

CELIACHIA

(L'argomento viene ripreso e illustrato più volte per una ottimale e completa comprensione)

La **Malattia Celiaca (o Celiachia)** è una **INTOLLERANZA PERMANENTE AL GLUTINE** – glutine che è una **miscela proteica colloidale**, viscosa ed elastica, formata **prevalentemente** da **gliadina e glutenina** [in particolare il **GLUTINE**, dal latino **gluten = colla**, è composto da due frazioni: le **prolamine**, alcol solubili e le **gluteline**, non solubili in alcol (per l'esattezza la miscela proteica risulta così costituita: **Gluteline** (dette **glutenine** nel grano), **prolamine** (dette **gliadine** nel grano), **albumine** e **globuline**. A seconda della specie quindi, viene attribuita una denominazione particolare alle singole frazioni. Nel caso del **grano/frumento** si parla di **gliadine e glutenine**] - che **si forma durante l'impasto, con acqua, delle farine di alcuni cereali** quali **frumento, avena, farro, kamut, orzo, segale, spelta, triticale**. In pratica la celiachia, più che una malattia, è una condizione che, per manifestarsi, necessita della contemporanea presenza di una **predisposizione genetica** e di un **consumo di alimenti contenenti GLUTINE**.

La **celiachia** può essere **identificata** attraverso la **ricerca sierologica (sempre il primo livello di indagine)** e la **biopsia della mucosa duodenale** in corso di duodenoscopia e **gli accertamenti diagnostici devono necessariamente essere eseguiti in corso di dieta comprendente il glutine**. Per combatterla **l'unica terapia** attualmente valida è quella **dietetica**. Il celiaco è quindi costretto ad eliminare dalla propria tavola tutti quegli alimenti che contengono anche piccole quantità di glutine (pane, pasta, dolci, birra, biscotti, ecc. ecc.) ed orientarsi su **alimenti gluten-free**.

La celiachia

CHE COS'È
Un'intolleranza permanente al **glutine**, una proteina contenuta nel **frumento**, nell'**orzo** e in altri cereali

L'INSORGENZA
La malattia può comparire a **qualsiasi età**, anche oltre i 60 anni

LA TERAPIA
Ad oggi l'unico rimedio è una **dieta rigorosa** che escluda i cereali vietati e gli alimenti preparati con essi

SINTOMI

NEI BAMBINI

- perdita di peso
- vomito
- diarrea
- arresto dell'accrescimento

NEGLI ADULTI

- stanchezza cronica
- anemia
- osteoporosi

I NUMERI IN ITALIA

135.000
i casi diagnosticati

400.000
le persone potenzialmente affette

10%
l'aumento dei malati ogni anno

Fonte: AIC ANSA-CENTIMETRI

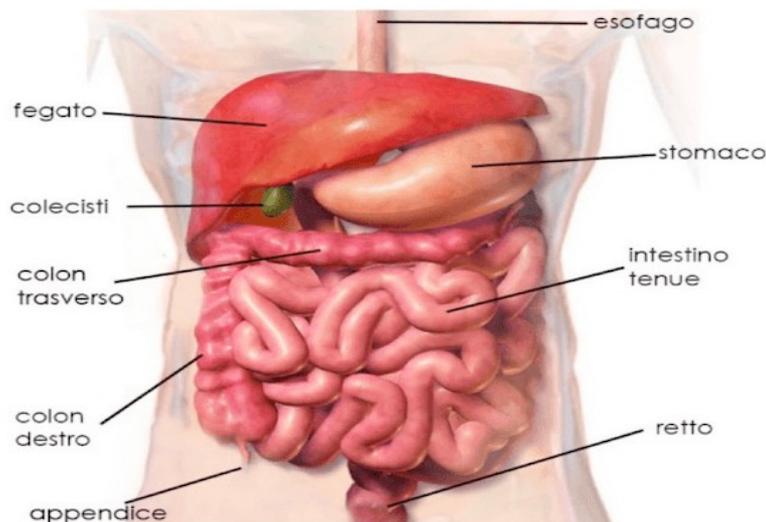
La malattia

STUDIO PM -
(wordpress.com)



La **celiachia** (dal greco *koiliakós*, "addominale", da κοιλία, "addome", "ventre") è comunque una **malattia autoimmune** che coinvolge l'**intestino tenue**. Può colpire individui di tutte le età e riconosce, come già anticipato, una **predisposizione genetica**. In altre parole al momento della nascita un individuo porta già con sé i geni legati alla malattia celiaca. Si tratta tuttavia di una **condizione necessaria ma non sufficiente**, per cui l'essere portatori del gene anomalo non significa necessariamente ammalarsi ma soltanto avere una maggiore probabilità di farlo. **D'altro canto l'assenza di questi geni preclude la possibilità di contrarre la celiachia.**

Un'altra particolarità della malattia, come detto prima, è quella di essere **autoimmune**. Secondo tale caratteristica il consumo di glutine causa, in un individuo predisposto, un'**eccessiva risposta immunitaria** che va a colpire le **cellule dell'intestino TENUE deputate all'assorbimento dei nutrienti.**

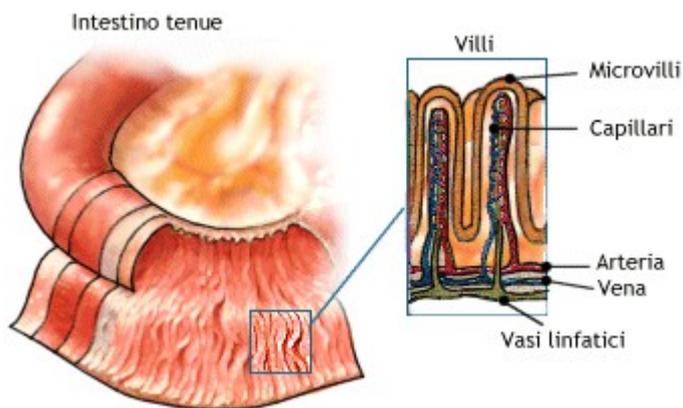


www.chimica-online.it

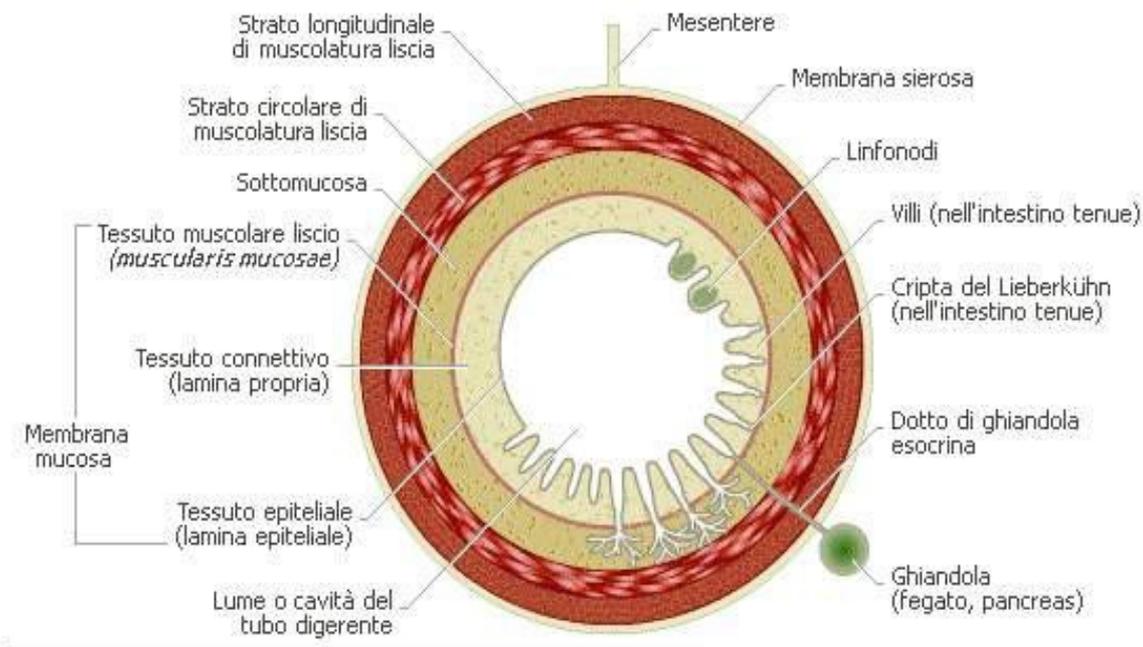
Questo tratto di intestino, lungo più o meno **5 metri**, è infatti ricco di sporgenze a forma di dito

(**villi intestinali**) che servono ad assorbire i **materiali nutritivi**. [Di fatto i **villi intestinali** sono estroflessioni - **ripiegamenti verso l'esterno** di un organo o di un tessuto - della mucosa dell'**intestino**, che consentono di aumentare la superficie dell'organo per avere una maggior area assorbente dei nutrienti ingeriti con l'alimentazione].

www.daviddarling.info/encyclopedia/S/small_intestine.html



La sezione dell'intestino si presenta invece come segue:



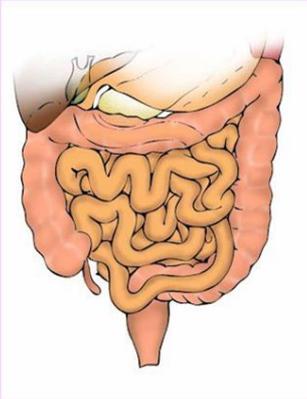
www.gastroepato.it/movimento_colon.htm



Per una comprensione adeguata e sufficientemente completa propongo le immagini a seguire:

L'intestino tenue

- La parete dell'intestino tenue è una mucosa formata da numerosissimi rilievi, i villi intestinali, dove avviene l'assorbimento delle sostanze digerite, come monosaccaridi, aminoacidi, glicerina e acidi grassi. i monosaccaridi, gli aminoacidi e la glicerina passano direttamente nei capillari sanguigni da questi poi nella vena porta che li trasferisce al fegato prima che siano ammessi in circolazione. Gli acidi grassi sono invece assorbiti dal vaso chilifero e formano la linfa, che risale lungo il dotto toracico e sbocca nella vena succlavia sinistra, per essere poi riversata nella circolazione sanguigna.



[Menù](#)

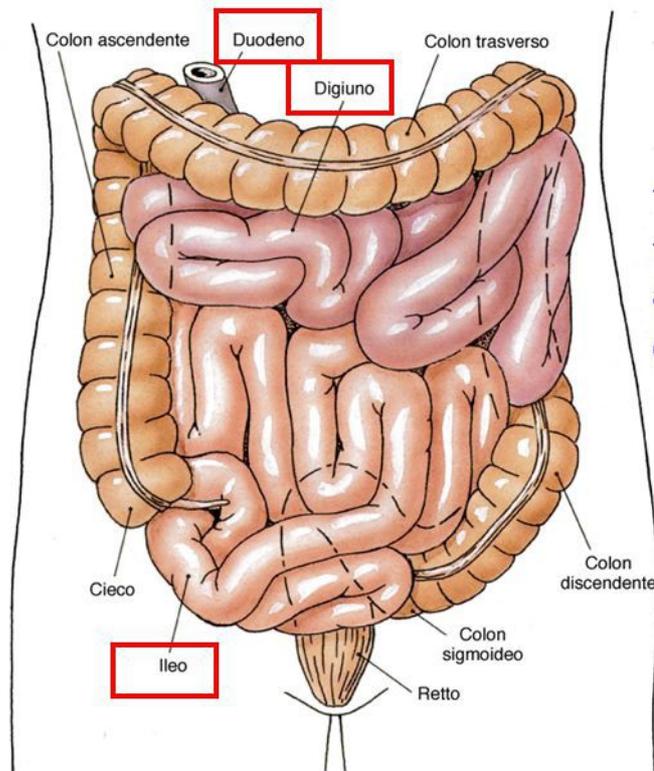


FIGURA 25-14
Regioni dell'intestino tenue.

INTESTINO TENUE

- prosegue la digestione e
- principale sede di assorbimento dei prodotti della digestione

DUE PARTI PRINCIPALI:

- DUODENO
- INTESTINO TENUE MESENTERIALE

DIGIUNO

ILEO

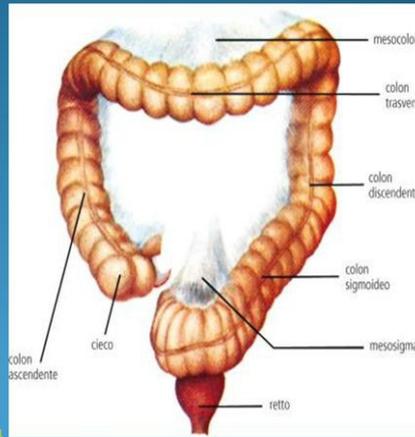
3

L'intestino dopo il Tenue (composto da duodeno, digiuno, ileo) continua con l'intestino Crasso (cieco, colon e retto).

Intestino crasso

L'intestino crasso è il più corto e ha un diametro maggiore rispetto all'intestino tenue. È disposto a cornice sui lati della cavità addominale ed è suddiviso in cieco, colon e retto.

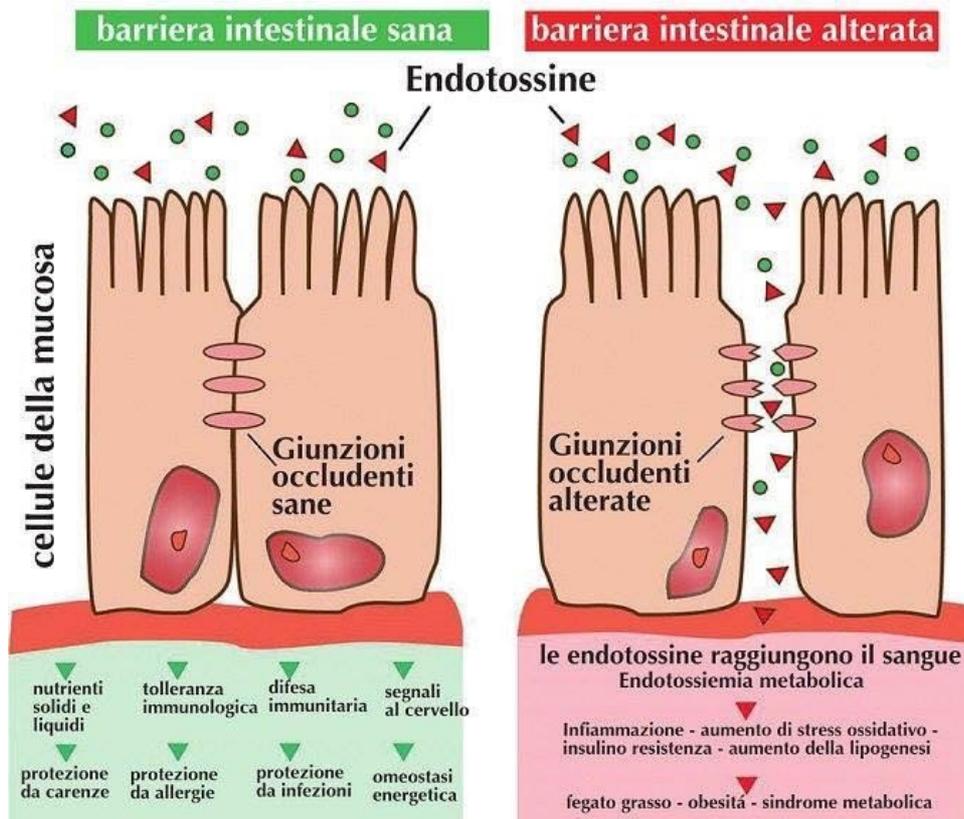
L'intestino cieco termina con una piccola diramazione chiamata appendice vermiforme, che va facilmente incontro a processi infiammatori (appendicite).



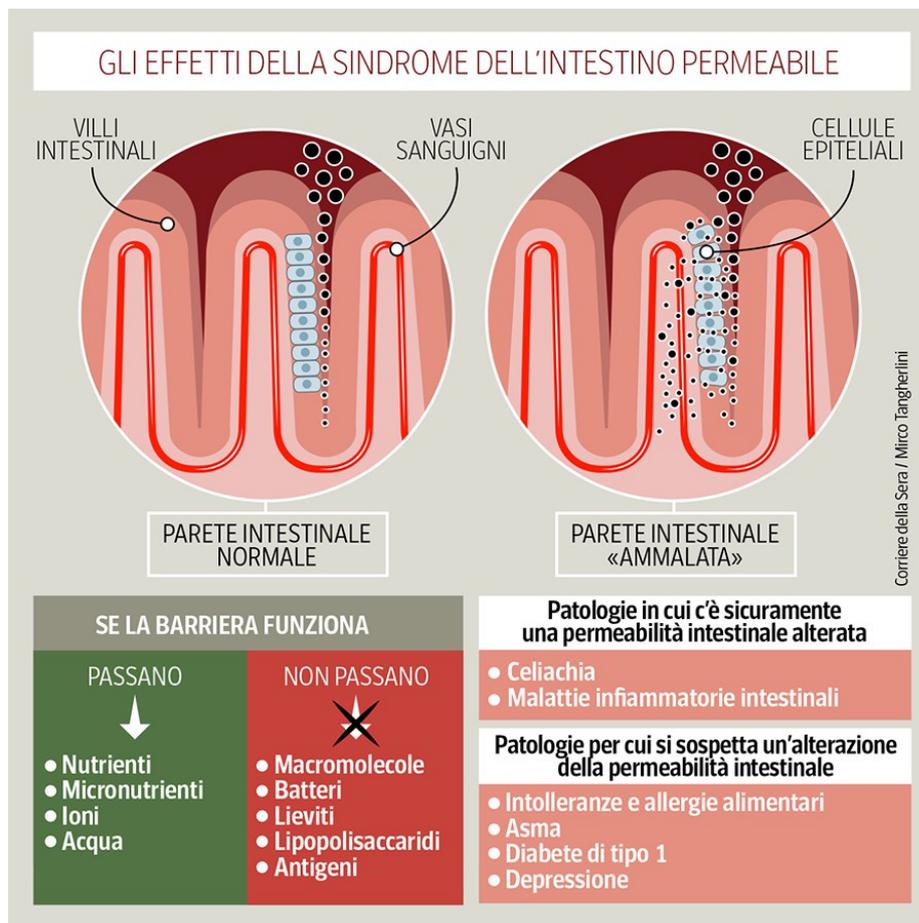
Menti

www.osteolab.net/intestino-crasso/

Quando le cellule (enterociti) del tratto intestinale **vengono sollecitate/attaccate** (**stress, cibo non digerito, farmaci, tossine, microbi, epatopatie**), esse perdono la capacità di assorbimento ed è qui che iniziano i primi problemi per l'organismo.



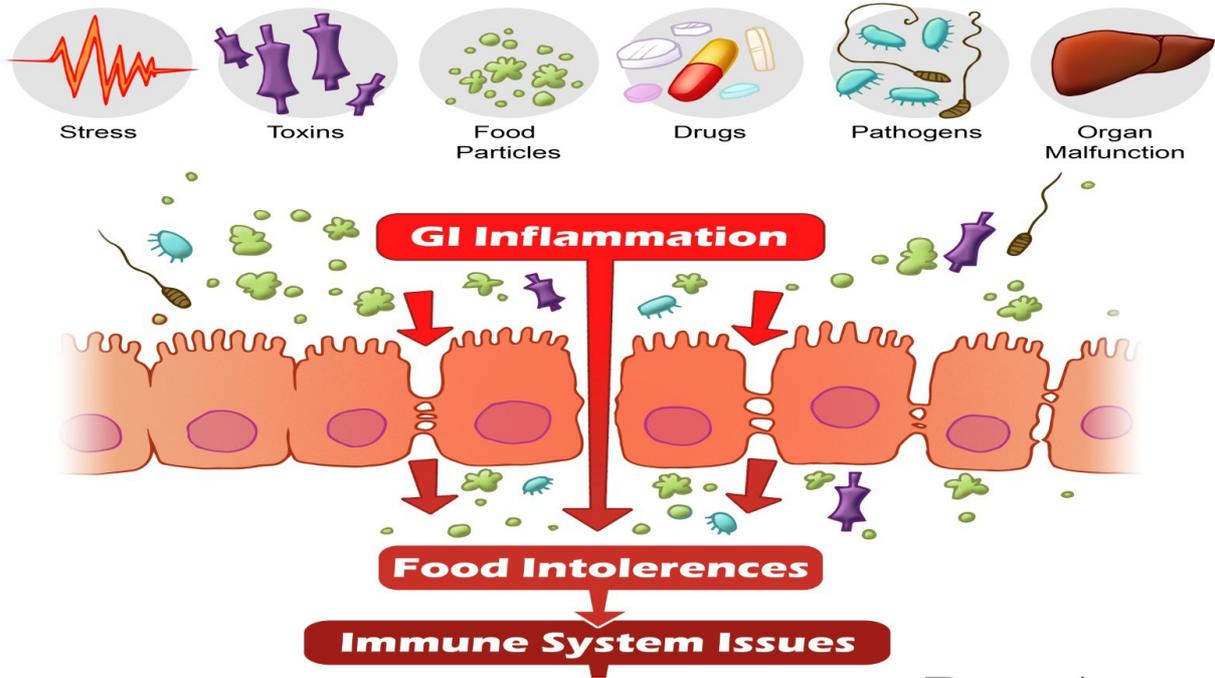
www.vivalasalute.it/2019/02/14/universo-intestino/



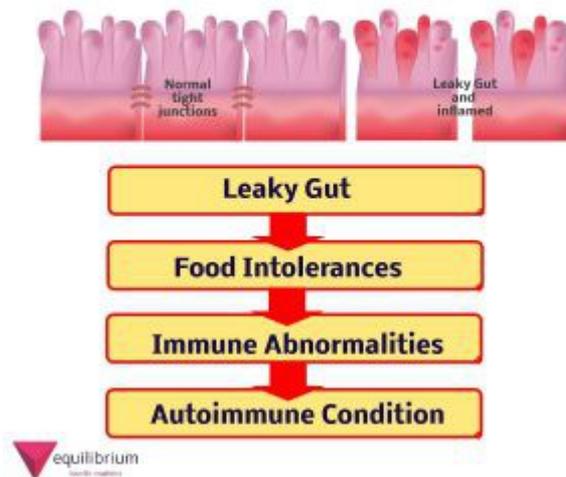
L'alterazione della capacità di assorbimento dei nutrienti causato da un cattivo funzionamento della barriera intestinale priva organi come *cervello* e *fegato* di **nutrienti essenziali** per il corretto funzionamento. Purtroppo una **diagnosi tardiva determina il progressivo deterioramento dei villi intestinali** aggravando ulteriormente la patologia e predisponendo il soggetto a *malattie di altra natura*. Il fenomeno è particolarmente grave nei bambini, che necessitano di abbondanti sostanze nutritive per i processi di sviluppo e di crescita.

In uno studio italiano è stata dimostrata una profonda relazione tra l'infezione da un **comune virus chiamato rotavirus** e la celiachia. In particolare gli studiosi hanno scoperto che, a differenza degli individui sani, i celiaci possiedono degli **anticorpi** per una **specifico proteina presente in questo virus**. Tali anticorpi captano la sua presenza sulle cellule dei villi intestinali e l'attaccano per neutralizzarla. L'aggressione a tali strutture causa l'apertura di piccoli canali (**apertura delle giunzioni strette a carico degli enterociti, definita Leaky Gut**) tra una cellula e l'altra spalancando le porte per l'ingresso del **glutine** e per la conseguente **infiammazione** della parete intestinale. La digestione del glutine ingerito con la dieta genera dei *peptidi* (cioè molecole più piccole), come la **gliadina**, che possono indurre una specifica **risposta anticorpale**, di cui vedremo, e questi anticorpi **anti-gliadina** sono degli **autoanticorpi** prodotti come parte di una **risposta immunitaria contro la gliadina**, che si instaura nelle persone sensibili al glutine ed esposte a quest'ultimo per un certo periodo di tempo.

Leaky Gut Progression



Leaky Gut Progression

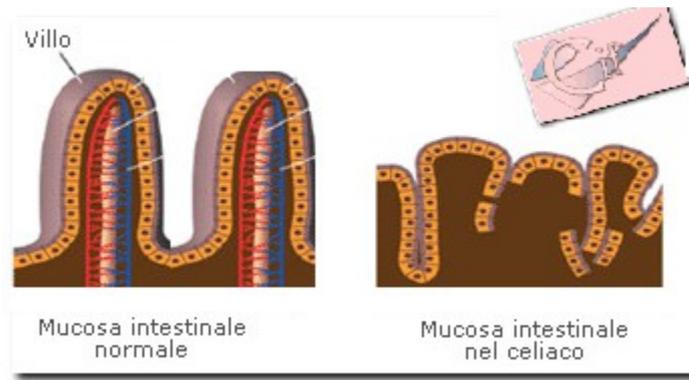


fiochettiosteopata.wordpress.com

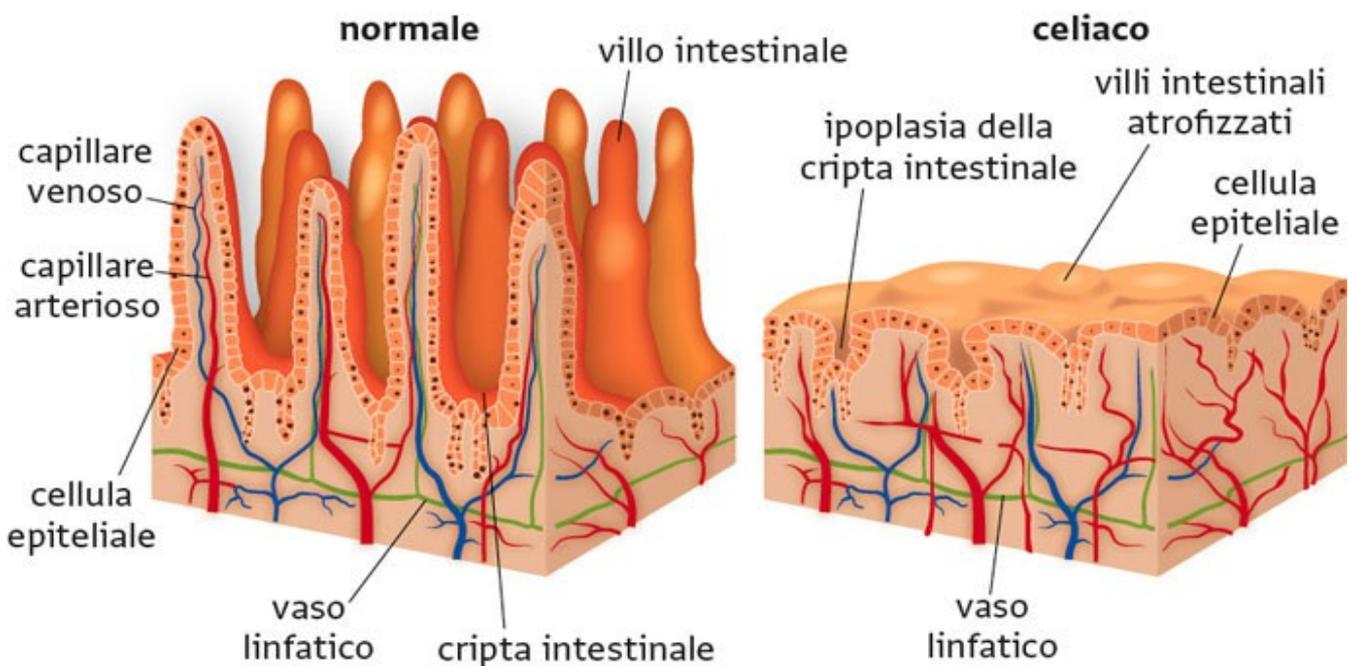
Questa scoperta ha aperto nuovi orizzonti nella prevenzione della malattia celiaca. **Al momento attuale non esiste alcun vaccino in grado di contrastare tale malattia.**

I primi test per la diagnosi della celiachia sono stati introdotti **oltre 20 anni** fa con la ricerca degli

anticorpi anti-Gliadina. A quel tempo i pazienti da diagnosticare presentavano, da un punto di vista *istopatologico*, una mucosa per lo più completamente piatta, mentre la sintomatologia clinica, allora definita “classica”, era caratterizzata da *scarso accrescimento, addome globoso, disturbi dell'alvo, difficoltà di concentrazione ed altri disturbi.*



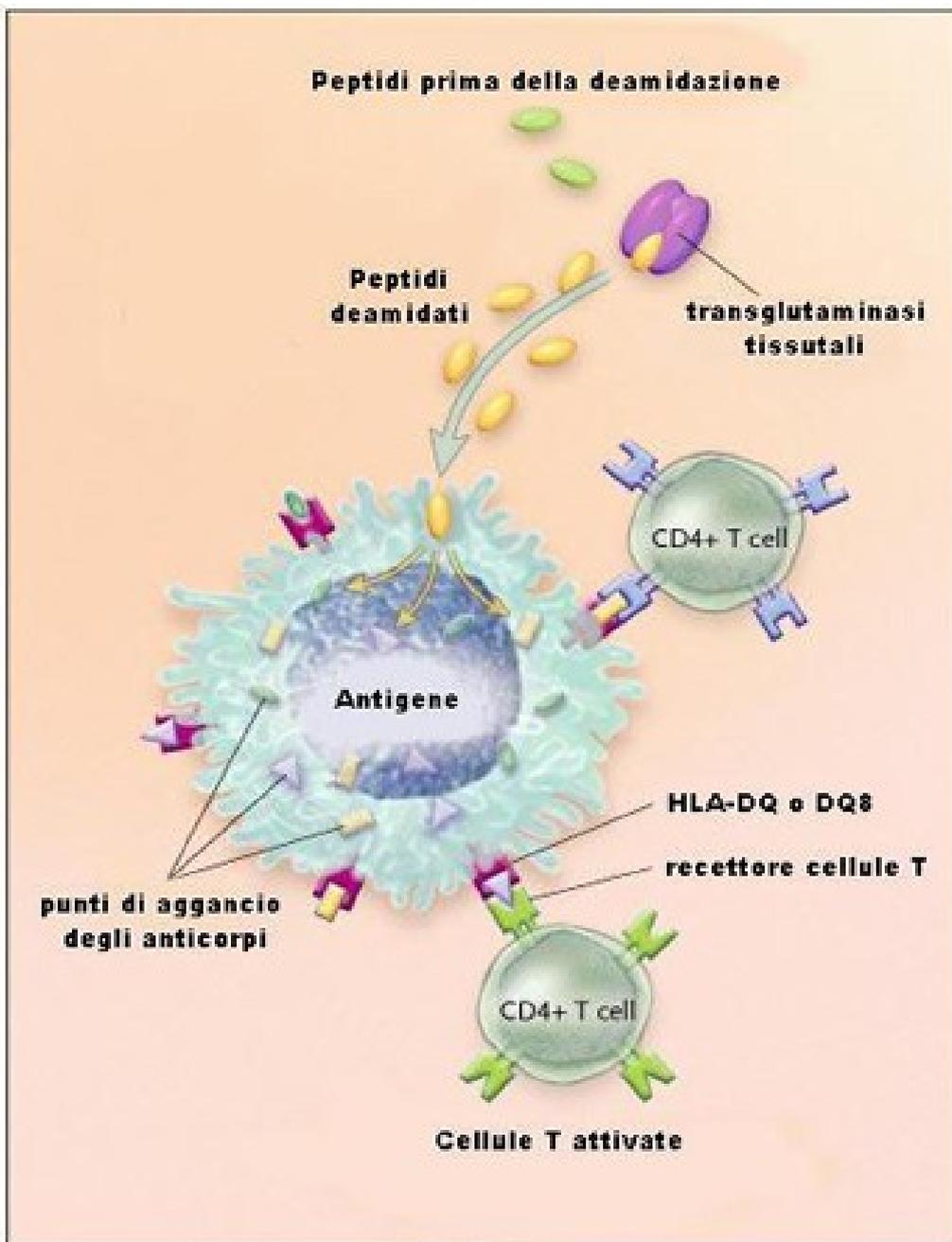
www.farmaciademartino.it/2011/12/30/celiaci-solo-la-punta-di-un-iceberg/



www.behance.net/gallery/51356103/Anatomia-Anatomy

Con il passare del tempo, sono aumentate notevolmente le diagnosi basate, da un punto di vista patologico, non più sulla mucosa completamente piatta, ma anche su semplice **infiltrato linfocitario**, mentre l'indagine clinica era caratterizzata da sintomi sfumati o molto diversi tra loro come *malattie autoimmuni, diabete, osteoporosi, ecc.*

Dapprima l'introduzione del test per la ricerca degli **anticorpi anti-endomisio (EMA)** su esofago di scimmia e degli **anticorpi anti-Gliadina** e, successivamente, la scoperta della funzione fisiopatologica della **Transglutaminasi tissutale**, hanno permesso di avere a disposizione tests con alta sensibilità. Per migliorare la specificità degli anticorpi anti-Gliadina, si sono successivamente sviluppati gli **anticorpi anti-peptidi deamidati della Gliadina.**

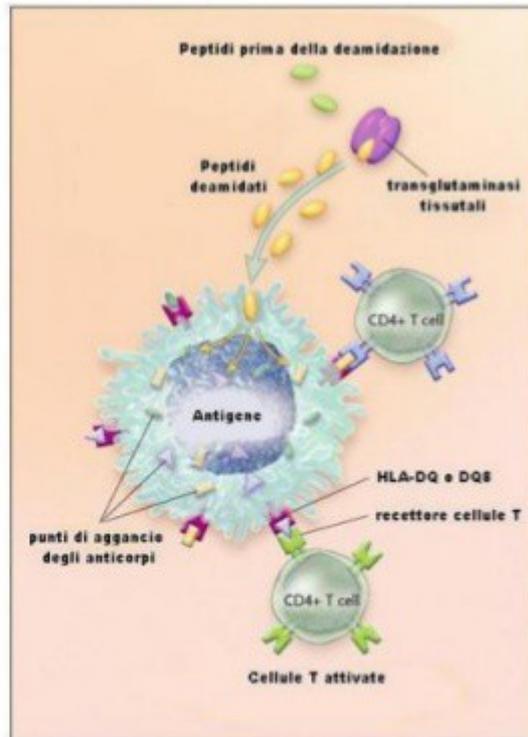


Deamidazione

[/www.laboratoriovaldes.it/wp-content/uploads/2011/07/vn_luglio_2011.pdf](http://www.laboratoriovaldes.it/wp-content/uploads/2011/07/vn_luglio_2011.pdf)

CELIACHIA: Malattia autoimmune con incidenza di 1:100 in Europa e negli Stati Uniti (in Italia circa 500mila)

- Peptidi della gliadina resistenti alla digestione enzimatica pancreatico e gastrico.
- Intervento della transglutaminasi tissutale (tTG).
- Deamidazione dei peptidi con conseguente aumento dell'affinità con gli antigeni HLA II DQ2 e DQ8.
- Presentazione dell'intero complesso ai linfociti T CD4+.
- Attivazione ed espansione clonale delle cellule B che producono anticorpi contro il glutine ma anche autoanticorpi contro la tTG con conseguente alterazione tissutale.
- Aumento dell'infiltrato linfocitario a livello intraepiteliale che, esercitando attività citolitica, conduce alla distruzione dell'epitelio e della mucosa intestinale (atrofia dei villi).



LMGe.P₃
Istituto Medicina Genetica Personalizzata

Gene & Diet – Intolleranza al glutine

www.slideshare.net/imgep/gene-diet-applicazione-del-test-di-nutrigenomica-come-strumento-di-ausilio-clinico-e-diagnostico

In breve:

I frammenti di glutine (**i peptidi**), dopo avere oltrepassato la barriera degli enterociti entrano in contatto con la **transglutaminasi tissutale** che ne determina la **deamidazione**, sostituendo una molecola di **glutamina** con una di **acido glutammico**. [La **deamidazione** è la fuoriuscita da una molecola di un gruppo amminico con conseguente produzione di una molecola di ammoniaca]. La deamidazione dei peptidi di gliadina ad opera della **transglutaminasi tissutale (tTG)** rende questi nuovi epitopi **più immunogeni** rispetto a quelli nativi.

I peptidi così generati, si legano in modo molto specifico alle **cellule presentanti l'antigene (APC)**, in questo caso le **Cellule Dendritiche**, stimolando i **Linfociti CD4+** ed i **Linfociti B** che inizieranno a produrre anticorpi specifici verso gli stessi **peptidi deamidati** (DPG deamidate gliadin peptide -AGA).

NOTA:

I tre dogmi della **presentazione convenzionale dell'antigene** sono:

- Gli antigeni sono riconosciuti dopo digestione (**processing**)
- Gli antigeni sono riconosciuti in associazione con le molecole di istocompatibilità di classe I o II (**presentazione**)
- Il riconoscimento degli antigeni extra-cellulari è associato alla molecola **CD4** mentre il riconoscimento degli antigeni citosolici è associato alla molecola **CD8 (costimolo)**.

I linfociti **CD4** riconoscono antigeni solubili mentre le cellule **CD8** riconoscono antigeni presenti nel citosol cellulare.

La molecola **CD4** si lega all'**MHC classe II** (costimolo)

I **linfociti CD8** riconoscono antigeni citosolici presentati in associazione con le **molecole di MHC classe I**.

Nota: CD = Cluster of Differentiation

Sono stati quindi identificati gli anticorpi diretti contro i peptidi deamidati di gliadina (**DPG-AGA IgG e IgA**), ricercati tramite *test ELISA*. Un *test ELISA* che presenti, in qualità di antigene adesivo al pozzetto, non più l'*alfa-Gliadina* (di gliadina esistono 4 diverse forme *alfa, beta, gamma, omega* tutte che danno intolleranza) ma *frammenti di glutine deamidati*, ricreando le stesse condizioni fisiologiche, consente di migliorare l'efficienza del test in termini di sensibilità e specificità. Il test (**DPG-AGA**) possiede un'accuratezza diagnostica maggiore rispetto agli anticorpi *anti-gliadina tradizionali* e, nonostante abbia una sensibilità inferiore rispetto agli anticorpi *anti-endomisio (EMA)* e alla **anti-Transglutaminasi tissutale (tTG IgA)**, possiede una specificità significativamente elevata. In particolare gli *anticorpi anti-gliadina deamidata di classe IgG (DPG-AGA IgG)* possono essere utilizzati come marcatori sierologici di malattia celiaca specialmente nei pazienti con età inferiore ai 2 anni e nei casi di malattia associata a *deficit di IgA*. La ricerca associata di *anti-Transglutaminasi tissutale (tTG IgA)* e *anti-peptidi deamidati di gliadina (DPG-AGA IgG)* si è dimostrata significativa in fase di screening diagnostico di malattia per identificare correttamente gli effetti. Infine gli *anticorpi anti-peptidi deamidati di gliadina (DPG-AGA IgG)* possono essere di aiuto nel *follow-up* della malattia celiaca, in quanto la persistenza di questo anticorpo nel siero di pazienti a dieta priva di glutine indica bassa compliance (compliance è l'adesione del paziente ad una terapia, in genere farmacologica o dietetica) alla dieta stessa e mancato miglioramento delle lesioni della mucosa intestinale.

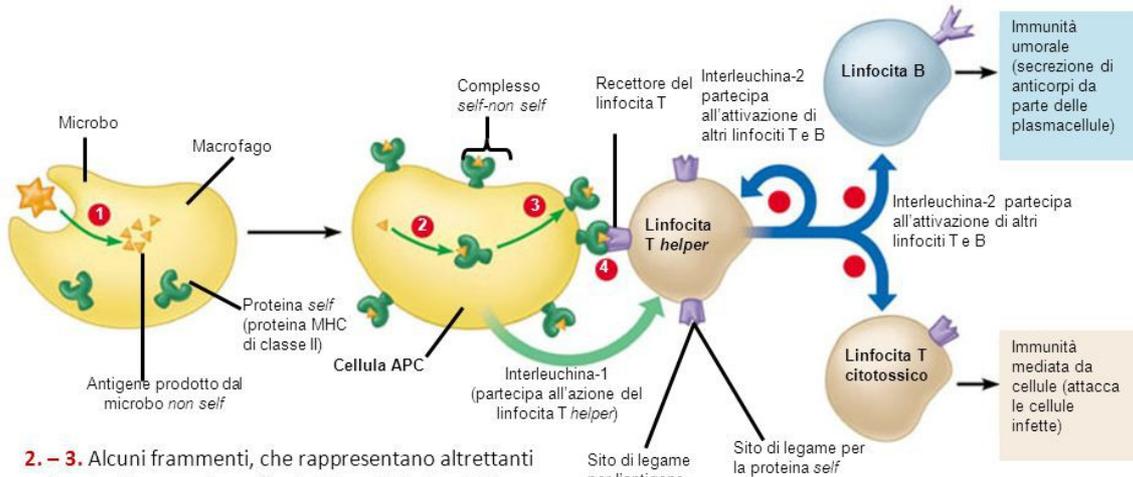
[Nota: Le **cellule APC** (cellule che presentano l'antigene, dall'inglese Antigen-Presenting Cell) sono una classe di **cellule** del **sistema immunitario** in grado di esporre **antigeni** sulla propria superficie di membrana attraverso l'**MHC di classe II**.

Teoricamente, qualsiasi cellula nucleata è in grado di esporre antigeni sulla propria membrana utilizzando l'MHC di **classe I**, e dunque stimolare le cellule CD8⁺. Tuttavia, quando si parla di APC, si intende in particolare quelle in grado di stimolare l'attivazione dei linfociti CD4⁺ (i T-helper) vergini.

Le **cellule dendritiche, i macrofagi e i linfociti B** sono tutte cellule che esprimono **MHC di classe II** e possono presentare l'antigene ai **linfociti T CD4⁺**. Per questo motivo sono anche dette *APC professionali*. Tra tutte le cellule, le cellule dendritiche sono le più efficaci nell'attivare i **linfociti T naive** [T da timo e naive = vergini] dal momento che **macrofagi** e **linfociti B** [così detti in riferimento alla **borsa di Fabrizio**, organo linfoide tipico degli uccelli] espongono l'antigene prevalentemente a linfociti T già attivati. Le *APC non professionali* non esprimono di norma l'MHC-II, ma possono farlo in seguito alla stimolazione di alcune **citochine**].

• Attivazione di un linfocita T *helper* e suo ruolo nell'immunità:

1. Una **cellula dendritica** ingloba un microbo e lo frammenta in tanti pezzi.



2. – 3. Alcuni frammenti, che rappresentano altrettanti antigeni, si legano ai recettori della cellula dendritica e vengono esibiti sulla superficie cellulare; la cellula così diventa un **APC**, cioè una cellula che presenta antigeni al sistema immunitario.

4. Una **cellula T helper** si lega all'APC

continua →

Chi sono le cellule dendritiche (DCs)?

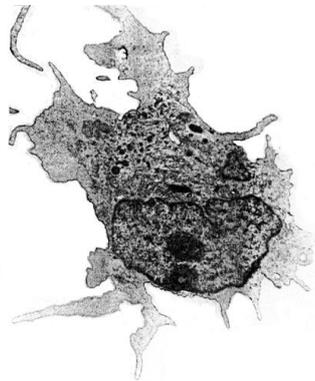
1. Le DCs costituiscono una famiglia eterogenea di cellule presentanti l'antigene (APC), componenti importanti del sistema immunitario:

- induzione e controllo della risposta dei linfociti T
- modulazione della risposta dei linfociti B
- attivazione del sistema immunitario innato (cellule NK, NKT)

2. L'attivazione dei linfociti T ad opera delle DCs si correla con la straordinaria capacità di **cattura**, **internalizzazione** e **processamento** dell'antigene, che viene successivamente riesposto complessato con le molecole dei complessi maggiore di istocompatibilità di classe I e II (MHC I e MHCII)

Cellule dendritiche (APC)

- Derivano dai monociti, localizzate sull'epitelio della pelle, del tratto respiratorio e dell'intestino. Dopo aver preso l'antigene per pinocitosi o fagocitosi attivano il rilascio di citochine e migrano verso i linfonodi per presentare l'antigene ai linfociti T localizzati nella corteccia dei linfonodi.



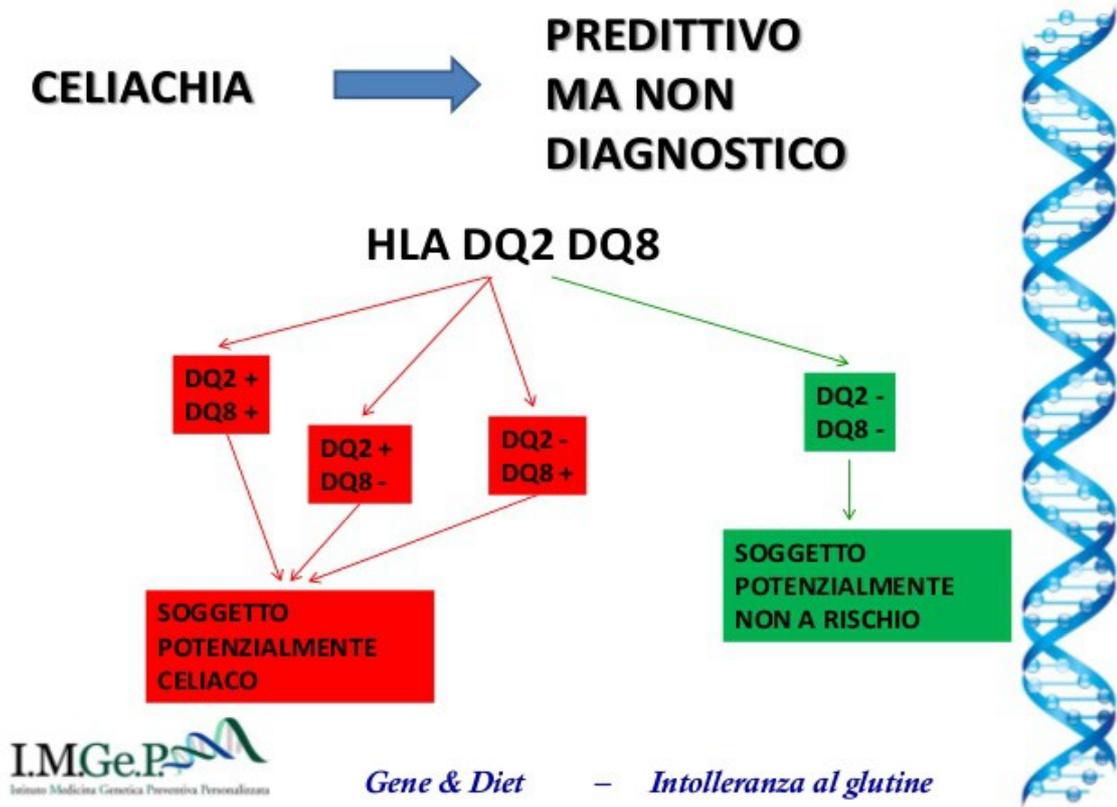
46

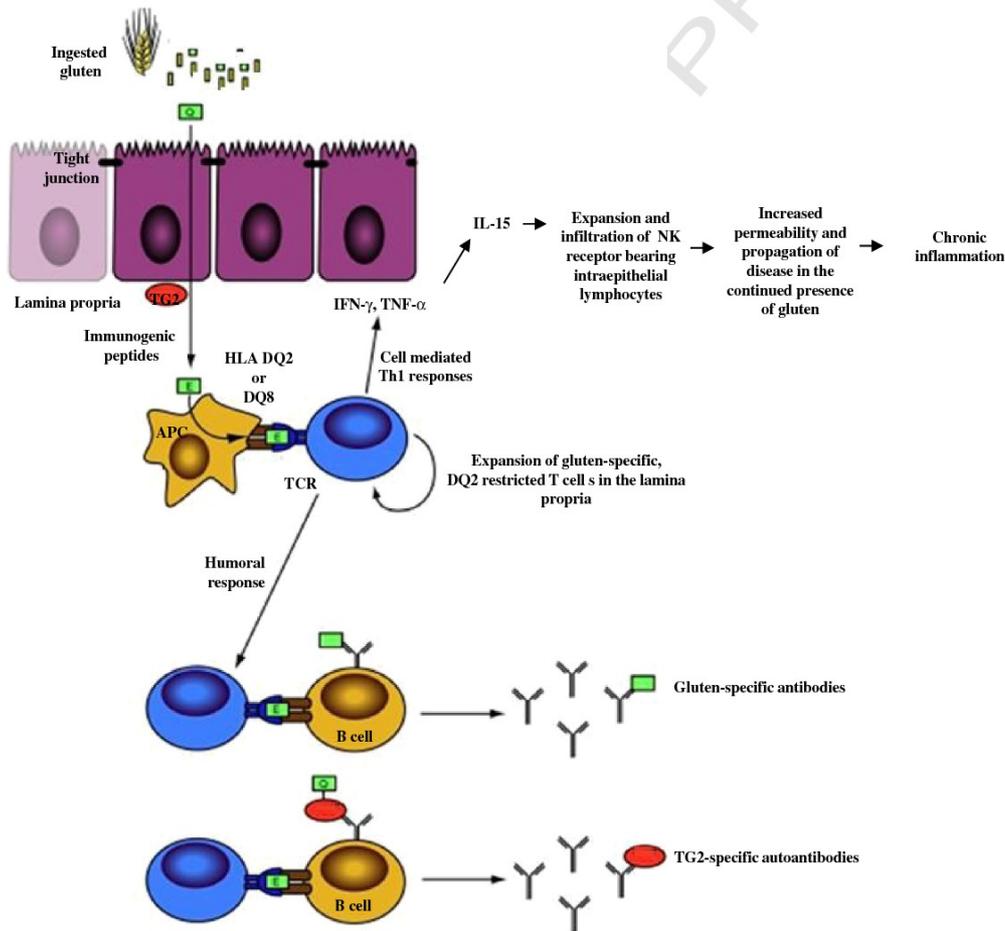
L'azione enzimatica della Transglutaminasi tissutale, deamidando i peptidi tossici della Gliadina, li rende stechiometricamente adatti al legame con il **recettore HLA** [nell'uomo il **Sistema Maggiore di Istocompatibilità** o **Major Histocompatibility Complex MHC**, prende il nome di **Human Leukocyte Antigen – HLA**. Due sono le classi principali degli MHC: i prodotti dei geni MHC I sono antigeni direttamente implicati nel fenomeno del rigetto, mentre quelli che derivano dall'MHC II sono attivi nei fenomeni di cooperazione cellulare che si verificano nell'ambito della risposta immunitaria. **Le molecole HLA di classe II sono presenti solo su alcune cellule immunocompetenti: APC, quali cellule dendritiche, linfociti e macrofagi.** Inoltre la loro presenza anche su queste cellule non è costante ma soggetta a modulazione a seconda dello stato di attivazione della cellula. Questa espressione viene modulata dalla presenza o meno di alcune interleuchine. Sia le molecole di classe I che quelle di classe II fungono da bersaglio per i linfociti T, che regolano la risposta immunitaria. Affinché un antigene venga legato su una molecola di membrana MHC dev'essere processato, processo al termine del quale si legherà ad una molecola MHC classe I o II.

- **Processazione in fase citosolica (comune per proteine di derivazione virale): l'Ag si legherà ad MHC I implicando l'attivazione dei linfociti T "citotossici" o "CD8+", effettori diretti della risposta immunitaria specifica cellulo-mediata, che lisano le cellule che li hanno attivati.**
- **Processazione esclusivamente in vescicole endosomiali (tipico per proteine di derivazione batterica): l'Ag si legherà ad una molecola MHC II ed attivazione dei linfociti T "helper" o "CD4+". Questi svolgono la propria attività producendo citochine che contribuiranno all'attivazione di linfociti B (linea Th2) o all'attività citotossica dei linfociti T CD8+ o dei fagociti mononucleati (linea Th1)] sulla membrana della cellula APC cosa che fornisce il legame con i Linfociti T. A supporto della diagnosi di celiachia vi sono anche test genetici in grado di determinare la presenza o**

l'assenza dei geni che determinano la predisposizione alla malattia. La celiachia è associata con specifici alleli del **Complesso Maggiore di Istocompatibilità (MHC), sistema HLA di classe II, in particolare con i geni codificanti gli eterodimeri DQ2 e DQ8.**

Il numero di peptidi che interagiscono con i recettori HLA-DQ2 o HLA-DQ8 nella mucosa intestinale e l'intensità della risposta delle cellule T indotta da ciascun peptide prolaminico determinano una soglia che deve essere superata affinché in un individuo geneticamente predisposto alla celiachia si abbia una reazione immunitaria patologica verso le proteine del glutine.





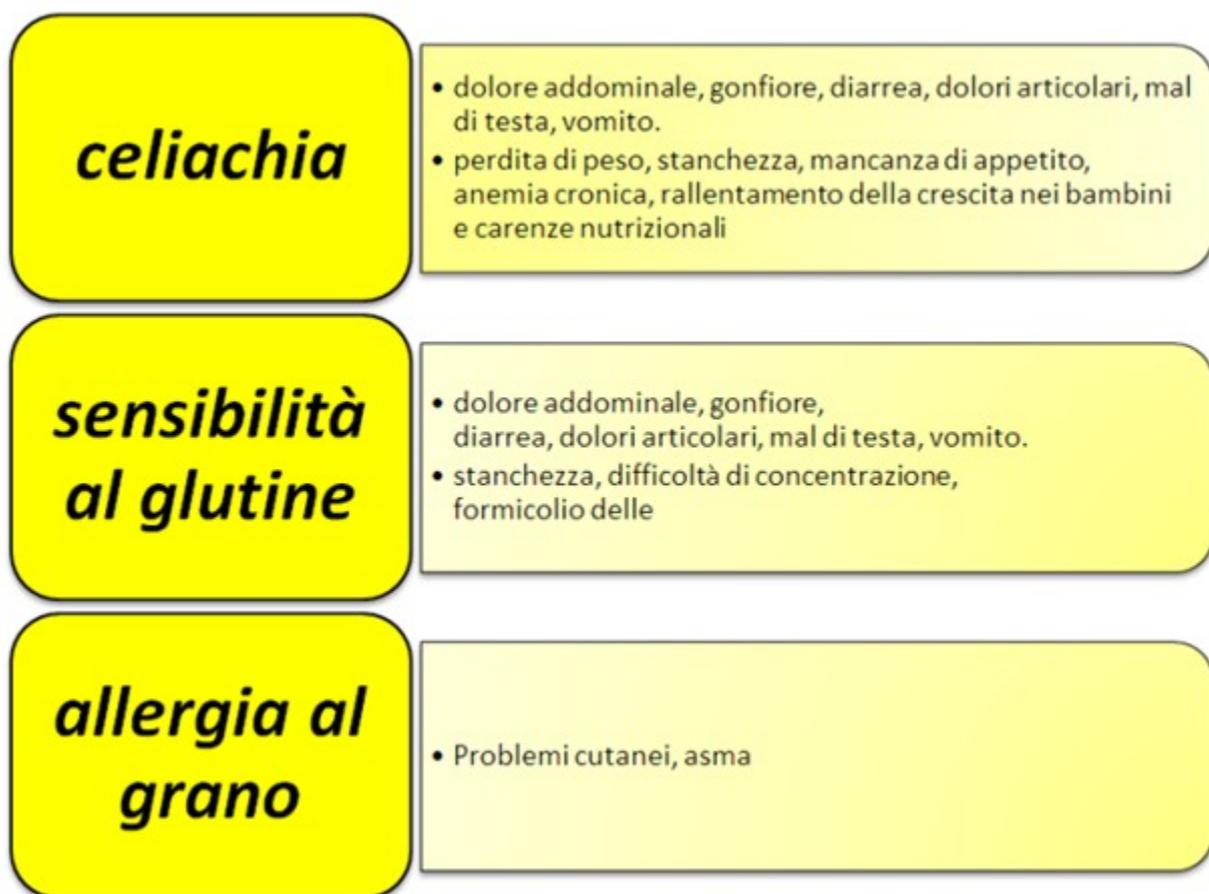
La **diagnosi di celiachia, come già anticipato**, viene effettuata con il dosaggio di autoanticorpi specifici nel sangue. Assodato che gli anticorpi (distinti genericamen nelle classi: IgA, IgG, IgM, IgE) sono proteine la cui funzione è quella di neutralizzare le sostanze riconosciute estranee dall'organismo, gli **anticorpi anti-Transglutaminasi (TG)** sono anticorpi di classe **A (IgA)** e di classe **G (IgG)** diretti contro l'enzima Transglutaminasi, espressi dall'intestino tenue che interagisce con la Gliadina, la porzione proteica responsabile della reazione immunitaria che caratterizza la celiachia. Ora, siccome le *Transglutaminasi intestinali* catalizzano una reazione di *deamidazione* a carico dell'aminoacido glutammina, di cui è ricca la Gliadina, che aumenta l'affinità dei derivati peptidici tossici della Gliadina verso le molecole del sistema di istocompatibilità (HLA) presenti sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene, il dosaggio degli **anticorpi anti-transglutaminasi** rappresenta il **primo test sierologico** da fare in caso di sospetta celiachia. Se il dosaggio degli anticorpi anti-Transglutaminasi e il dosaggio della IgA totali risulta nella norma, la **celiachia può essere esclusa nella maggior parte dei casi.**

Nel caso non ci si trovi di fronte a Celiachia ma semplicemente Sensibilità al Glutine o allergia al Frumento i disturbi sono così differenziabili:

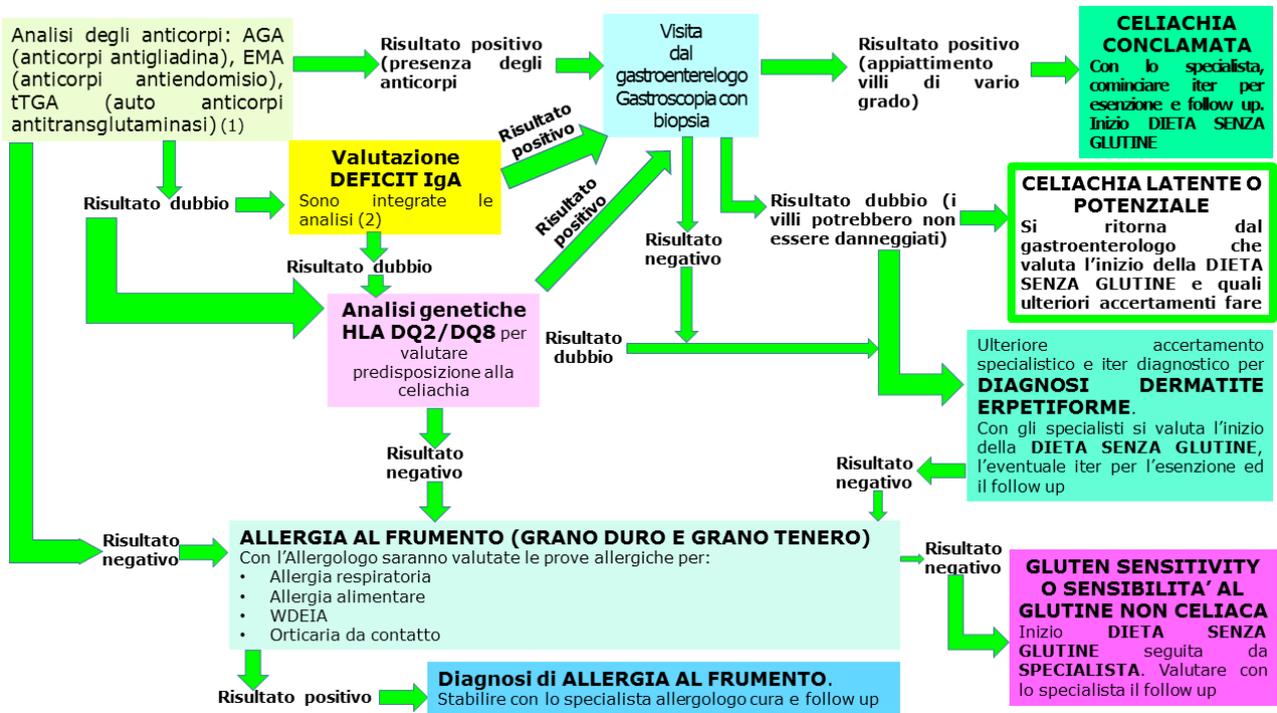
Celiachia	Gluten sensitivity o sensibilità al glutine non celiaca	Allergia al frumento (grano tenero e grano duro)
<ul style="list-style-type: none"> • gonfiore e dolore addominale • vomito • costipazione • dissenteria, • dimagrimento • feci pallide, maleodoranti o oleose • anemia sideropenica (mancanza di ferro) • affaticamento non immediatamente riconducibile ad una causa precisa, • dolore alle ossa o alle articolazioni • formicolio e intorpidimento delle mani e dei piedi • stomatite con afte nella cavità orale, • eruzione cutanea pruriginosa (dermatite erpetiforme). • assenza di mestruazioni • sterilità o aborti spontanei ricorrenti, • depressione o ansia negli adulti • Irritabilità nei bambini • Convulsioni • artrite • fragilità ossea o osteoporosi 	<ul style="list-style-type: none"> Fiatulenza aerofagia gonfiore addominale senso di nausea dolore e crampi addominali Diarrea Stitichezza irregolarità intestinale stanchezza cronica difficoltà di concentrazione sonnolenza difficoltà digestive iperacidità gastrica gastrite Orticaria Acne dermatite Asma tosse, raucedine, eccesso di muco alterazione della pressione arteriosa, palpitazioni disturbi della libido infiammazioni dell'area genitale ed urinaria Crampi e tremori muscolari debolezza muscolare dolori articolari e muscolari depressione e ansia Irritabilità nei bambini 	<ul style="list-style-type: none"> • congestione nasale • gonfiore • mal di testa • prurito o irritazione della bocca o della gola • difficoltà di respirazione • asma • prurito o gonfiore della pelle • prurito agli occhi e lacrimazione • orticaria • crampi addominali • nausea o vomito • diarrea, • anafilassi.

www.glutenfreetravelandliving.it

Più semplicisticamente:

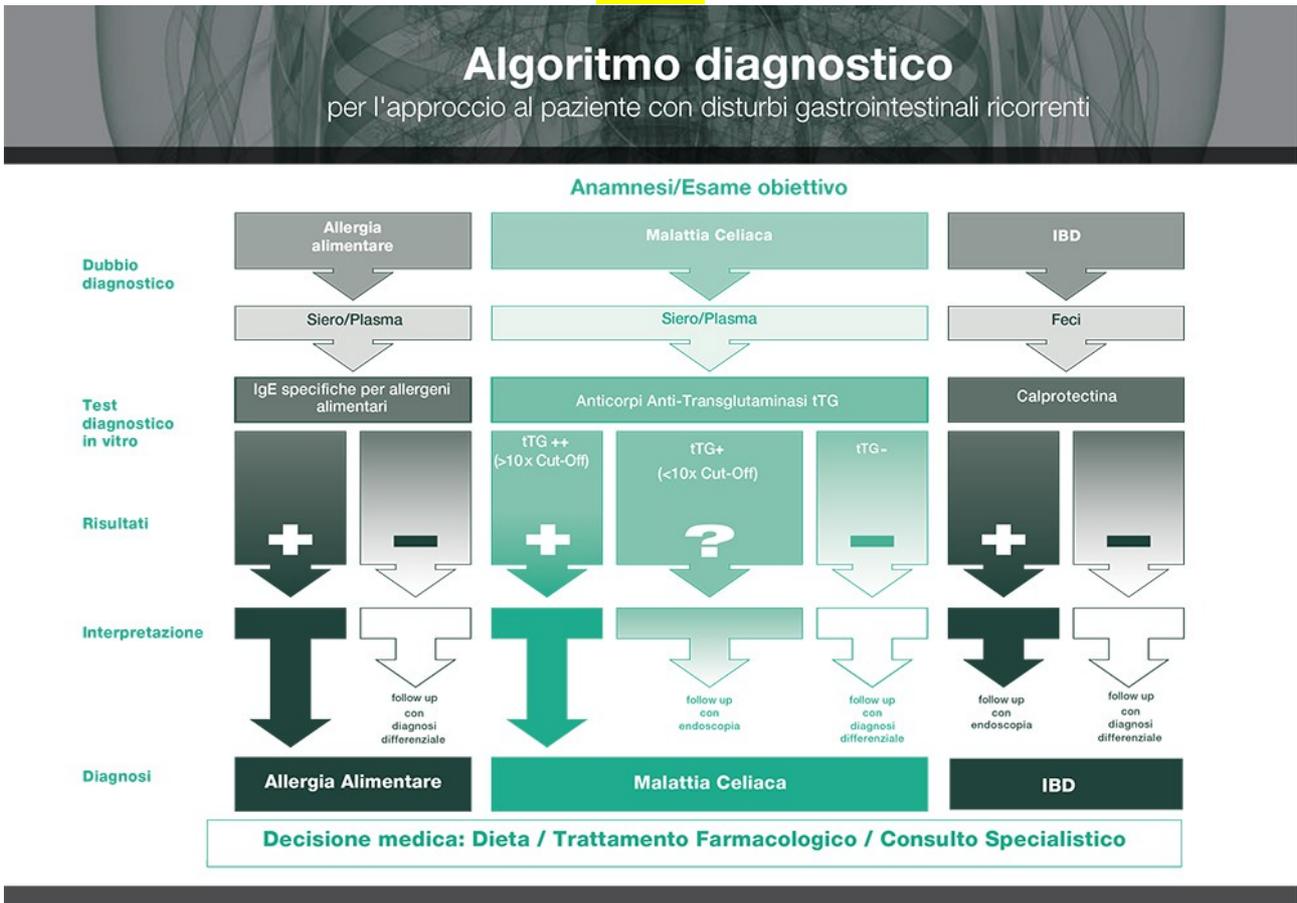


Il percorso da seguire per arrivare a stabilire il tipo di patologia sofferta dal paziente è la seguente:



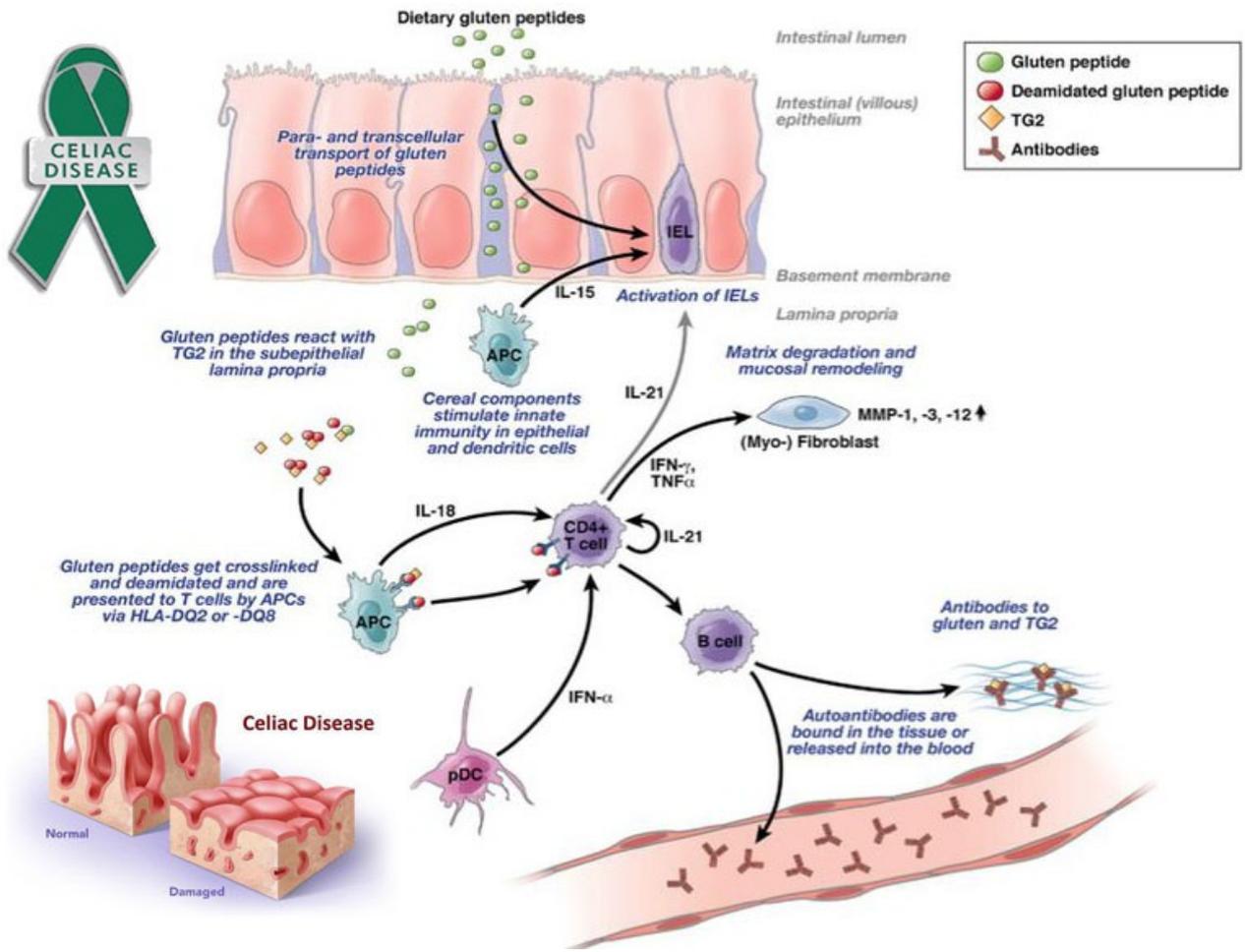
WDEIA= Anafilassi grano-dipendente indotta dall'esercizio fisico [Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis]
www.glutenfreetravelandliving.it

Mentre un approccio ad un paziente che accusa disturbi gastrointestinali ricorrenti potrebbe essere:

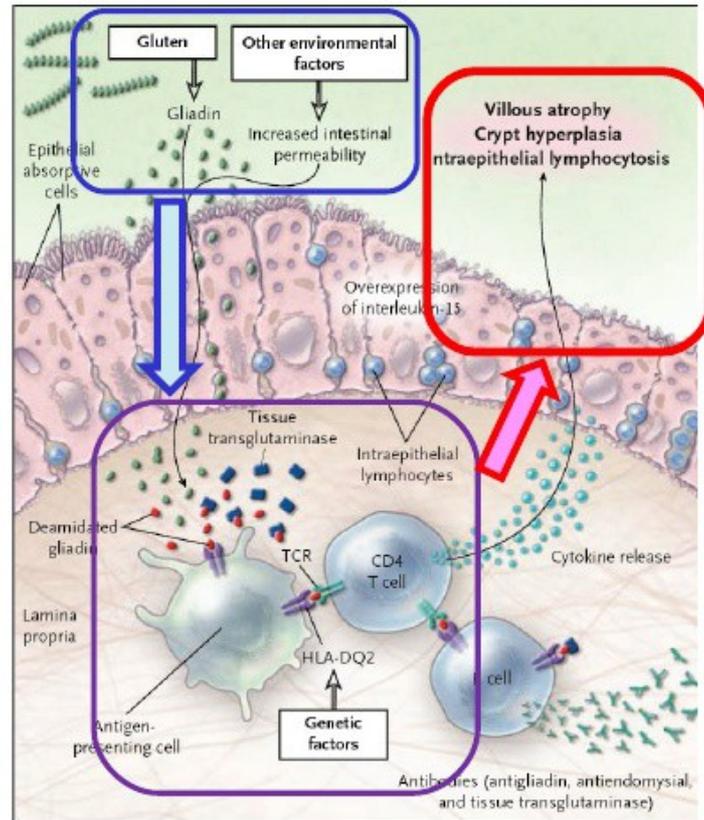


Le differenze

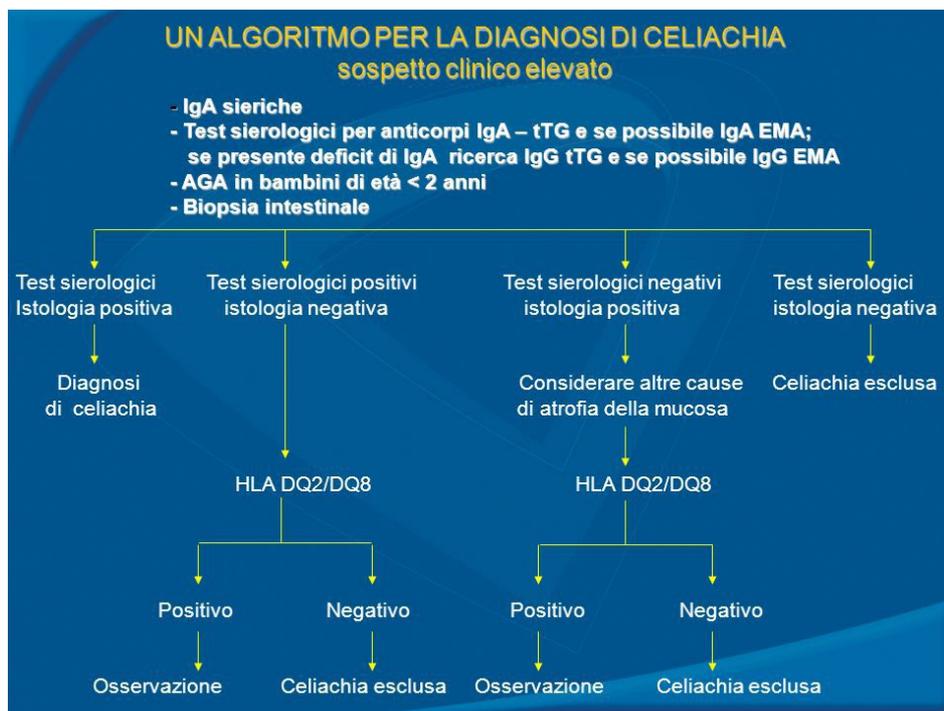
	Che cos'è	Le cause	Sintomi gastrointestinali	Sintomi extraintestinali
<p>CELIACHIA 1% Stima della quota di popolazione con questa intolleranza 150.000 i casi diagnosticati</p>	<p>Intolleranza al glutine su base autoimmune. Colpisce più spesso le donne (2:1 rispetto agli uomini)</p>	<p>Specifici frammenti del glutine attivano il sistema immunitario, che aggredisce proteine dell'organismo, portando, ad esempio, alla scomparsa dei villi intestinali</p>	<p>Diarrea o stitichezza, dolori addominali, gonfiore, meteorismo, difficoltà digestive</p>	<p>Stanchezza cronica, dimagrimento, scarso accrescimento (nei bambini), afte frequenti, anemia, osteoporosi precoce, transaminasi alte, anomalie dello smalto, infertilità, cefalea, dolori articolari e muscolari</p>
<p>SENSIBILITÀ AL GLUTINE 1,15% Stima della quota di popolazione che presenta questa condizione</p>	<p>Maggiore sensibilità al glutine, senza segni di celiachia o di allergia al frumento. Colpisce più spesso le donne (5,5:1 rispetto agli uomini); è poco frequente nei bambini</p>	<p>Si ipotizza che in alcune persone ci sia una ridotta soglia di sensibilità al glutine o che la sostanza abbia un maggior effetto fermentante o un'azione più potente a livello del sistema nervoso centrale</p>	<p>Dolori addominali e gonfiore (80% dei casi), meteorismo, diarrea (55%), stipsi (15-20%), reflusso gastroesofageo (15-20%)</p>	<p>Cefalea, stanchezza, mente annebbiata; comuni anche dolori articolari e rash cutaneo, anemia (15-20% dei casi contro il 40% nella celiachia)</p>



www.veggiechannel.com/scienza/alimentazione-vegetariana-vegana/glutine-celiachia/



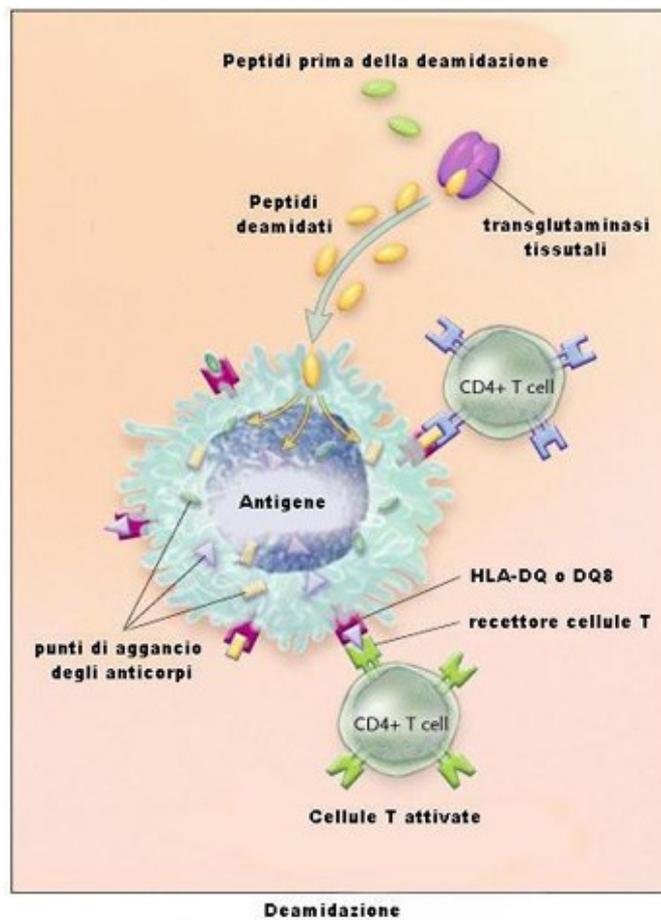
9



Riassumendo:

Nella **celiachia** la reazione alla **GLIADINA** causa una *reazione infiammatoria* che porta a una *progressiva riduzione dei villi* che rivestono l'**intestino Tenue** fino al loro *appiattimento*. La patogenesi di questa **intolleranza al GLUTINE** è incentrata sul ruolo dei **Linfociti T** in quanto la **GLIADINA**, componente proteico del Glutine, una volta "*attivata*" dalla *Transglutaminasi tissutale* mediante la deamidazione (*che trasforma la glutamina che è come detto un aminoacido di cui è ricco il Glutine, in acido glutammico carico negativamente*), *si lega* alle molecole **HLA DQ2/DQ8** delle cellule presentanti l'antigene (*APC – cellule dendritiche*) e attiva i **Linfociti T CD4+** presenti nella lamina propria della mucosa intestinale. Il legame con le cellule presentanti l'antigene può avvenire solo tramite le **molecole DQ2/8** che sono le uniche ad avere una tasca di aminoacidi carichi positivamente in grado di legare stabilmente l'acido glutammico. **Per tale motivo queste molecole si considerano oggi necessarie allo sviluppo della malattia**. Sulla base di queste evidenze le linee guida della Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (ESPGHAN) raccomandano il test genetico per verificare la presenza dell'HLA DQ2/DQ8 in tutti i casi dubbi di malattia celiaca, in quanto il risultato negativo rende altamente improbabile la diagnosi. **Una recente scoperta è il cosiddetto effetto dose per cui un individuo omozigote per i DQ2 (e quindi con due catene beta 02) ha un rischio 5 volte maggiore di celiachia rispetto all'eterozigote**. Questo effetto dose è stato correlato all'intensità della risposta **T cellulare** stimolata. Infatti gli individui *omozigoti* hanno un maggior numero di *tasche* sulle cellule presentanti l'antigene in grado di legare peptidi di glutine da presentare alle cellule T rispetto agli *eterozigoti*.

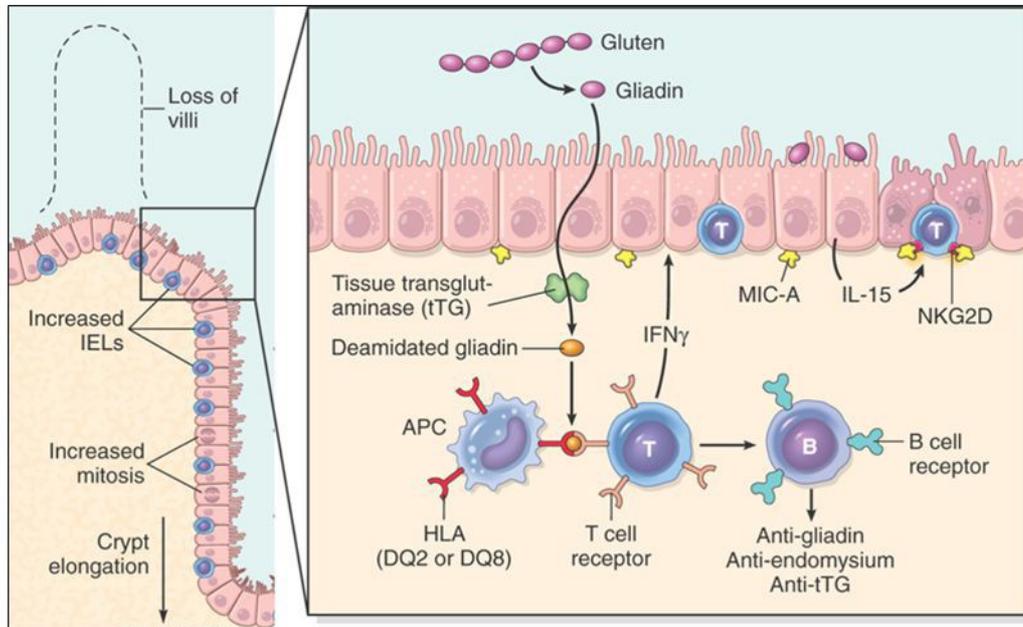
Questi geni HLA rappresentano una condizione necessaria ma non sono sufficiente per lo sviluppo della malattia, sicché la *celiachia ha sicuramente caratteristiche di una malattia poligenica*. Studi genetici particolarmente complessi hanno consentito di identificare **39 loci non-HLA** che contribuiscono al rischio della malattia.



/www.laboratoriovaldes.it/wp-content/uploads/2011/07/vn_luglio_2011.pdf

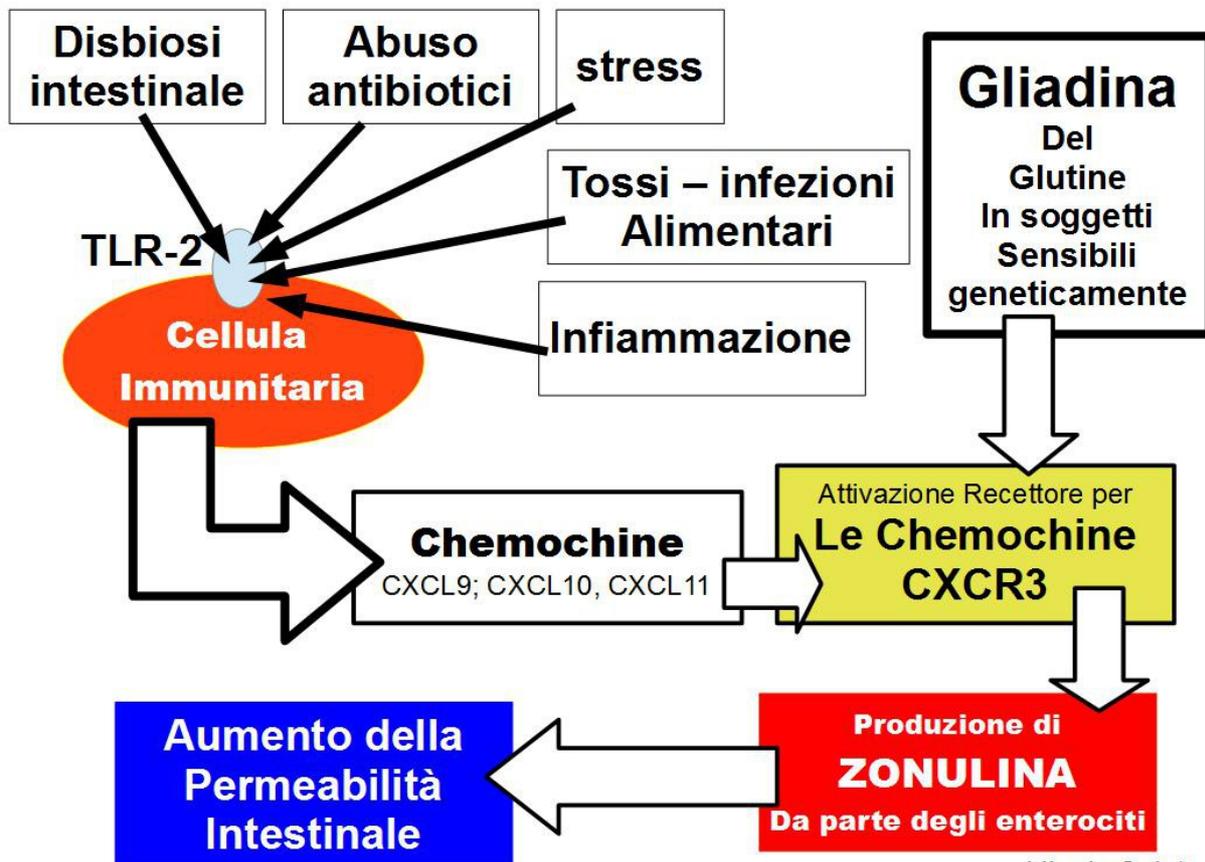
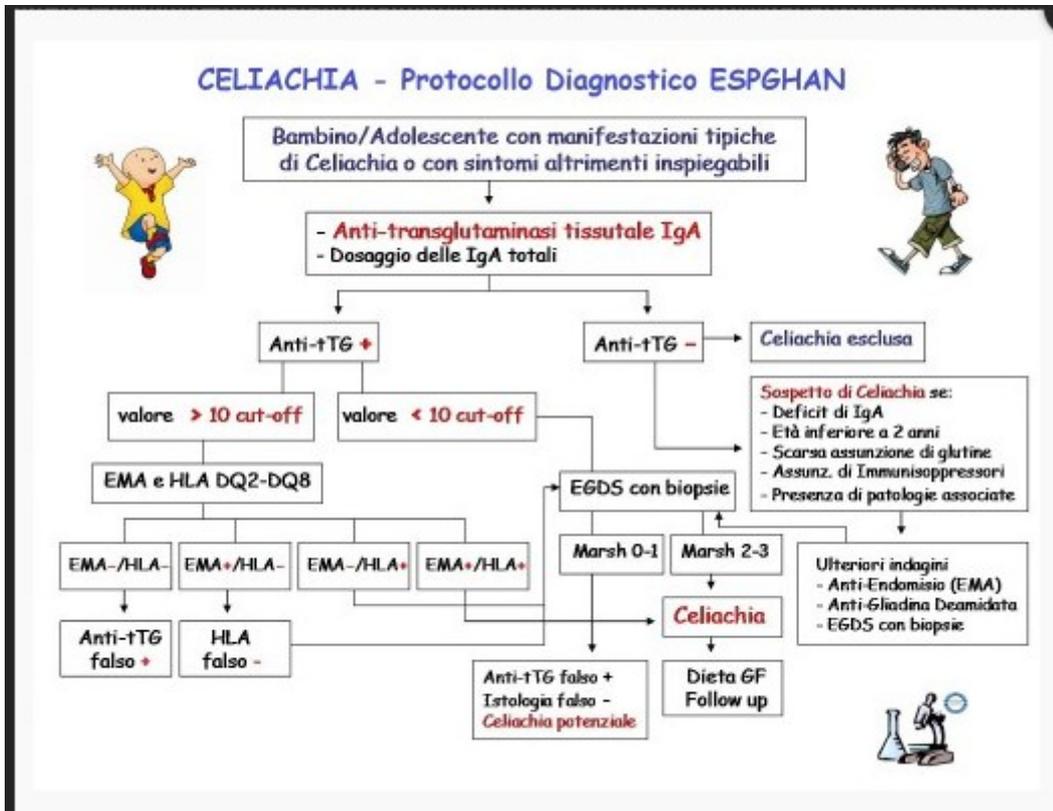
Dopo essere stati attivati dalla gliadina, questi **linfociti T** migrano dalla lamina propria in sede sub-epiteliale e cominciano a produrre diverse *citochine*, come **Interferone gamma**, **Interleukina 2**, **Interleuchina 4**, **TNF alfa** (o **fattore di necrosi tumorale alfa**). Queste citochine, che sono una risposta alla infiammazione venutasi a determinare, causano **apoptosi** (morte e distacco cellulare) e **iperproliferazione linfocitaria**, che portano all'**appiattimento della mucosa intestinale**. Le immagini a seguire riassumono in modo molto esplicito i precedenti concetti.

I peptidi deaminati interagiscono con le APC esprimenti HLA-DQ2 e DQ8, che li presentano ai CD4+, che cominciano a liberare citochine contribuendo a creare infiammazione e danno della mucosa.



slideplayer.it/slide/928213/

Oltre all'azione dei **Linfociti T**, nei pazienti celiaci non trattati, si ritrova (vedi figure sopra) anche un'azione dei **Linfociti B** che porta alla produzione di *anticorpi anti-Gliadina, anti-endomysio (EMA) e anti-Trnasglutaminasi tissutale*. Sebbene questi anticorpi siano molto utili per la diagnosi, non è ancora chiaro se siano anch'essi responsabili del danno sulla mucosa o se non ne siano anche loro una conseguenza. **Tutti questi anticorpi sono Glutine-sensibili, scompaiono cioè dal siero dei pazienti quando sono in dieta priva di Glutine.** Dalla figura che segue si può anche notare che la intolleranza al Glutine attiva dei recettori per le **chemochine CXCR3** che, eventualmente associate ad altre citochine come da figura, possono accentuare la comparsa di **ZONULINA** [leggere capitolo delle PİLLOLE] con il conseguente aumento della permeabilità intestinale con i disturbi di cui si è già detto.



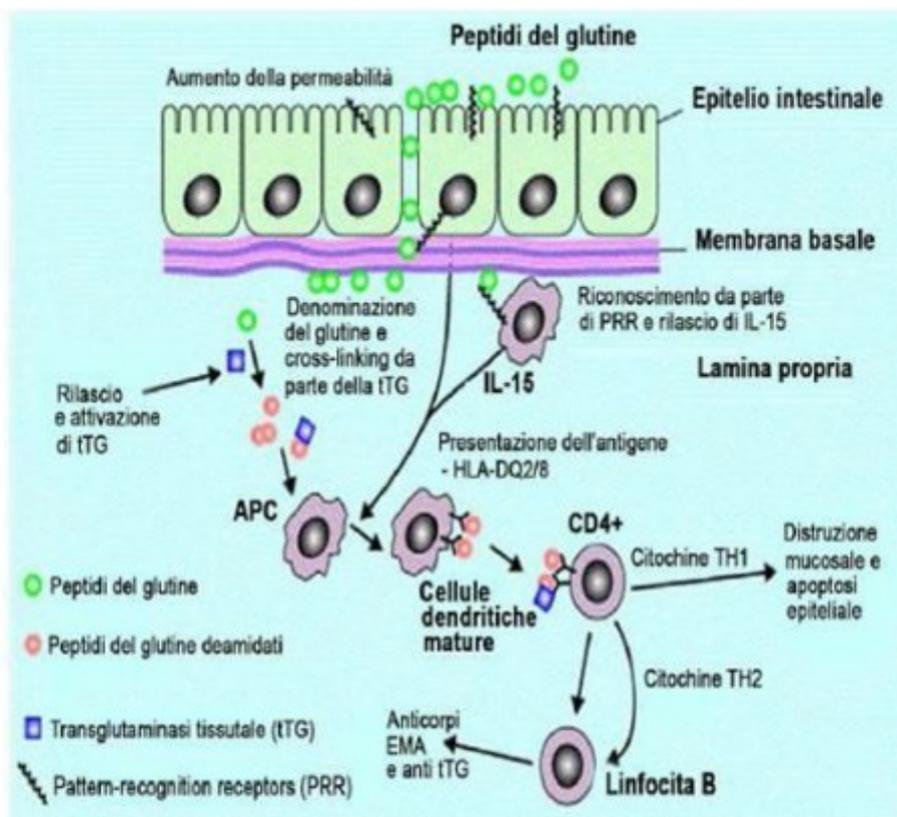


Figura 1 – Patogenesi della celiachia. Il glutine, giungendo nella lamina propria, viene deamidato dalla tTG con conseguente formazione degli antigeni gliadinici. Questi vengono legati dalle cellule presentanti l'antigene (APC) aventi HLA-DQ2 o -DQ8 che, a loro volta, attivano le risposte delle cellule T CD4. Questi linfociti secernono citochine Th1, che inducono il rilascio e l'attivazione delle metalloproteasi da parte dei fibroblasti, con conseguente rimodellamento della mucosa e atrofia dei villi, e citochine Th2 che inducono la produzione di auto anticorpi da parte dei linfociti B.

[Modificato da Maiuri et al., 2003]

Nota riassuntiva finale

Quando i **peptidi di glutine** superano la barriera dell'epitelio intestinale, subiscono un processo di deamidazione da parte della transglutaminasi tissutale che trasforma la glutamina (aminoacido di cui è ricco il Glutine) in acido glutammico carico negativamente, che viene portato dalle cellule presentanti l'antigene alle cellule T del sistema immunitario, con la successiva cascata immunologica che porta al danno della mucosa intestinale. Il legame con le cellule presentanti l'antigene può avvenire solo tramite le **molecole DQ2 e DQ8** che sono le uniche ad avere una tasca di amminoacidi carichi positivamente in grado di legare stabilmente l'acido glutammico. E' per tale motivo che queste molecole si considerano oggi necessarie allo sviluppo della malattia. Si presume che altri geni comunque siano coinvolti nello sviluppo della malattia celiaca così da conferirle le caratteristiche di una malattia POLIGENICA.

Sotto notare un altro ALGORITMO.