

# Genetyczna diagnostyka celiakii

## Celiakia (DQ2.2/DQ2.5/DQ8)

### metodą Real-Time PCR

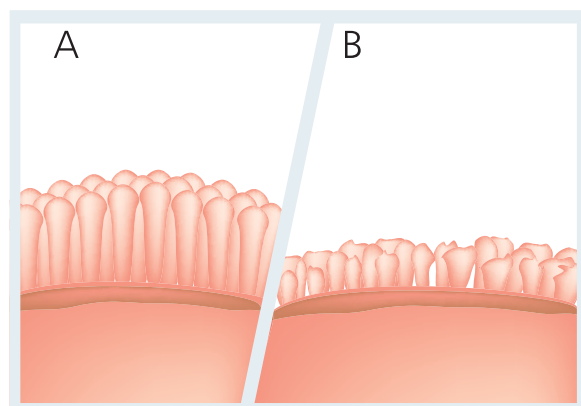
Celiakia (inne nazwy: choroba trzewna, enteropatia z nadwrażliwości na gluten, glutenoależna choroba trzewna) jest chorobą genetyczną o charakterze autoimmunizacyjnym, związaną z nietolerancją glutenu. Jest istotne, że celiakia nie spełnia definicji chorób alergicznych. Celiakia wywoływana jest przez triadę czynników:

- egzogenny – gluten
- genetyczny – określony haplotyp antygenów zgodności tkankowej klasy II
- endogenny – transglutaminaza tkankowa, tTG (ang. tissue transglutaminase) katalizująca deamidację gliadyny.

Składnikami glutenu wywołującymi chorobę są: gliadyna w ziarnach pszenicy i jej odpowiedniki, sekalina w życie i hordeina w jęczmieniu. Celiakia nie jest, jak sądzono do niedawna, wyłącznie chorobą małych dzieci. Dotyka rosnącego odsetka dorosłych (zwłaszcza kobiet w wieku 30-50 lat). Ilość zachorowań wzrasta w wyniku rozpowszechniania wysokoglutenuowych zbóż, a poza tym jest częściej rozpoznawana z powodu ulepszania procedur diagnostycznych. Częstość celiakii ocenia się na 1:100-1:400 osób, a choroba może przebiegać słaboobjawowo lub mieć objawy nieswoiste.

U 90-95% chorych na celiakię występują allele HLA-DQA1\*05-DQB1\*02 kodujące podjednostki oraz cząsteczki HLA, co odpowiada heterodimerowi HLADQ2.5. U 5-10% pacjentów z chorobą trzewną identyfikuje się allele DQA1\*03-DQB1\*0302 kodujące heterodimer HLADQ8. Istnieją osoby (poniżej 4 %), będące nosicielami heterodimeru HLADQ2.2, kodowanego przez allele DQA1\*02DQB1\*02. Heterodimer HLA DQ2.5 od heterodimeru HLA DQ2.2 różni się podjednostką  $\alpha$  kompleksu HLA. Pełnoobjawowa celiakia uwarunkowana jest obecnością heterodimeru HLA DQ2.5, jednak istnieje coraz więcej doniesień naukowych potwierdzających ryzyko wystąpienia celiakii również u nosicieli HLADQ2.2, przy czym ryzyko jest dużo niższe, a sama nietolerancja glutenu ma łagodniejszy przebieg. Kompleks antygenów zgodności tkankowej typu II (MHC II) wchodzi w skład receptora na komórkach prezentujących antygen (APC), który wiąże obcy antygen (tu: produkty trawienia glutenu), powodując, że staje się on rozpoznawalny przez komórki układu odpornościowego gospodarza (limfocyty T CD4+). T CD4+ ulegają aktywacji, rozpoczynając kaskadę odpowiedzi odpornościowej, skierowanej przeciwko własnym tkankom organizmu.

U chorych na celiakię składniki glutenu nie ulegają całkowitemu rozkładowi enzymatycznemu w przewodzie pokarmowym. Powstałe z glutenu polipeptydy pod wpływem tTG (będącej autoantycytem w celiakii) ulegają modyfikacjom, zwiększającym ich immunogenność i powinowactwo do cząsteczek HLA. Prezentacja kompleksów HLA i zmodyfikowanego antygeny limfocytom T uruchamia mechanizmy zapalne uszkodzające śluzówkę jelita i prowadzące do histologicznych autoimmunizacyjnych zmian chorobowych, np. karłowacenia kosmków jelitowych. Rys.1. A,B



Rys.1. Kosmki jelitowe.

A - zdrowe, B - zmienione chorobowo

Trwałe połączenie modyfikowanej gliadyny z cząsteczką tTG, powoduje tworzenie nowych epitopów indukujących przeciwciała przeciw cząsteczce tTG i deamidowanej gliadynie (DGP), obecne w surowicy, a także przeciwciała przeciw: endomysium (EmA), gliadynie (AgA), retikulinowe (ArA) znajdującej się na powierzchni komórki. Wymienione przeciwciała posiadają znaczenie diagnostyczne.

## BADANIA GENETYCZNE W DIAGNOSTYCE CELIAKII:

- Określają predyspozycje dla rozwoju celiakii
- Pomagają w wykluczeniu celiakii u osób o symptomach wskazujących na możliwość jej występowania
- Są elementem algorytmu diagnostycznego opartego na objawach i badaniach autoprzeciwciał bez konieczności biopsji jelita
- Są stosowane u osób bez objawów, lecz z grupy ryzyka: których krewni 1° są chorzy na celiakię; chorych na cukrzycę typu I; osób z zespołami Downa i Turnera; niedoborem IgA, autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy.
- Są miarodajne u osób na diecie bezglutenowej

## CELIAKIA - badania dostępne w DIAGNOSTYCE

Nr badania	Nazwa	Metoda
620	P/c. p. endomysium (EmA) w kl. IgA met. IIF	immunofluorescencja pośrednia
621	P/c. p. endomysium (EmA) w kl. IgG met. IIF	
622	P/c. p. endomysium (EmA) w kl. IgG i IgA (łącznie) met. IIF	
623	P/c. p. gliadynie (AGA) w kl. IgA met. IIF (z wykorzystaniem deamidowanych peptydów gliadyny)	
624	P/c. p. gliadynie (AGA) w kl. IgG met. IIF (z wykorzystaniem deamidowanych peptydów gliadyny)	
625	P/c. p. gliadynie (AGA) w kl. IgG i IgA (łącznie) met. IIF	
626	P/c. p. endomysium i gliadynie w kl. IgA (łącznie) met. IIF	
627	P/c. p. endomysium i gliadynie w kl. IgG (łącznie) met. IIF	
628	P/c. p. endomysium i gliadynie w kl. IgA i IgG (łącznie) met. IIF	
629	P/c. p. retikulinie (ARA) w kl. IgA met. IIF	
630	P/c. p. retikulinie w kl. IgG met. IIF	
631	P/c. p. retikulinie w kl. IgA i IgG (łącznie) met. IIF	
632	P/c. p. transglutaminazie tkankowej (anty-tTG) w kl. IgA met. ELISA	
633	P/c. p. transglutaminazie tkankowej (anty-tGT) w kl. IgG met. ELISA	
634	P/c. p. transglutaminazie tkankowej (anty-tGT) w kl. IgG i IgA met. ELISA	
638	P/c. p. deamidowanej gliadynie (DGP) IgA met. ELISA	
639	P/c. p. deamidowanej gliadynie (DGP) IgG met. ELISA	
3310	P/c. p. endomysium, retikulinie i gliadynie IgA	immunofluorescencja pośrednia
3311	P/c. p. endomysium, retikulinie i gliadynie IgG	
3312	P/c. p. endomysium, retikulinie i gliadynie IgA+ IgG (łącznie)	
3313	P/c. p. Endomysium i retikulinie IgA	
3314	P/c. p. endomysium i retikulinie IgG	
3315	P/c. p. endomysium i retikulinie IgA+ IgG (łącznie)	
897	Celiakia (DQ2.2/DQ2.5/DQ8)	PCR