

La celiachia

È una malattia che colpisce l'1% della popolazione, negli ultimi anni il numero degli individui affetti da questa malattia è aumentato a causa o di un miglioramento delle tecniche diagnostiche oppure a causa del vero e proprio aumento dei casi.

Questa malattia si sviluppa in individui geneticamente suscettibili, ha una causa primaria ma si sviluppa anche per la presenza di cause secondarie che dipendono dall'ambiente (come la funzionalità del SI, il background del paziente), quindi questa malattia è di tipo multifattoriale.

L'insieme di causa primaria e cause secondarie scatena una risposta immunitaria dopo l'ingestione del glutine.

È una malattia genetica al sistema immunitario, in particolare sono presenti mutazioni dei geni che codificano la presentazione dell'antigene. Il linfocita T, non essendo di tipo B non produce anticorpi e non ha Ig, ma ha un recettore sulla sua membrana detto TCR (T cell receptor) con un'unica specificità. Il TCR è in grado di riconoscere solo gli antigeni presenti su cellule dette APC, ovvero cellule presentanti l'antigene professionali, sono cellule di tipo immunitario come macrofagi o linfociti B. Queste cellule presentano l'antigene attraverso delle proteine di membrana che appartengono al sistema MCH o HLA (sistema maggiore di isocompatibilità). Quando TCR non trova un antigene non adatto semplicemente non lo lega e se ne va, mentre quando trova quello specifico combatte l'infezione, ma è importante che riconosca l'antigene e l'MHC autologo (dello stesso organismo). Se dovesse riconoscere di eterologi causerebbe una risposta immunitaria, per questo è fondamentale trovare una persona compatibile durante i trapianti, così come non deve riconoscere come estraneo il cibo che ingeriamo perché potrebbe causare la stessa reazione quindi ad allergie. È dannosa perché attiva il SI a rispondere contro molecole che non danno alcun problema all'organismo. Queste cellule immunitarie che si attivano vanno poi a colpire i villi e li accorciano, una diagnosi di questa malattia sono appunto i villi intestinali atrofici, ma presenta diversi stadi infatti non tutti sono affetti allo stesso modo.

È una malattia autoimmune di tipo sistemico, in cui si formano autoanticorpi contro l'enzima transglutaminasi tissutale che permette l'assorbimento, scatenata dall'assunzione del glutine e predisposta da HLA ovvero un sistema complesso costituito da 50 geni che presentano molte varianti alleliche per ciascun gene, la variabilità maggiore si ha in DQ2 e DQ8.

La malattia è sistemica, come sintomi extra intestinali troviamo l'anemia (mancanza di Fe), l'osteopenia (sviluppo osseo carente), l'infertilità, la dermatite, attacchi a determinati organi, stanchezza cronica e bassa statura, tutto ciò per l'impossibilità di assumere correttamente i nutrienti. Infatti la malattia risulta più grave quando si manifesta nei primi giorni di vita perché causa una difficoltà nello sviluppo del bambino. La malattia è principalmente conosciuta per i suoi sintomi intestinali, come la mucosa piatta, infatti nelle persone non affette la mucosa intestinale è formata da villi e cripte, mentre nelle persone malate la parte della mucosa superficiale che dà verso il lume è piatta e i villi non si riconoscono più dalle cripte a causa di un attacco autoimmune. Questo causa uno scarso assorbimento dei nutrienti, nonostante si mangi le macromolecole rimangono nel intestino dato che non vengono assorbiti e possono causare altri sintomi: carboidrati si avranno diarrea e proliferazione batterica; proteine mancheranno i materiali essenziali alla costruzione; lipidi si avrà steatorrea (diarrea ricca di grassi); vitamine si avrà anemia di tipo sideropenico se manca la B e il ferro.

Già dai primi mesi di vita, secondo gli immunologi, i bambini si mettono gli oggetti in bocca per rafforzare il loro sistema immunitario, quindi si pensa che la celiachia sia una malattia legata anche al livello di igiene nell'ambiente in cui i bambini crescono.

Le complicazioni possono avvenire nei casi più gravi, per esempio:

- Sprue refrattaria: la celiachia procede nonostante si opti per una diet glutee free;
- Sprue collogenosa: si ha un attacco immunitario della mucosa che stimola la riparazione con i fibroblasti che secernono collagene, questo fa da barriera all'assorbimento. La mucosa non presenterà dei buchi ma delle cellule con delle caratteristiche diverse;
- Digiuno-ileite ulcerativa: consiste nella presenza di ulcere sulla mucosa dei tratti intestinali, si può rompere il sistema circolatorio causando una perdita di sangue e peggiorando la condizione di anemia, questo aumenta il rischio di infezione batterica con passaggio nel torrente circolatorio (SEPSI);
- Linfoma intestinale.

L'aumento dei casi può essere causato dal fatto che le mamme non allattino più al seno, che ci sia uno svezzamento precoce, che ci sia un'aumento della quantità di glutine nel grano di ora rispetto a quello del passato, scarsità di legumi nella dieta, cambiamento delle tecniche di

lievitazione, dalla diffusione mondiale di modelli alimentari ed esporto della dieta nei paesi che solitamente non seguono una dieta occidentale.

Il frutto del frumento è la cariosside, questa contiene il glutine, è formata da tre parti: crusca, germe ed endosperma.

La cariosside ha uno strato di protezione esterna detto pericarpo, formata da tanti strati di cellule detti tegumenti, viene tolta per prima e prende il nome di crusca. Questa non è utilizzata a scopo nutrizionale dato che non è digeribile, è comunque ricca di fibre e altamente igroscopica e viene utilizzata per il corretto funzionamento del metabolismo intestinale.

Il pericarpo contiene il germe ovvero l'embrione della nuova pianta, questo è formato dall'asse embrionale e dallo scutello, quest'ultimo serve per portare le sostanze nutritive all'embrione.

L'endosperma è 80-85% della cariosside ed è una parte composta di amido, quindi una riserva energetica che serve all'embrione per crescere, contiene inoltre il glutine in una piccola percentuale proteica. I tegumenti che costituiscono la cariosside sono 9, tutti indigeribili, in particolare ce n'è uno ad alto valore biologico, lo strato aleuronico.

Il glutine è un insieme di famiglie proteiche, nel frumento vengono chiamate gluteline (filiformi) e prolamine, mentre nel grano le corrispettive sono le glutenine e le gliadine (sferiche). Le prime corrispondono all'80% della parte proteica all'interno della cariosside. Questo tipo di proteine non sono solubili in acqua a differenza delle albumine e delle globuline che lo sono.

Il glutine non esiste di per sé all'interno della cariosside, questo si crea grazie alla presenza di acqua e lavoro meccanico. È una proteina che dona elasticità al composto e volume all'impasto dato che permette la lievitazione. La lievitazione è la fermentazione alcolica fatta da funghi microscopici chiamati lieviti (*saccharomyces*), questi fermentano gli zuccheri ma con l'amido non sono in grado dato che è un polimero. Quindi degli enzimi detti amilasi scindono l'amido in monomeri, diventa quindi glucosio che interagisce con i lieviti e fermenta, diventando etanolo + CO₂, questa crea le bolle permettendo la lievitazione. Il glutine è impermeabile alla CO₂ e quindi trattiene l'aria formando così le bolle, infatti se uso una farina senza glutine il pane diventa duro. Per fare la birra solitamente si parte dall'orzo, questo contiene tanto amido da cui dobbiamo estrarre il glucosio, per estrarlo dobbiamo farlo germogliare in stanze di germinazione (stanze grandi ad alte temperature), questo permetterà il passaggio da amido a glucosio. L'orzo con piccoli germogli prende il nome di malto, a questo punto lo raccolgo e lo tosto sia per definire il colore della birra (più è scuro più è tostato) sia per bloccare la crescita del germoglio e la conseguente formazione di glucosio. Frammento le cariossidi il più possibile con dell'acqua e filtro il tutto per togliere gli eccessi, aggiungo il lievito e metto il tutto a lievitare ad una certa t. Il luppolo è la pianta da cui viene preso il fiore per aromatizzare la birra, dà quella caratteristica amarognola.

L' α -gliadina è una componente della molecola del glutine ed ha diverse regioni aa interessanti per quanto riguarda la patologia. Zona di aa (verde) che stimola la produzione di citochine che sono attivatorie e danneggiano la mucosa intestinale, poi un'ansa (rossa) che è la più importante per l'attività citotossica per indurre la citotossicità cellulare, un'altra zona (azzurra) che induce il rilascio di zonulina, una proteina scoperta da Fasano solubile in acqua con un'attività autocrina, questa agisce sulle giunzioni cellulari e le allarga aumentando la permeabilità della mucosa intestinale. I celiaci hanno una sensibilità maggiore alla zonulina e quindi la mucosa risulta molto più permeabile del normale, questo è dannoso perché grandi molecole possono passare attraverso la mucosa aggiungendo la zona della sotto mucosa e interagire poi attivare le cellule immunitarie nella placca di Prejer.

Articoli riassunti

L' α -gliadina contiene fattori tossici per i celiaci, il suo potenziale non varia dal tipo di varietà di glutine.

Possiede anche dei domini immuno-modulatori che stimolano il sistema immunitario a produrre chemochine, citochine che esercitano un effetto chemotattico, le IL-8 sono quelle più prodotte nei celiaci. Queste una volta rilasciate sono in grado di attirare cellule immunitarie tramite un segnale chimico nella zona in cui sono state rilasciate che diventerà il punto infiammatorio. Questo avviene solo nelle persone affette da celiachia, perché nei pazienti sani non si ha lo stimolo del rilascio di IL-8.

L'esposizione a livello intestinale della α -gliadina porta all'up regolazione della zonulina e al disassemblaggio delle tight junction della mucosa permettendo la permeabilità a qualsiasi molecola.

IL-10 viene notata perché più presente nei sani che nei malati, quindi fa da controllo, è una citochina fondamentale per down regolare la risposta immunitaria
L' α -gliadina è in grado di attraversare la mucosa intestinale.

Sotto la mucosa intestinale sono presenti le cellule della mucosa (enterociti), le cellule di Goblet (secretono muco), ed una parte di cellule adibite alla difesa ovvero cellule del Paneth (funziona immunitaria). Le cellule della sottomucosa intestinale sono compatte grazie alle tight junction che la rendono impermeabile. Le cellule presentano dei recettori per le citochine che possono stimolare la proliferazione della mucosa o attivare il sistema immunitario.

Il tratto gastrointestinale deve mantenere un'omeostasi tra protezione, quindi secrezioni antimicrobiche, e proliferazione, per permettere il rinnovo. La secrezione di Ig e di prodotti antimicrobici prevengono l'adesione e la colonizzazione della mucosa dai batteri, sono cellule che solitamente non si attivano ma quando lo fanno eliminano batteri positivi verso la mucosa e la danneggiano il doppio.

L'epitelio intestinale deve essere selettivo, se risulta alterato le molecole sono in grado di passare nella sottomucosa ed interagire con le cellule immunitarie causando malattie o allergie alimentari. Le goblet cell servono per secernere muco, formato da polisaccaridi fortemente idratati, più le catene sono lunghe più il muco è denso, meno lunghe più è fluido.

Le Paneth secernono lisozima e fosfolipasi A, il lisozima taglia i legami tra le molecole che formano la parete batterica. Possiedono le difensine, piccoli peptidi in granuli che in presenza di batteri si idratano e fondono la membrana e vengono espulse dalla cellula. Vengono sintetizzate come pro-difensine e si attivano nel mezzo portando la loro carica positiva alla membrana bersaglio destabilizzandola e facendola tagliare poi dal lisozima.

Le giunzioni tra le cellule sono presenti di diversi tipi e con diversa permeabilità, per esempio le aderenti, i desmosomi e le gap junction che sono la più aperte e permeabili. Le aderenti sono le tight e sono formate da claudina e occludina, ovvero 2 ganci che si legano ad altre proteine del citoscheletro così da formare delle giunzioni occludenti, queste impediscono il passaggio.

La zonulina ha la capacità di aprire le tight junction, la sua concentrazione aumenta durante la fase acuta della celiachia, questa però aumenta anche nelle persone non affette durante la digestione apposta per l'assorbimento del cibo. È l'unico modulatore delle giunzioni intracellulari adese coinvolto nel passaggio di macromolecole quindi coinvolte nella tolleranza e nella risposta immunitaria. È prodotta dalle cellule enteriche ed è geneticamente determinata, inoltre la sua produzione eccessiva è spesso causata dai batteri.

L'85% dei pazienti affetti presenta sul gene HLA (sistema di maggior istocompatibilità) la variante allelica DQ2, mentre il 10% la variante DQ8.

Le tight junction che vengono aperte dalla zonulina possono permettere il passaggio del glutine, oppure possono risultare aperte dopo un notevole danno virale. In questo caso le cellule APC possono presentare i peptidi dell' α -gliadina, precedentemente deaminata e metabolizzata da queste cellule. Quindi le APC le presentano ai linfociti T, questi possono diventare Th1 e produrre INF, IL e TGF che richiamano le NK cells che distruggono la mucosa e rilasciare metalloproteasi (MMP) che tagliano le proteine della matrice extracellulare causando un ulteriore danno alla mucosa. Oppure diventano Th2 stimolando i linfociti B che producono anticorpi contro l' α -gliadina.

Diagnosi

Si possono fare analisi sierologiche per la ricerca di anticorpi, per esempio la ricerca di anticorpi anti α -gliadina, anti-endomisio (struttura che avvolge le fibrocellule muscolari), anti-transglutaminasi.

Si può fare il breath test analizzando i gas espulsi con il respiro o fare una biopsia intestinale.

Con quest'ultima si può osservare la presenza di cellule immunitarie nei villi, la presenza distinta di villi e cripte confrontando con la classificazione di Marsh-Oberhuber.

Si sta studiando per creare un glutine meno tossico per migliorare la vita dei pazienti: modificando chimicamente l' α -gliadina, viene glicosilata; legando l' α -gliadina ad altre molecole rendendola meno antigenica; dividere la proteina in peptidi meno tossici rispetto a quelli di partenza.

Terapia

Pillole anti zonulina, come carazotite acetato, panificare con lieviti ad alta capacità idrolizzante sulle prolamine, selezione di grani con prolamine non tossiche, vaccino con peptidi deaminati o pillola anti transglutaminasi.