno abilità dei primi due, ma possono fare lo stesso lavoro, se il peptide della gliadina viene preventivamente deamidato dalla Transglutaminasi. (Fig. 5.12)

Tutte le altre coppie di HLA (varie decine) non sono capaci di identificare efficacemente i peptidi delle gliadine, per questo senza almeno una di queste coppie di sentinelle non è possibile sviluppare la reazione avversa che porta alla celiachia.

Il rischio genetico dell’HLA è legato alla presenza di queste coppie di sentinelle. Proviamo a vedere:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Primo Allele** | **Secondo Allele** | **Coppia** | **Rischiopopolazione** | **Rischiofamiliari** |
| Ted&Jane | Ted&Jane2 | DQ2-DQ2 | 20% | 28% |
| Ted&Jane | AltreCoppie | DQ2 in cis | 6% | 8 |
| Ted | Jane | DQ2in trans | 17% | 24 |
| Vito&Lucia | AltreCoppie | DQ8 | 5% | 7 |
| AltreCoppie | AltreCoppie |  | ~ 0,6% | < 0,01 |

* 1. **I geni non-HLA**

Da 20 anni stiamo ricercando geni associati alla celiachia, oltre a quelli dell’HLA. Questi infatti non spiegano più del 40% della ereditarietà della malattia e non sono alterati nel celiaco, ma sono semplicemente le molecole più adatte a riconoscere i peptidi delle gliadine.

Per anni la ricerca scientifica dei maggiori gruppi internazionali è stata orientata in larga parte sulla ricerca di questi loci genici addizionali che fossero in grado di spiegare la cosiddetta “ereditarietà mancante” della celiachia, e nonostante l’utilizzo di tutte le procedure ‘up-to-date’ i risultati sono stati per lo più frustranti [van Heel DA, 2007; Hunt KA, 2008; Castellanos-Rubio A, 2008;     Romanos J, 2009a; Romanos J,2009b, Trynka G, 2009, Trynka G, 2011, Kumar V 2015]. Infatti è ormai chiaro che i celiaci non hanno geni che producono proteine difettose o mancanti, come nelle malattie ereditarie mendeliane, bensì hanno un profilo genomico, composto da geni ‘normali’ ma con procedure di regolazione e funzione che portano a reazione avversa verso un comune antigene alimentare.

Il frutto di tutta questa ricerca ha portato all’individuazione di 57 loci non HLA chiamati anche “geni candidati”, coinvolti nella gestione degli antigeni e nella risposta immunitaria,che presentano alcuni polimorfismi di un singolo nucleotide (SNP).Circa il 90% degli SNP associati alla malattia si trovano in regioni non codificanti del genoma , vale a dire che essi non responsabili di modifiche nella struttura del prodotto proteico, ma che ne possono regolare la funzione determinando unarisposta ‘eccessiva’ o ‘anomala’ ad un comune antigene, suggerendone un ruolo potenzialmente regolatorio [Ricano-Ponce I, 2013].

Dunque non esiste il “*gene della celiachia*” bensì molteplici polimorfismi che compongono il popolo dei celiaci, in modo simile, con la dovuta scala di proporzioni, a quelli che distinguono un giapponese da un indiano.

 Più che dare ‘la caccia al gene’ più di recente la ricerca si è focalizzata sul identificare quelle reti di lavoro (pathways) che caratterizzano attività specifiche di cellule e molecole.Ad oggi, specie per i grandi progressi fatti dopo la pubblicazione dell’intera sequenza del Genoma Umano e dei suoi polimorfismi, sono stati identificati, mediante studi di associazione, 57“geni candidati” associati al fenotipoceliachia, che possono essere raggruppati in 5 grandi classi funzionali:

GENI ASSOCIATI ALLA CELIACHIA – Diversi dall’ HLA

* Geni condivisi con altre malattie autoimmuni (Diabete, Artrite Reumatoide, Lupus)
* Geni che controllano la struttura e la forma della cellula
* Geni della Immunità Naturale e dell’infiammazione mediata dal fattore nucleare NF\_kB
* Geni del riconoscimento e presentazione dell’antigene (tra cui HLA)
* Geni della stimolazione ed attivazione della Cellula T

Tutti insieme i geni candidati spiegano un ulteriore 15% circa dell’ereditabilità della malattia celiaca, se poi vi si aggiunge il 40% conferito dal genotipo HLA, comprendiamo come ad oggi circa la metà della ereditabilità di questa malattia resti ancora da chiarire. Come sarà discusso più in dettagli nel paragrafo successivo, l’ipotesi attualmente più accreditata in grado di dare una risposta al dilemma dell’ereditarietà mancante potrebbe essere fornita dagli studi di meccanismi di regolazione genica e dall’epigenetica.

Parte dei geni finora identificati sono coinvolti in altre patologie autoimmuni (IL2, IL21 e SH2B3 comuni con la celiachia e il diabete di tipo I, IL18RAP e PTPN2 con la celiaca e la malattia di Crohn), confermando l’ipotesi dell’esistenza di pathways comuni. Un altro, e nuovo, gruppo di geni caratterizzano il profilo delle proteine adibite al riconoscimento delle particelle virali ed alla attivazione dell’infiammazione. Il glutine infatti si comporta probabilmente come una particella virale ed utilizza gli stessi recettori ordinariamente utilizzati dai virus (da qui anche l’analogia con l’infezione da Rotavirus). Studi recentissimi hanno documentato che geni di una rete specificamente dedicata alla Immunità Naturale hanno subito nei millenni tutti insieme una pressione selettiva vantaggiosa, che ne ha portato la espressione comune fino ai giorni nostri. Le infezioni sono state, per grande parte della evoluzione umana, la prima causa di morte e dunque di selezione naturale della specie umana. Con la scoperta dell'agricoltura (circa 10.000 anni fa) e, molto presto, del grano e del glutine, la popolazione umana ha avuto la possibilità di una grande espansione, a causa delle maggiori risorse nutritive conservabili ed accumulabili. Nello stesso periodo l'uomo ha iniziato a sviluppare geni di resistenza verso i principali agenti infettivi. Dunque vi è stata una evoluzione comune: nuove pratiche agricole = nuovo cibo (grano) ed allo stesso tempo evoluzione dei geni di difesa immunitaria. La selezione naturale, legata alla maggiore sopravvivenza degli agricoltori rispetto ai cacciatori e raccoglitori, ha permesso l'invasione della popolazione del vicino oriente verso tutta l'Europa, apportando nel cammino i nuovi geni.

Questi geni che regolano la risposta dei Linfociti T sono stati, per millenni, i nostri difensori contro i Batteri Extracellulari (come Escherichia coli, Stafilococchi ed altri responsabili di infezioni sistemiche o d'organo) ed anche verso Patogeni Intracellulari (es. Clamidia e Micoplasma, che provocano infezioni polmonari). Le epidemie di Peste hanno selezionato per millenni la nostra popolazione: si verificavano decine di migliaia di morti e, in assenza di farmaci, poteva sopravvivere solo chi aveva un sistema immunitario (*in primis* i linfociti T) particolarmente efficace. La variante “celiaca” di SH2B3 è associata alla maggior difesa contro infezioni batteriche gravi e polmoniti. In particolare, circa 1600 anni fa è stato un fattore determinante di sopravvivenza durante una epidemia di peste, che porta una polmonite mortale. Proprio per il notevole vantaggio selettivo che ha determinato, questo gene si è evoluto insieme alla migrazione dell'agricoltura.

Un altro gene candidato con un’importante implicazione nelle risposte ai patogeni è CCR3 che codifica per la proteina di superficie cellulare a cui si attacca il virus dell'AIDS, nella maggior parte dei celiaci c’è una mutazione che lo priva della “coda” necessaria all'attacco del virus dell'AIDS. Per questo chi possiede questa mutazione in doppia copia non si infetta di AIDS, chi ne possiede una sola copia, si può infettare ma in modo lieve e guarisce presto (Figura 5.14).

Quattro geni (IRF1, PLEK, DEX1, CD86) controllano la risposta alle infezioni virali e batteriche nelle cellule dendritiche.

Il sistema immune iperattivo sviluppato per poter sopravvivere senza farmaci in un mondo pieno di agenti infettivi mortali, in assenza (come accade nel mondo moderno) di questi terribili patogeni, continua a sparare verso nemici che sono ormai più rari e talvolta spara verso se stessi provocando le malattie autoimmuni.

In conclusione un set di geni associati alla suscettibilità verso malattie infiammatorie costruiscono una rete di molecole che sono state selezionate nei millenni come migliori difese naturali ed ora sono coinvolti nella risposta mal regolata contro una molecola che somiglia molto ad un patogeno, ed è un patogeno: il glutine!

Altri studi hanno dimostrato come si verifichi una differente espressione di alcuni dei geni candidati nella malattia celiaca rispetto alla popolazione sana, sia a livello della mucosa duodenale che delle cellule del sangue periferico (Galatola M, 2013, Galatola 2017, Cielo 2019*In press*).

Gli alleli identificati dai polimorfismi di questi geni sono stati impiegati nella genesi di un modello di rischio genetico non-HLA per la celiachia in grado di aumentare le possibilità di identificazione di soggetti celiaci ad alto rischio genetico. Possiamo oggi aggiungere al rischio dell’HLA, prevalente, quello additivo di almeno una dozzina di nuovi geni ad effetto minore. In particolare, Abbiamo verificato che soltanto 3 geni non-HLA associati alla celiachia (c-REL, LPP e RGS1) migliorano sensibilmente la stima del rischio di sviluppare la celiachia in bambini appartenenti a famiglie in cui è presente almeno un familiare di primo grado affetto [Izzo V, 2011].

La figura 5.13 mostra che se un individuo è già portatore di un ‘carico’ di HLA a rischio (Doppio DQ2) o DQ2 +DQ2 in trans) l’aggiunta dei polimorfismi di questi 3 geni non aumenta significativamente il rischio di celiachia.Ma se l’individuo ha un carico di HLA ‘debole’: es. non ha il DQ2 completo, o ha il DQ8 o una sola copia del DQ2, l’aggiunta dei polimorfismi di questi 3 geni raddoppia il rischio di celiachia Fig. 5.13.

* 1. **Geni-Ambiente: l’Epigenetica**

Il corredo genetico di ogni essere umano è costituito da circa 30.000 geni presenti in ogni nucleo di cellula del corpo umano. Questo patrimonio genetico (il Genoma) è ben conservato in grossi gomitoli proteici, gli istoni, distribuiti sui cromosomi, ma per far funzionare ogni singolo gene è necessario che il gene sia tirato via dal gomitolo cui è avvolto, sia srotolato ed esposto agli enzimi capaci di leggerne la sequenza e produrne una copia per generare l’RNA da inviare al citoplasma per produrre la proteina codificata da quel gene. Questo processo di srotolamento e lettura dei geni, che li rende funzionali, è denominato complessivamente ‘Epigenetica’.

Una serie di enzimimodificano,metilando o acetilando porzioni di questi geni, permettendone così un sottile controllo della attivazione. Oltre che da questi enzimi modificatori, il processo di lettura, copiatura etrasferimento all’RNA e poi alla sintesi di proteine è regolato anche da una serie di piccole molecole di RNA che non servono a costruire nuove proteine, bensì a controllare la ‘fabbrica di proteine’. Si tratta di microRNA e di long-non-codingRNA.

Come abbiamo anticipato è ormai ben noto che i polimorfismi dei geni associati alla celiachia, pur numerosi, non spiegano più del 15% di quanto viene ereditato dei geni. Nessuno di questi geni associati serve a produrre una proteina anomala, come accade nelle classiche malattie ereditarie, bensì hanno prevalentemente una funzione regolatorio [Ricano-Ponce I, 2013]. Questa spiegazione è di certo la più plausibile per rispondere alla domanda che da sempre gli studiosi di celiachia si pongono: se non vi sono geni alterati, guasti, mal funzionanti, come mai la celiachia ha una così solida predisposizione genetica? I geni dunque funzionano bene, ma i polimorfismi che ne controllano la funzione agiscono a diversi livelli:

1. Controllando lo srotolamento del filamento del DNA dal gomitolo dei cromosomi attraverso:
	1. metilazione o demetilazione a livello di sequenze (“isole”) specifiche della sequenza
	2. Acetilando o deacetilando altri segmenti del filamento (Fig. 5.15)
	3. Inserendo piccole molecole che interagiscono tra il filamento del DNA e gli istoni (i gomitoli) sui cromosomi
2. Controllando la migrazione della copia del DNA sull’RNA messaggero che trasferisce l’informazione genetica dal Nucleo della cellula ai Ribosomi, ove vengono costruite le proteine
3. Inserendo delle piccole molecole di RNA che non servono a produrre proteine, bensì ad interferire tra l’RNA messaggero, pronto a codificare per una proteina, ed il Ribosoma ove questo processo avviene, attraverso:
	1. microRNA che ‘mettono i bastoni tra le ruote’ nel processo di sintesi proteica
	2. Long-non Coding RNA con funzione analoghe di interferenza con la sintesi proteica.

I ricercatori Napoletani hanno studiato il processo di metilazione dei geni associati alla celiachia, svelando che alcuni geni molto importanti nella risposta al glutine (come il già citato SH2B3), sono regolati da un processo di metilazione che ne controlla la trascrizione a proteina [Cielo D& Galatola M 2019].Anche i microRNA sono stati oggetto di studio, e ne stato identificato uno in particolare il mir-449 che controlla una serie di processi metabolici specifici della celiachia [Capuano et al 2011]. (Fig. 5.16).

Recentemente, è stato identificato e caratterizzato un long non-coding RNA (lncRNA), lnc13, che situato in una regione genica classicamente associate alla celiachia che reprime l'espressione di alcuni geni infiammatori. Uno studio recente di mappatura dei loci associali alla celiachia ha identificato 7 SNPs che influenzano lncRNAs. E' importante ricordare che una prova indiretta del coinvolgimento di particolari ncRNA nella celiachia è stato trovato anche analizzando i dati GWAS.

In conclusione nessun gene alterato ma una sofisticata macchina molecolare che controlla ad ogni passo la Espressione dei geni, dal gomitolo dei cromosomi alla Sintesi delle Proteine.

LETTERATURA

* Auricchio R, Cielo D, de Falco R, Galatola M, Bruno V, Malamisura B, Limongelli MG, Troncone R, Greco L.Respiratory Infections and the Risk of Celiac Disease.Pediatrics. 2017 Oct;140(4). pii: e20164102. doi: 10.1542/peds.2016-4102.
* Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, Gennarelli D, Margaritte-Jeannin P, Greco L, Limongelli MG, Esposito O, Marano C, Troncone R, Spampanato A, Clerget-Darpoux F, Sacchetti L. HLA related genetic risk for coeliac disease. Gut. 2007 Aug;56(8):1054-9.
* Capuano M, L. Iaffaldano, N. Tinto, D. Montanaro, V. Capobianco, V. Izzo, Tucci F, Troncone G, Greco L, Sacchetti L.MicroRNA-449a overexpression, reduced NOTCH1 signals and scarce goblet cells characterize the small intestine of celiac patients. PLoS One. 2011;6(12):e29094
* Castellanos-Rubio A, Martin-Pagola A, Santín I, Hualde I, Aransay AM, Castaño L, Vitoria JC, Bilbao JR. Combined functional and positional gene information for the identification of susceptibility variants in celiac disease. 738-46. Gastroenterol. 2008;134(3).
* Cielo D &Galatola M, Fernandez-Jimenez N, De Leo L, Garcia-Etxebarria K, Loganes C, TommasiniA,Not T,Auricchio R, Greco L, and Bilbao JR.Combined analysis of methylation and gene expression profiles in separate compartments of small bowel mucosa identified celiac disease patients’ signatures. Scientific Reports -Accepetd
* Galatola M, Izzo V, Cielo D, et al. Gene Expression Profile of Peripheral Blood Monocytes: A Step towards the Molecular Diagnosis of Celiac Disease? PlosOne 2013;8(9): doi: 10.1371/journal.pone.0074747
* Galatola M, Cielo D, Panico C, Stellato P, Malamisura B, Carbone L, Gianfrani C, Troncone R, Greco L, Auricchio R.Presymptomatic Diagnosis of Celiac Disease in Predisposed Children: The Role of Gene Expression Profile.J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Sep;65(3):314-320.
* Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, Paparo F, Gasperi V, Limongelli MG, Cotichini R, D'Agate C, Tinto N, Sacchetti L, Tosi R, Stazi MA. The first large population based twin study of coeliac disease. Gut. 2002 May;50(5):624-8.
* Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, Heap GA, Franke L, Bruinenberg M, Romanos J, Dinesen LC, Ryan AW, Panesar D, Gwilliam R, Takeuchi F, McLaren WM, Holmes GK, Howdle PD, Walters JR, Sanders DS, Playford RJ, Trynka G, Mulder CJ, Mearin ML, Verbeek WH, Trimble V, Stevens FM, O'Morain C, Kennedy NP, Kelleher D, Pennington DJ, Strachan DP, McArdle WL, Mein CA, Wapenaar MC, Deloukas P, McGinnis R, McManus R, Wijmenga C, van Heel DA. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. Nat Genet. 2008 Apr;40(4):395-402.
* Kumar V, Gutierrez-Achury J, Kanduri K, Almeida R, Hrdlickova B, Zhernakova DV, Westra HJ, Karjalainen J, Ricaño-Ponce I, Li Y, Stachurska A, Tigchelaar EF, Abdulahad WH, Lähdesmäki H, Hofker MH, Zhernakova A, Franke L, Lahesmaa R, Wijmenga C, Withoff S. Systematic annotation of celiac disease loci refines pathological pathways and suggests a genetic explanation for increased interferon-gamma levels. Hum Mol Genet. 2015 Jan 15;24(2):397-409.
* Izzo V, Pinelli M, Tinto N, Esposito MV, Cola A, Sperandeo MP, Tucci F, Cocozza S, Greco L, Sacchetti L.Improving the estimation of celiac disease sibling risk by non-HLA genes. PLoS One. 2011;6(11):e26920. doi: 10.1371/journal.pone.0026920.
* Ploski R, J. Ek, E. Thorsby, L.M. Sollid. On the HLA-DQ (alpha 1\*0501, beta \*0201)-associated susceptibility in celiac disease: a possible gene dosage effect of DQB1\*0201. Tissue Antigens. 1993 Apr;41(4):173-7.
* Ricano-Ponce, C. Wijmenga. Mapping of immune-mediated disease genes. Annu. Rev. Genom. Hum. Genet. 2013 (14): 325–353
* Romanos J, Barisani D, Trynka G, Zhernakova A, Bardella MT, Wijmenga C. Six new coeliac disease loci replicated in an Italian population confirm association with coeliac disease. J Med Genet 2009;(46):60–63.
* Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, Trynka G, Zhernakova A, Fu J, Bardella MT, Barisani D, McManus R, van Heel DA, Wijmenga C. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. Gastroenterology. 2009 Sep;137(3):834-40, 840.
* Trynka G, Zhernakova A, Romanos J, Franke L, Hunt KA, Turner G, Bruinenberg M, Heap GA, Platteel M, Ryan AW, de Kovel C, Holmes GK, Howdle PD, Walters JR, Sanders DS, Mulder CJ, Mearin ML, Verbeek WH, Trimble V, Stevens FM, Kelleher D, Barisani D, Bardella MT, McManus R, van Heel DA, Wijmenga C. Coeliac disease-associated risk variants in TNFAIP3 and REL implicate altered NF-kappaB signalling. Gut. 2009 Aug;58(8):1078-83.
* Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, Romanos J, Mistry V, Szperl A, Bakker SF, Bardella MT, Bhaw-Rosun L, Castillejo G, de la Concha EG, de Almeida RC, Dias KR, van Diemen CC, Dubois PC, Duerr RH, Edkins S, Franke L, Fransen K, Gutierrez J, Heap GA, Hrdlickova B, Hunt S, Plaza Izurieta L, Izzo V, Joosten LA, Langford C, Mazzilli MC, Mein CA, Midah V, Mitrovic M, Mora B, Morelli M, Nutland S, Núñez C, Onengut-Gumuscu S, Pearce K, Platteel M, Polanco I, Potter S, Ribes-Koninckx C, Ricaño-Ponce I, Rich SS, Rybak A, Santiago JL, Senapati S, Sood A, Szajewska H, Troncone R, Varadé J, Wallace C, Wolters VM, Zhernakova A; Spanish Consortium on the Genetics of Coeliac Disease (CEGEC); PreventCD Study Group; Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC), Thelma BK, Cukrowska B, Urcelay E, Bilbao JR, Mearin ML, Barisani D, Barrett JC, Plagnol V, Deloukas P, Wijmenga C, van Heel DA. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. 1193-1201. Nat Genet. 2011;43(12).
* van Heel DA, Franke L, Hunt KA, Gwilliam R, Zhernakova A, Inouye M, Wapenaar MC, Barnardo MC, Bethel G, Holmes GK, Feighery C, Jewell D, Kelleher D, Kumar P, Travis S, Walters JR, Sanders DS, Howdle P, Swift J, Playford RJ, McLaren WM, Mearin ML, Mulder CJ, McManus R, McGinnis R, Cardon LR, Deloukas P, Wijmenga C. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. Nat Genet. 2007 Jul;39(7):827-9.

**Capitolo 6: Come il Glutine provoca danno?**

**La Patogenesi**

Il glutine è una miscela di proteine solubili in alcool, le gliadine (alfa, gamma ed omega) ed insolubili in alcool, le glutenine. Tutte queste molecole hanno quantità molto alte, insolite in natura, di Prolina e Glutamina, due aminoacidi che le rendono resistenti alla digestione proteolitica dello stomaco ed anche da quella degli enzimi pancreatici e di quelli della mucosa intestinale. Proteine dunque… difficili da digerire per tutti. Questi processi digestivi, che per altre proteine portano direttamente a ‘sciogliere’ le proteine in amino acidi o piccoli peptidi (catene di aminoacidi) generano, dalle proteine del glutine, peptidi abbastanza lunghi composti anche da 33 aminoacidi (il famoso 33-mer), che contengono a loro volta pezzi di peptidi di 6-11 aminoacidi, capaci di suscitare una riposta immunitaria anomala nei soggetti geneticamente predisposti (i celiaci). Questi peptidi indigeriti attraversano la barriera mucosale dell’intestino del celiaco ed attivano il sistema immunitario deputato alla gestione delle proteine ‘anomale’.In condizioni fisiologiche gli stessi peptidi, attraversano la mucosa per essere digeriti all’interno degli enterociti dagli enzimi lisosomiali. Si ipotizza che nel soggetto celiaco tale meccanismo di transcitosi risulti difettoso pertanto i peptidi raggiungerebbero intatti la lamina propria.

**La Risposta Immunitaria ‘Innata’**

 Alcuni peptidi delle gliadine del glutine sono capaci di attivare, a livello della mucosa intestinale, un processo di stress cellulare che porta alla eccessiva produzione di una citochina (la IL-15) che induce e mantiene l’infiammazione. Infatti la cellula intestinale del soggetto celiaco, che contiene i geni di predisposizione reagisce in modo anomalo alla presenza di un comune antigene alimentare (il glutine), attivando una serie di percorsi destinati prevalentemente a combattere gli agenti infettivi, non gli antigeni alimentari.un’aumentata espressione dell’IL15 da parte degli enterociti, conduce all’attivazione dei linfociti intraepiteliali che esprimono il recettore NKG2D e CD94 (marker delle cellule natural-killer) e del pathway perforina-granzima con conseguente distruzione degli enterociti (Fig. 1).

**La Risposta Immunitaria ‘Adattativa’**

Attraversata la barriera intestinale, i peptidi gliadinici sono in grado di innescare una risposta immune di tipo adattativo. Significa la riposta del sistema immune ad uno specifico antigene riconosciuto dalle cellule linfocitarie. Questo processo è originato dal riconoscimento, da parte dei linfociti ‘T’ presenti nella mucosa intestinale, dei peptidi tossici del glutine, dalla successiva attivazione di una catena di processi di difesa e dalla produzione di Anticorpi contro la Transglutaminasi Tissutale umana cui sui legano i peptidi del glutine. Infatti i peptidi del glutine contengono delle sequenze dell’aminoacido glutammina, che vengono attaccate dall’ Enzima Transglutaminasi, il quale toglie via il gruppo amidico della glutammina trasformandola in acido glutammico. Il peptide così modificato si attacca con alta affinità al Sistema di Istocompatibilità (HLA-DQ2 o DQ8) che presenta il peptide così legato ai Linfociti T CD4 specializzati a gestire questo peptide. Queste cellule hanno infatti un recettore sulla superficie (T-Cell-Receptor) selettivo per questi peptidi, presente solo nei soggetti celiaci. Una volta attivate, queste cellule T CD4 producono una serie di citochine infiammatorie, tra le quali la IL-21 e l’Interferone Gamma, capaci di creare infiammazione e distruzione cellulare che porta, infine, all’atrofia dei villi ed alla iperplasia delle cripte, specifici elementi del danno della mucosa intestinale del celiaco Fig. 6.1.Le stesse cellule T inducono l’attivazione e l’espansione clonale dei linfociti B con conseguente produzione di specifici anticorpi anti-antigliadina, anti-transglutaminasi e anti-endomisio.

**La produzione di Anticorpi**

Gli anticorpi vengono prodotti dai Linfociti B presenti in tutti i tessuti: nel celiaco i Linfociti T CD4 attivati dal peptide del glutine, sono capaci di inviare un segnale specifico ai Linfociti B presenti nella mucosa intestinale, inducendoli a trasformarsi in Plasmacellule che iniziano a produrre Anticorpi contro la Transglutaminasi ed anche contro i peptidi deamidati del glutine. Questi anticorpi vengono prodotti in situ nella mucosa intestinale e si vanno accumulando nelle strutture extracellulari, sulla membrana basale dell’epitelio ed intorno ai vasi sanguigni della mucosa. Quando superano un certo livello di produzione vengono riversati nei vasi e nel circolo sanguigno, per divenire il più importante marcatore ematico della celiachia: gli Anticorpi Anti Transglutaminasi.

**Il danno della Mucosa**

Il danno della mucosa intestinale vien infine prodotto dalla attivazione dei Linfociti Intraepiteliali, che sono molto aumentati nella celiachia. Questi, attivati dalle citochine indotte dai processi di riconoscimento immunitario dei peptidi tossici, ma anche dall’azione diretta degli stessi, attivano delle molecole di superficie quali l’NKG2D un recettore della superfice di cellule Natural Killer, che legato al MICA, uno specifico tipo di HLA, è capace di indurre la morte delle cellule epiteliali intestinali.

LETTERATURA

Linforf K., Ciacci C, Kurppa K, et al Celia Disease. Nature Reviews, 2019 5: 3; 1-18.