

**IMPLICACIONES
EVOLUTIVAS DE LOS
GENES NO-HLA
RELACIONADOS CON
LA ENFERMEDAD CE-
LÍACA**

AUTORES: Cristina Lorenzo Cifuentes, Patricia González Castillejos, Francisca Navarro Blázquez



Acréditi Formación s.l.

C/Diego Velázquez, nº 3

C.P. 26007 La Rioja

e-mail: editorial@acreditiformacion.com

www.acreditiformacion.com

www.publicacionescientificas.es

Reservados todos los derechos

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, por cualquier medio, electrónico o mecánico, ni por fotocopia, grabación u otro sistema de reproducción de información sin el permiso por escrito de la Editorial.

El contenido de este libro
es responsabilidad exclusiva de los autores.
La editorial declina toda responsabilidad sobre el mismo.

ISBN: 979-13-87553-48-7

ÍNDICE

RESUMEN	4
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1 Influencia de la variación genética en la aparición de enfermedades	8
1.2 Proyecto 1000 Genomas	10
1.3 Enfermedad celiaca: componente genético.....	12
1.4 Implicaciones evolutivas.....	16
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	20
3. MATERIALES Y MÉTODOS	21
3.1. Identificación bibliográfica de polimorfismos no- HLA asociados con enfermedad celiaca	21
3.2 Criterios de inclusión de las variantes seleccionadas	22
3.3 Análisis estadístico poblacional	24
4. RESULTADOS	28
4.1 Selección de los genes relacionados, sus variantes de riesgo e impacto funcional	28

4.2. Estudio de las frecuencias poblacionales	37
5. DISCUSIÓN.....	41
6. CONCLUSIONES	52
7. REPERCUSIONES AUTOR COLABORADOR 1.....	54
8. REPERCUSIONES AUTOR COLABORADOR 2.....	61
9. BIBLIOGRAFÍA	66

RESUMEN

La enfermedad celíaca es una patología autoinmune en la que se produce una reacción inflamatoria en el intestino delgado, causada por la exposición al gluten en individuos genéticamente predispuestos. La mayoría de los afectados expresan HLA-DQ2 o bien HLA-DQ8, pero se han identificado mediante estudios de ligamiento y GWAS numerosos genes de susceptibilidad no situados en la región HLA, que actualmente son menos conocidos. Así, hemos seleccionado polimorfismos de los genes *CCR3*, *IL12A*, *SH2B3*, *SOCS1*, *MMEL1*, *CCR4*, *ICOSLG*, *DUSP10* y *TAGAP*, asociados al desarrollo de celiaquía, por presentar un impacto funcional al producir algún cambio en la expresión génica. Nuestro objetivo ha sido demostrar si para estas variantes seleccionadas existía una disminución del alelo de riesgo en la población europea frente a la africana debido a la adaptación al consumo de gluten a lo largo del tiempo por parte de los europeos, que son los que lo han estado expuestos durante más tiempo. Para ello, haciendo uso de los datos del Proyecto 1000 Genomas, se ha realizado un estudio comparativo de las

frecuencias alélicas y genotípicas entre la población africana y europea.

Los resultados de este trabajo muestran como un parte de las variantes seleccionadas cumplen la hipótesis de trabajo, mientras que otras variantes habrían sido seleccionadas positivamente a lo largo de la evolución por un posible efecto protector ante agentes infecciosos.

Palabras clave: Celiaquía, genes no-HLA, polimorfismo, genética poblacional, evolución.

ABSTRACT

Celiac disease is an autoimmune pathology in which an inflammatory reaction is produced in the small intestine, caused by exposure to gluten in genetically predisposed individuals. Most of the affected patients express HLA-DQ2 or HLA-DQ8, but numerous susceptibility genes located outside the HLA region, which are currently less well known, have been identified by linkage studies and GWAS. Thus, we have selected polymorphisms of the genes *CCR3*, *IL12A*, *SH2B3*, *SOCS1*, *MMEL1*, *CCR4*, *ICOSLG*, *DUSP10* and *TAGAP* associated with the development of celiac disease, since they present a functional impact by producing changes in gene expression. The objective of this work was to analyze if, for these selected variants, there was a decrease of the risk allele in the European population versus the African population due to the adaptation to the consumption of gluten over time by the Europeans. Using the data from 1000 Genomes Project, a comparative study on the allelic and genotypic frequencies of the non-HLA variants of celiac disease between the African and European populations was done.

The results of this work show that these selected variants of the genes *CCR4*, *ICOSLG*, *DUSP10* and *TAGAP* accomplish the working hypothesis, whereas the variants in the genes *CCR3*, *IL12A*, *SH2B3*, *SOCS1* and *MMEL1* show an opposite behavior, possibly associated to their positive selection due to a protective effect against infectious agents.

Key words: Celiac disease, non-HLA genes, polymorphism, population genetics, evolution.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Influencia de la variación genética en la aparición de enfermedades

La evolución se basa en la selección de variaciones genéticas presentes en la población. Esta variabilidad se debe a la presencia de polimorfismos, que son las variantes genéticas que aparecen mediante mutación y que se transmiten a la descendencia, presentándose en más del 1% de la población. A cada una de las formas alternativas de nucleótidos que puede presentarse se le conoce como alelo y se localizan en una posición concreta del genoma denominado *locus*. Los polimorfismos más frecuentes son cambios de una única base, también llamados polimorfismos de un único nucleótido o *SNP*. En el caso de que el *locus* corresponda a un cromosoma autosómico, cada individuo porta dos alelos, y es el conjunto de alelos lo que se conoce como genotipo.

Los polimorfismos pueden proporcionar ventajas a los individuos que los portan, contribuir en la causa de enfermedades o bien ser silentes, como probablen-

te ocurre en la mayoría. Muchas de estas variantes no se encuentran en regiones codificantes, sino en intrones y regiones promotoras, pudiendo afectar a la expresión génica.

En los estudios epidemiológicos en general se considera variante al alelo menos frecuente, pero esto puede cambiar de una población a otra. Además, estas variantes de baja frecuencia tienden a ser de origen reciente, exhibiendo mayores niveles de diferenciación en la población.

En los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) se han analizado miles de *SNPs* con el objetivo de identificar su asociación con un rasgo observable. Con frecuencia identifican genes y / o vías que no estaban previamente implicados en el fenotipo de interés, generando nuevas vías de investigación (Kumar et al., 2012). Si se descubre que ciertas variaciones genéticas resultan significativamente más frecuentes en individuos enfermos que en sanos se dice que estas variaciones están asociadas a la enfermedad, aunque la variante en sí no tendría por qué ser la causa directa de la enfermedad, pudiendo apuntar simplemente a la

región cercana en la que seguir buscando la verdadera variante causal que se heredaría conjuntamente, lo que se conoce como desequilibrio de ligamiento.

Por otro lado, los estudios de ligamiento en familias permiten identificar regiones cromosómicas repetidas y heredadas por los afectados de una enfermedad en varias generaciones, pudiendo acotar las regiones del genoma potencialmente implicadas en la patogénesis.

1.2 Proyecto 1000 Genomas

Debido a los avances tecnológicos que han tenido lugar en los últimos años se han podido realizar proyectos de secuenciación de genomas completos. Así surge el Proyecto 1000 Genomas, que proporciona una descripción completa de la variación genética humana mediante la secuenciación de todo el genoma de individuos de múltiples poblaciones, estando disponibles todos sus datos dentro del proyecto y para la comunidad en general en plataformas gratuitas (Clarke et al., 2012).

El objetivo es caracterizar más del 95% de las variantes

que se encuentran en las regiones genómicas accesibles a las actuales tecnologías de secuenciación y que tienen una frecuencia de 1% o más (polimorfismo) en cada uno de los cinco principales grupos de población (1000 Genomes Project Consortium, 2015). Se tomaron muestras de 26 poblaciones de África (AFR), Asia oriental (EAS), Europa (EUR), Asia meridional (SAS) y América (AMR). Las muestras del Proyecto 1000 Genomas proporcionan una amplia representación de la variación genética humana siendo una base para investigar la relación entre el genotipo y el fenotipo. Esto ha llevado a descubrir genes asociados con patologías a través de GWAS y con las variaciones presentes entre las poblaciones, identificándose así más de mil regiones genómicas asociadas con susceptibilidad a enfermedades y otros rasgos comunes (1000 Genomes Project Consortium, 2010).

1.3 Enfermedad celiaca: componente genético

La enfermedad celíaca es una enteropatía autoinmune crónica que afecta al intestino delgado, causada por la exposición al gluten en individuos genéticamente pre-dispuestos. Por gluten se conocen a los polipéptidos insolubles que se encuentran en el trigo, centeno, cebada y otros granos estrechamente relacionados (Huang et al., 2017).

Esta patología afecta aproximadamente al 1% de los caucásicos. En individuos susceptibles, la ingestión de gluten genera una reacción inflamatoria en el intestino delgado que reduce el área de absorción intestinal e interfiere con la absorción de micronutrientes, causando desnutrición y complicaciones severas. Una dieta sin gluten a largo plazo es la única terapia para esta enfermedad.

Como se observa en la Figura 1, los péptidos intactos de gliadina alcanzan la lámina propia y tras la desaminación aumenta su afinidad de unión a las moléculas DQ2 y / o -DQ8 del antígeno de leucocitario humano HLAI. Los complejos de péptido-HLA-DQ pueden inducir una respuesta TH1 adaptativa con un aumento si-

multáneo de interferón gamma (IFN- γ), una citoquina clave en el inicio del daño de la mucosa. Pruebas recientes también han elucidado el papel del sistema inmune innato en la patogénesis de la enfermedad celíaca (Castillo et al., 2015).

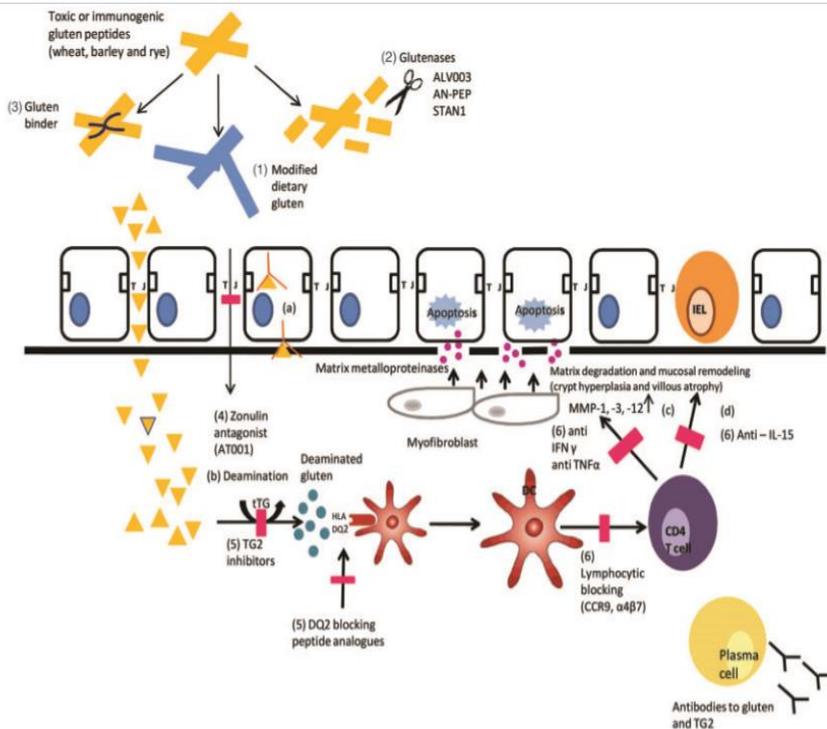


Figura 1. Patogenia de la enfermedad celiaca. Los péptidos de gliadina tras pasar la lámina propia se unen a HLA Clase II DQ2, induciendo una respuesta TH1 adaptativa que aumenta la producción de citoquinas (IFN-c) y la regulación de interleucina-15. Esta cascada inflamatoria es responsable de los cambios intestinales. Imagen obtenida de Castillo et al. (2015).

A menudo los pacientes presentan síntomas gastrointestinales (hábitos intestinales alterados, molestias abdominales...), aunque en los adultos suele predominar la clínica extraintestinal (artralgias, cefalea, dermatitis herpetiforme, ataxia cerebelosa...).

El *locus* principal de susceptibilidad está localizado en la región del MHC en el cromosoma 6p21. Más del 90% de los pacientes expresan el heterodímero HLA-DQ2, y los que carecen de HLA-DQ2 presentan la molécula HLA-DQ8. Sin embargo, HLA-DQ2 es común en la población general, estando presente en aproximadamente el 30% de los caucásicos y, además, HLA-DQ2 y HLA-DQ8 son responsables de sólo el 40% de los factores genéticos predisponentes en la patogénesis de la celiaquía, lo que es necesario, pero no es suficiente para causar la enfermedad (Plaza-Izurietta et al., 2011).

Últimamente se han realizado numerosos esfuerzos para identificar genes de susceptibilidad no situados en la región HLA que puedan explicar la genética de la enfermedad celiaca, usando para ello estudios de ligamiento en familias y GWAS. Más de 40 genes candidatos han sido detectados (Kumar et al., 2012), descri-

biéndose varios *loci* de susceptibilidad asociados con el riesgo de desarrollar la enfermedad celiaca, aunque en su conjunto explican sólo una pequeña proporción de este riesgo.

1.4 Implicaciones evolutivas

El homo sapiens lleva en la Tierra alrededor de cien mil años. Hace aproximadamente 10.000 años se produjo el inicio de las prácticas agrícolas en el gran cinturón del sudoeste de Asia, lo que dio origen a una gran variedad de cereales silvestres como el trigo y la cebada. Actualmente se postula la existencia de una relación directa entre la historia de la migración poblacional hacia Europa y el tiempo de exposición al gluten. Así, en toda Asia se cultivaba el arroz, mientras que en África prevalecían el sorgo y mijo y en América el maíz, que no contienen gluten. Sin embargo, en Europa la producción de trigo, lentejas, garbanzos y arvejas era frecuente (Parada y Araya, 2010).

Por otro lado, los neandertales vivían en Europa y Asia occidental antes de desaparecer hace 30.000 años, estando en contacto durante ese tiempo con el homo sapiens (Green et al., 2010). La secuenciación del genoma neandertal ha permitido comprobar la existencia de algunos genes neandertales en humanos no africanos actuales, como se observa en la Figura 2, lo que sugiere que intercambiaron partes de su genoma con nuestros antepasados (McCoy et al., 2017).

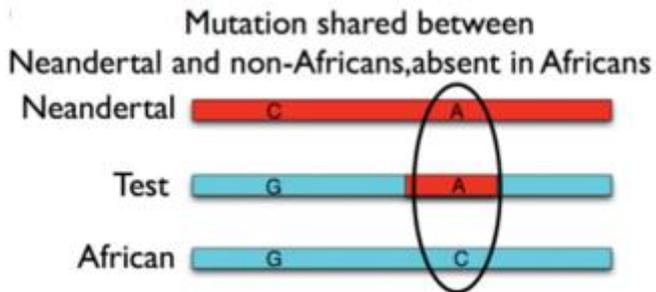


Figura 2. Patrones de variación en un *SNP*. Los sitios donde el genoma africano lleva el alelo ancestral y donde el neandertal secuenciado y la población no africana de prueba llevan el alelo derivado, indica con gran probabilidad que este alelo en la población no africana deriva del flujo genético neandertal. Imagen tomada de Sankararaman et al. (2014).

El gluten fue elegido por sus cualidades comerciales a partir del desarrollo industrial, haciendo que los descendientes europeos fueran expuestos a cantidades de gluten considerable y progresivamente mayores. Todavía se desconoce la incidencia de la enfermedad celiaca en muchas partes de África, donde la generalización de los alimentos ricos en gluten ha sido posterior, pero actualmente se puede afirmar que este trastorno está presente en este continente (Catassi, 2005).

La selección natural positiva a lo largo del tiempo ocasiona un aumento de la prevalencia de rasgos beneficiosos que permiten la supervivencia de los seres, jugando un papel fundamental en el desarrollo de nuestra especie.

En cuanto a la correlación entre consumo de trigo, HLA-DQ2 y DQ8 y prevalencia de enfermedad celiaca se ha visto que a pesar del impacto negativo que ocasiona esta enfermedad a nivel reproductivo y de supervivencia, la frecuencia de HLA-DQ2 es incluso mayor en países que consumen más trigo y durante más tiempo, lo que es conocido como la “paradoja evolutiva de la celiaquía” (Lionetti y Catassi, 2014). Pero

en lo que respecta al posible papel evolutivo de los genes no-HLA predisponentes no se ha evaluado lo suficiente para obtener datos concluyentes.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis:

Las frecuencias de los polimorfismos no-HLA involucrados en la enfermedad celiaca se han reducido en la población europea con respecto a la africana debido a la adaptación al consumo de gluten a lo largo del tiempo.

Objetivos:

1. Identificar variantes no-HLA relacionadas con la enfermedad celiaca.
2. Seleccionar variantes que presenten un posible impacto funcional.
3. Comparar las frecuencias de los polimorfismos seleccionados en las poblaciones africana y europea.
4. Interpretar desde el punto de vista evolutivo los resultados obtenidos.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Identificación bibliográfica de polimorfismos no-HLA asociados con enfermedad celiaca

Para comenzar, se realizó una búsqueda generalizada en distintas fuentes bibliográficas sobre la enfermedad celiaca para conocer su fisiopatología y componente genético.

Una vez encontrada la información de interés se empleó el buscador Pubmed para acceder a la base de datos de MEDLINE. Para la búsqueda se utilizaron los términos *“celiacdisease”*, *“celiacdiseasegenetics”*, *“celiacriskloci”*, *“gluten”*. Una vez dentro de ellos también se buscaron nuevos artículos a través de *“similar articles”*.

De todos los resultados obtenidos se seleccionaron aquellos que cumplían los siguientes criterios:

- a) Relación con la temática concreta del trabajo.
- b) Intervalo de tiempo entre 2005 y 2017.
- c) Realizados en seres humanos.

d) Redactados en inglés o español.

Se dejaron fuera de la selección aquellos que presentaban restricción económica para el acceso al artículo o bien no se podía acceder al texto completo.

3.2 Criterios de inclusión de las variantes seleccionadas

Del total de variantes identificadas en la bibliografía se han seleccionado las que presentaban un posible impacto funcional, bajo la hipótesis de que sólo estas podrían ser variantes causales. Para la inclusión de una variante en el estudio poblacional se han definido los siguientes criterios:

1. Está documentada su implicación en la patogénesis y desarrollo de la enfermedad celiaca.
2. El polimorfismo presenta un cambio que afecta al menos a un 1% de la población.
3. La variante presenta un posible impacto funcional:

- a. Cambio de un aminoácido que implique un cambio en la proteína.
 - b. Que afecte a una región promotora, promoviendo la transcripción de un gen.
 - c. Que afecte a una secuencia reguladora, pudiendo alterar la expresión de las proteínas ya que en esta zona se unen los factores de transcripción.
 - d. Que afecte a una región no traducida (UTR), ya que variaciones en estas regiones pueden tener consecuencias en la estabilidad del ARNm y la traducción.
4. El alelo de riesgo de la variante es conocido.

3.3 Análisis estadístico poblacional

Para de obtener la información genómica de la población se ha empleado la base de datos Ensembl (<http://www.ensembl.org>), que proporciona un navegador genómico con valiosos datos sobre humanos, ratones, ratas y peces cebra útiles para la investigación genética (Flicek et al., 2014).

Los datos manejados en esta base proceden de “El Proyecto 1000 Genomas”. Para realizar este trabajo se han seleccionado 1007 individuos: 504 africanos, que han sido considerados controles y 503 europeos, tratados como casos.

En cuanto a la población africana, se recogieron los datos pertenecientes a las subpoblaciones de Nigeria (ESN-esan y YRI-yoruba), Kenia (LWK), Gambia (GWD), y Sierra Leona (MSL). Se han excluido las subpoblaciones de ascendencia africana que habitan en el suroeste de Estados Unidos (ASW) y los caribeños africanos de Barbados (ACB) al tratarse de poblaciones con gran mestizaje. En el caso de europeos se ha trabajado con

las subpoblaciones finlandesa (FIN), británica (GBR), española (IBS), italiana (TSI) y con la subpoblación de ascendencia europea afincada en Utah (CEU).

El estudio estadístico de las variantes seleccionadas se ha realizado con el programa informático SNPStats, diseñado por el *Institut Català d'oncologia* para analizar, utilizando *SNPs*, estudios de asociación desde el punto de vista de la epidemiología genética (Solé et al., 2006).

Se puede acceder a este programa de forma gratuita a través de web/bioinfo.iconcologia.net/SNPstats. Para el análisis de las variantes se han seguido los siguientes pasos con cada una de las variantes:

1º Introducción de datos. Los datos de los genotipos poblacionales obtenidos en Ensembl han sido copiados previamente en una tabla de Excel. En una columna se escriben los *SNPs*, codificados como genotipos con cada alelo separado por una barra (p.e C / A) y en otra columna indicamos si los datos pertenecen al grupo de casos o controles. En la opción de delimitador de

columna ponemos “tabulador” y como separador decimal “coma”.

2º Procesamiento de la información. Introducidos los datos accedemos al paso 2 en el que nos aparece una tabla. En ella le damos a incluir tanto a la fila “SNP” como a la de población, que marcamos como “response”.

3º Personalización del análisis. Aquí seleccionamos qué tipo de análisis deseamos realizar con los datos empleados. En nuestro caso realizamos un análisis descriptivo de un único polimorfismo (*SNP*) incluyendo las frecuencias alélicas y genotípicas, con lo que obtenemos la prevalencia en la población de cada alelo y genotipo posible. También hemos evaluado y considerado de interés la ley de equilibrio de Hardy-Weinberg que nos permite determinar las frecuencias genotípicas de un gen en una población una vez conocidas sus frecuencias alélicas. Para contrastar la hipótesis de asociación se ha empleado un test χ^2 al tratarse los polimorfismos de variantes cualitativas con varios genotipos posibles. Este programa permite a su vez evaluar la asociación de respuesta según los modelos de herencia

dominante, recesivo, aditivo y codominante. En nuestro caso hemos examinando únicamente este último al ser el modelo más general.

4. RESULTADOS

4.1 Selección de los genes relacionados, sus variantes de riesgo e impacto funcional

A través de la bibliografía se han identificado 27 genes no-HLA relacionados con la enfermedad celiaca, con un total de 37 polimorfismos, como se muestra en la Tabla 1.

De las 37 variantes identificadas se han seleccionado 11, correspondientes a 9 genes al presentar impacto funcional, la mayoría por su actividad reguladora, además de haberse podido identificar en cada caso el alelo de riesgo.

Del gen *CCR3*, el cual codifica una proteína receptora de quimiocinas, se ha incluido la variante rs13098911 al localizarse en una región de cromatina abierta, lo que indica que es una zona transcripcionalmente muy activa dando lugar a cambios en la expresión del gen. La variante rs6441961 ha sido excluida al no presentar ningún impacto funcional.

El gen *IL12A* codifica una subunidad de una citoquina que actúa sobre las células T y NK. De sus

polimorfismos se ha incluido la variante intrónica rs17810546 al localizarse en una región de cromatina abierta, excluyéndose rs9811792 al tratarse de una variante intrónica carente de impacto funcional.

Del gen *TAGAP*, el cual codifica un miembro de la familia Rho-GTPasa, se han incluido las variantes rs1738074 que pertenece a la región 5'UTR y afecta al promotor y la variante rs212388 que se encuentra aguas arriba de 5', y que igualmente afecta al promotor.

Del gen *SH2B3*, que está relacionado con la señalización mediada por citoquinas, solo se ha incluido la variante rs3184504 por presentar un cambio de un aminoácido triptofano por una arginina, excluyéndose el rs653178 al desconocerse el alelo de riesgo.

Del gen *MMEL1*, que codifica a un miembro de la endopeptidasa neutra, la única variante identificada es rs3748816 que corresponde a una variante de cambio de sentido que cambia una metionina por una treonina.

El gen *CCR4* codifica a un receptor de quimiocinas. Presenta el polimorfismo rs13314993, incluido en el estudio al afectar a una región potenciadora, que es

una zona de ADN donde se unen factores de transcripción aumentando la transcripción de ese gen. El gen *SOCS1* codifica un supresor de la señalización de quimiocinas. De sus polimorfismos se ha incluido la variante rs243323 al estar localizada dentro de un intrón en un sitio de unión de factor de transcripción, a partir del cual se genera el ARN mensajero y, por lo tanto, con gran importancia a nivel de la expresión génica. La variante rs12928822 ha sido excluida al carecer de función conocida.

Del gen *ICOSLG*, cuya función está relacionada con el ligando para el receptor de superficie celular ICOS, se ha incluido el polimorfismo rs4819388 al pertenecer a una región 3' no traducida (UTR 3').

El gen *DUSP10* codifica una proteína que regula negativamente la familia MAPcinasa. Se han incluido los dos polimorfismos encontrados, rs12144971 y rs4240931, siendo variantes reguladoras que se localizan en una región de cromatina abierta.

GEN	ALELO DE RIESGO	VARIACIÓN	IMPACTO FUNCIONAL	VALORACIÓN
RG	rs28 163 16	A	g.192 56768 3C>A	Variante aguas arriba 5'. EX- CLUI DA
REL	rs13 003 464	G	g.609 59694 A>G	Variante intrónica. EX- CLUI DA
	rs84 264 7	A	g.608 92336 G>A	Variante intrónica. EX- CLUI DA
IL1 8R AP	rs91 799 7 rs67 084 13	A G	g.102 45410 8T>C g.102 44690 9G>A	Variante aguas abajo 3'. EX- CLUI DA EX- CLUI DA

ITG A4	rs13		g.181		EX-
	010	G	13131	Variante intrónica	CLUI
	713		8A>G		DA
ICO S	rs46		g.203		EX-
	753	A	93785	Variante intrónica	CLUI
	74		5T>C		DA
CC R3	rs13		g.461	Variante intrónica. Cromatina abierta	IN-
	098	T	93709		CLUI
	911		C>T		DA
	rs64		g.463	Variante exónica	EX-
	419	A	10893	pseudogen no codifi- cante	CLUI
	61		T>C		DA
IL1 2A	rs17		g.159	Variante intrónica. Cromatina abierta	IN-
	810	G	94726		CLUI
	546		2A>G		DA
	rs98		g.159		EX-
	117	G	97921	Variante intrónica.	CLUI
	92		0C>T		DA
LPP	rs14	A	g.188	Variante intrónica.	EX-
	645		39476		CLUI

	10		6C>A		DA
IL2 1	rs13		g.122	Variante intrónica.	EX-
	151	A	19434		CLUI
	961		7A>G		DA
TN FAI P	rs23		g.137	Variante extragé- nica	EX-
	278	G	65193		CLUI
	32		1A>G		DA
TA GA P	rs17		g.159	Variante 5'UTR. Promotor	IN-
	380	T	04494		CLUI
	74		5T>C		DA
P	rs21		g.159	Variante aguas arriba 5'. Afecta a promotor	IN-
	238	C	06940		CLUI
	8		4C>T		DA
SH 2B 3	rs65	Se	g.111	Variante intrónica.	EX-
	317	des-	56995		CLUI
	8	cono- ce	2C>T		DA
3	rs31		g.111	Variante cambio de sentido. p.Trp262Arg	IN-
	845	T	44680		CLUI
	04		4T>C		DA

PTP	rs18		g.128		EX-
	932	G	09341	Variante intrónica.	CLUI
	17		A>G		DA
N2	rs16		g.128		EX-
	939	C	21904	Variante intrónica.	CLUI
	895		G>A		DA
M	rs37		g.259	Variante cambio de sentido. p.Met518Thr	IN-
ME	488	A	5307		CLUI
L1	16		A>G		DA
RU	rs10		g.249	Variante extragénica	EX-
NX	903	A	77085		CLUI
3	122		A>G		DA
PLE	rs17		g.683	Variante intrónica.	EX-
K	035	G	71823		CLUI
	378		T>C		DA
CC	rs13		g.329	Variante reguladora. Potenciador	IN-
R4	314	G	73977		CLUI
	993		G>T		DA
CD	rs11	C	g.119	Variante intrónica.	EX-
80	712		39994		CLUI

	165		9T>G		DA
BA	rs10		g.902		EX-
CH	806	A	16893	Variante intrónica.	CLUI
2	425		C>A		DA
PTP	rs80		g.127		EX-
RK	273	G	95765	Variante extragé- nica	CLUI
	4		3A>G		DA
ZM	rs12		g.792		EX-
IZ1	505	G	98270	Variante intrónica.	CLUI
	52		A>G		DA
ETS	rs11		g.128		EX-
1	221	A	51107	Variante intrónica.	CLUI
	332		9C>T		DA
SO	rs12		g.113		EX-
	928	A	10036	Variante intrónica.	CLUI
	822		C>T		DA
CS1	rs24		g.112	Variante intrónica.	IN-
	332	A	67345	Sitio unión de factor	CLUI
	3		A>G	de transcripción	DA

ICO SLG	rs48		g.442		IN-
	193	C	27538	Variante 3'UTR.	CLUI
	88		T>C		DA
PU S10	rs10		g.609		EX-
	188	C	90407	Variante intrónica.	CLUI
	217		T>C		DA
	rs13		g.122		EX-
	119	A	29715	Variante intrónica.	CLUI
	723		8A>G		DA
PP P1 R1 2B	rs12		g.202		EX-
	734	T	50059	Variante intrónica.	CLUI
	338		5T>C		DA
DU SP1 0	rs12		g.221	Variante reguladora.	IN-
	144	C	85914	Cromatina abierta	CLUI
	971		3C>T		DA
	rs42		g.221	Variante reguladora.	IN-
	409	T	86571	Cromatina abierta	CLUI
	31		3C>T		DA

Tabla 1. Clasificación de los genes no-HLA y variantes identificadas que influyen en la enfermedad celiaca, seleccionando aquellas con impacto funcional. (Dubois et al., 2010; Festen et al., 2011; Zhernakova et al., 2011; Izzo et al., 2011; Ostensson et al., 2013).

4.2. Estudio de las frecuencias poblacionales

En cuanto al estudio de las diferencias poblacionales de las variantes seleccionadas se ha comparado las frecuencias del alelo de riesgo, las frecuencias de los genotipos resultantes, el p-valor para el test de equilibrio de Hardy-Weinberg de cada una de las poblaciones y finalmente el p-valor para la herencia genotípica bajo un modelo codominante, estando recogidos en la Tabla 2. Se entiende por codominancia a la situación en la que dos alelos diferentes están presentes en un genotipo y ambos son expresados, de tal forma que en el modelo codominante se obtienen tres genotipos distintos en función de los fenotipos.

Para todas las variantes analizadas se ha observado que

existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones con un p -valor $< 0,0001$ en la mayoría de los casos para el modelo codominante.

Para las variantes de los genes *CCR3*, *IL12A* y *SH2B3* se ha visto que el alelo de riesgo está ausente en la población africana, mientras que en el caso de la europea su frecuencia llega hasta el 46% en el caso del gen *SH2B3* y 9% en *CCR3* e *IL12A*. Por otro lado, en los genes *SOCS1* y *MMEL1* la frecuencia del alelo de riesgo es mayor en la población europea, 68% y 67% respectivamente, que en la africana (59% y 27%). En cuanto a la proporción de homocigotos para el alelo de riesgo de *MMEL1* existe una gran diferencia entre africanos (8%) y europeos (44%).

En el resto de variantes de los genes *CCR4*, *ICOSLG*, *DUSP10*, *TAGAP* se ha visto una disminución de la frecuencia del alelo de riesgo en la población europea frente a la africana.

En lo que respecta al equilibrio de Hardy-Weinberg, en el caso de las variantes del gen *DUSP10* la población europea se encuentra en desequilibrio ($p=0,016$ en

ambas variantes) mientras que la africana no ($p=0,59$ y $p=0,18$). En el resto de las variantes en cada una de las poblaciones se encontraban en equilibrio.

Gen	Ref.	Alelo de riesgo/alelo protector	Población AFR (504)					Población EUR (503)					Análisis estadístico χ^2 dif. Genotípicas entre poblaciones bajo modelo codominante	Valoración de cambio de frecuencia alelo de riesgo en población europea
			Frec. Alelo de riesgo (%)	Homoci-goto para el alelo de riesgo	Heteroci-goto	Homoci-goto para el alelo protector	HWE	Frec. Alelo de riesgo (%)	Homoci-goto para el alelo de riesgo	Heteroci-goto	Homoci-goto para el alelo protector	HWE		
CCR3	rs13098911	T/C	0	0	0	100	1,000	9	1	17	82	0,430	<0,0001	Incremento
IL12A	rs17810546	G/A	0	0	0	100	1,000	9	1	16	83	0,190	<0,0001	Incremento
SH2B3	rs3184504	T/C	0	0	0	100	1,000	46	21	50	28	0,860	<0,0001	Incremento
SOC31	rs243323	A/G	59	36	48	17	0,780	68	48	40	12	0,084	0,0004	Incremento
MIME11	rs3748816	A/G	27	8	37	55	0,210	67	44	45	11	0,690	<0,0001	Incremento
CCR4	rs13314993	G/T	89	80	19	2	0,250	47	22	50	28	0,790	<0,0001	Reducción
ICOSLG	rs4819388	C/T	82	68	29	4	0,550	71	50	44	7	0,190	<0,0001	Reducción
DUSP10	rs12144971	C/T	50	24	51	24	0,590	41	14	54	32	0,016	<0,0001	Reducción
	rs4240931	T/C	46	20	53	28	0,180	41	14	54	32	0,016	0,04	Reducción
TAGAP	rs1738074	T/C	69	47	46	8	0,110	43	20	47	33	0,240	<0,0001	Reducción
	rs212388	C/T	70	48	45	7	0,088	40	16	48	36	1,000	<0,0001	Reducción

Tabla 2. Comparativa de frecuencias alélicas y genotípicas entre la población africana y europea.

HWE: p-valor para el equilibrio de Hardy-Weinberg

5. DISCUSIÓN

Actualmente, el estudio genético para el diagnóstico de la enfermedad celiaca se basa en los genes HLA DQ2 y DQ8, de ahí que la mayoría de los trabajos se hayan realizado sobre estos genes. Así se ha comprobado que existe una fuerte selección evolutiva sobre los genes HLA, mientras que los datos sobre los genes no-HLA que también influyen en la enfermedad son menos conocidos.

Para la detección de estos genes se han empleado estudios de ligamiento en familias, estudios de asociación y *GWAS* para analizar polimorfismos de *SNPs*. Solo una pequeña proporción de las asociaciones detectadas por *GWAS* son variantes de codificación, sugiriéndose que su función tenga que ver más con la regulación de la expresión génica, y a su vez se relacionan con otras enfermedades como se comenta en el trabajo realizado por Dubois et al (2010). Los resultados de nuestro trabajo apoyan la información dada por Trynka et al. (2011) en su estudio, ya que la

mayoría de las variantes de riesgo de los genes seleccionados para el estudio funcionan influyendo en las regiones reguladoras. Además, se ha comprobado en este trabajo la asociación de los genes estudiados y el sistema inmune, siendo un hecho destacable teniendo en cuenta la importancia del sistema inmune en la enfermedad celiaca.

Durante el desarrollo de la agricultura en el holoceno, que no fue por igual en todas las zonas del planeta, tuvo lugar una fuerte selección natural debido a la aparición de nuevos patógenos, afectando a los genes relacionados con la inmunidad. Esto hace que se hayan encontrado regiones en torno a los *loci* de riesgo que muestran diferencias intercontinentales.

Por otra parte, algunos de los genes con los que hemos trabajado son compartidos con otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, en la que la mutación en el gen *MMEL1* hace que exista más riesgo de asociar estas dos enfermedades (Zhernakova, 2011)

o *TAGAP*, también presente en la enfermedad de Crohn o *CCR3* y *SH2B3* en la diabetes mellitus tipo 1.

Según los resultados obtenidos en este trabajo hay un grupo de genes (*CCR3*, *IL12A*, *SH2B3*, *SOCS1* y *MME11*) que presentan un aumento de frecuencia del alelo de riesgo en la población europea, al igual que se ha visto que ocurre con los genes HLA. Mientras, en otro grupo de genes constituido por *CCR4*, *ICOSLG*, *DUSP10* y *TAGAP* la frecuencia del alelo de riesgo disminuye en la población europea, lo que apoya la hipótesis de este trabajo sobre la adaptación al consumo de gluten a lo largo del tiempo (ver Figura 3).

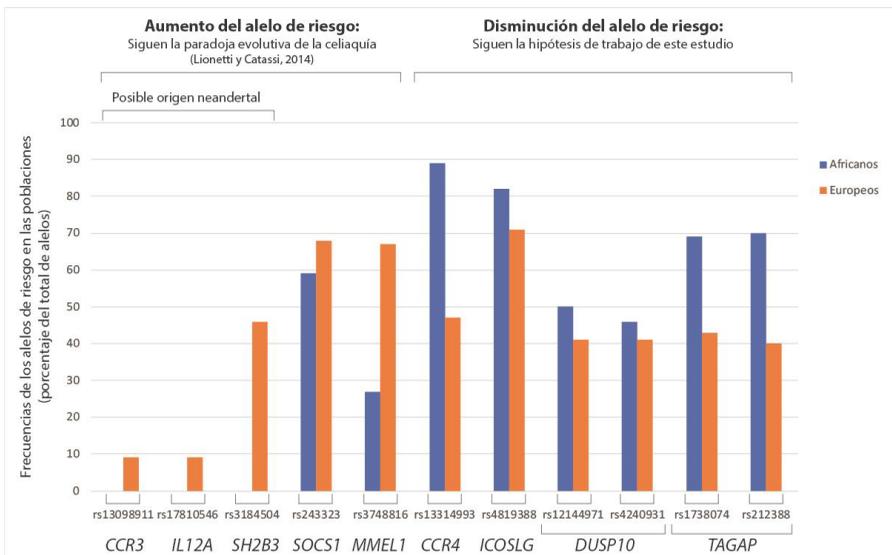


Figura 3. Gráfico en el que se muestra la frecuencia del alelo de riesgo en europeos y africanos para cada variante estudiada. En las cinco primeras variantes se observa un aumento del alelo de riesgo en la población europea, siguiendo la paradoja evolutiva mencionada por Lionetti y Catassi (2014). Además, los tres primeros alelos están ausentes en la población africana, lo que indicaría un posible origen neandertal. En las últimas seis variantes se aprecia una disminución del alelo de riesgo en la población europea, lo que está de acuerdo con la hipótesis de trabajo sobre la adaptación al consumo de gluten a lo largo del tiempo.

Actualmente se desconoce una posible asociación que explique este comportamiento entre los genes que han presentado un aumento de frecuencia en los europeos. En el caso del gen *MMEL1* se ha reconocido su función en los leucocitos periféricos, desarrollo de las células T en el timo y la promoción de la apoptosis de timocitos, lo que concuerda con la importancia de la regulación tímica de las células T en la celiaquía. En cuanto a la función del gen *SOCS1* actualmente no existe ninguna información concluyente a pesar de haberse detectado como región de riesgo con evidencias significativas a través del uso de *GWAS*.

Destacable es la ausencia del alelo de riesgo de los genes *CCR3*, *IL12A* y *SH2B3* en la población africana, lo que podría indicar que se trata de una nueva mutación o bien un cruce con el genoma neandertal, como ya se ha visto que ocurre en el artículo publicado en la revista *Nature* (Sankararaman et al., 2014). Un alto contenido de los genes de procedencia neandertal se localizan en regiones que afectan a los filamentos de queratina, proporcionando una ventaja adaptativa al actuar como

aislante térmico, pero por otro lado muchos de estos alelos confieren un mayor riesgo para enfermedades relacionadas con la función inmune como la enfermedad de Crohn, lupus, diabetes mellitus o cirrosis biliar primaria. Esto se debe a que quizás hace 50.000 años portar estas variantes de susceptibilidad proporcionasen una ventaja evolutiva respecto a los que no la tenían. Por lo tanto, al haberse relacionado ya con algunas enfermedades del sistema inmune y al pertenecer la celiaquía a este grupo de patologías, puede que esté relacionado, aunque actualmente no está descrito.

En el trabajo realizado por Hunt et al. (2008) se menciona la importancia que tiene el gen *CCR3* en el reclutamiento de células inmunes efectoras al lugar de la inflamación, al codificar a una proteína receptora de quimiocinas. Mientras, *IL12A* interviene en una amplia gama de actividades biológicas relacionadas con las células T y NK, al actuar sobre la inducción de células T de independientemente al interferón y en la diferenciación de las células Th1 y Th2. En cuanto al gen

SH2B3, el más estudiado de estos genes, se ha sido descrito como una variante causal asociándose también a otras enfermedades del sistema inmunitario. Es en este gen en el que se aprecia la mayor diferencia de frecuencias poblacionales, como se observa en la Figura 3, siendo un 46% la frecuencia del alelo de riesgo en la población europea y estando ausente en la africana. Se expresa fuertemente en los monocitos y células dendríticas y en menor medida en las células B en reposo, células T y NK. Se ha encontrado un aumento de su expresión en las biopsias inflamadas de intestino delgado de celíacos, lo que conlleva un aumento del reclutamiento y activación de leucocitos. Además, ya se ha planteado la hipótesis de que este gen ha sido seleccionado evolutivamente por su acción contra las infecciones bacterianas (Zhernakova et al., 2010).

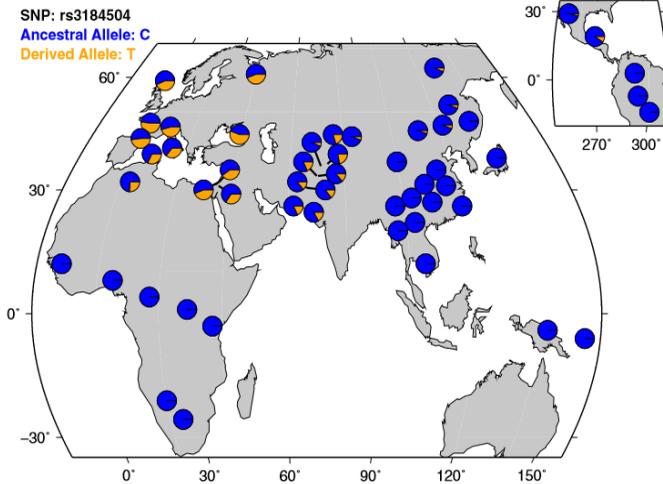


Figura 4. Distribución mundial de la frecuencia alélica de la variante rs3184504 del gen *SH2B3*. Se observa un mayor porcentaje del alelo de riesgo para la enfermedad celiaca en la población europea, estando ausente en la población africana. Imagen obtenida de Zhernakova et al. (2011).

Según Zhernakova et al. (2011) hay una evidencia creciente de que los alelos que confieren riesgo de una enfermedad autoinmune confieren a su vez protección frente a otras enfermedades infecciosas, lo que explicaría el aumento de frecuencia de estos genes dentro de la población europea. Otros puntos a tener

en cuenta son la heterogeneidad de la enfermedad, las interacciones entre genes y la variación a su vez de estos genes entre las distintas poblaciones.

El efecto que ha tenido la evolución sobre estos genes no queda totalmente claro, presentando patrones muy heterogéneos de variación. Así se ha hablado de la selección positiva por efecto pleitrópico en otras enfermedades, el efecto fundador o que el *loci* que más contribuye tenga efecto minoritario en el riesgo (mínima selección negativa), hipótesis planteadas en trabajos como el realizado por Sams y Hawks (2014). Según su estudio también se llega a la conclusión de que la selección individual de los genes no-HLA ha sido más reciente que la de los genes HLA, lo que también concuerda con los datos obtenidos en cuanto al desequilibrio que muestran las variantes del gen *DUSP10* en la población europea (p -valor para el equilibrio de Hardy-Weinberg=0,016).

Los resultados obtenidos indican que la selección

evolutiva puede deberse probablemente a una combinación de patrones evolutivos en los que las distintas influencias ambientales, en los diferentes momentos y poblaciones han hecho que exista una mayor diferencia entre los continentes.

La identificación de genes a través de los estudios *GWAS* presenta limitaciones como la inclusión de variantes en desequilibrio de ligamiento con el *SNP* causal, produciéndose cuando varios polimorfismos cercanos entre sí se heredan juntos. Por otro lado, la falta de la variante genética de relevancia en la plataforma de genotipado o la falta de variación en ese *SNP* en la población a estudio pueden ocasionar falsos negativos. A esto se suma el hecho de que las variantes descartadas por su ausencia de impacto funcional pueden ser consideradas en un futuro como funcionales al descubrirse nuevas implicaciones genómicas hoy desconocidas.

Todo esto nos indica que se trata de fuente de conocimiento que aún no se ha explotado lo suficiente y por ello es necesario en un futuro aumentar el conocimiento en este ámbito, ya que estos genes

pueden ayudar a predecir el riesgo en individuos asintomáticos o apoyar el diagnóstico en los casos más difíciles. Así, es necesaria una mayor investigación para determinar definitivamente en cada *locus* tanto las variantes causales como sus mecanismos funcionales, al igual que para descubrir nuevas vías moleculares que interfieran en la patogenia de esta enfermedad.

6. CONCLUSIONES

- Se han identificado 27 genes no-HLA relacionados con la enfermedad celiaca con 37 polimorfismos en total.
- De las variantes identificadas se han seleccionado 11 correspondientes a 9 genes: *CCR3* (rs13098911), *IL12A* (rs17810546), *SH2B3* (rs3184504), *SOCS1* (rs243323), *MMEL1* (rs3748816), *CCR4* (rs13314993), *ICOSLG* (rs4819388), *DUSP10* (rs12144971, rs4240931), *TAGAP* (rs1738074, rs212388). Estas variantes están relacionadas con la función del sistema inmune.
- Los alelos de riesgo de los genes *CCR3*, *IL12A*, *SH2B3*, *SOCS1* y *MMEL1* presentan un aumento de frecuencia en la población europea, lo que indica un posible efecto protector ante determinadas circunstancias.

- Los alelos de riesgo de los genes *CCR4*, *ICOSLG*, *DUSP10* y *TAGAP* presentan una disminución de su frecuencia en la población europea, lo que apoya la hipótesis de trabajo sobre la adaptación al consumo de gluten por parte de los europeos.
- Las diferencias en las frecuencias poblacionales pueden deberse a un mecanismo de selección bajo condiciones ambientales concretas ante un ambiente hostil. Así los alelos que predisponen a enfermedades autoinmunes y que ocasionan esta patología podrían haberse seleccionado por la protección que ofrecen frente a infecciones, ayudando a la supervivencia de nuestros antepasados.

7. REPERCUSIONES AUTOR

COLABORADOR 1

1. Aportaciones del estudio científico en tu formación como profesional sanitario.

Este trabajo explora la variación genética asociada con la enfermedad celíaca, centrándose en genes no-HLA y su impacto funcional. Utilizando estudios de asociación y análisis evolutivos, se identifican variantes genéticas que influyen en el sistema inmune y presentan diferencias intercontinentales. Se discuten las limitaciones de los estudios GWAS y se enfatiza la necesidad de más investigación para comprender mejor los mecanismos genéticos subyacentes. Este estudio contribuye a la identificación de nuevos biomarcadores para el diagnóstico y la predicción del riesgo en la enfermedad celíaca.

El estudio proporciona varios conocimientos nuevos sobre la relación entre la variación genética y la enfermedad celíaca, así como sobre la evolución de los genes implicados. Algunos de los hallazgos más destacados incluyen:

1. Impacto Funcional de las Variantes Genéticas: Se identificaron variantes genéticas que tienen un posible impacto funcional, sugiriendo que estas podrían ser causales en la enfermedad celíaca. Esto resalta la importancia de considerar no solo la asociación de variantes, sino también su funcionalidad en el contexto de la enfermedad.

2. Relación con el Sistema Inmunológico: Se comprobó que muchos de los genes estudiados están relacionados con el sistema inmune, lo que es crucial dado el papel del sistema inmune en la patogénesis de la enfermedad celíaca. Esto sugiere que la variación genética en estos genes podría influir en la susceptibilidad a la enfermedad.

Estos conocimientos no solo amplían la comprensión de la enfermedad celíaca, sino que también pueden tener implicaciones para el diagnóstico y la predicción del riesgo en individuos asintomáticos.

Por otro lado, en cuanto a las mejoras que podrían realizarse para la mejora del estudio, creo que el planteamiento de un estudio longitudinal que

permitiera seguir a los pacientes a lo largo del tiempo podría ayudar a identificar cómo las variantes genéticas influyen en la progresión de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento. Esto permitiría observar cambios en la expresión genética y en la respuesta inmune en diferentes etapas de la vida. También podría ampliarse el enfoque a poblaciones no europeas, lo que podría proporcionar información valiosa sobre la variabilidad genética y la adaptación a diferentes dietas y entornos; esto podría ayudar a entender mejor cómo la enfermedad celíaca se manifiesta en diversas etnias y contextos culturales.

También, desde una perspectiva de salud pública, se podrían considerar el impacto de factores socioeconómicos y ambientales en la prevalencia y el diagnóstico de la enfermedad celíaca. Esto incluiría investigar cómo el acceso a la atención médica y la educación sobre la enfermedad afectan la detección y el manejo de la enfermedad en diferentes poblaciones. Por último, podría realizarse una investigación sobre las intervenciones dietéticas. Dado que la enfermedad celíaca está relacionada con la ingesta de gluten,

investigar cómo diferentes enfoques dietéticos (como dietas sin gluten o la introducción controlada de gluten) afectan a individuos con diferentes variantes genéticas podría ofrecer nuevas estrategias de manejo. Al implementar estas mejoras y perspectivas, el estudio podría no solo profundizar en la comprensión de la enfermedad celíaca, sino también contribuir a un enfoque más integral y efectivo para su diagnóstico y tratamiento.

2. Aplicaciones prácticas en el ámbito laboral de los conocimientos adquiridos con el estudio científico.

A continuación plantearé dos situaciones en las que podrían ponerse en práctica los conocimientos que se extraen del presente estudio.

Situación 1: Diagnóstico y Manejo de Pacientes con Sospecha de Enfermedad Celíaca.

Contexto: Un paciente acude a la consulta con síntomas gastrointestinales persistentes, como diarrea, dolor abdominal y fatiga. Existe la sospecha de enfermedad celíaca, especialmente si hay antecedentes familiares.

1. Evaluación Inicial: Utilizaría los conocimientos sobre

los síntomas y la presentación clínica de la enfermedad celíaca para realizar una evaluación exhaustiva. Esto incluiría la revisión de la historia clínica, la realización de un examen físico y la evaluación de antecedentes familiares.

2. Pruebas Diagnósticas: Basándome en la información sobre los marcadores genéticos, solicitaría pruebas serológicas para detectar anticuerpos específicos (como anti-transglutaminasa y anti-endomisio) y, si es necesario, realizaría una biopsia intestinal para confirmar el diagnóstico. Además, consideraría la posibilidad de realizar pruebas genéticas para los alelos HLA DQ2 y DQ8, que son indicativos de predisposición a la enfermedad celíaca.

3. Plan de Manejo: Si se confirma el diagnóstico, elaboraría un plan de manejo que incluya la educación del paciente sobre la enfermedad celíaca, la importancia de seguir una dieta estricta sin gluten y la monitorización regular para evaluar la respuesta al tratamiento y la posible aparición de complicaciones.

Situación 2: Programa de Educación y Prevención en la Comunidad.

Contexto: En una comunidad con una alta prevalencia de enfermedades autoinmunes, se decide implementar un programa de educación sobre la enfermedad celíaca para aumentar la conciencia y mejorar el diagnóstico temprano.

1. Desarrollo de material educativo: Utilizaría mis conocimientos sobre la enfermedad celíaca para crear materiales educativos que expliquen qué es la enfermedad, sus síntomas, la importancia del diagnóstico temprano y las implicaciones de seguir una dieta sin gluten. Esto podría incluir folletos, presentaciones y recursos en línea.

2. Talleres y charlas informativas: Organizaría talleres y charlas en centros de salud, escuelas y comunidades locales. Durante estas sesiones, presentaría información sobre la enfermedad celíaca, cómo se diagnostica y se maneja, y respondería preguntas de los asistentes. También incluiría testimonios de pacientes

que viven con la enfermedad para humanizar la experiencia y fomentar la empatía.

3. Colaboración multidisciplinar: Trabajaría en colaboración con médicos, enfermeros y nutricionistas para asegurar que el programa esté basado en la evidencia y que se ofrezcan recursos adecuados para el diagnóstico y manejo de la enfermedad celíaca en la comunidad.

Patricia González Castillejos

8. REPERCUSIONES AUTOR

COLABORADOR 2

1. Aportaciones del estudio científico en tu formación como profesional sanitario.

La enfermedad celíaca es una patología autoinmune que afecta al intestino delgado tras la ingesta de gluten en personas genéticamente predispuestas. Aunque los genes HLA-DQ2 y HLA-DQ8 son determinantes principales, no explican completamente la predisposición genética, y estudios recientes han identificado más de 40 genes no-HLA asociados a la enfermedad. Este estudio se centra en analizar la distribución de variantes no-HLA empleando datos del proyecto 1000 Genomas. Los hallazgos sugieren que, aunque los genes no-HLA desempeñan un papel menor en comparación con los HLA, son cruciales para entender la predisposición genética y la evolución de la enfermedad celíaca.

Este conocimiento puede ayudar a mejorar el diagnóstico y manejo de la enfermedad, especialmente en poblaciones con diversa exposición al gluten y aporta nuevos conocimientos en el ámbito de la

genética, la evolución y su relación con la práctica clínica como son:

- Nuevos genes implicados en la enfermedad celíaca: Además de los bien conocidos genes HLA-DQ2 y HLA-DQ8, el estudio introduce genes no-HLA como CCR3, IL12A, SH2B3, SOCS1, MMEL1, CCR4, ICOSLG, DUSP10 y TAGAP.
- Adaptación evolutiva al gluten: se plantea cómo las poblaciones europeas, expuestas al gluten durante más tiempo, han experimentado una selección evolutiva en ciertos genes.
- Conexiones con otras enfermedades autoinmunes: algunos genes estudiados están implicados también en enfermedades como la diabetes tipo 1 y la artritis reumatoide, lo que refuerza la idea de una base genética común entre varias patologías autoinmunes.
- Diferencias poblacionales en genética de enfermedades: se exploran diferencias significativas en las frecuencias alélicas entre africanos y europeos, evidenciando la importancia de considerar la diversidad genética en el diagnóstico y tratamiento.

Por otro lado, desde mi perspectiva personal, los resultados obtenidos tienen implicaciones interesantes,

de modo que, al integrar este conocimiento en la práctica clínica, se puede mejorar tanto el diagnóstico como el manejo de la enfermedad y sus posibles comorbilidades. Algunos aspectos importantes serían:

- Ayudar a considerar enfoques diagnósticos más complejos, especialmente en pacientes con resultados HLA negativos, pero con síntomas claros de celiaquía.
- Adoptar un enfoque personalizado en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca sobre todo al trabajar en contextos multiculturales o en regiones donde la diversidad genética es amplia.
- Adquirir un enfoque integral para mejorar la capacidad de identificar comorbilidades asociadas dada la conexión con otras enfermedades autoinmunes.
- Valorar más los antecedentes dietéticos y culturales de los pacientes permitiendo personalizar mejor las recomendaciones nutricionales dado el vínculo evolutivo entre el consumo de gluten y la enfermedad celíaca.
- Ayudar a interpretar casos complejos o atípicos y justificar investigaciones genéticas más avanzadas para los pacientes.

2. Aplicación práctica en el ámbito laboral de los conocimientos adquiridos con el estudio científico.

La aplicación práctica en el ámbito laboral de los conocimientos adquiridos con este estudio se puede llevar a cabo a través de varias estrategias orientadas al diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad celíaca. Algunas formas concretas de implementar estos conocimientos serían:

- Diagnóstico personalizado: incorporando pruebas genéticas avanzadas usando paneles genéticos que incluyan tanto genes HLA como genes no-HLA identificados en el estudio e identificando perfiles de riesgo
- Educación al paciente y prevención: teniendo en cuenta las diferencias poblacionales y promoviendo cambios en la dieta
- Estrategias terapéuticas personalizadas: aplicando terapias basadas en el sistema inmune y tratamiento de las comorbilidades

- Investigación clínica: colaborando en la participación en estudios y en la implementación de biomarcadores.
- Promoción de la medicina personalizada: realizando asesoramiento genético y diseñando planes de seguimiento.
- Vigilancia epidemiológica y salud pública: realizando estudios poblacionales y políticas preventivas.

Algunos ejemplos en la práctica clínica serían:

- La solicitud de análisis genético en pacientes con sospecha de celiaquía y síntomas no concluyentes.
- Diseñar un programa de cribado genético en familias con antecedentes de enfermedad celíaca para identificar a personas en riesgo antes de que presenten síntomas.
- Usar los hallazgos genéticos para educar al paciente sobre el impacto de su genética en su enfermedad y ajustar su tratamiento de forma personalizada.

Francisca Navarro Blázquez

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1000 Genomes Project Consortium (2010) A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature* 467:1061–1073.
- 1000 Genomes Project Consortium (2015) A global reference for human genetic variation. *Nature* 526:68–74.
- Castellanos-Rubio A, Martin-Pagola A, Santín I, Hualde I, Aransay AM, Castaño L, et al. (2008) Combined functional and positional gene information for the identification of susceptibility variants in celiac disease. *Gastroenterology* 134:738–746.
- Castillo NE, Theethira TG, Leffler DA (2015) The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 3:3–11.
- Catassi C (2005) El mapa mundial de la enfermedad celíaca. *Acta*

Gastroenterológica Latinoamericana

Disponibile en:

<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199317328008> [Accedido el 2 de abril, 2017].

- Clarke L, Zheng-Bradley X, Smith R, Kulesha E, Xiao C, Toneva I, et al. (2012) The 1000 Genomes Project: Data Management and Community Access. *NatMethods* 9:459–462.
- Dubois PCA et al. (2010) Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *NatGenet* 42:295–302.
- Festen EAM, Goyette P, Green T, Boucher G, Beauchamp C, Trynka G, et al. (2011) A meta-analysis of genome-wide association scans identifies IL18RAP, PTPN2, TAGAP, and PUS10 as shared risk loci for Crohn's disease and celiac disease. *PLoSGenet*7:e1001283.
- Flicek P et al. (2014) Ensembl 2014.

NucleicAcids Res 42:D749–D755.

- Green RE et al. (2010) A Draft Sequence of the Neandertal Genome. *Science* 328:710–722.
- Huang S-Q, Zhang N, Zhou Z-X, Huang C-C, Zeng C-L, Xiao D, et al. (2017) Association of LPP and TAGAP Polymorphisms with Celiac Disease Risk: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res PublicHealth* 14.
- Hunt KA et al. (2008) Novel celiac disease genetic determinants related to the immune response. *NatGenet* 40:395–402.
- Izzo V, Pinelli M, Tinto N, Esposito MV, Cola A, Sperandeo MP, et al. (2011) Improving the estimation of celiac disease sibling risk by non-HLA genes. *PLoS ONE* 6:e26920.
- Kumar V, Wijmenga C, Withoff S (2012) From genome-wide association studies to disease mechanisms: celiac disease as a model for autoimmunediseases. *SeminImmunopathol* 34:567–580.

- Lionetti E, Catassi C (2014) Co-localization of gluten consumption and HLA-DQ2 and -DQ8 genotypes, a clue to the history of celiac disease. *DigLiverDis* 46:1057–1063.
- McCoy RC, Wakefield J, Akey JM (2017) Impacts of Neanderthal-Introgressed Sequences on the Landscape of Human Gene Expression. *Cell* 168:916–927.e12.
- Östensson M, Montén C, Bacelis J, Gudjonsdottir AH, Adamovic S, Ek J, et al. (2013) A possible mechanism behind autoimmune disorders discovered by genome-wide linkage and association analysis in celiac disease. *PLoS ONE* 8:e70174
- Parada A, Araya M (2010) El gluten: Su historia y efectos en la enfermedad celíaca. *Revista médica de Chile* 138:1319–1325.
- Plaza-Izurieta L, Castellanos-Rubio A, Irastorza I, Fernández-Jimenez N, Gutierrez G, et al. (2011) Revisiting genome wide

association studies (GWAS) in celiac disease: replication study in Spanish population and expression analysis of candidate genes. *J MedGenet* 48:493–496.

- Sams A, Hawks J (2014) Celiac Disease as a Model for the Evolution of Multifactorial Disease in humans. *Human Biology* 86:19–36.
- Sankararaman S, Mallick S, Dannemann M, Prüfer K, Kelso J, Pääbo S, et al. (2014) The genomic landscape of Neanderthal ancestry in present-day humans. *Nature* 507:354–357.
- Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R, Moreno V (2006) SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics* 22:1928–1929.
- Sperandeo MP, Tosco A, Izzo V, Tucci F, Troncone R, Auricchio R, et al. (2011) Potential celiac patients: a model of celiac

disease pathogenesis. PLoS ONE 6:e21281

- Trynka G et al. (2011) Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. Nat Genet 43:1193–1201.
- Zhernakova A et al. (2011) Meta-analysis of genome-wide association studies in celiac disease and rheumatoid arthritis identifies fourteen non-HLA shared loci. PLoS Genet 7:e1002004.
- Zhernakova A, Elbers CC, Ferwerda B, Romanos J, Trynka G, Dubois PC, et al. (2010) Evolutionary and Functional Analysis of Celiac Risk Loci Reveals SH2B3 as a Protective Factor against Bacterial Infection. Am J Hum Genet 86:970–977.

Abreviaturas

- ARNm: Ácido ribonucleico mensajero.
- CCR3: *C-C chemokine receptor type 3*. Receptor de quimiocinas CC de tipo 3.
- CCR4: *C-C chemokine receptor type 4*. Receptor de quimiocinas CC de tipo 3.
- DUSP10: *Dual Specificity Phosphatase 10*. Fosfatasa de doble especificidad tipo 10.
- GWAS: *Genome-wide association study*. Estudio de asociación del genoma completo.
- HLA: *Human leukocyte antigen*. Antígeno leucocitario humano.
- HWE: *Hardy–Weinberg equilibrium*. Equilibrio de Hardy-Weinberg.
- ICOSLG: *Inducible T-Cell Costimulator Ligand*. Ligando del coestimulador inducible de células T.
- IFN- γ : Interferón gamma.
- IL12A: *Interleukin-12 Subunit Alpha*. Interleucina 12 subunidad alfa.

- MHC: *Major histocompatibility complex*. Complejo mayor de histocompatibilidad.
- MMEL1: *Membrane Metalloendopeptidase-Like 1*. Proteína similar a metaloendopeptidasa de membrana tipo 1.
- SH2B3: *SH2B Adaptor Protein 3*. Proteína 3 adaptadora de SH2B.
- SNP: *Single nucleotide polymorphism*. Polimorfismo de un único nucleótido.
- SOCS1: *Suppressor Of Cytokine Signaling 1*. Supresor de la señal de citocinas 1.
- TAGAP: *T-cell Activation RhoGTPase Activating Protein*. Proteína activadora de Rho-GTPasa activadora de células T.
- Th1: Linfocitos T colaboradores tipo 1.
- Th2: Linfocitos T colaboradores tipo 2.
- UTR: *Untranslated region*. Región no traducida.