

Inmunopatogenia de la enfermedad celíaca: el modelo de las 2 señales

Eduardo Arranz

Laboratorio de inmunidad mucosa. IBGM-Universidad de Valladolid-CSIC

La activación de una respuesta de la inmunidad adaptativa frente al gluten ha sido considerada como el elemento central de la inmunopatogenia de la EC. Los linfocitos T CD4+ específicos localizados en la lámina propia mucosa reconocen fragmentos o péptidos de gluten modificados por la TG2 en el contexto de las moléculas HLA-DQ2/DQ8, desencadenando una respuesta inflamatoria dominada por citocinas de perfil Th1, con predominio IFN γ y otras citocinas proinflamatorias (TNF α , IL-15 e IL-18), pero ausencia de IL-12, y un descenso proporcional de las citocinas inmunoregulatoras IL-10 y TGF β . Sin embargo, este modelo no explicaba cómo se producía el paso de los péptidos de gluten al interior de la lámina propia para activar a los linfocitos T CD4+ y desencadenar la inflamación local, o cuál era el mecanismo responsable de alguno de los cambios observados en la lesión intestinal, en especial, la alteración de la función barrera epitelial.

En este contexto, hoy sabemos que esta respuesta inmune mediada por los linfocitos T CD4+ de la lámina propia mucosa, está precedida por cambios que afectan a la digestión intraluminal del gluten, el transporte de péptidos a través del epitelio, y la activación de mecanismos de la inmunidad innata en el epitelio.

El IFN γ , es la citocina dominante en la lesión de la mucosa intestinal, producido incluso durante los periodos de ayuno (ausencia de gluten); mientras que la IL-15 podría ser sintetizada en oleadas probablemente asociadas a la ingestión de gluten. Sin embargo, no se conoce aún cómo se mantiene la producción de IFN γ . En la mucosa intestinal de pacientes con EC activa durante el periodo de ayuno, la expresión de IL-15 no cambia en la mayoría de los casos, mientras que sí se observa un aumento de los niveles de IL-18. Por otro lado, la estimulación *in vitro* con gluten de biopsias de pacientes con EC en DSG induce la expresión de las formas activas de IL-15 e IL-18. Mediante estudios de inmunohistoquímica en secciones de intestino delgado de pacientes con EC activa, hemos observado la presencia de células productoras de IL-18 en el epitelio de las criptas. La IL-18 induce la expresión de IFN γ por sí sola, o bien, de forma sinérgica con IL-12, aunque presenta un efecto paradójico al inducir también fenómenos de apoptosis, y proteger la integridad del epitelio por una vía mediada por la IL-11. Además del IFN γ , se ha observado un aumento de expresión tanto de IL-11 como de su receptor en la mucosa intestinal de los pacientes con EC. La IL-12, que es el principal inductor de IFN γ en otros procesos inflamatorios del intestino, está ausente en la EC activa. Otras citocinas de la familia de la IL-12 (como IL-23 e IL-27) son también candidatos para inducir el estímulo mantenido del IFN γ .

La IL-15 es el principal mediador de la respuesta innata frente a los péptidos tóxicos de gluten, y es expresada tanto por los enterocitos del epitelio superficial como por las células mononucleares de la lámina propia mucosa. La IL-15 favorecería la activación y proliferación de los linfocitos intraepiteliales (LIE), con independencia de la interacción vía TCR, además de controlar la expansión clonal de las subpoblaciones de LIE TCR $\alpha\beta\gamma\delta$ y de células con receptores de tipo NKG2D, cuyos ligandos son las moléculas MICA (MHC de clase I-no clásica) expresadas por los enterocitos. El resultado es la activación de fenómenos de citotoxicidad epitelial que, junto al debilitamiento de las uniones *tight-junctions* entre los enterocitos, contribuye al aumento de la permeabilidad y al paso de los péptidos inmunogénicos hasta la lámina propia, donde son procesados por las células dendríticas, que pueden ser activadas por la IL-15, y presentados a los linfocitos T específicos de gluten. Por tanto, la IL-15 actuaría como mediador de la respuesta innata y la citotoxicidad epitelial, además de promover la supervivencia de los linfocitos T CD4+ reactivos y, por tanto, el mantenimiento de la respuesta inflamatoria.