



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

**RIESGOS ATRIBUIDOS A LOS GENOTIPOS
HLA-DQ EN LA SUSCEPTIBILIDAD A LA
ENFERMEDAD CELIACA EN LA POBLACIÓN
DE CASTILLA Y LEÓN**

Presentado por: Alba Herranz García

Tutelado por: José Antonio Garrote Adrados

Grado en medicina

Curso 2020-2021

RESUMEN

La Enfermedad Celiaca (EC) se encuentra fuertemente relacionada con genes situados en la región HLA-II, principalmente HLA-DQA1 y HLA-DQB1, que suponen el principal factor de riesgo genético para desarrollar dicha enfermedad. La gran mayoría de pacientes celíacos (alrededor del 90-95%) son portadores del heterodímero HLA-DQ 2.5, codificado por los alelos HLA-DQA1 * 05 y HLA-DQB1 * 02. Solamente un 5-10% de pacientes portan otros heterodímeros de riesgo más bajo, principalmente HLA-DQ8, codificado por los alelos HLA-DQA1 * 03 y HLA-DQB1 * 03: 02. Estas moléculas HLA-DQ son glicoproteínas expresadas en la superficie de las células presentadoras de antígenos y presentan afinidad por péptidos deaminados de gluten, presentándose a las células T CD4 +, produciendo su activación y dando lugar a una inmunorreacción que evolucionara al desarrollo de la enfermedad. Dado que la genética HLA se encuentra en la gran mayoría de pacientes celíacos, su tipaje nos permitirá excluir con alta confianza la presencia de EC cuando dicha genética esté ausente (presenta un elevado valor predictivo negativo), lo que puede ser de ayuda para reforzar el diagnóstico en situaciones específicas, así como para llevar a cabo el diagnóstico diferencial con la sensibilidad al gluten no celiaca, donde la respuesta inmunológica es independiente del HLA.

Objetivos: Estudio de la frecuencia de distribución de haplotipos, portadores y genotipos del HLA-DQ en la población celiaca adulta y pediátrica, y en la población control de Castilla y León, y comparación con las frecuencias mundiales.

Materiales y métodos: el análisis del HLA se llevó a cabo en una población de Castilla y León que incluye adultos y niños de ambos sexos. Se incluyeron 601 individuos, 298 controles y 303 enfermos de enfermedad celiaca.

Resultados: los portadores del haplotipo HLA-DQ 2.5 aparecieron en un 75% en el grupo celiaco. La genética HLA-DQ 2.5 y/o DQ8 se encontró en el 95% del grupo celiaco, dejando solamente un 5% de ellos con genética no HLA-DQ 2.5 y/o DQ8, de la cual un 93% portaba algún alelo de riesgo para el HLA-DQ 2.5 siendo el predominante el HLA-DQB1*02 (60%) seguido por el HLA-DQA1*05 (33%).

Conclusiones: estos resultados refuerzan la evidencia de que el HLA-DQ influye fuertemente en el desarrollo de la EC y que el conocimiento del genotipo HLA-DQ nos permite establecer un perfil de riesgo genético importante.

Palabras clave: Enfermedad Celiaca, genética, haplotipos HLA y prevalencia.

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is strongly related to genes located in the HLA-II region, mainly HLA-DQA1 and HLA-DQB1, which are the main genetic risk factor for developing this disease. The vast majority of celiac patients (around 90-95%) are carriers of the HLA-DQ 2.5 heterodimer, encoded by the HLA-DQA1 * 05 and HLA-DQB1 * 02 alleles. Only 5-10% of patients are carriers of other lower risk heterodimers, mainly HLA-DQ8, encoded by the HLA-DQA1 * 03 and HLA-DQB1 * 03: 02 alleles. These HLA-DQ molecules are glycoproteins expressed on the surface of antigen-presenting cells and presenting affinity for deaminated gluten peptides, presenting them to CD4 + T cells, causing their activation and giving rise to an immunoreaction that evolved into the development of the disease. Given that HLA genetics are found in the vast majority of celiac patients, its typing will allow us to exclude with high confidence the presence of CD when said genetics are absent (it has a high negative predictive value), which can be helpful to reinforce the diagnosis in specific situations, as well as to carry out the differential diagnosis with non-celiac gluten sensitivity, where the immune response is independent from HLA.

Objectives: the study of the frequency of distribution of HLA-DQ haplotypes, carriers and genotypes in the adult and pediatric celiac population, and in the control population of Castilla y León, and comparison with world frequencies.

Materials and methods: the HLA analysis was carried out in a population of Castilla y León that includes adults and children of both sexes. 601 individuals, 298 controls and 303 celiac disease patients were included.

Results: the HLA-DQ 2.5 heterodimer appeared in 75% in the celiac group. HLA-DQ 2.5 and / or DQ8 genetics were found in 95% of the celiac group, leaving only 5% of them with non-HLA-DQ 2.5 and / or DQ8 genetics, of which 93% carried some risk allele for HLA-DQ 2.5, the predominant being HLA-DQB1 * 02 (60%) followed by HLA-DQA1 * 05 (33%).

Conclusions: these results reinforce the evidence that HLA-DQ strongly influences the development of CD and that knowledge on the HLA-DQ genotype allows us to establish an important genetic risk profile.

Key words: Celiac disease, genetics, HLA haplotypes and prevalence.

ÍNDICE

1. Introducción.....	4
2. Justificación.....	7
3. Objetivos.....	8
4. Materiales y métodos.....	8
5. Resultados.....	9
5.1 Distribución de la genética HLA-DQ a nivel mundial.....	9
5.2 Resultados de nuestro estudio.....	13
5.3 Discusión.....	16
6. Conclusiones.....	17
7. Bibliografía.....	18
8. Anexos.....	21

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Categorías de riesgo genético según los genotipos HLA.....	6
Tabla 2. Frecuencia del HLA-DQ2 y del HLA-DQ 8 en la población general.....	9
Tabla 3. Distribución de frecuencias de haplotipos HLA-DQ en Marruecos y poblaciones europeas con EC.....	12
Tabla 4. Frecuencia de haplotipos HLA-DQ en la población estudiada.....	13
Tabla 5. Frecuencia de portadores de heterodímeros HLA-DQ en la población estudiada.....	14
Tabla 6. Frecuencia de genotipos HLA-DQ en la población estudiada.....	15
Tabla 7. Genética HLA-DQ 2.5 y /o DQ 8.....	15
Tabla 8. Frecuencia de alelos codificantes para HLA-DQ 2.5 en la población con genética no HLA-DQ 2.5 y/o DQ 8.....	16
Tabla 9. Riesgo de desarrollo de EC en función del genotipo observado en diferentes estudios.....	22
Tabla 10. Categorías de riesgo genético según los genotipos HLA en la población de CyL.....	23
Gráfico 1. Frecuencia de portadores HLA-DQ en la población estudio.....	21
Gráfico 2. Frecuencia de haplotipos HLA-DQ en la población estudio.....	21
Gráfico 3. Frecuencia de genotipos HLA-DQ en la población estudio.....	22

1. INTRODUCCIÓN

Aunque la Enfermedad Celiaca (EC) se describa como una enfermedad poligénica, se asocia fuertemente con genes localizados en la región HLA, los cuales son muy importantes en el desarrollo y patogénesis de la enfermedad. Los genes HLA-DQA1 y HLA-DQB1, encontrados en la región HLA-II, codifican respectivamente para la cadena alfa y beta del heterodímero HLA-DQ y suponen el principal factor genético predisponente para el desarrollo de la EC.

Los alelos que codifican para HLA-DQ2 y HLA-DQ8 son las principales variantes de riesgo implicadas. El HLA-DQ2.5 se encuentra en el 90-95% de los pacientes con EC, que portan los alelos HLA-DQA1 * 05 y HLA-DQB1 * 02. Estos alelos se pueden heredar en configuración *cis* o *trans*. En la configuración *cis*, ambos alelos se heredan del mismo progenitor, que presenta el haplotipo HLA-DQ2.5, con los alelos específicos HLA-DQA1 * 05: 01 y HLA-DQB1 * 02: 01, y por tanto se encontrarán en el mismo cromosoma, siendo esta configuración la que más riesgo confiere. También puede codificarse en la configuración *trans* mediante los haplotipos HLA-DQ2.2 (caracterizado por el alelo HLA-DQB1 * 02: 02) y HLA-DQ7.5 (caracterizado por el alelo HLA-DQA1 * 05: 05), cada alelo recibido de un progenitor, y por lo tanto se encontrarán en cromosomas diferentes.

Por otro lado, casi todos los pacientes que carecen de HLA-DQ2.5 portan HLA-DQ8 (aproximadamente un 5%), que está codificado por los alelos HLA-DQA1 * 03 y HLA-DQB1 * 03: 02, ambos alelos siempre están presentes en el mismo cromosoma y, por lo tanto, transmitidos por un progenitor.

Se ha visto que alrededor de un 5% de pacientes con EC carecen de genética HLA-DQ2.5 y HLA-DQ8(1). En estos pacientes, el alelo HLA-DQB1 * 02 es el predominante, y codifica una de las cadenas necesarias para formar HLA-DQ2.5, y en algunas poblaciones llega a tener una frecuencia bastante parecida a la de HLA-DQ8(2). Aunque la frecuencia sea realmente baja, se ha visto que existen enfermos celíacos que carecen de HLA de riesgo.

Ilustración 1. Posibles heterodímeros formados por cada genotipo con implicación en EC

GENOTIPOS	ALELOS		COMBINACIONES POSIBLES	HETERODÍMEROS DQβ. DQα
	HLA-DQA1	HLA-DQB1		
DQ 2.5/2.5	05:01 05:01	02:01 02:01	05:01---02:01	2.5 (100%) *
DQ 2.5/2.2	05:01 02:01	02:01 02:02	05:01---02:01 05:01---02:02 02:01---02:01 02:01---02:02	2.5 (50%) * 2.2 (50%) *
DQ 2.2/7.5	02:01 05:05	02:02 03:01	02:01---02:02 02:01---03:01 05:05---02:02 05:05---03:01	2.2 (25%) * 9.2 (25%) * 2.5 (25%) * 7.5 (25%) *
DQ 8/8	03:01 03:01	03:02 03:02	03:01---03:02	8 (100%) *
DQ 2.5/8	05:01 03:01	02:01 03:02	05:01---02:01 05:01---03:02 03:01---02:01 03:01---03:02 02:01---02:01 02:01---03:02	2.5 (25%) * 8.5 (25%) ** 2.3 (25%) ** 8 (25%) * 2.2 (25%) * 9.2 (25%) *
DQ 7.3/8	03:03 03:01	03:01 03:02	03:03---03:01 03:01---03:01 03:03---03:02 03:01---03:02	7.3 (50%) * 8 (50%) *
DQ 8/9.3	03:01 03:02	03:02 03:01	03:01---03:02 03:02---03:02 03:01---03:01 03:02---03:01	8 (50%) * 7.3 (25%) * 9.3 (25%) **
DQ 4.3/8	03:01 03:01	04:02 03:02	03:01---04:02 03:01---04:02 03:01---03:02 03:01---03:02	4.3 (50%) * 8 (50%) *
DQ 2.5/x	05:01 αα:xx	02:01 ββ:xx	05:01---02:01 05:01---ββ:xx αα:xx---02:01 αα:xx---ββ:xx	2.5 (25%) * β.5 (25%) * 2.α (25%) ** β.α (25%) *
DQ8/x	03:01 αα:xx	03:02 ββ:xx	αα:xx---ββ:xx 03:01---ββ:xx αα:xx---03:02 03:01---03:02	β.α (25%) * β.3 (25%) * 8.α (25%) ** 8 (25%) *

Heterodímeros: * los asociados con EC, probada capacidad de presentación de péptidos de gluten. ** con probable capacidad de presentación de péptidos de gluten, pero no validada o con resultados contradictorios.

Fuente: elaboración propia.

A parte de poseer alguno de estos alelos específicos, el riesgo de desarrollo de la enfermedad celiaca depende también de la dosis del gen. Los portadores de HLA-DQ2.5 tienen el mayor riesgo de desarrollar EC cuando llevan dos copias del alelo

HLA-DQB1 * 02 (23). La siguiente categoría de riesgo está conformada por sujetos HLA-DQ2.5 con una copia de HLA-DQB1 * 02, es decir, aquellos con un haplotipo HLA-DQ2.5 o aquellos con el HLA-DQ2.5 codificado en *trans*. Cuando solo tenemos HLA-DQ8 o HLA-DQ2.2 es menor el riesgo. También se ha propuesto un efecto-dosis para HLA-DQ8, y los homocigotos se pasarían a categorías de mayor riesgo(2). La presencia de HLA-DQ7.5 constituye la categoría de riesgo genético más bajo.

Tabla 1. Categorías de riesgo genético según los genotipos HLA

CATEGORIA DE RIESGO	GENTIPO HLA	DESCRIPCIÓN
Muy alto	<ul style="list-style-type: none"> • HLA-DQ2.5/2.5 • HLA-DQ2.2/2.5 	HLA-DQ2.5 posee dos copias de HLA-DQB1*02
Alto	<ul style="list-style-type: none"> • HLA-DQ2.2/7.5 • HLA-DQ2.5/8 • HLA-DQ2.5/7.5 • HLA-DQ2.5/sin riesgo • HLA-DQ8/8* 	HLA-DQ2.5 posee una copia de HLA-DQB1*02
Moderado	<ul style="list-style-type: none"> • HLA-DQ2.2/2.2 • HLA-DQ2.2/8 • HLA-DQ2.2/sin riesgo • HLA-DQ7.5/8 • HLA-DQ8/Sin riesgo 	En esta categoría se encuadra el heterocigoto HLA-DQ8 o el portador de HLA-DQ2.2 (no DQ-2.5)
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> • HLA-DQ7.5/7.5 • HLA-DQ7.5/Sin riesgo 	Encuadramos aquí a los portadores de HLA-DQ7.5 (No DQ2.5)

Fuente: elaboración propia a partir de los datos de los artículos revisados

Estas moléculas HLA-DQ son expresadas en la superficie de las células presentadoras de antígenos y son glucoproteínas que presentan una afinidad elevada por péptidos que tengan carga negativa (como los que se forman después de la desamidación de péptidos de gluten), que se unen y se presentan a las células T CD4 +, produciendo su activación y dando lugar a la reacción inmunológica que evoluciona a enfermedad celiaca. La batería de péptidos que puedan unirse va a depender de los receptores HLA-DQ específicos y, por lo tanto, en último lugar, de los alelos específicos de HLA-DQ. Los pacientes con el haplotipo HLA-DQ2.5 son capaces de reconocer el mayor rango de péptidos con gluten (como observamos en la ilustración 1) mostrando un riesgo mayor de desarrollo de la enfermedad. Se descubrió que HLA-DQ2.5 interactúa con otros tres haplotipos: HLA-DQ2.2, DQA1 * 01: 01-HLA- DQB1 * 05: 01 y HLA-DQ7.5, de mayor a menor intensidad. Se ha observado una interacción con un haplotipo que no presenta riesgo (DQA1 * 01: 01-HLA-DQB1 * 05: 01), pero no con HLA-DQ8, lo nos explicaría por qué los individuos HLA-DQ2.5 / HLA-DQ8 no muestran un riesgo más elevado en comparación con otras combinaciones de HLA-DQ2.5(3).

Dado el importante papel de estos genes en el desarrollo de la enfermedad, se recomienda realizar la prueba de estos heterodímeros HLA (tipaje HLA) en una primera línea para personas asintomáticas identificadas que se encuentren en riesgo de desarrollo de la enfermedad, también para familiares de primer grado de un enfermo o con síntomas sugestivos. Sin embargo, una parte no insignificante de la población general (entre un 30-40 %) expresan HLA DQ2 y/o DQ8 y la mayor parte no desarrolla la enfermedad. Por lo tanto, esta prueba tiene la capacidad de excluir con alta confianza la enfermedad celiaca cuando dichos alelos están ausentes, pero la presencia de estos es poco predictiva para poder confirmar el diagnóstico. Por lo tanto, si se evalúa como una prueba independiente, el tipaje del HLA tiene un nivel excepcionalmente alto de sensibilidad y valor predictivo negativo pero muy bajo de especificidad y bajo valor predictivo positivo, y en consecuencia no será útil como prueba de diagnóstico inicial independiente. A pesar de estas limitaciones, el tipaje HLA se utiliza ahora ampliamente en la práctica clínica y normalmente se determina mediante la hibridación de oligonucleótidos específicos de la secuencia de reacción en cadena de la polimerasa.

La información que interesa transmitir a los médicos es la presencia de los alelos de riesgo HLA y los heterodímeros. Se debe indicar si el individuo lleva HLA- DQ2.5 o HLA-DQ8, pero si no tuviera ninguno de los dos, debe darse información sobre la presencia de HLA-DQ2.2 o HLA-DQ7.5, ya que también confieren riesgo para desarrollar la enfermedad. También es necesario aportar información sobre cómo interpretar esos datos, indicando si la genética individual es compatible o no con el desarrollo de la enfermedad. Como genética compatible, debe considerarse la presencia de ambos alelos que codifican el HLA-DQ2.5 completo y / o HLA-DQ8, pero también si existe solo uno de los alelos necesarios para HLA-DQ2.5. También es necesario resaltar que las variantes clásicas de HLA-DQ estudiadas en el informe genético se consideran necesarias, pero no suficientes para el desarrollo de la enfermedad, por lo que debe aclararse a los pacientes que posean una genética compatible que esto no quiere decir que la enfermedad se desarrolle en algún momento en sus vidas.

2. JUSTIFICACIÓN

El número de personas diagnosticadas de Enfermedad Celiaca ha sufrido un aumento exponencial en los últimos años, este dato junto con su elevada frecuencia en la población representa un claro objetivo de investigación, sobre todo orientado a la mejora de los métodos diagnósticos.

Estudiar la genética de la enfermedad celiaca tiene como objetivo descartar la patología o estudiar el riesgo de desarrollar o padecer la enfermedad en función de la clínica y el resultado de las pruebas serológicas y la biopsia intestinal, así como apoyar el diagnóstico diferencial con la sensibilidad al gluten no celiaca, donde se desencadena una respuesta innata independiente de los heterodímeros del HLA-DQ2/DQ8(4). Por todo esto parece importante la ordenación de los patrones genéticos según el mayor o menor grado de contribución que presenten al desarrollo de la enfermedad.

3. OBJETIVOS

- Estudio de la frecuencia de distribución de haplotipos, portadores y genotipos del HLA-DQ en la población celiaca adulta y pediátrica de Castilla y León.
- Establecer las categorías de riesgo genético en la población celiaca de Cyl según el genotipo HLA-DQ.
- Estudio de la frecuencia de distribución de haplotipos, portadores y genotipos del HLA-DQ en la población control de Castilla y León.
- Estudio de la distribución y prevalencia de haplotipos y genotipos del HLA-DQ a nivel mundial y comparación con la población de Castilla y León.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

El análisis del HLA se llevó a cabo en una población de Castilla y León que incluye adultos y niños de ambos sexos. Se incluyeron 601 individuos, 298 controles y 303 enfermos de enfermedad celiaca. Para el tipaje del HLA se utilizó el método PCR-SSO basado en la hibridación reversa.

Para el estudio de la distribución del HLA a nivel mundial y su posterior comparación con nuestra población de estudio se llevó a cabo una revisión sistemática de artículos científicos, donde las palabras clave para su búsqueda fueron: enfermedad celiaca, genética, haplotipos HLA y prevalencia. Las fuentes primarias para el presente estudio fueron artículos a cerca de estudios científicos extraídos de las bases de datos PubMed principalmente, National Library of Medicine (MEDLINE) y Scientific Electronic Library Online (SciELO), sin restricción de fecha ni tipo de estudio, en los idiomas español e inglés. Se revisaron los apartados pertinentes a nuestro tema de estudio y en los casos necesarios los artículos completos, teniéndose en cuenta finalmente todos los artículos que incluían información acerca de la distribución del HLA en las

diferentes regiones. Así mismo, como fuentes secundarias se consultó el Libro Blanco de la Enfermedad Celíaca, el capítulo correspondiente a la genética (23), y páginas oficiales como las Guías de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas para el Diagnóstico de la Enfermedad Celíaca.

5. RESULTADOS

5.1 Distribución del HLA-DQ a nivel mundial

Teniendo en cuenta que las frecuencias de HLA-DQ en pacientes con EC tienen que ver con la composición de HLA de la población que estudiemos, esto podría generar ligeras variaciones de riesgo entre países.

Para tener una visión global, a continuación, observamos una tabla extraída de un artículo del World Journal of Gastroenterology(5), donde podemos observar las frecuencias del HLA DQ2 y DQ8 en las diferentes regiones mundiales de la población general. En Europa se estima que las frecuencias del HLA-DQ2 alcanzan el 20-30%, ascendiendo al 90% en los enfermos celíacos. Frecuencias similares encontramos en el noreste africano, Oriente Medio y Asia central, mientras que descienden en el sudeste asiático y Japón.

Tabla 2. Frecuencia del HLA-DQ2 y del HLA-DQ 8 en la población general

	Menos del 5%	5-20%	Más del 20%
HLA DQ 2	<ul style="list-style-type: none"> • Albania • Canadá BC (Athabaskans) • Islas Cook • Indonesia • Japón • Jordania • Papua Nueva Guinea • Filipinas • Samoa 	<ul style="list-style-type: none"> • Bielorrusia • Camerún • Congo • Costa Rica • Porcelana • Cuba • Africanos ecuatorianos • Francia • India • Malasia • México • Polonia • Rusia • Singapur • Corea del Sur • España • Sri Lanka • Suecia • Taiwán, China • Tailandia • Turquía • Uganda • Ucrania • Vietnam 	<ul style="list-style-type: none"> • Algeria • Australia • Bélgica • República Centroafricana • Croacia • Inglaterra • Guinea Ecuatorial isla Bioko • Etiopía • Alemania • Grecia • Irán • Irlanda del Sur • Israel • Italia • Mongolia • Nueva Zelanda • Pakistán • Arabia Saudita • Eslovenia • Túnez • Estados Unidos
HLA DQ 8	<ul style="list-style-type: none"> • Australia • China • Georgia • Grecia • Norte de India • España • Uganda 	<ul style="list-style-type: none"> • Algeria • Bélgica • Brasil • Canadá BC (Athabaskans) • Croacia • Inglaterra Caucásica • Francia • Sur de India • Israel • Italia • Japón • Rusia • Corea del Sur • Tunisia • Turquía • Ucrania • Estados Unidos • Euroamericano 	<ul style="list-style-type: none"> • Argentina • Ecuador • Etiopía • México • Venezuela

Fuente: tabla extraída de artículo publicado en World Journal of Gastroenterology (5)

Hay que tener en cuenta que cuando se buscan datos específicos de HLA, tenemos que tener cuidado, ya que muchos estudios incluyen un bajo número de pacientes con EC, lo que puede conducir a errores en el resultado, encontrándose porcentajes de HLA-DQ2.5 más altos que los presentes, pero también hay que tener en cuenta que el hecho de encontrar por casualidad un paciente con EC y genética HLA no permisiva en números totales pequeños nos lleva a obtener un porcentaje falsamente alto para este grupo. Las Guías de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas para el Diagnóstico de la Enfermedad Celíaca, nos muestran datos de 55 estudios para el HLA de los cuales solamente 15 tienen una n mayor de 100, y si seleccionamos estos trabajos las poblaciones europeas muestran un porcentaje de HLA-DQ2.5 que varía del 83% al 95%, HLA-DQ8 del 2 al 8% y HLA-DQ2 o HLA-DQ8 entre 89-99%(6).

Con una alta prevalencia de DQ2 según la tabla 2 tenemos a Italia, lo que nos concuerda con un estudio realizado en 2015, en una población del sur de Italia que incluyó 5535 sujetos en riesgo de desarrollo de EC, de los cuales finalmente fueron diagnosticados de la enfermedad 666. Entre los no diagnosticados de la enfermedad, el 67% fue positivo para HLA-DQ2/HLA-DQ8 frente a un 95,8% de los enfermos celíacos, siendo los haplotipos DQ2.5 (29%), DQ2.2 (28%) y DQ7 (24%) los más frecuentes y siendo el DQ8 de un 7%. Del 4,2% de pacientes celíacos no HLA DQ2/DQ8 destaca la presencia en un 38% del HLA DQ7 y en un 23% del HLA DQ5. Como podemos observar en este estudio, hay una alta presencia del DQ7.5 y del DQ 2.2 en la población celíaca, lo que nos cuadra si tenemos en cuenta que se ha comprobado que las frecuencias de haplotipos HLA-DQ siguen un gradiente norte-sur en Europa. Las poblaciones del sur muestran frecuencias más bajas del haplotipo HLA-DQ2.5 y frecuencias más altas de HLA-DQ2.2 (24%) y HLA-DQ7.5 (28%).(7)

Siguiendo con Europa, vemos los resultados de un estudio realizado en 2003 donde se incluyeron 1008 pacientes celíacos de 6 países europeos, de los cuales solo 61 de ellos no presentaba la genética HLA-DQ2.5/HLA-DQ8, lo cual supuso un valor medio de 6% con variaciones entre los países: 10,5% en Italia, 6,5% en Francia, 4,2% en Reino Unido, 4% en Finlandia y 3.3% en Noruega y Suecia. De los 61 pacientes no HLA-DQ2.5/ DQ8, 57 portaba algún alelo que codifica el DQ2.5 (93%), destacando el HLA-DQB1*02 en un 67%, seguido del HLA-DQA1*05 en un 26%, lo cual dejó un 7% de EC no HLA-DQ2.5 / DQ8 sin ningún alelo de riesgo HLA conocido(8). Estos resultados subrayan la importancia principal de los alelos HLA-DQ en la

susceptibilidad a la enfermedad celíaca, y la extrema rareza de los pacientes celíacos que no portan ni los heterodímeros DQ2 ni DQ8 ni la mitad del heterodímero DQ2 sólo.

En 2016, se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis para investigar la presencia de EC no HLA-DQ2.5 / HLA-DQ8 en España. Se incluyeron un total de 2.963 pacientes españoles con EC y se observó que el 3% de ellos eran negativos para HLA-DQ2.5 / HLA-DQ8, destacando que dentro de ese grupo un porcentaje tan elevado como el 20 % carecía de alelos de riesgo HLA-DQ 2.5 y HLA-DQ8, al contrario que lo que ocurría en el caso anterior(1).

Si nos movemos al continente asiático, observamos otro estudio publicado en 2019 que incluyó un total de 285 participantes turcos mayores de 18 años, entre los cuales había 94 pacientes celíacos, 89 familiares de primer grado de estos pacientes y 102 adultos sanos. Se comprobó que un 50,5% de los participantes fue positivo para HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 (73,4%% del grupo de los celíacos, 51,7% de los familiares de primer grado y 28,4% de los adultos sanos). Centrándonos en el grupo de los enfermos, la tasa de positividad de HLA-DQ2 fue del 69,1%, la de HLA-DQ8 fue del 4,3%. Por lo tanto, el 26,6% de los celíacos eran negativos para HLA-DQ2 y HLA-DQ8(9). En Libia se encontró que los haplotipos HLA-DQ2 y DQ8 en pacientes con EC son tan comunes como en Italia, pero la frecuencia de genotipos de "alto riesgo" es mayor en los pacientes libios que en los italianos(10). En un estudio publicado en 2014, se incluyeron a un total de 59 pacientes celíacos y 151 controles iraníes, y se vio que el 97% de los pacientes celíacos eran portadores del HLA DQ2 y / o HLA-DQ8, ya sea en el estado homocigótico o heterocigótico. Se observó que el 83,03% de los casos y el 35,09% de los controles eran portadores de HLA-DQ2, siendo las combinaciones más frecuentes entre los celíacos: DQ2.5/2.5 (13,6%), DQ2.5/2.2 (11,9%) y DQ2.5/8 (11,9%), destacando también el DQ2.2/7 en un 6,8% de los casos. El haplotipo más prevalente en el estudio fue el HLA DQ2.5 encontrándose un 69,5% de portadores celíacos. El DQ8 apareció en el 25,4% de los enfermos, un resultado elevado comparado con el resto de estudios que podría explicarse por la menor sensibilidad y especificidad del método usado para este heterodímero.(11)

En los países latinoamericanos también se observan ciertas variaciones. Un estudio bastante completo fue el publicado en octubre de 2011 en el periódico de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, a cerca de la distribución de haplotipos HLA de riesgo de enfermedad celíaca en pacientes latinoamericanos donde se estudiaron 72 enfermos celíacos con sus controles apareados, de HLA reveló que los alelos más frecuentes entre los pacientes con EC fueron HLA-DQB1 * 02:01 y 02:02 (55%),

mientras que entre los controles la frecuencia más alta fue HLA-DQB1 * 03:01 y 03:02 (36%). La conformación predominante, al igual que en los estudios anteriores fue DQ2. Se encontraron haplotipos HLA No-DQ2 / DQ8 en el 4,2% de los enfermos celíacos frente a un 51,4% del grupo control.(12)

Siguiendo en territorio americano, en un estudio realizado en Cuba, el 86,3% de los pacientes portaban los alelos DQA1 * 05:01 y DQB1 * 02(13); en Buenos Aires, Argentina, la frecuencia de DQ2 fue del 95%(14), mientras que, en Brasil, HLA-DRB1 * 03, HLA-DRB1 * 07 y HLA-DQB1 * 02 fueron los hallazgos más frecuentes entre los pacientes con EC(15). En Chile, se vio que el DQ8 predominaba sobre DQ2, lo que nos cuadra si tenemos en cuenta que la frecuencia de DR4 en la población mapuche nativa local es bastante elevada, y que el DR4 está en desequilibrio de ligamiento con DQB1*03:02(16). Como podemos observar en estos estudios la genética HLA DQ2/ HLA-DQ8 se sitúa entre el 85 y el 97% de la población enferma estudiada, predominando el DQ2 (a excepción de Chile), solo se muestra un resultado más bajo en el estudio turco, probablemente sea por la escasa n que contiene. Igualmente podemos observar que el alelo predominante es el DQ B1*02, siendo así mismo el alelo que más riesgo confiere para el desarrollo de EC.

Tabla 3. Distribución de frecuencias de haplotipos HLA-DQ en Marruecos y poblaciones europeas con EC

Haplotipos	España (21)	Marruecos (20)	Grecia (22)	Italia (21)	UK (21)	Polonia (21)	Holanda (21)
HLA DQ2.5	0,45	0,44	0,40	0,32	0,52	0,39	0,54
HLA DQ2.2	0,23	0,24	0,20	0,28	0,16	0,19	0,13
HLA DQ8	0,06	0,06	0,08	0,05	0,06	0,07	0,06
HLA DQ7.5	0,09	0,10	0,16	0,18	0,03	0,10	0,05

Fuente: elaboración propia a partir de datos extraídos de los artículos citados en la tabla.

En la tabla 3 podemos observar el gradiente norte-sur de frecuencia de los haplotipos HLA observados en los países europeos, observando que los países encontrados más al sur como son Italia, Grecia o España muestran frecuencias más altas de DQ2.2 y DQ7.5, lo que se refleja igualmente en la población celíaca, frente a por ejemplo UK u Holanda que muestran frecuencias más elevadas del DQ2.5 y más bajas de los dos

anteriores. La existencia de este gradiente es explicada en parte, por la menor presencia del DR3 en el sur de Europa (que está en desequilibrio de ligamiento con el DQ2.5), en combinación con el aumento de aparición del DR7, que se encuentra en desequilibrio con otros alelos DQ como DQA1 * 02:01 y DQB1 * 02:01(16).

Marruecos tiene unas frecuencias de estos haplotipos muy similares a las españolas. El DQ8, por su parte, sigue una distribución muy similar en los diferentes países, variando entre el 5 y el 8%.

5.2 Resultados de nuestro estudio

Tabla 4. Frecuencia de haplotipos HLA-DQ en la población estudiada

HAPLOTIPOS HLA-DQ	Celíacos	F Relativa	Controles	F Relativa	Total	Odds Ratio	IC 95%
2.2	109	0,17	76	0,13	185	1,5	(1,09-2,06)
2.3	6	0,01	4	0,007	10	1,48	(0,42-5,27)
2.5	273	0,45	90	0,15	363	4,61	(3,50-6,07)
4	3	0,003	20	0,03	23	0,14	(0,04-0,48)
4.3	1	0,002	3	0,005	4	0,33	(0,03-3,15)
5	37	0,06	110	0,18	147	0,32	(0,21-0,47)
6	50	0,08	114	0,19	164	0,36	(0,25-0,51)
7.2	0	0	2	0,003	2	0	
7.3	3	0,005	11	0,02	14	0,26	(0,07-0,95)
7.5	68	0,11	86	0,14	154	0,75	(0,53-1,05)
7.6	0	0	3	0,005	3	0	

8	55	0,09	55	0,09	110	0,98	(0,66-1,45)
9.2	3	0,005	7	0,01	10	0,42	(0,11-1,63)
9.3	0	0	4	0,006	4	0	

Fuente: elaboración propia a partir de los datos extraídos de la muestra de Cyl.

Tabla 5. Frecuencia de portadores de heterodímeros HLA-DQ en la población estudiada

PORTADORES HLA-DQ	Celíacos	F Relativa	Controles	F Relativa	Total	Odds Ratio	IC 95%
2.2	107	0,35	72	0,24	179	1,71	(1,07-1,20)
2.3	6	0,02	4	0,01	10	1,48	(0,41-5,3)
2.5	228	0,75	85	0,29	313	7,62	(5,3-10,94)
4	3	0,001	20	0,07	23	0,14	(0,04-0,47)
4.3	1	0,003	3	0,01	4	0,33	(0,03-3,15)
5	37	0,12	103	0,35	140	0,26	(0,17-0,4)
6	50	0,17	114	0,38	164	0,32	(0,22-0,47)
7.2	0	0	2	0,007	2	0	
7.3	3	0,009	10	0,03	13	0,29	(0,08-1,06)
7.5	68	0,22	86	0,28	154	0,7	(0,49-1,03)
7.6	0	0	3	0,01	3	0	
8	50	0,17	54	0,18	104	0,89	(0,58-1,4)

9.2	3	0,009	7	0,02	10	0,42	(0,11-1,62)
9.3	0	0	4	0,013	4	0	

Fuente: elaboración propia a partir de los datos extraídos de la muestra de CyL.

Tabla 6. Frecuencia de genotipos HLA-DQ en la población estudiada

GENOTIPOS HLA-DQ	Celíacos	F Relativa	Controles	F Relativa	Total	Odds Ratio	IC 95%
2.5/2.5	45	0,15	4	0,02	50	10,22	(4-26,14)
2.2/2.5	58	0,19	15	0,05	73	4,47	(2,47-8,08)
2.2/7.5	33	0,11	9	0,03	44	3,92	(1,84-8,35)
8/8	5	0,02	1	0,003	6	4,98	(0,58-42,9)
2.5/8	21	0,07	7	0,02	28	3,1	(1,3-7,4)
2.5/9.2	2	0,007	1	0,003	3	1,97	(0,18-21,9)
7.3/8	0	0	4	0,01	4	0	
8/9.3	0	0	0	0	0	0	
4.3/8	0	0	1	0,003	1	0	
2.5/X	79	0,26	44	0,15	123	2,04	(1,35-3,07)
8/X	22	0,07	41	0,14	63	0,49	(0,28-0,84)

Fuente: elaboración propia a partir de los datos extraídos de la muestra de CyL.

Tabla 7. Genética HLA-DQ 2.5 y/o DQ 8

GENÉTICA HLA	CELIACOS	F. Relativa	CONTROLES	F. Relativa	TOTAL
HLA-DQ 2.5 y/o DQ 8	288	0,95	141	0,47	429
No HLA-DQ 2.5 y/o DQ 8	15	0,05	157	0,53	172

Fuente: elaboración propia a partir de los datos extraídos de la muestra de CyL.

Tabla 8. Frecuencia de alelos codificantes para HLA-DQ 2.5 en la población con genética no HLA-DQ 2.5 y/o DQ 8

ALELO	CELIACOS	F. Relativo	CONTROLES	F. Relativa	TOTAL
HLA-DQB1*02	9	0,6	43	0,27	52
HLA-DQA1*05	5	0,33	56	0,36	61

Fuente: elaboración propia a partir de los datos extraídos en el estudio realizado.

5.3 Discusión

Una vez analizados los datos y extraídos los resultados comprobamos que los patrones de distribución genética que sigue nuestra población se asemejan bastante a los datos obtenidos en el resto de los estudios ya mencionados. Cabe mencionar que no se han encontrado diferencias significativas entre el grupo de niños y el de adultos, entre los pacientes celíacos, por lo que los hemos tratado como un grupo único, reflejando las diferencias genéticas en su conjunto.

La genética HLA-DQ 2.5 y/o DQ 8 está presente en el 95% de los pacientes celíacos (tabla 7). Dentro de los enfermos sin esta genética (5%) encontramos que el 93% es portador de algún alelo de riesgo para el DQ 2.5, siendo el más frecuente el HLA-DQB1*02 (60%) seguido del HLA-DQA1*05 (33%) lo que nos deja un porcentaje muy pequeño (7%) sin alelos de riesgo para el HLA-DQ 2.5 (tabla 8). Estos resultados concuerdan con los estudios realizados en las poblaciones Europa anteriormente comentado donde también existía un 7% de pacientes celíacos sin alelos de riesgo dentro de la genética no HLA-DQ 2.5/8 (8).

Observamos que el HLA-DQ 2.5 es portado mucho más frecuentemente en la población celíaca, donde se encontró un 75% de portadores frente a un 29% en el grupo control, lo que reafirma que existe una asociación importante entre la presencia del HLA-DQ 2.5 y el riesgo de desarrollo de la enfermedad (OR=7,62, IC 95% (5,30-10,94)). Los siguientes en frecuencia son HLA-DQ 2.2, 6, 7.5 y 5, donde su frecuencia de portadores es respectivamente 30%, 27%, 25% y 23%. El HLA-DQ 2.2 predomina en el grupo enfermo, al contrario que el DQ5, 6 y 7.5, cuya frecuencia es claramente superior en el grupo control, sobre todo en el caso del DQ5 y DQ6. Vemos como el DQ8 también muestran frecuencias de aparición relativamente elevadas, con porcentajes de aparición similares en ambos grupos, predominando ligeramente en el grupo control (tabla 5).

La frecuencia de distribución del haplotipo HLA-DQ 2.5 es del 45% en el grupo celiaco frente a un 15% en el grupo control, siendo la asociación más fuerte haplotipo-predisposición como ya hemos dicho (OR=4,61, IC 95% (3,50-6,07)). Este resultado nos cuadra de manera exacta con los resultados observados en el estudio realizado en España en la tabla 3 (21) y vemos como los valores para los haplotipos HLA-DQ 2.2, 8 y 7.5 también se asemejan bastante a los obtenidos en nuestro estudio. Puede observarse la alta frecuencia con la que se presentan los haplotipos HLA-DQ 2.2 y DQ 7.5 en la población, al igual que pasaba en las poblaciones del sur de Europa, siendo el HLA-DQ 2.5 no tan frecuente como en países del norte europeo, debido al gradiente norte-sur anteriormente mencionado (7). En cuanto al grupo control, destacamos la fuerte presencia de HLA-DQ 5 y DQ 6 con porcentajes del 18% y 19% respectivamente (tabla 4).

En los resultados calculados en la tabla 6, se observó que el genotipo predominante en el grupo celiaco fue el HLA- DQ 2.5/X (OR=2,04, IC 95% (1,135-3,07)), seguido del HLA-DQ 2.2/2.5 (OR=4,47, IC 95% (2,47-8,08)), HLA-DQ 2.5/2.5 (OR=10,22, IC 95% (4-26,14)) y del HLA-DQ 2.2/7.5 (OR=3,92 IC 95% (1,84-8,35)). Cuando observamos la tabla 9 donde podemos ver el riesgo de desarrollo de EC en función del genotipo observado, vemos que los resultados de nuestro estudio concuerdan con los obtenidos en los estudios españoles (2) (17), sobre todo el genotipo DQ 2.5/2.5 (1:12 en los estudios españoles vs 1:13 en nuestra muestra) siendo el genotipo que más riesgo confiere. Observamos como el genotipo DQ 8/8 se acerca en riesgo al anterior (1:15, significativamente más elevado que en el resto de los estudios de la tabla 9), siguiéndole en frecuencia el DQ 2.2/2.5, DQ 2.2/7.5 y DQ 2.5/8, con unos riesgos de 1:26, 1:27 y 1:29, respectivamente. Es reseñable al alto riesgo que confiere la configuración del DQ2.5 en trans, (genotipo DQ2.2/7.5), presentando en nuestra población un riesgo de 1:27, cuando el riesgo teórico debería ser similar a la de la configuración den cis en heterocigosis (genotipos DQ2.5/x), del cual sólo encontramos un riesgo de 1:59 (ver tabla 9 en anexo IV).

También nos permite establecer unos genotipos de riesgo intermedio o moderado (entre 1:50 y 1:200) para los genotipos DQ2.5/x (incluyendo DQ2.5/7.5), DQ7.5/8, DQ2.2/8 y DQ2.2/2.2, dejando en el grupo de riesgo más bajo a los genotipos DQ2.2/X, DQ8/X y DQ7.5/X (ver tabla 10 en anexo V).

6. CONCLUSIONES

- Nuestros resultados nos refuerzan la afirmación de que la genética HLA-DQ juega un papel importante en el desarrollo de la EC, siendo el haplotipo que mayor riesgo confiere el HLA-DQ 2.5.
- El alelo que más riesgo confiere para el desarrollo de EC es el HLA-DQB1*02, principalmente cuando se encuentra en homocigosis.
- Otros haplotipos como el DQ 2.2, DQ 7.5 y DQ 8 le siguen en frecuencia al DQ 2.5, y parece ser evidente su papel en el desarrollo de la EC, sin embargo, en nuestro estudio solo se ha encontrado un resultado significativo en el caso del DQ 2.2, dejando a los otros dos sin una clara evidencia de asociación a la enfermedad.
- El genotipo que más riesgo confiere para el desarrollo de la EC es DQ 2.5/2.5. Otros genotipos de alto riesgo son el DQ 2.2/2.5, DQ 2.2/7.5, DQ 2.5/8 y DQ 8/8.
- Los patrones genéticos celíacos siguen una distribución similar en las diferentes regiones mundiales, con ligeras variaciones según la composición HLA-DQ existente en la población, pero viéndose claro los predisponentes más fuertes en la mayoría de las ocasiones.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Bañares F, Arau B, Dieli-Crimi R, Rosinach M, Nuñez C, Esteve M. Systematic Review and Meta-analysis Show 3% of Patients With Celiac Disease in Spain to be Negative for HLA-DQ2.5 and HLA-DQ8. Clin Gastroenterol Hepatol. 1 de abril de 2017;15(4):594-6.
2. Martínez-Ojinaga E, Molina M, Polanco I, Urcelay E, Núñez C, Martínez-Ojinaga E, et al. HLA-DQ distribution and risk assessment of celiac disease in a Spanish center. Rev Esp Enfermedades Dig. 2018;110(7):421-6.
3. TI L, Aj D, B H, X H, Y O, S E, et al. Widespread non-additive and interaction effects within HLA loci modulate the risk of autoimmune diseases. Nat Genet. 10 de agosto de 2015;47(9):1085-90.
4. Molina-Infante J, Santolaria S, Montoro M, Esteve M, Fernández-Bañares F. Sensibilidad al gluten no celiaca: una revisión crítica de la evidencia actual. Gastroenterol Hepatol. 1 de junio de 2014;37(6):362-71.
5. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. World J Gastroenterol WJG. 14 de noviembre de 2012;18(42):6036-59.

6. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* enero de 2012;54(1):136-60.
7. Tinto N, Cola A, Piscopo C, Capuano M, Galatola M, Greco L, et al. High Frequency of Haplotype HLA-DQ7 in Celiac Disease Patients from South Italy: Retrospective Evaluation of 5,535 Subjects at Risk of Celiac Disease. *PLOS ONE.* 23 de septiembre de 2015;10(9):e0138324.
8. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol.* abril de 2003;64(4):469-77.
9. Özgenel ŞM, Temel T, Üsküdar Teke H, Yıldız P, Korkmaz H, Özakyol A. HLA-DQ2/DQ8 frequency in adult patients with celiac disease, their first-degree relatives, and normal population in Turkey. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol.* abril de 2019;30(4):321-5.
10. Alarida K, Harown J, Di Pierro MR, Drago S, Catassi C. HLA-DQ2 and -DQ8 genotypes in celiac and healthy Libyan children. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* junio de 2010;42(6):425-7.
11. Rostami-Nejad M, Romanos J, Rostami K, Ganji A, Ehsani-Ardakani MJ, Bakhshipour A-R, et al. Allele and haplotype frequencies for HLA-DQ in Iranian celiac disease patients. *World J Gastroenterol.* 28 de mayo de 2014;20(20):6302-8.
12. Parada A, Araya M, Pérez-Bravo F, Méndez M, Mimbacas A, Motta P, et al. Amerindian mtDNA Haplogroups and Celiac Disease Risk HLA Haplotypes in Mixed-blood Latin American Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* octubre de 2011;53(4):429-34.
13. Cintado A, Sorell L, Galván JA, Martínez L, Castañeda C, Fragoso T, et al. HLA DQA1*0501 and DQB1*02 in Cuban celiac patients. *Hum Immunol.* agosto de 2006;67(8):639-42.
14. Palavecino EA, Mota AH, Awad J, Derosa S, Herrera M, Chertkoff L, et al. HLA and celiac disease in Argentina: involvement of the DQ subregion. *Dis Markers.* febrero de 1990;8(1):5-10.
15. Silva EM, Fernandes MI, Galvão LC, Sawamura R, Donadi EA. Human leukocyte antigen class II alleles in white Brazilian patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* octubre de 2000;31(4):391-4.
16. Pérez-Bravo F, Araya M, Mondragón A, Ríos G, Alarcón T, Roessler JL, et al. Genetic differences in HLA-DQA1* and DQB1* allelic distributions between celiac and control children in Santiago, Chile. *Hum Immunol.* marzo de 1999;60(3):262-7.
17. Ruiz-Ortiz E, Montraveta M, Cabré E, Herrero-Mata MJ, Pujol-Borrell R, Palou E, et al. HLA-DQ2/DQ8 and *HLA-DQB1*02* homozygosity typing by real-time

polymerase chain reaction for the assessment of celiac disease genetic risk: evaluation of a Spanish celiac population: HLA-DQ2/DQ8 real-time PCR typing. *Tissue Antigens*. diciembre de 2014;84(6):545-53.

18. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Nenna R, Maiella G, et al. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol*. enero de 2009;70(1):55-9.

19. Piccini B, Vascotto M, Serracca L, Luddi A, Margollicci MA, Balestri P, et al. HLA-DQ typing in the diagnostic algorithm of celiac disease. *Rev Esp Enfermedades Dig*. mayo de 2012;104(5):248-54.

20. Piancatelli D, Ben El Barhdadi I, Oumhani K, Sebastiani P, Colanardi A, Essaid A. HLA Typing and Celiac Disease in Moroccans. *Med Sci*. marzo de 2017;5(1):2.

21. Gutierrez-Achury J, Zhemakova A, Pulit SL, Trynka G, Hunt KA, Romanos J, et al. Fine mapping in the MHC region accounts for 18% additional genetic risk for celiac disease. *Nat Genet*. junio de 2015;47(6):577-8.

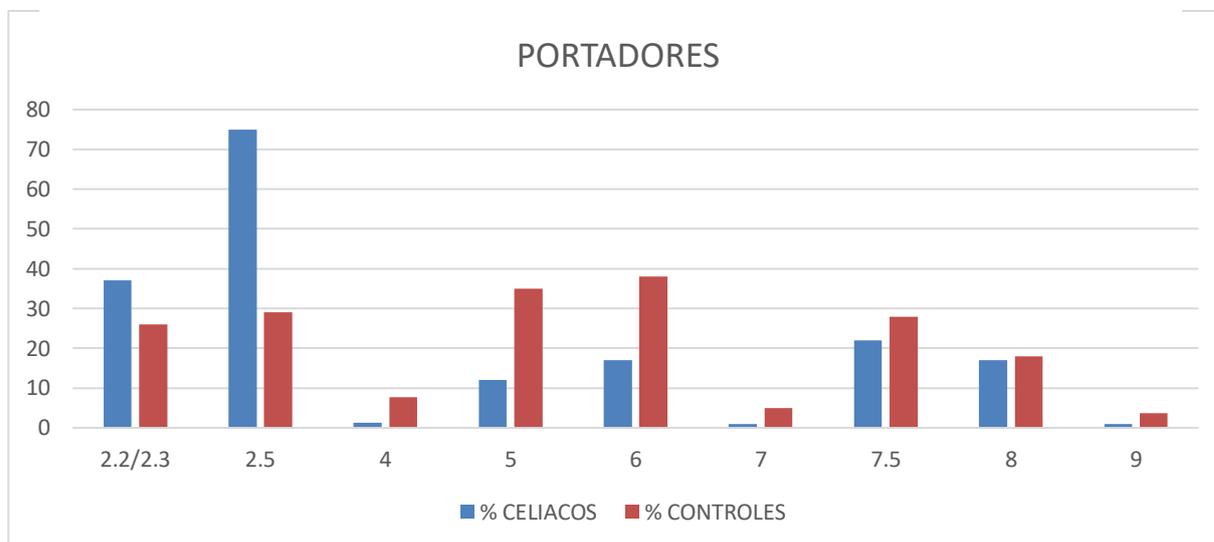
22. Krini M, Chouliaras G, Kanariou M, Varela I, Spanou K, Panayiotou J, et al. HLA class II high-resolution genotyping in Greek children with celiac disease and impact on disease susceptibility. *Pediatr Res*. diciembre de 2012;72(6):625-30.

23. Polanco, I., Ribes, C., Rodrigo, L., Riestra, S., Fonseca, E., Menchén, L., Lo, O., Vivas, S., Ruiz, J., Casellas, F., Esteban, B., Márquez, M., Martínez, J., Villarino, A., Vanni, D., Vitoria, J., Castaño, L., Bilbao, J., Arranz, E., Garrote, J., Morón, B., Meegias, M., Sousa, C., Sanz, Y., Marcos, A. and Nova, E., 2009. *Libro blanco de la enfermedad celiaca*. 1st ed. Madrid: ICM, pp.123-127.

8. ANEXOS

8.1 Anexo I: Frecuencias de portadores del HLA-DQ en la población estudiada

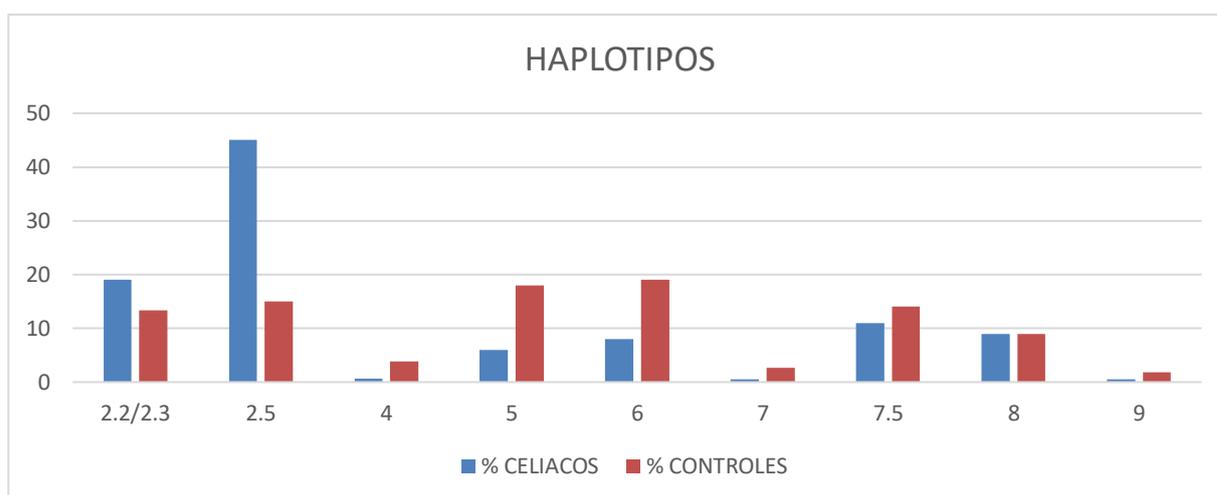
Gráfico 1. Frecuencias de portadores HLA-DQ en la población a estudio



*El DQ4 incluye el DQ 4.3; el DQ 7 incluye DQ 7.2, 7.3 y 7.6; el DQ 9 incluye DQ 9.2 y 9.3.
Fuente: elaboración propia a partir de los datos extraídos de la muestra de CyL.

8.2 Anexo II: Frecuencia de haplotipos HLA-DQ en la población a estudio

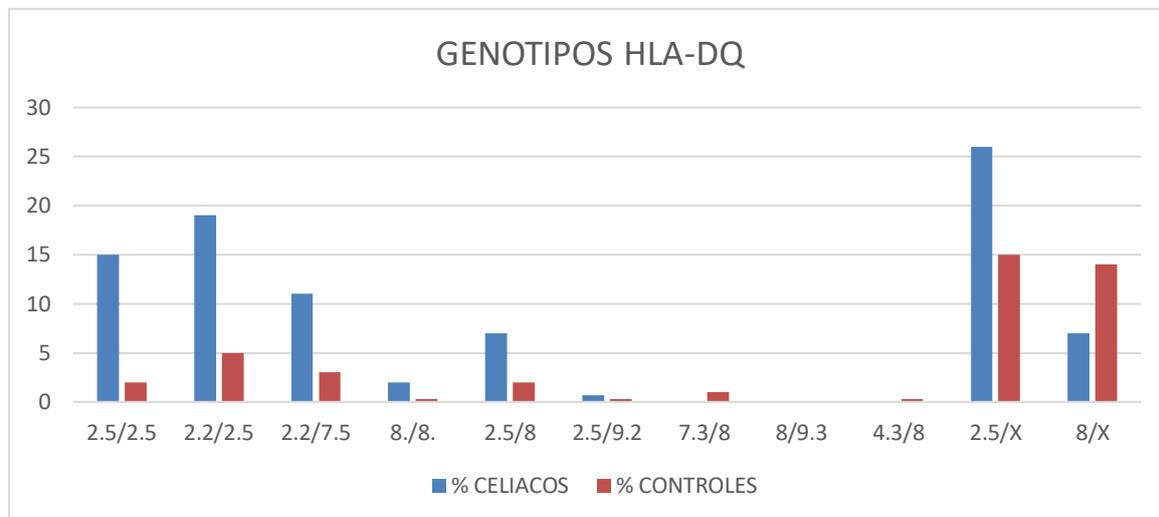
Gráfico 2. Frecuencia de haplotipos HLA-DQ en la población a estudio



*El DQ4 incluye el DQ 4.3; el DQ 7 incluye DQ 7.2, 7.3 y 7.6; el DQ 9 incluye DQ 9.2 y 9.3.
Fuente: elaboración propia a partir de los datos extraídos de la muestra de CyL.

8.3 Anexo III: Frecuencia de genotipos del HLA-DQ en la población a estudio

Gráfico 3. Frecuencia de genotipos HLA-DQ en la población a estudio



Fuente: elaboración propia a partir de los datos extraídos de la muestra de CyL.

8.4 Anexo IV: Riesgo de desarrollo de EC en función del genotipo observado en diferentes estudios

Tabla 9. Riesgo de desarrollo de EC en función del genotipo observado en diferentes estudios

HLA-DQ	España(17)	España(2)	Italia(18)	Italia(19)	Marruecos(20)	Población de CyL a estudio
2.5/2.5	1:12	1:12	1:10	1:7	1:14	1:13
2.2/2.5		1:12				1:26
8/8		1:25		1:43 *		1:15
2.2/7.5	1:64	1:35		1:47	1:10	1:27
2.5/X		1:42	1:35		1:150	1:59
2.5/7.5		1:60			1:60	1:50
2.5/8	1:22	1:72	1:7	1:41	1:170	1:29
7.5/8		1:605				1:100
2.2/8	1:22	1:681	1:24		1:120	1:67
2.2/2.2	1:1063		1:26	1:45	1:59	1:142
2.2/X		1:929	1:210	1:75	1:205	1:500
8/X	1:265 **		1:89 **	1:85 **	1:200 **	1:333
7.5/X		1:1135	1:1842	1:1818	1:209	1:1000

*incluye 2.2/8; **incluye 7.5/8.

Fuente: tabla elaborada a partir de datos de los artículos numerados en ella y de la muestra.

8.5 Anexo V: Categorías de riesgo genético según el genotipo HLA en la población de CyL

Tabla 10. Categorías de riesgo genético según el genotipo HLA en la población de CyL

RIESGO	GENOTIPOS
Muy alto (<1:20)	<ul style="list-style-type: none"> • HLA-DQ 2.5/2.5 • HLA-DQ8/8
Alto (1:20-1:49)	<ul style="list-style-type: none"> • HLA-DQ 2.2/2.5 • HLA-DQ 2.2/7.5 • HLA-DQ 2.5/8
Moderado (1:50-1:200)	<ul style="list-style-type: none"> • HLA-DQ2.5/x (incluyendo DQ2.5/7.5) • HLA-DQ2.2/8 • HLA-DQ7.5/8 • HLA-DQ2.2/2.2
Bajo (>1:200)	<ul style="list-style-type: none"> • HLA-DQ8/X • HLA-DQ2.2/X • HLA-DQ7.5/X

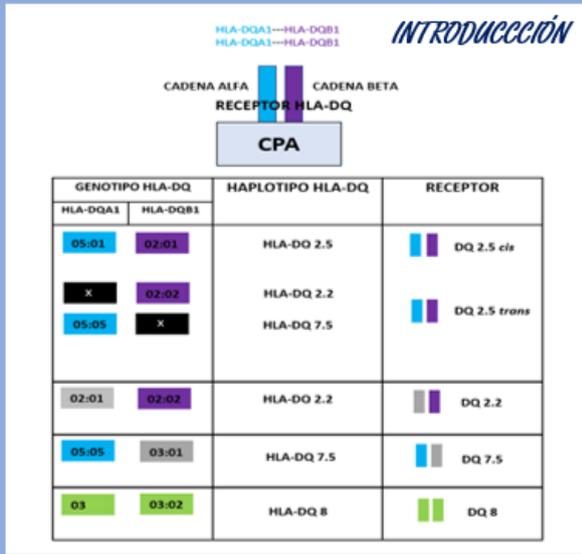
Fuente: elaboración propia a partir de los datos extraídos de la muestra de CyL.

8.6 Anexo VI: Poster

RIESGOS ATRIBUIDOS A LOS GENOTIPOS HLA-DQ EN LA SUSCEPTIBILIDAD A LA ENFERMEDAD CELIACA EN LA POBLACIÓN DE CYL



Autor: Alba Herranz García/Tutor: José Antonio Garrote Adrados



JUSTIFICACIÓN

Ordenanza de los patrones genéticos según el mayor o menor grado de contribución al desarrollo de la enfermedad celiaca.

OBJETIVOS

- Estudio de la frecuencia de distribución de haplotipos, portadores y genotipos del HLA-DQ en la población de Castilla y León
- Establecer las categorías de riesgo genético en la población de CyL según el genotipo HLA-DQ.
- Estudio de la distribución y prevalencia de haplotipos y genotipos del HLA-DQ a nivel mundial y comparación con la población de Castilla y León.

MATERIALES Y MÉTODOS

- Análisis HLA mediante PCR-SSO de una muestra de CyL de 601 individuos (303 enfermos, 298 controles).
- Revisión de artículos científicos: PubMed.

RESULTADOS GLOBALES CYL

RESULTADOS

COMPARACIÓN MUNDIAL

PORTADORES	CELIACOS	CONTROLES
HLA-DQ 2.2	35%	24%
HLA-DQ 2.5	75%	29%
HLA-DQ 5	12%	35%
HLA-DQ 6	17%	38%
HLA-DQ 7.5	22%	28%
HLA-DQ 8	17%	18%
HAPLOTIPOS		
HLA-DQ 2.2	17%	15%
HLA-DQ 2.5	45%	15%
HLA-DQ 5	6%	18%
HLA-DQ 6	8%	19%
HLA-DQ 7.5	11%	14%
HLA-DQ 8	9%	9%

Haplotipos	España	Marruecos	Grecia	Italia	UK	Polonia	Holanda	CyL
HLA DQ2.5	0,45	0,44	0,40	0,32	0,52	0,39	0,54	0,45
HLA DQ2.2	0,23	0,24	0,20	0,28	0,16	0,19	0,13	0,17
HLA DQ8	0,06	0,06	0,08	0,05	0,06	0,07	0,06	0,09
HLA DQ7.5	0,09	0,10	0,16	0,18	0,03	0,10	0,05	0,11

RIESGO	GENOTIPOS
Muy alto (<1:20)	<ul style="list-style-type: none"> HLA-DQ 2.5/2.5 HLA-DQ8/8
Alto (1:20-1:49)	<ul style="list-style-type: none"> HLA-DQ 2.2/2.5 HLA-DQ 2.2/7.5 HLA-DQ 2.5/8
Moderado (1:50-1:200)	<ul style="list-style-type: none"> HLA-DQ2.5/x (incluyendo DQ2.5/7.5) HLA-DQ2.2/8 HLA-DQ7.5/8 HLA-DQ2.2/2.2
Bajo (>1:200)	<ul style="list-style-type: none"> HLA-DQ8/X HLA-DQ2.2/X HLA-DQ7.5/X

HLA-DQ	España	España	Italia	Italia	Marruecos	Población de CyL a estudio
2.5/2.5	1:12	1:12	1:10	1:7	1:14	1:13
2.2/2.5		1:12				1:26
8/8		1:25		1:43 *		1:15
2.2/7.5	1:64	1:35		1:47	1:10	1:27
2.5/X		1:42	1:35		1:150	1:59
2.5/7.5		1:60			1:60	1:50
2.5/8	1:22	1:72	1:7	1:41	1:170	1:29
7.5/8		1:605				1:100
2.2/8	1:22	1:681	1:24		1:120	1:67
2.2/2.2	1:1063		1:26	1:45	1:59	1:142
2.2/X		1:929	1:210	1:75	1:205	1:500
8/X	1:265 **		1:89 **	1:85 **	1:200 **	1:333
7.5/X		1:1135	1:1842	1:1818	1:209	1:1000

*Incluye 2.2/8; **Incluye 7.5/8.

CONCLUSIONES

- Papel esencial de la genética HLA-DQ en la patogénesis de EC, principalmente el haplotipo HLA-DQ 2.5. Otros haplotipos de alto riesgo son HLA-DQ 2.2, DQ 7.5 y DQ8.
- El alelo que más riesgo confiere es el HLA-DQB1*02, principalmente cuando se encuentra en homocigosis.
- El genotipo que más riesgo confiere es el DQ 2.5/2.5. Otros genotipos de alto riesgo son DQ 8/8, DQ 2.2/2.5, DQ 2.2/7.5 y DQ 2.5/8.
- Distribución similar de patrones genéticos en las diferentes regiones mundiales.