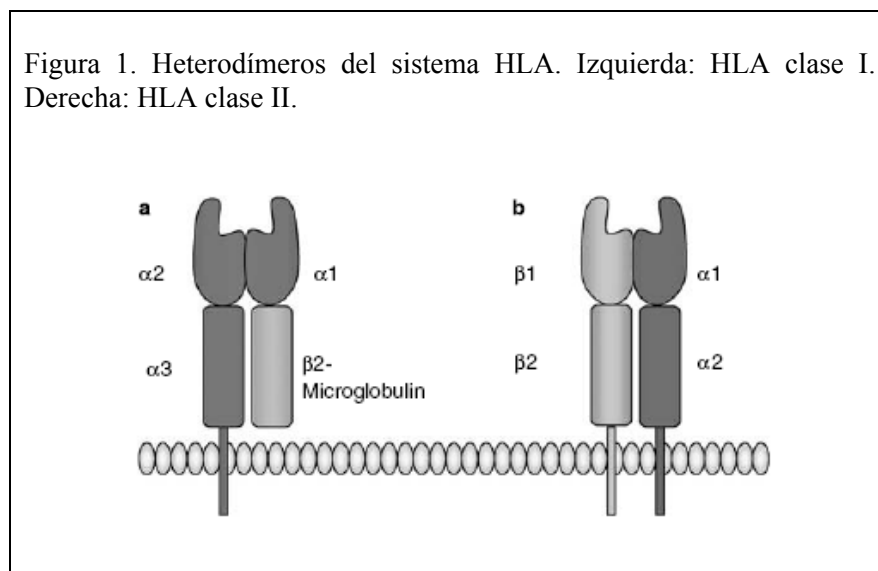


## ASPECTOS GENÉTICOS DE LA ENFERMEDAD CELÍACA.

José Armando Galván Cabrera.<sup>1</sup>

La EC Enfermedad celíaca muestra una de las asociaciones más fuertes que se conocen entre una enfermedad y el sistema HLA, en especial, con la región HLA-clase II. En la mayoría de las poblaciones estudiadas, más del 90% de los pacientes con EC portan el mismo heterodímero HLA-DQ2 codificado por los alelos DQA1\*0501 y DQB1\*02. El heterodímero se presenta como una proteína de superficie en la parte exterior de la membrana celular, y está involucrado en fenómenos de reconocimiento intercelular (Figura 1).

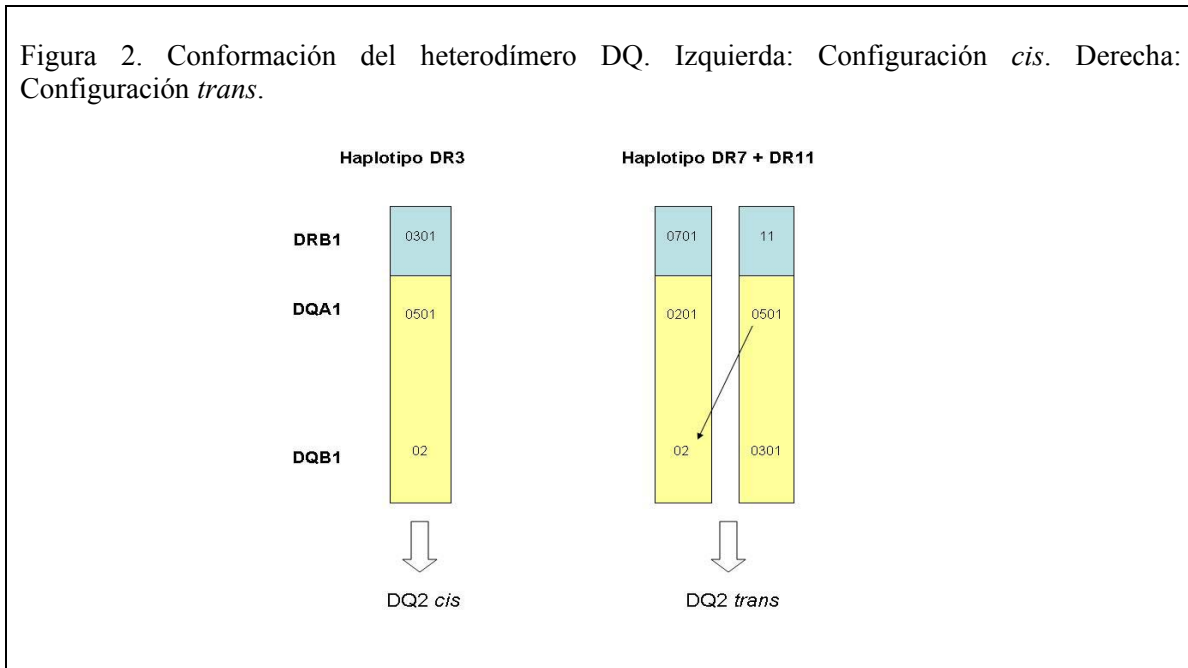


En algunos individuos los alelos DQA1\*0501 y DQB1\*02 están asociados con el alelo HLA-DRB1, formando todos parte de un único haplotipo DR3 en configuración *cis* (Figura 2). El haplotipo DR3 es de presentación común en los países del centro y norte de Europa. Los alelos DQA1\*0501 y DQB1\*02 también pueden asociarse con los heterocigotos DR7/DR5, como dos haplotipos distintos, en configuración *trans* (Figura 2). La presencia de los alelos DQA1\*0501 y DQB1\*02 suele ser mayor del 95% en los pacientes diagnosticados como celíacos (Figura 3). Igualmente, estos alelos se presentan en una frecuencia mayor que lo esperado para una población en los familiares de primer grado (Figura 3). Los pacientes no portadores de los alelos que integran el DQ2 (y que representan el 5-10% de los diagnosticados como celíacos) suelen mostrar un segundo heterodímero: el DQ8, codificado por los alelos DQA1\*03 y DQB1\*0302, y asociado normalmente al alelo HLA-DR4, para formar el haplotipo DRB1\*04.

Los pacientes que no poseen ninguno de los alelos de riesgo (DQ2/DQ8) pueden tener al menos uno de ellos por separado, ya sea DQA1\*0501 o DQB1\*02. Se han descrito muy pocos casos en los que ambos alelos están ausentes.<sup>1-4</sup>

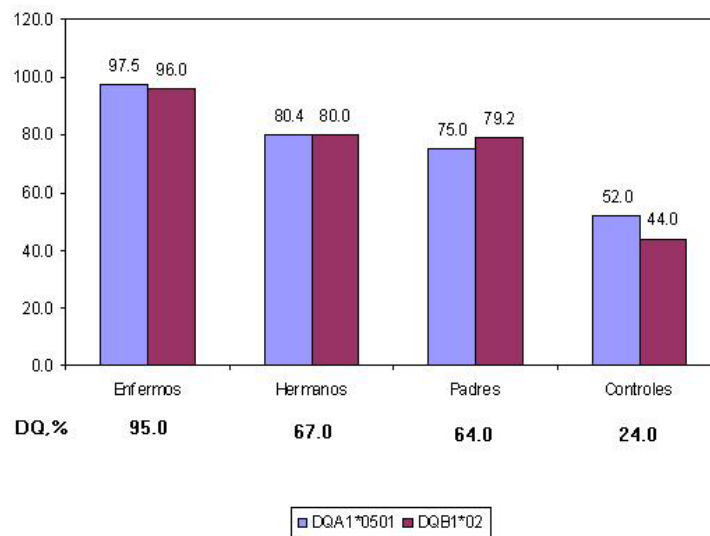
<sup>1</sup> Especialista de Primer grado en Bioquímica clínica.

Figura 2. Conformación del heterodímero DQ. Izquierda: Configuración *cis*. Derecha: Configuración *trans*.



**Otros alelos de riesgo de desarrollo de la EC en la región HLA:** Entre los portadores del heterodímero HLA-DQ2, los pacientes con una doble dosis del alelo DQB1\*02 podrían tener un riesgo aumentado de desarrollar la EC.<sup>5-6</sup> Tal es el caso de los homocigotos DR3/DR3 y heterocigotos DR3/DR7.

Figura 3. Frecuencia de distribución de los alelos DQA1\*0501 y DQB1\*02 en enfermos celíacos, familiares de primer grado y sujetos no celíacos.



Fuente: Referencia [7].

Además de los genes DQ, se ha descrito un mayor riesgo de desarrollo de la EC asociado al gen DR7 en los individuos heterocigotos DR3/DR7, que parece ser independiente del efecto dosis del DQB1\*02, puesto que los homocigotos DR3/DR3 no muestran riesgo aumentado de presentar la enfermedad.

Tabla 1. Haplotipos, alelos y especificidad serológica. Se resaltan con negritas aquellos alelos considerados como de riesgo de desarrollo de la Enfermedad celíaca.

Haplotipo DRB	Alelos		Especificidad serológica	
	DQA	DQB	DR	DQ
1*0301	<b>1*0501</b>	<b>1*0201</b>	3	2
1*0701/02	1*0201	<b>1*0201</b>	7	2
1*1101	<b>1*0501</b>	1*0301	5	7

### *Aspectos genéticos de la Enfermedad celíaca en la población cubana.*

La distribución de los alelos DQA1\*05 y DQB1\*02 relacionados con la EC se exploró en 22 enfermos, 54 familiares, y 60 sujetos controles (Tabla 2). Se demostró un incremento significativo de la expresión del alelo DQB1\*02 entre los enfermos celíacos y los familiares respecto de los sujetos controles.<sup>7</sup> También se observó expresión del gen DQ2 superior en los enfermos y familiares a lo esperado para los sujetos controles.<sup>7</sup>

Tabla 2. Distribución de los alelos DQA1\*05 y DQB1\*02 relacionados con la EC en enfermos, familiares, y sujetos controles

	N	DQA1*050	DQB1*02	DQ2 Ambos alelos presentes
Pacientes (léase probandos)	22	19 [86.3]	20 [90.2] <sup>¶</sup>	19 [86.3] <sup>¶</sup>
Familiares	54	38 [70.0]	48 [90.0] <sup>¶</sup>	38 [70.0] <sup>¶</sup>
Sujetos controles	60	34 [56.6]	27 [45.0]	12 [20.0]

<sup>¶</sup> p < 0.05.

Fuente: Referencia [7].

En el mismo estudio se comprobó también una fuerte asociación entre la expresión de AATGt y la presencia del gen DQ2 resultante de la reunión en el heterodímero de los 2 alelos DQA1\*05 y DQB1\*02 (Tabla 3).<sup>7</sup>

## **CONCLUSIONES**

La identificación de los alelos HLA DQ2/DQ8 en enfermos celíacos ha significado un importante desarrollo en la comprensión de los complejos mecanismos que sostienen los nutrientes, los genes, las proteínas y las células, a la vez que un salto de calidad en el diagnóstico

exacto de la EC. La inclusión del genotipaje HLA en el algoritmo diagnóstico de la EC en Cuba redundará en una mejor atención de salud de los enfermos y sus familiares.

Tabla 3. Asociación entre los anticuerpos antitransglutaminasa y la presencia del heterodímero DQ2.

	Tamaño	DQ2
Pacientes AATGt-positivos	18 <sup>‡</sup>	17 [94.4]
Familiares AATGt-positivos	10 <sup>¶</sup>	7 [70.0]
Familiares AATGt-negativos	44	14 [38.8]

Fuente: Referencia [7].

<sup>‡</sup> Un paciente resultó positivo solo para el alelo DQA1\*03

<sup>¶</sup> En este subgrupo se identificaron 5 individuos como celíacos después de biopsia yeyunal, y se clasificaron como celíacos silentes o asintomáticos. Otros 2 no mostraron daño mucosal, y se denotaron como celíacos latentes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Polvi A, Arranz E, Fernández Arquero M, Collin P, Mäki M, Sanz A, Calvo C, Maluenda C, Westman P, G de la Concha E, Partanen J. HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Human Immunology* 1998;59:169-75.
2. Garrote JA, Arranz E, Blanco Quirós A. The HLA-DRB4 gene is present in half of the Spanish HLA-DQ2-negative celiac patients. *Immunogenetics* 2000;51:1045-6.
3. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, Ciclitira PJ, Sollid LM, Partanen J. Hla types in celiac disease patients not carrying the DQA1\*05-DQB1\*02 (DQ2) heterodimer: results from the european genetics cluster on celiac disease. *Human Immunology* 2003;64: 469-77.
4. Louka SJ, Moodie SJ, Karell K, Bolognesi E, Ascher H, Greco L, Momigliano-Richiardi P, Partanen J, Ciclitira PJ, Sollid LM. A collaborative European search for non-DQA1\*05-DQB1\*02 celiac disease loci on HLA-DR3 haplotypes: analysis of transmission from homozygous parents. *Human Immunology* 2003;64:350-8.
5. Ploski R, Ek J, Thorsby E, Sollid LM. On the HLA-DQ( $\alpha$ 1\*0501,  $\beta$ 1\*0201)-associated susceptibility in celiac disease: A possible gene dosage effect of DQB1\*0201. *Tissue Antigens* 1993;41:173-7.
6. Arranz E, Tellería JJ, Sanz A, Martín JF, Alonso M, Calvo C, Blanco Quirós A. HLA-DQA1\*0501 and DQB1\*02 homozygosity and disease susceptibility in Spanish coeliac patients. *Exp Clin Immunogen* 1997;14:286-90.
7. Cintado A, Sorell L, Galván JA, Martínez L, Castañeda C, Fragoso T, Camacho H, Ferrer A, Companioni O, Benítez J, Nazábal M, Dueñas M, Novoa LI. HLA DQA1\*0501 and DQB1\*02 in Cuban celiac patients. *Human Immunology* 2006;67:639-42.