

Up to date view of the pathogenesis of coeliac disease, significance of environmental factors

András Arató

Pediatric Center of Semmelweis University

Abstract • Prevalence of coeliac disease is approximately 1% in the general population; however, the characteristic genetic constellation is present in about 30% of individuals. In addition to genetic predisposition, the role of the transglutaminase enzyme and gluten is indispensable, the latter being the most significant environmental factor. Other environmental factors are also required for the development of the disease, including mode of delivery, amount of gluten consumption, frequency of infections, and changes in the composition of the intestinal microflora. The latter is considered the most important, as all other factors influence the microflora. An altered microflora is unable to fully metabolize gliadin, a function that even the small intestinal mucosa cannot adequately perform. The latest research results summarized in the paper show that intestinal flora adversely affected by environmental factors cannot fully metabolize gliadin, nor can the human small intestinal mucosa. As a result, gliadin can trigger the autoimmune process leading to celiac disease in individuals who are predisposed to it. As a result, inadequately metabolized gliadin peptides can trigger autoimmune processes in individuals with favourable genetic constellation.

Keywords • coeliac disease, gluten, transglutaminase, environmental factors, intestinal flora

DOI: 10.2478/orvtudert-2023-0016

Bulletin of Medical Sciences 2023, 96(2): 197–206

Introduction

Celiac disease is a classic malabsorptive condition characterized by atrophy of the small intestinal mucosa. Its symptoms were first described by Aretaeus over 2000 years ago. The etiology was only clarified in 1950, when the Dutchman Dicke determined that storage proteins from certain cereal grains are responsible for triggering celiac disease. Thus, the alcohol-soluble protein fraction of gluten in wheat, gliadin, as well as hordein in rye and secalin in barley, produce the symptoms, meaning these are the trigger factors for celiac disease.

Celiac disease is an immune-mediated systemic disorder triggered by gliadin and related prolamins in genetically susceptible individuals. It is characterized by a variable combination of gluten-dependent clinical symptoms, the presence of HLA-DQ2 or HLA-DQ8 haplotypes, and celiac disease-specific antibodies. These celiac disease-specific antibodies include antitransglutaminase, antiendomysium, and antibodies against deamidated gliadin peptides.

The pathomechanism has become more and more understood, and it has been proven that both innate and adaptive immunity play a role in the development of the condition. It has been revealed that the anti-endomysium antibody detectable in celiac patients is produced against tissue transglutaminase, an autoantigen [1]. The immune reaction against transglutaminase undoubtedly plays a role in the development of celiac disease, which, in light of this new understanding, can be considered an autoimmune disease. Transglutaminase is capable of binding gliadin to itself, thereby forming a transglutaminase-gliadin neoantigen complex. In the lamina propria of the intestinal mucosa, there are B-cells capable of recognizing

Corresponding author

András Arató

Bókay Unit

H-1083. Bókay János u. 53

Budapest, Hungary

arato.andras@med.semmelweis-university

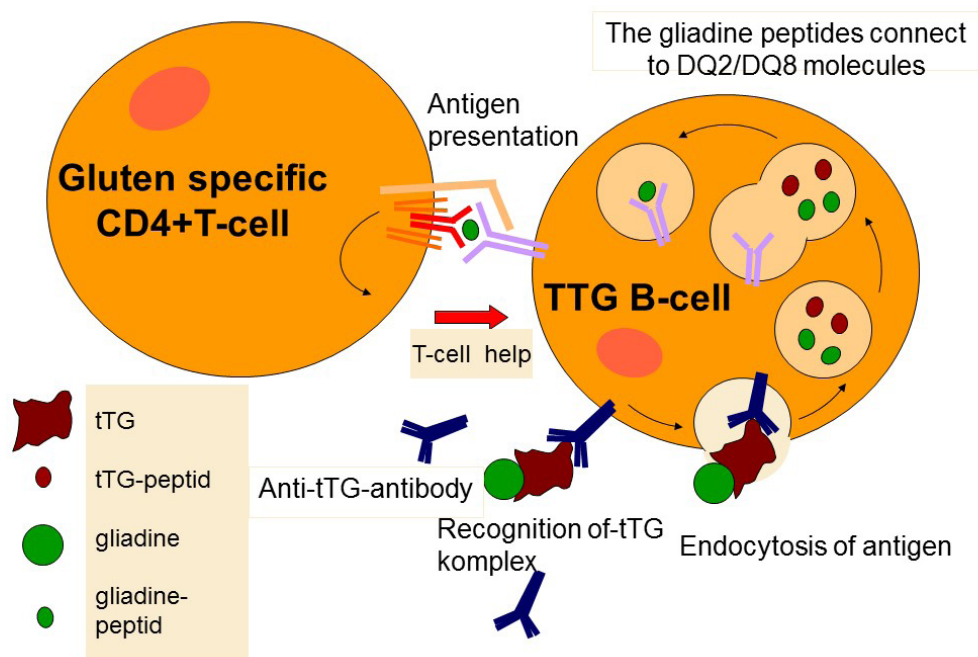


Figure 1. Mechanism of Autoimmune Process Development in Celiac Disease. Transglutaminase can bind to gliadin, which leads to the formation of a transglutaminase-gliadin neoantigen complex. Transglutaminase-recognizing B-cells are always present in the intestinal mucosa, but CD4-positive helper T-cells do not induce their antibody production. In celiac patients, however, the gliadin components of the transglutaminase-gliadin complexes in transglutaminase-recognizing B-cells enter the cells and bind to the DQ2 or DQ8 antigen. These antigens, appearing on the cell surface, can activate gliadin-specific T-cells. The activated T-cells then induce the proliferation of transglutaminase-producing B-cells, leading to the production of anti-transglutaminase antibodies.

ing transglutaminase, but under normal circumstances, helper T-cells do not induce antibody production by such specific B-cells. However, the transglutaminase-gliadin complex is internalised by B-cells, processed, and presented to gliadin-specific CD4+ T-cells. These can only be activated if gliadin binds to DQ2 or DQ8 histocompatibility antigens. In this case, gliadin-specific T-cells are activated and produce cytokines, which then activate transglutaminase-specific B-cells, leading to the production of antitransglutaminase antibodies. Based on all these, celiac disease can be considered a unique autoimmune disease with a known trigger factor (**Figure 1**).

Innate immunity also plays a significant role in the pathogenesis of celiac disease. It has been known for nearly half a century that in untreated celiac patients, the number of intraepithelial lymphocytes significantly increases, the vast majority of which are activated CD8+ T-cells. They produce large amounts of interferon gamma, granzyme B, and perforin, which damage epithelial cells. These cytotoxic lymphocytes also express natural killer cell receptors, such as NKG2D and NKG2C, which,

by binding to MICA (MHC class I polypeptide A) and HLA-E ligands on epithelial cells, cause tissue damage to the epithelium (1/a). The IL-15 cytokine released from epithelial cells in such cases plays a role in this, which, together with interferon gamma, IL-21, and IL-2 cytokines secreted by activated CD4-positive T-cells in the lamina propria, damages the epithelium. The p31-43 gluten peptide, located at the N-terminal end of alpha-gliadins, plays a role in the increased secretion of IL-15 [2].

Our previous research results, which demonstrated an increase in the activity of Toll-like receptors 2 (TLR2) and TLR4 in the surface epithelium of the small intestinal mucosa in both untreated and treated celiac patients, also indicate the activation of innate immunity. An increase in the number of intraepithelial gamma/delta T-cells can also be detected at this time [3].

The HLA DQ2 or DQ8 antigen is present in virtually all celiac patients. The HLA-DQ alpha/beta heterodimer predisposing to celiac disease is encoded by the DQA1*0501 and DQB1*0201 alleles. It must be emphasized, however, that this genetic constellation occurs in

25–30 percent of the population, yet the prevalence of celiac disease is around 1 percent, which suggests that environmental factors may play a highly significant role in the development of the condition even when the genetic constellation is present.

The question is, in addition to the specific genetic constellation that is characteristic to celiac disease, the gliadin trigger factor, and the transglutaminase autoantigen, what are the environmental factors that aid the development of celiac disease. Over the past 10 years considerable progress has been made in understanding this condition. Further on, the environmental factors that are significant in the manifestation of celiac disease will be presented below.

Diet, Gluten Intake

In the early 2000s, several studies suggested that prolonged exclusive breastfeeding seemed to reduce the incidence of celiac disease, but randomized controlled trials could not confirm this [4].

Based on observational studies, it previously appeared that the incidence of celiac disease could be reduced if gluten was first introduced between four and seven months of age while the infant was being breastfed. This was formulated in the 2008 recommendation of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). However, this was not confirmed by randomized, double-blind, multicenter studies; that is, the cumulative incidence of celiac disease showed no change in genetically susceptible children up to five years of age, regardless of the timing of breastfeeding and gluten introduction, or their relationship to each other. Based on this, the ESPGHAN recommendation states that gluten can be introduced into infants' diets anytime between four and twelve months of age [5].

Recent studies have confirmed that higher gluten consumption in the first five years of life increases the incidence of celiac disease in genetically predisposed children. Based on the studies by Aronsson and colleagues, higher gluten intake in the first five years of life increases the development of celiac disease. Every 1 g/day increase in gluten intake above the reference value increased the risk of developing celiac disease by 34.2%, which corresponded to a 6.1% absolute risk increase. Presumably, a larger quantity of gluten leads to the formation of more immunologically active gliadin peptides, which, upon passing through the intestinal

mucosal epithelium, initiate the pathological immune processes that lead to the development of celiac disease [6].

It also became clear that the so-called Western-type diet given to toddlers, characterized by reduced fibre intake and a high content of additives, increased the development of celiac disease around two years of age, while increased vegetable and vegetable oil intake reduced the incidence of celiac disease [7].

Infections

Numerous previous case reports have described that celiac disease frequently developed after infections caused by various pathogens, including *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni*, Epstein-Barr virus, and enterovirus infections.

Subsequently, a Norwegian prospective study following 72,921 newborns determined how many times they experienced any infection by 18 months of age. Further observation for a median of 8.5 years (range: 4.5–14.5 years) revealed that celiac disease developed in 581 (0.8%) of them. In children who experienced more than 10 infections during their first 1.5 years, the odds ratio (OR) for developing celiac disease was 1.32 (95% confidence interval (1.06–1.65)) [8].

Recently, a Finnish research group confirmed that enterovirus infection was more frequent in children with the genetic constellation characteristic of celiac disease in the two years preceding the onset of celiac disease, compared to those without such infection [9].

Intestinal Microbiota

In the last two decades, it has been increasingly demonstrated in numerous chronic diseases that damage to the healthy gut microbiota is an important pathogenetic factor in their development. Based on the latest research findings, it appears that a compromised gut microbiota plays a central role in the development of celiac disease, even in the presence of the predisposing genetic constellation. Essentially, both the Western-type diet and infections indirectly influence the development of celiac disease by damaging the microbiota.

The gut microbiota composition is also unfavourable in infants born by Caesarean section or who have received antibiotic treatment.

Microbiological examination of stool does not provide adequate information about the gut microbiota, especially in celiac disease, because abnormalities are primarily detectable in the duodenum. Constante et al. demonstrated that in the duodenal mucosa of untreated celiac patients, there is a predominance of opportunistic pathogens such as *Escherichia coli*, *Neisseria*, and *Prevotella* species [10]. This is highly significant because the human body is unable to completely break down gluten. It was long hypothesized that celiac patients lacked an enzyme that breaks down gluten in healthy individuals, but this could not be confirmed.

Constante et al. administered duodenal fluid from celiac patients and controls via nasogastric tube to sterile one-week-old mice, which three weeks later received gliadin via the tube. Two hours thereafter, the animals were sacrificed, and the gluten content in the upper small intestine was determined. It was found that the gluten concentration in the small intestine of sterile mice colonized with duodenal fluid from celiac patients was significantly higher than in those colonized with intestinal fluid of healthy individuals.

They also confirmed that duodenal mucosa colonized with intestinal fluid in vitro from celiac patients was unable to metabolize gliadin. The studies further revealed that the duodenal mucosa of mice inoculated with the microflora of celiac patients exhibited significantly lower glutamate carboxypeptidase activity than those treated with the duodenal flora of healthy controls. It was also demonstrated that mice colonized with duodenal fluid from celiac patients had significantly fewer bacteria possessing the glutamate carboxypeptidase gene compared to controls [10].

Gluten Degradation

The previous sub-section revealed that a healthy gut microbiota enables the degradation of gliadin. If this process functions unimpeded, intact toxic gliadin components, which can initiate the autoimmune process triggering celiac disease in genetically predisposed individuals, cannot be absorbed. Intact gliadin peptides, similar to certain pathogenic bacteria, are capable of inducing zonulin production in epithelial cells. By activating epidermal growth factor, zonulin causes damage to tight junctions, leading to increased intestinal permeability and subsequent absorption of toxic gliadin peptides.

Table 1. Chronic inflammatory diseases with increased zonulin release (11)

Disease category	Clinical picture
Autoimmune	Celiac disease
	Type 1 diabetes
	Inflammatory bowel disease (IBD)
	Multiple sclerosis
Metabolic disorders	Obesity
	Insulin resistance
	Polycystic ovary syndrome
Lung disease	Asthma
Heart disease	Coronary artery stenosis
Systemic infectious diseases	Sepsis
	HIV
Intestinal diseases other than IBD	Irritable bowel syndrome
	Non-celiac gluten sensitivity
	Acquired enteropathy
	Necrotizing enterocolitis

Zonulin is, in fact, the eukaryotic analogue of the *Vibrio cholerae* zonula occludens toxin.

All these can be detrimental even in individuals without a genetic predisposition to celiac disease, as it increases intestinal permeability, which is observed in numerous chronic inflammatory conditions (Table 1) [11]. It is noteworthy that in celiac patients who are on gluten-containing diet, in addition to increased serum zonulin levels, fecal zonulin concentration is also significantly higher compared to controls and to celiac patients adhering to a strict gluten-free diet. Based on this, examining fecal zonulin concentration could offer an additional opportunity to monitor adherence to a gliadin-free diet, in addition to measuring serum anti-transglutaminase IgA titers. It should also be mentioned that in a prospective study, serum zonulin levels showed an increase even before the onset of celiac disease, and its value was higher in children who had received antibiotic treatment several times [12].

The effect of zonulin can be inhibited by larazotide, a synthetic eight-amino acid peptide, as it reduces the permeability of tight junctions.

Conclusions

Based on the above-discussed facts, it is clear that in genetically predisposed individuals, an unfavourably

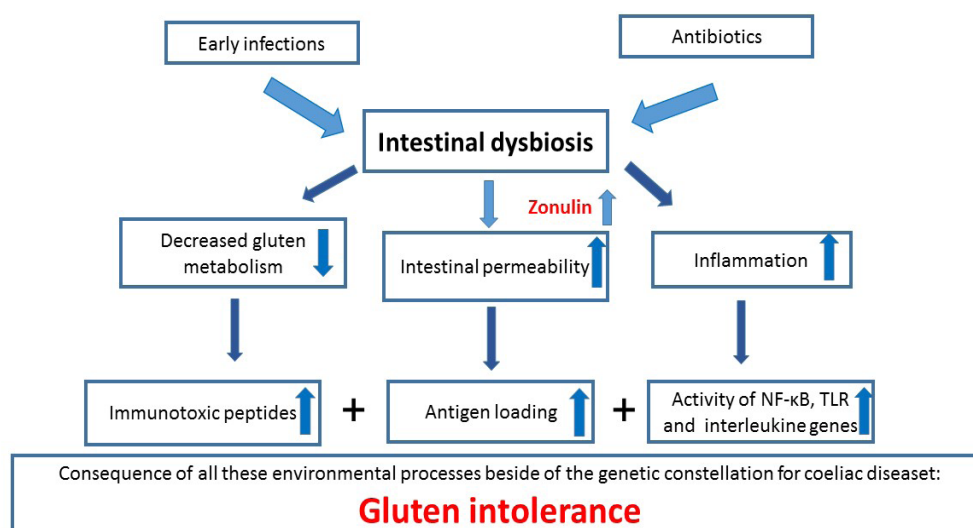


Figure 2. The role of environmental factors in the development of celiac disease

altered gut microbiota is the most important factor leading to the development of the disease. The discussed environmental factors also have an indirect effect by disrupting the balance of the microbiota, causing intestinal dysbiosis (Figure 2).

It is possible that in the future, therapeutic effects could be achieved by appropriately modulating the gut microbiota and by using probiotics capable of adequately degrading gliadin. However, it must also be emphasized that currently, the only sure cure for celiac disease is strict adherence to a gluten-free diet.

References

- Dieterich, W., Ehnis, T., Bauer, M., et al.: Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat. Med.*, 1997, 3, 797-801.
- Levescot A, Malamut G, Cerf-bensussan N. Immunopathogenesis and environmental triggers in coeliac disease. *Gut*, 2022, 71, 2337-2349.
- Szebeni B, Veres G, Dezsőfi A és mtsai. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007, 45, 187-193.
- Szajewska H, Systematic review: early infant feeding and the prevention of coeliac disease *Aliment Pharmacol Therapy* 2015, 41, 1038-1054.
- Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 1304–1315.
- Aronsson CA, Lee H-S, Hard EM és mtsai. Association of gluten intake during the first 5 years of life with incidence of celiac disease autoimmunity and celiac disease among children at increased risk. *JAMA* 2019, 322, 514-523.
- Galipeau HJ, Henterleitner R, Leonard MM és mtsai. Non-Host Factors influencing onset and severity of celiac disease.. *Gastroenterology* 2024, 167, 34-50
- Marild K, Kahrs CR, Tapia G és mtsai. Infections and risk of celiac disease in childhood: a prospective nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2015, 110, 1475-1484.
- Oikarinen M, Puustinen L, Lehtonen J és mtsai. Enterovirus infections are associated with the development of celiac disease in a birth cohort study. *Front Immunol*. 2021, 2;11:604529
- Constante M Libertucci J, Galipeau HJ és mtsai. Biogeographic variation and functional pathways of the gut microbiota in celiac disease. *Gastroenterology* 2022, 163, 1351-1363.
- Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier function and its involvement in chronic inflammatory disease. *Tissue barriers* 2016, 4, e1251384.
- DaFonte TM, Valitutti F, Kenyon V. és mtsai. Zonulin as a biomarker for the development of celiac disease. *Pediatrics*, 2024, 153, e2023063050.

A coeliakia patomechanizmusának korszerű szemlélete, a környezeti tényezők jelentősége

Arató András

Semmelweis Egyetem Gyermekklinika

Összefoglalás • A coeliakia gyakorisága egy százalék körül mozog a népességben, a betegségre jellemző genetikai konstelláció azonban a populáció 30 százalékában jelen van. Ennek hátterében egyértelműen környezeti faktorok állnak, így többek között a születés módja, a glutén-fogyasztás mennyisége, az infekciók gyakorisága, és a bélflóra változása. Ez utóbbi a legfontosabb tényező, és az összes többi is a mikrobióta összetételét befolyásolja. A dolgozatban összefoglalt legújabb vizsgálati eredményekből kiderül, hogy a környezeti faktorok által kedvezőtlenül megváltozott bélflóra nem tudja a gliadint teljes mértékben metabolizálni és arra az emberi vékonybél nyálkahártya sem képes. Ennek következtében a gliadin triggerként elindíthatja a coeliakiához vezető autoimmun folyamatot az arra hajlamos egyéneknél.

Kulcsszavak • coeliakia, gluten, transzglutamináz, környezeti faktorok, bélflóra

DOI: 10.2478/orvtudert-2023-0016

Orvostudományi Értesítő 2023, 96(2): 197–206

Bevezetés

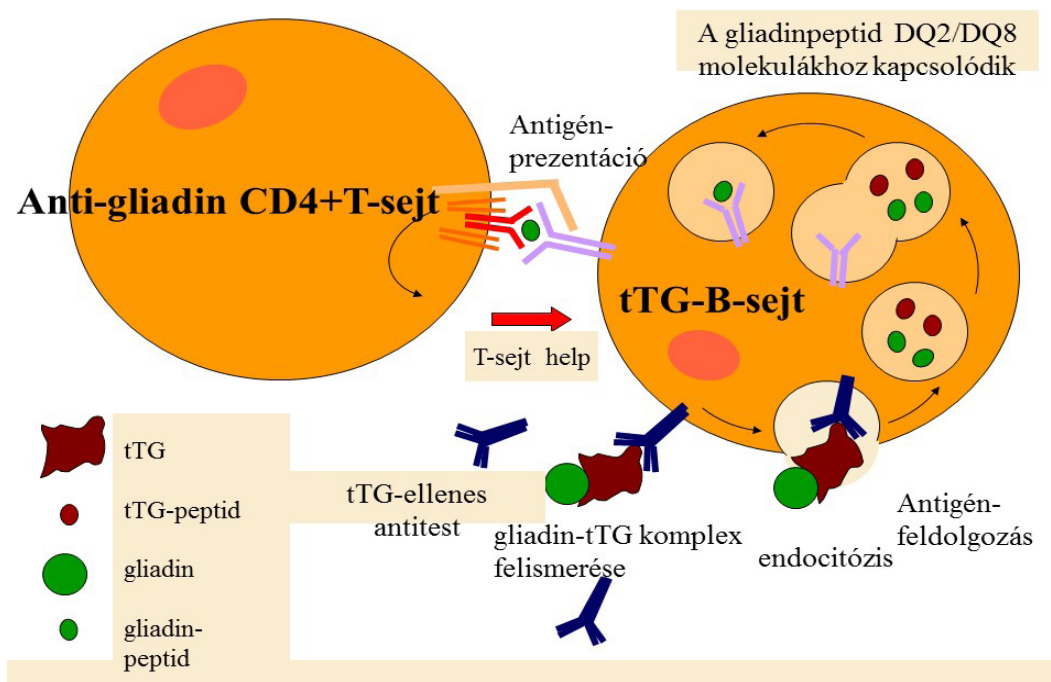
A coeliakia a vékonybél-nyálkahártya atrophijával járó klasszikus malabsorptiós kórkép. A tünetek 2000 évvel ezelőtt Arateus írta le először. Az etiológia csak 1950-ben tisztázódott, amikor a holland Dicke megállapította, hogy a coeliakia kiváltásáért egyes gabonamagvak raktározási fehérjei a felelősek. Így búzában a glutén alkoholban oldható fehérjefrakciója, a gliadin, a rozsban a hordein, árpában a secalin váltják ki a tüneteket, vagyis ezek a coeliakia trigger faktorai.

A coeliakia egy immunmediált rendszerbetegség, amit gliadin és a rokon prolaminok váltanak ki genetikailag fogékony egyéneknél. Jellemző rá a gluten-dependens klinikai tünetek változatos kombinációja, a HLA-DQ2 vagy a HLA-DQ8 haplotípusok és a coeliakia-specifikus antitestek jelenléte. A coeliakia-specifikus antitestek közé tartoznak az antitranszglutamináz, az antiendomysium és a deamidált gliadinpeptid elleni antitestek.

A patomechanizmus egyre jobban ismertté vált, bizonyított, hogy mind a veleszületett, mind az adaptív immunitás szerepet játszanak a kórkép kialakulásában. Kiderült, hogy a coeliakiás betegekben kimutatható endomysium elleni ellenanyag a szöveti transzglutamináz, vagyis egy

autoantigén ellen termelődik [1]. A transzglutamináz elleni immunreakció feltétlenül szerepet játszik a coeliakia kialakulásában, ami ezen újabb felismerés tükrében autoimmun betegségnek tekinthető. A transzglutamináz képes önmagához kötni a gliadint, és így egy transzglutamináz-gliadin neoantigén komplex jön létre. A bél-nyálkahártya lamina propria-jában jelen vannak olyan B-sejtek, amelyek képesek felismerni a transzglutaminázt, de normális körülmények között a helper T-sejtek nem indukálják az ilyen specifikus B-sejtek ellenanyag-képződését. A transzglutamináz-gliadin komplexet azonban a B-sejtek felveszik, feldolgozzák és bemutatják a gliadinspecifikus CD4+ T-sejteknek is. Azokat csak akkor tudják aktiválni, ha gliadin a DQ2 vagy DQ8 hisztokompatibilitási antigénekhez kötődik. Ebben az esetben a gliadinspecifikus T-sejtek aktiválódnak és citokineket termelnek, amelyek aktiválják a transzglutamináz elleni B-sejteket, amelyek ezután antitranszglutamináz antitesteket fognak termelni. Mindezek alapján a coeliakia egy olyan különleges autoimmun betegségnek tekinthető, aminek ismert a trigger faktora (1. ábra).

A coeliakia patogenezisében jelentős szerepe van a veleszületett immunitásnak is. Közel fél évszázada ismert, hogy a kezelt coeliakiásokban jelentős mértékben



1. ábra. A coeliakiát előidéző autoimmun folyamat kialakulásának mechanizmusa. A transzglutamináz képes önmagához kötni a gliadint, ami transzglutamináz-gliadin neoantigén komplex létrejöttéhez vezet. A bélnyálkahártyában mindig jelent vannak transzglutaminázt felismerő B-sejtek, CD4 pozitív helper T-sejtek nem indukálják azok ellenanyagképződését. Coeliakiásokban azonban a transzglutaminázt felismerő B-sejtek transzglutamináz-gliadin komplexeinek gliadin komponensei a sejtekbe kerülve a DQ2, vagy DQ8 antigénhez kapcsolódnak, amelyek a sejt felszínén megjelenve aktiválni tudják a gliadin specifikus T-sejteket. Az aktivált T-sejtek pedig a transzglutaminázt termelő B-sejtek proliferációját előidézve antitranszglutamináz antitest termelést fognak előidézni

megemelkedik az intraepitheliális lymphocyták száma, amelyeknek túlnyomó többsége CD8+ T sejt, amelyek aktivált T-sejtek. Nagymennyiségben termelnek interferon gammát és granzym B-t és perforint, amelyek károsítják az epitheliális sejteket. Ezek a citotoxikus lymphocyták ugyancsak expresszálnak natural killer sejt receptorokat, így az NKG2D-t és az NKG2 C-t, amelyek kapcsolódva az epitheliális sejtek MICA (MHC class I polipeptid A), illetve a HLA-E ligandhoz az epithelium szöveti károsodását okozzák (1/a). Ebben szerepet játszik az ilyenkor az epitheliális sejtekből felszabaduló IL-15 cytokin, ami a lamina propriában aktivált CD 4 pozitív T-sejtek által szekretált interferon gamma, IL-21 és IL2 cytokinekkal együtt károsítják az epitheliumot. Az IL-15 fokozott szekréciójában szerepe van p31-43 glutén peptidnek, ami az alfa-gliadinok N terminális végén helyezkedik el [2].

A veleszületett immunitás aktivációjára utalnak saját korábbi vizsgálati eredményeink, amiben igazoltuk,

kezeletlen és kezelt coeliakiásokban egyaránt emelkedik a vékonybél nyálkahártya felszíni epitheliumában a tolllike receptorok 2 (TLR2) és TLR 4 aktivitása. Ugyancsak kimutatható ilyenkor az intraepitheliális gamma/delta T-sejtek számának az emelkedése is [3].

A HLA DQ2 vagy a DQ8 antigén gyakorlatilag minden coeliakiásban előfordul. A coeliakiára hajlamosító HLA-DQ alfa/béta heterodimert a DQA1*0501 és a DQB1*0201 allélek kódolják. Hangsúlyozandó azonban, hogy ez a genetikai konstelláció a populáció 25–30 százalékában előfordul, mégis a coeliakia előfordulási gyakorisága 1 százalék körüli, ami arra utal, hogy környezeti faktoroknak igen jelentős szerepe lehet a kórkép létrejöttében a genetikai konstelláció fennállása esetén.

A kérdés tehát az, hogy a coeliakiára jellemző genetikai konstelláció, a gliadin trigger faktor és a transzglutamináz autoantigén mellett melyek azok a környezeti tényezők, amelyek szükségesek, ahhoz, hogy kialakuljon a coeliakia. Az utóbbi 10 évben jelentős előrehaladás tör-

tént ennek megértésében és a továbbiakban azokat a környezeti faktorokat fogom ismertetni, amelyek jelentősek a coeliakia manifesztációjában.

Diéta, gluténbevitel

A kétezres évek elején több vizsgálat szerint a hosszabb ideig tartó kizárólagos anyatejes táplálás mellett csökkentett a coeliakia gyakorisága, de ezt randomizált kontrollált vizsgálatok nem tudták megerősíteni [4]

Megfigyeléses vizsgálatok alapján korábban úgy tűnt, hogy a coeliakia gyakorisága csökkenthető, ha a gluténbevitelre az anyatejes táplálás mellett először négy és hét hónapos kor között kerül sor. Ezt fogalmazta meg az Európai Gyermekgasztroenterológiai, Hepatológiai és Táplálási Társaság (ESPGHAN) 2008-as ajánlása. Ezt azonban nem erősítették meg randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálatok, vagyis a coeliakia kumulatív incidenciája nem mutatott változást a betegségre genetikailag fogékony gyermekekben az anyatejes táplálás és a glutén bevezetésének időpontjától, valamint a kettő egymással való viszonyától függően öt éves korukig. Ennek alapján az ESPGHAN ajánlása szerint a glutén négy és tizenkét hónapos kor között bármikor bevezethető a csecsemők étrendjébe [5]

Az utóbbi évek vizsgálati alapján igazolást nyert, hogy a nagyobb mértékű gluténfogyasztás az élet első öt évében fokozza a coeliakia gyakoriságát az arra genetikailag hajlamos gyermekekben. Aronsson és munkatársai vizsgálatai alapján a magasabb gluténbevitel az első öt életévben fokozza a coeliakia kialakulását. Minden 1 g/nap növekedés a gluténbevitelben a referencia érték felett a coeliakia kialakulásának a kockázatát 34,2%-kal emelte meg, ami 6,1% abszolút kockázati növekedésnek felelt meg. Feltehetően a nagyobb mennyiségű gluténből több immunológiailag aktív gliadinpeptid képződik, ami a bélnyálkahártya epitheliumán átjutva elindítja a patológias immunfolyamatokat, amelyek a coeliakia kialakulásához vezetnek [6].

Kiderült az is, hogy az ún. nyugati típusú étrend adása a kisdeteknek, amire jellemző a csökkent rostbevitel és a nagymennyiségű adalékanyag tartalom, növelte a coeliakia kialakulását két éves kor körül, míg a fokozott zöldség, növényi olaj bevitel mellett csökkent a lisztérzékenység gyakorisága [7].

Infekciók

Számos korábbi eseteírás ismertette, hogy a coeliakia gyakran különböző kórokozók által kiváltott fertőzések után alakult ki, többek között *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni*, Epstein-Barr vírus és enterovírus infekciót követően.

Ezt követően egy norvég prospektív vizsgálatban 72921 újszülöttet követve meghatározták, hogy 18 hónapos korukig hányszor fordult elő náluk bármilyen fertőzés, majd tovább megfigyelve őket medián 8,5 évig (tartomány: 4,5–14,5 év) 581-ben (0,8 %) alakult ki coeliakia. Azokban a gyermekekben, akik több mint 10 fertőzésen esetek át az első 1,5 évükben a coeliakia kialakulásának a kockázati aránya (OR) 1,32 (95% konfidencia intervallum (1,06–1,65) volt [8].

Nemrégiben finn munkacsoport igazolta, hogy a coeliakiára jellemző genetikai konstellációval rendelkező gyermekekben a coeliakia megjelenése előtti két évben gyakoribb volt az enterovírus infekció előfordulása, mint akikben nem volt ilyen fertőzés [9].

Bélflóra (intestinalis mikrobióta)

Az utóbbi két évtizedben egyre több krónikus betegségben igazolták, hogy az egészséges bélflóra károsodása fontos patogenetikai tényező azok kialakulásában. A legfrissebb kutatási eredmények birtokában úgy tűnik, hogy a károsodott bélflóra központi szerepet játszik a coeliakia kialakulásában is a szükséges genetikai konstelláció fennállása esetén. Lényegében a nyugati típusú étrend és az infekciók is közvetve a mikrobióta károsítása révén hajlamosítanak a coeliakia kialakulására. Kedvezőtlen összetételű azoknak a csecsemőknek is a bélflórája, akik császármetszéssel születtek, vagy akik antibiotikus kezelésben részesültek.

A széklet mikrobiológiai vizsgálata nem ad megfelelő információt a bélflóráról, különösen coeliakia esetén, mert ekkor elsősorban a duodenumban mutathatók ki elváltozások. Constante és mtsai kimutatták, hogy a duodenum nyálkahártyájában az opportunistáknak, így az *Escherichia coli*, a *Neisseria* és a *Prevotella* speciek túlsúlya mutatható ki kezeletlen coeliakiásokban [10]. Mindennek azért van nagy jelentősége, mert a glutént az emberi szervezet nem képes teljesen lebontani. Sokáig azt

feltételezték, hogy a coeliakiásokban hiányzik egy enzim, ami az egészségesekben bontja a glutént, de ez nem volt igazolható.

Constante és mtsai coeliakiások és kontrollok duodenum nedvét nasogastricus szondán keresztül steril egy hetes egerekbe adták, majd három hét múlva gliadint kaptak a szondán keresztül. Ezt követően két óra múlva az állatokat feláldozták és a vékonybél felső szakaszában meghatározták a glutén mennyiséget. Kiderült, hogy a coeliakiások bélnedvével kolonizált steril egerek vékonybélében sokkal magasabb volt a glutén koncentráció, mint az egészségesekkel kolonizáltakban.

Ugyancsak igazolták, hogy a coeliakisok bélnedvével kolonizált nyálkahártyák in vitro sem voltak képesek a gliadin metabolizálására. A vizsgálatokból az is kiderült, hogy a coeliakiások mikroflórájával iniciált egerek duodenális nyálkahártyája sokkal kisebb glutamát-karboxipeptidáz aktivitással rendelkezett, mint az egészséges kontrollok duodenum flórájával kezelt. Igazolható volt az is, hogy a coeliakiások duodenum-nedvével kezelt egerekben sokkal kevesebb olyan baktérium volt, amelyik rendelkezett glutamát karboxipeptidáz génnel, mint a kontrollok [10].

A glutén lebontása

Az előző alfejezetből kiderült, hogy az egészséges bélflóra teszi lehetővé a gliadin lebontását. Amennyiben ez zavartalanul működik, akkor nem tudnak felszívódni intakt toxikus gliadin komponensek, amelyek coeliakiára hajlamos genetikai konstelláció esetén be tudják indítani a coeliakiát kiváltó autoimmun folyamatot. Az intakt gliadin peptidek hasonlóan egyes patogén baktériumokhoz képesek beindítani az epitheliális sejtekben a zonulin képződést, amelyek az epidermális növekedési faktort aktiválva a tight junction-ok károsodását okozzák, vagyis a bélpermeabilitás növekszik, ami a toxikus gliadin peptidek felszívódásához vezet. A zonulin egyébként a *Vibrio cholerae* zonula occludens toxinjának az eukarióta analógja.

Mindez nem coeliakiás genetikai hajlam esetén is káros lehet, mert növekszik a bélpermeabilitás, ami számos krónikus gyulladásos betegségben megfigyelhető (1. táblázat) [11]. Kiemelést érdemel, hogy coeliakiásokban glutén tartalmú étrenden a szérumban zonulin szintjének

1. táblázat. Krónikus gyulladásos betegségek zonulin fokozott felszabadulásával (11)

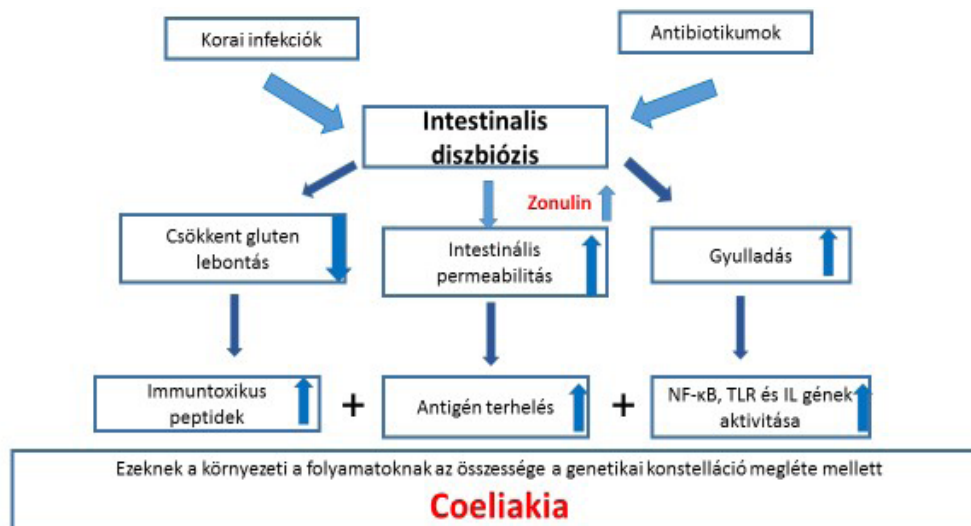
Betegség kategória	Kórkép
Autoimmun	Coeliakia 1-es típusú diabétesz Gyulladásos bélbetegség (IBD) Sclerosis multiplex
Metabolikus rendellenességek	Obesitás Insulin rezisztencia Policisztás ovárium szindróma
Tüdő betegség	Asthma
Szívbetegség	Arteria coronaria szűkület
Szisztémás fertőző betegségek	Szepszis HIV
IBD-n kívüli bélbetegségek	Irritabilis bél szindróma Nem coeliakiás glutén szenzitivitás Szerzett enteropathia Nekrotizáló enterocolitis

növekedése mellett a széklet zonulin koncentrációja is szignifikánsan magasabb a kontrollokhöz képest és a szigorú gluténmentes diétát tartó coeliakiásokban. Ennek alapján a széklet zonulin koncentrációjának vizsgálata további lehetőséget jelenthet a gliadinmentes diéta tartásának monitorizálására a szérumban anti-transzglutamináz IgA titer szintjének mérése mellett. Érdeemes megemlíteni, hogy prospektív vizsgálatban a szérumban zonulin szint már a coeliakia kialakulása előtt is növekedést mutatott és annak értéke magasabb volt azokban a gyermekekben, akik többször részesültek antibiotikus kezelésben [12].

A zonulin hatását a lazartide egy nyolc aminosavból álló szintetikus peptid képes gátolni a mivel csökkenti a tight junctionok áteresztőképességét.

Következtetések

A fentebb tárgyalt tények alapján egyértelmű, hogy a genetikusan coeliakiára hajlamosokban a kedvezőtlen irányban megváltozott összetételű bélflóra a legfontosabb tényező, ami a betegség kialakulásához vezet. Az összes tárgyalt környezeti faktor is közvetve, a mikrobióta egyensúlyának megbontása révén hat, intestinalis diszbiózist előidézve (2. ábra).



2. ábra. Környezeti faktorkok szerepe a coeliakia kialakulásában

Elképzelhető, hogy a jövőben a bélflóra megfelelő modulálásával, illetve olyan probiotikumok alkalmazásával, amelyek képesek a gliadin megfelelő lebontására, terápiás hatás is elérhető lehet. Hangsúlyozni kell azonban azt is, hogy jelenleg a coeliakia egyetlen biztos gyógymódja a gluténmentes diéta szigorú betartása.

Irodalom

(lásd az angol nyelvű cikk végén)