مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و هشتم، شماره سه، خرداد ۱۳۹۹
تاریخ دریافت:۱۳۹۹/۱/۲۸
تاریخ پذیرش:۱۳۹۹/۲/۲۱

مروری برایمنوژنتیک دربیماری سلیاک

مجید افلاطونیان*

مقاله مروری

مقدمه: سلیاک یک بیماری خود ایمنی ناشی از عدم تحمل دایمی به‌گلوتن است که در افرادی که از نظر ژنتیکی مستعد باشند ایجاد می‌گردد. این بیماری با آتروفی مخاط روده کوچک و تظاهرات گوارشی و خارج گوارشی خود را نشان می‌دهد. فاکتورهای محیطی مانند گلوتن و فاکتورهای ژنتیکی مانند HLA و ژن‌های غیر HLA در ایجاد بیماری نقش دارند. آتروفی مخاط در نتایج پاسخ ایمنی تطابقی و ذاتی به‌گلوتن ایجاد می‌شود. نقش محوری بر عهده لنفوسیت‌های T-helper واسطه‌های التهابی مانند Tumor necrosis factor alpha و Interleukin15 می‌باشد. شناخت ریسک‌فاکتورهای ژنتیکی و مکانیسم‌های التهابی به تشخیص و درمان این بیماری کمک می‌نماید.

واژه‌های کلیدی: سلیاک، ایمونولوژی، ژنتیک

ارجاع: افلاطونیان مجید. **مروری برایمنوژنتیک در بیماری سلیاک**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۹؛ ۲۸ (۳): ۵۲-۲۴۴۲.

استادیار، مرکزتحقیقات اختلال رشد بیمارستان شهید صدقی یزد بخش کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۳۳۵۱۸۱۰۷، پست الکترونیکی: aflatoonianm@yahoo.com، صندوق پستی :۸۹۱۷۶۹۷۱۳۹

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3742]

مقدمه

بیماری سلیاک یک بیماری خودایمنی ناشی از پاسخ غیرعادی به گلوتن می‌باشد که در اشخاصی که از نظر ژنتیکی مستعد هستند ایجاد می‌شود. این واکنش غیرمعمول به‌گلوتن منجر به درگیری گوارشی همراه با آتروفی مخاط روده‌ها و هم‌چنین تظاهرات خارج گوارشی با تست‌های سرولوژی مثبت در بیماران می‌شود (۳-۱). شیوع این بیماری در دنیا حدود یک درصد است که این شیوع در کشورهای مختلف متفاوت است (۴). سلیاک نمونه‌ای از بیماری‌هایی است که هم عوامل محیطی و هم فاکتورهای ژنیتکی در ایجاد آن دخیل هستند. تظاهرات بیماری سلیاک بسیار متنوع است سلیاک می‌تواند با علایم گوارشی مانند اسهال مزمن، استفراغ، اتساع شکم و علایم سوءجذب خود را نشان دهد که در کودکان بیشتر دیده می‌شود (۱) و هم‌چنین می‌تواند علایم خارج گوارشی داشته باشد مانند استئوپورز، تشنج ،کم‌خونی، تظاهرات پوستی و غیره که در بزرگسالان شایعتر است. سلیاک می‌تواند بدون علامت باشد و طی بیماریابی در گروه‌های پرخطر شناسایی شود (۵). سلیاک در سایر بیماری‌های خود ایمنی مانند دیابت نوع ۱ و تیروئیدیت هاشیماتو و بیماری التهابی مزمن روده‌ها و هم‌چنین کمبود IgA شیوع بالاتری دارد. سلیاک می‌تواند به‌صورت بالقوه باشد در این بیماران تست سرولوژی مثبت است ولی بیمار بدون علایم و بیوپسی روده طبیعی می‌باشد. جهت تشخیص سلیاک ترکیبی از تست‌های سرولوژی، بیوپسی روده و تست‌های ژنتیکی استفاده می‌شود. وجود چهار مورد از پنج مورد زیر را می‌توان جهت تشخیص سلیاک استفاده نمود. ۱- علایم تیپیک و معمول بیماری ۲- تست‌های سرولوژی مثبت۳- بیوپسی روده که نشان دهنده آتروفی و افزایش لنفوسیت‌های بین سلولی اپتلیال است ۴-تست مثبت ژنتیکی و ۵- پاسخ مناسب به درمان (۶). تنها درمان فعلی حذف گلوتن از رژیم غذایی به‌صورت مادام العمر می‌باشد. پذیرش این درمان سخت و همراه با هزینه زیادی است (۷). از طرفی عدم رعایت رژیم و تماس طولانی با گلوتن در بعضی از بیماران منجر به سلیاک مقاوم به درمان می‌شود. سلیاک مقاوم به درمان به دو نوع تقسیم می‌شود نوع دوم همراهی با لنفوم دستگاه گوارش دارد و پیش‌آگهی بدتری دارد (۸). با مشخص شدن فاکتورهای خطر ژنیتکی و مشخص شدن واکنش‌های التهابی، درک و شناخت ما از این بیماری افزایش پیدا کرده است و تلاش جهت پیدا کردن راه‌های تشخیصی و درمانی مناسب‌تر ادامه دارد. در اینجا بر فاکتورهای خطر ژنتیکی و هم‌چنین واکنش‌های التهابی در این بیماری مروری خواهیم داشت.

فاکتورهای ژنیتکی در سلیاک

توارث

گلیادن به‌عنوان فاکتور محیطی در ایجاد سلیاک ابتدا در سال ۱۹۵۰ تایید گردید به‌دنبال آن بررسی‌ها و مطالعات ژنیتکی متعددی انجام گرفت و عوامل ژنتیکی مستعدکننده در بیماری سلیاک به‌تدریج شناخته شد. توارث در بیماری سلیاک به‌صورت توارث ساده الگوی مندل نمی‌باشد. در مطالعات اپیدمیولوژیک مشخص گرده است که سلیاک در منسوبین فرد مبتلا فراوانی بیشتری دارد. هم‌چنین شیوع سلیاک در خواهر و برادر فرد مبتلا بیشتر از فراوانی آن در جامعه است. نقش ژنتیک در بیماری سلیاک با بررسی فراوانی این بیماری در دوقلوها مشخص تر شد. شیوع سلیاک در دوقلوهای همسان به مراتب بیشتر از دو قلوهای غیرهمسان است. اولین بررسی‌ها، ارتباط *HLA* را با بیماری سلیاک مشخص کرد (۱۰،۹).

ژن‌های مرتبط با *HLA*

اولین فاکتور ژنتیکی شناخته شده مرتبط با سلیاک (*HLA*) از مهم‌ترین فاکتورهای خطر ژنتیکی می‌باشد. از دهه ۱۹۷۰ بررسی‌های سرولوژیک ارتباط سلیاک را با *HLA* نشان داد مطالعات زیادی تاکنون در این زمینه به‌ویژه در ارتباط با *HLA* DQ_8 و $HLADQ_2$ انجام گرفته است. *HLADQ* یک هتروداِیمر است که ترکیبی از زنجیره‌های آلفا و بتا است که توسط *HLA* *DQA* و *HLA DQB* کد می‌شود. ژن کدکننده روی کروموروم ۶ قرار دارد (۱۳-۱۱). $HLA\ DQ_2$ و $HLA\ DQ_8$ گیرنده‌های روی سطح سلولی سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن هستند. تمایل زیادی جهت اتصال بین این گیرنده‌ها در سطح سلول‌های ارائه کننده آنتی‌ژن و گلیادن وجود دارند. ۹۵ ٪ بیماران سلیاکی

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]
[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3742]

دارای $HLA\ DQ_2$ هستند و اکثر ۵٪ باقیمانده $HLA\ DQ_8$ در سطح سلولی خود دارند. در جمعیت عمومی خطر ابتلا به سلیاک حدود ۱٪ می‌باشد در حالیکه اگر فرد حامل یکی از این دو نوع HLA باشند خطر ابتلا به ۷٪ می‌رسد (۱۴). از آنجایی که ۴۰٪ جمعیت سفیدپوستان دارای یکی از این دو HLA هستند ولی تنها ۳٪ آن‌ها مبتلا به سلیاک هستند ژن‌های دیگری غیر از HLA به‌عنوان فاکتور خطر مطرح هستند. بررسی‌های ژنتیکی انجام شده ۵۷ پلی‌مورفیسم به‌عنوان عامل خطر را نشان داده‌اند (۱۵). این ژن‌ها بیشتر با واکنش‌های ایمونولوژیک مرتبط است (۱۶).

ژن‌های غیر *HLA*

این ژن‌ها هم در ایمنی تطابقی وهم ایمنی ذاتی نقش بازی می‌کنند. بعضی از این ژن‌ها در تمایز و بلوغ سلول‌های T Cell نقش دارند (مانند: *IL12A* , *IL21*, *IL2*, *ETS1*, *RUNX3* gen *IL18R1 ,and IL18RAP*) تعدادی در فعال شدن T Cellو B cell نقش دارند (مانند: *CD28,CTLA4,PTPN2,SOS1 FASLG*, *UBASH3A*, *SH2B3*) و ژن‌های *TNFAIP3*, *E2E3* و *IRFs*, *BACH2* در پاسخ ایمنی ذاتی ناثیر دارند (۲۰-۱۵ *HLA*) و ژن‌های غیر *HLA* شناخته شده تنها حدود ۵۰٪ توارث را توجیه می‌کند. فاکتورها ژنتیکی دیگر نیاز است که شناخته شود. هم‌چنین به‌غیر از رونوشت‌های کدکننده پروتئین مواردی از RNA غیر کدکننده پروتین در ارتباط با سلیاک شناخته شده است این RNA غیر کد کننده شامل: *microRNAs(miRNAs),small interfering RNAs (siRNAs),piwi-interacting* RNAs *(piRNAs),long noncoding RNA (lncRNAs)* می‌باشد. تشخیص این ژن‌ها کمک به درک ما از مکانیسم ایجاد بیماری می‌کند (۲۴-۲۱).

مکانیسم ایجاد التهاب در سلیاک

در یک بیمار مبتلا به سلیاک به‌دنبال مصرف گلوتن واکنش‌های التهابی در روده ایجاد می‌شود. گلوتن مخلوطی از پروتئین‌ها است که منجر به حالت انعطاف‌پذیری در غلات حاوی این پروتیئن می‌شود. گلوتن در گندم، جو و چاودار وجود دارد. گلوتن ترکیبی از تعداد زیادی پروتئین که براساس حلالیت در آب، الکل و محلول‌های نمکی تقسیم‌بندی می‌شوند. پروتیئن‌های گلیادن محلول در الکل و خود به چهار زیر گروه $\omega,\beta,\gamma,\alpha$ تقسیم می‌شود. گلیادن است که منجر به شروع واکنش‌های التهابی در روده می‌گردد و بیشتر مطالعات انجام شده در واکنش‌های ایمنی در ارتباط با الفا گلیادن می‌باشد (۲۵). ترکیب ۳۳ اسیدآمینه آلفا گلیادن نسبت به هضم توسط آتزیم‌های روده و پانکراس انسانی مقاوم هستند و این شانس تحریک سیستم ایمنی را افزایش می‌دهد. هم‌چنین مطالعات نشان داده است که این پروتیئن حاوی سکانس‌های غنی از پرولین و گلوتامین می‌باشد که منجر تحریک پاسخ T-cell می‌گردد (۲۶). در حالت عادی در لایه همبندی مخاط روده‌ها (lamina propria) تعدادی کمی سلول‌های التهابی وجود دارند که نقش آن‌ها شناسایی و حذف سلول‌های اپیتلیال آسیب دیده روده می‌باشد. هم‌چنین سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن (سلول‌های دندرتیک) در مخاط روده وجود دارد که به محتوای روده دسترسی دارند و آنتی‌ژن‌های مختلفی را شناسایی می‌کنند. در حالت عادی این سلول‌ها پروتین‌های غذایی و فلور طبیعی دستگاه گوارش را به‌عنوان آنتی‌ژن نمی‌شناسند ولی در فرد مبتلا به بیماری سلیاک گلوتن توسط دندرتیک‌ها بعنوان آنتی‌ژن شناخته و منجر به شروع پاسخ‌های التهابی می‌شود. جهت شروع پاسخ ایمنی لازم است که آنتی‌ژن‌ها از سد مخاطی روده عبور نمایند. پرونئین گلوتن غیر قابل هضم از چهار مسیر به سیستم ایمنی دسترسی پیدا می‌کند. یک مسیر از طریق عبور از خود سلول‌های اپیتلیال روده است. مسیر دوم برداشت توسط سلول‌های دندرتیک است و هم‌چنین این پروتئین می‌تواند از طریق عبور از مسیر بین سلولی به سلول‌های ایمنی دسترسی داشته باشد و نهایتاً دسترسی از طریق شکستگی در مخاط ناشی از، آسیب یا زخم موجب دسترسی آنتی‌ژن‌ها از جمله گلیادن به سیستم ایمنی می‌شود. وجود سلول‌های میکروفولد در اپیتلیال روده سبب می‌شود که پروتئین‌ها ودیگر آنتی‌ژن‌ها از طریق مسیر سلولی به غدد لنفاوی دسترسی پیدا کنند (۲۷). آنتی‌بادی IgA متصل به گلیادن از طریق اتصال به رسبتور CD17 در سطح سلول‌های اپیتلیال منجر به اندوسیتوز

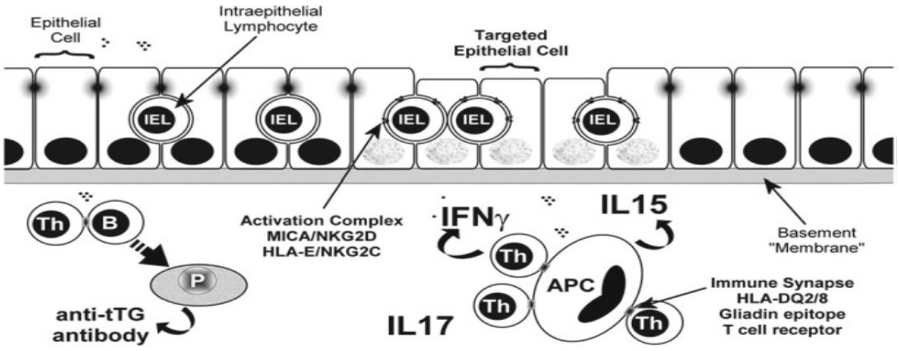
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3742]

و تسهیل عبور گلیادن از طریق سلول می‌شود (۲۸). جهت دسترسی آنتی‌ژن از فضای بین سلولی به زیرمخاط لازم است که آنتی‌ژن‌ها از سد محکم بین سلولی عبور نماید. سلول‌های اپیتلیال روده باریک توسط یک ارگانل سلولی به نام اتصالات محکم به یکدیگر متصل هستند که عبور یون‌ها و ماکرومولکول‌ها را از بین سلول کنترل می‌کند و عملکرد ابن ساختار تعیین‌کننده میزان نفوذپذیری مخاط روده است. این اتصالات محکم همراه پروتئین‌های تنظیم کننده، یک شبکه‌ای را تشکیل می‌دهند که غشاء مخاطی را کاملا نزدیک هم نگه می‌دارد (۲۹). واسطه‌های التهابی قادر به کنترل و تغییر عملکرد این شبکه هستند.α Tumor necrosis factor (TNF-α) و γ interferon (INFγ) باعث افزایش نفوذپذیری مخاط روده می‌گردد (۳۰). هم‌چنین زنولین (zonolin) پروتین انسانی است که گلیادن تولید آن را در سلول‌های اپیتلیال روده افزایش می‌دهد. این پروتین سبب باز شدن اتصالات محکم بین سلولی روده می‌شود (۳۱). مسیر دیگر دسترسی آنتی‌ژن‌ها به سیستم ایمنی، از بین رفتن یکپارچگی مخاط است. آسیب و التهاب شدید در مخاط رودها می‌تواند منجر به زخم در دستگاه گوارش شود. مانند عفونت ویروسی روده‌ای و داروهایی مانند بروفن و ناپروکسن می‌تواند با ایجاد زخم در روده شانس ابتلا به سلیاک را افزایش دهند. این زخم‌ها به‌خصوص در کودکان مبتلا به سلیاک دیده می‌شود (۳۲). سلول‌های دندرتیک یکی از سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن است (APC) که در لامیناپروپریا دستگاه گوارش وجود دارد. این سلول زایده‌های خود را به لومن روده‌ها جهت برداشت پروتئین‌ها ودیگر آنتی‌ژن‌ها می‌فرستند (۳۴،۳۳) از طرفی گلیادن منجر به بالغ شدن سلول‌های دنترتیک به‌عنوان سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن می‌شود (۳۵). گلیادن تمایل به اتصال به گیرنده‌های *HLA DQ2* و*HLA DQ8* روی سطح سلول‌های دنترتیک را دارند این تمایل با حذف بعضی از گروه‌های آمیدی در گلیادن افزایش پیدا می‌کند. این عمل توسط آنزیم ترانس‌گلوتامیناز بافتی با حذف اسید آمینه پرولین و گلوتنامین اتفاق می افتد. (۳۶،۳۷) با در معرض قرار گرفتن گلیادن به‌عنوان آنتی‌ژن در برابر سیستم ایمنی، واکنش‌های التهابی می‌تواند شروع گردد. جهت ایجاد التهاب نیاز است چندین نوع سلول ایمنی وارد عمل شوند در بیماران سلیاکی تعادل سلول‌های التهابی و وسلول‌های تنظیم کننده بهم می‌خورد. T helper در این میان نقش مرکزی را بر عهده دارد. سلول‌های Th انواع مختلفی دارند و تولید سایتوکاین‌ها و اینترلوکین‌های مختلف می‌کنند. Th1 تولید INFγ می‌کند، Th17 ترشح اینترلوکین ۱۷(Interleukin) را برعهده دارد و سلول‌های T Regulatorty اینترلوکین ۱۰ را تولید می‌کنند (۴۱-۳۸). در بیماران مبتلا به سلیاک سلول‌های تولیدکننده INFγ و IL 17 مسئول کنترل و ایجادکننده پاسخ التهابی هستند. به‌دنبال اتصال گلیادن تغییر یافته به رسبتورهای HLA، سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن آنرا به سلول‌های ایمنی T helper معرفی می‌کنند با تحریک ابن سلول‌های ایمنی تمایز در این سلول‌ها اتفاق می‌افتد و تبدیل به سلول‌های Th_1,Th_{17} می‌شوند. INFγ آزاد شده از Th1 روی سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن تاثیر می‌گذارند و منجر به واکنش‌های پیش‌التهابی بیشتری می‌شوند و هم‌چنین باعث می‌شود سلول‌های اپیتلیال *HLA-E* را در سطح خود نشان دهند که منجر می‌شود سلول‌های ایمنی، مخاط روده را بیشتر مورد هدف قرار دهند. (۴۲) Th17 منجر به افزایش فعالیت نوترفیل‌ها و هم‌چنین تولید سایتوکاین‌های TNFα, IL6 می‌شود که منجر به پیشبرد التهاب می‌گردد. (۴۳،۴۱). این سلول‌های تولید واسطه‌های التهابی می‌کنند که منجر به حرکت و فعال شدن سایر سلول‌های ایمنی در اپیتلیوم روده می‌شوند. هم‌چنین تولید IL_{15} توسط دندرتیک‌ها و اپیتلیوم روده افزایش پیدا می‌کند این واسطه التهابی منجر به تولید بیشتر TNF_{α}, INF_{γ} و کاهش فعالیت Regulatorty T cell و هم‌چنین باعث می‌شود سلول‌های لنفوسیتی سیتولیتیک (cytolytic) در مخاط ارتشاح پیدا کنند و به‌دنبال آن آسیب سلولی و آتروفی مخاطی اتفاق بیافتد. (۵۱-۴۴) افزایش لنفوسیت اینتراپتلیال یکی از مشخصات التهاب در سلیاک است (۵۲). که به‌دنبال تولید این سایتوکاین‌ها ایجاد می‌شود از طرفی IL15 باعث می‌شود که لنفوسیت‌های اینتراپیتلیال

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]
[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3742]

رسپتورهای Natural killer cell را نشان دهند که مانند سلول‌های تی‌سیتولیتیک عمل می‌کنند. بیان NKG2D روی سلول‌های لنفوسیتی اینتراپتلیال منجر می‌شود که این لنفوسیت‌ها با گیرنده MICA روی سلول‌های اپیتلیال واکنش نشان دهد (۵۵-۵۳). لنفوسیت‌های اینتراپیتلیال در بیماران سلیاکی بر خلاف افراد سالم با بیان گیرنده دیگری از NK به نام CD94/NKG2C می‌تواند *HLA-E* روی سطح اپیتلیال شناسایی کند (۵۶). بنابراین نتیجه نهایی التهاب در بیماری سلیاک یعنی آتروفی مخاط ناشی از تخریب توسط سلول‌های لنفوسیتی بین مخاطی در پاسخ به IL15 می‌باشد که خود توسط سلول‌های اپتلیال روده، ماکروفاژها و سلول‌های دندرتیک تولید می‌شود. اپیتلیال روده با بیان *MICA/B* و *HLA-E* در سطح خود که به ترتیب توسط IL15,INFγ تحریک به تولید می‌شود هدف سلول‌های لنفوسیتی سایتوتوکسیک قرار می‌گیرد (۵۸،۵۷). (شکل ۱) در سلیاک ایمنی هومورال هم درگیر است مکانیسم دقیق ایمنی هومورال در سلیاک به‌طور دقیق مشخص نیست. در بیماران سلیاکی آنتی بادی علیه گلیادن و ترانس گلتومیناز بافتی ایجاد می‌شود. B cell می‌تواند به‌عنوان سلول ارائه کننده آنتی‌ژن عمل کنند و گلیادن را به T cell معرفی نمایند و هم‌چنین منجر به شروع فعالیت التهابی در این سلول‌ها گردند (۵۹).



شکل ۱: مکانیسم ایجاد التهاب در سلیاک

کاربرد بالینی

هدف نهایی تشخیص ژن‌های مستعدکننده و شناسایی مکانیسم‌های التهابی فهم دقیق‌تر بیماری و کمک به تشخیص و درمان مناسب‌تر می‌باشد. با توجه به اینکه ژن‌های کدکننده $HLA\ DQ_8$ و $HLA\ DQ_2$ درنزدیک به ۹۸٪ مبتلایان به‌سلیاک وجود دارد می‌توان با بررسی این ژن‌ها جهت رد تشخیص استفاده نمود (۶۰). ولی با توجه به پایین بودن ویژگی این تست، مثبت بودن آن به تنهایی کمک به تشخیص قطعی نخواهد کرد. از این تست جهت تعیین میزان خطر در افراد بدون علامت که در گروه پرخطر هستند می‌توان استفاده کرد به‌عنوان مثال اگر شخصی مبتلا به‌دیابت نوع یک باشد با توجه به اینکه این افراد خطر ابتلا به سلیاک بیشتری دارند (۱۰٪) در صورتی‌که حامل هیچ‌کدام از این دو ژن $HLA\ DQ_8$ و *HLA* DQ_2 نباشند خطر ایتلا بسیار کم خواهد بود (۱٪>). (۶۲،۶۱) جهت تشخیص بیماری سلیاک قدم اول چک TTGIgA و Total IgA است در صورت مثبت بودن سرولوژی توصیه به انجام بیوپسی جهت تشخیص قطعی می‌شود. در مواردی که بیمار سلیاکی علامت‌دار باشد و تست سرولوژی TTG AbIgA بیش از ۱۰ برابر نرمال باشد و هم‌چنین Anti-endomysiuml Ab مثبت باشد، وجود یکی از انواع $HLA\ DQ_2$ یا $HLA\ DQ_8$ نیاز به انجام آندوسکوپی و بیوپسی جهت تشخیص را برطرف خواهد کرد (۶۳و۵). هم‌چنین با شناخت مکانیسم‌های ایجاد التهاب در این بیماری مانند نقش اتصالات محکم در نفوذپذیری نسبت به آنتی‌ژن‌ها، استفاده از داروهایی که نفوذپذیری را کاهش دهند کمک کننده خواهد بود. Larazotide موجب مهار اثر سایتوکاین‌های التهابی و هم‌چنین

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]
[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3742]

پروتئین زنولین در باز کردن اتصالات محکم می‌شود و موجب کاهش نفوذپذیری اتصالات محکم بین سلولی مخاط روده می‌شود. کارآزمایی بالینی با این دارو انجام شده است اگر چه تاثیر آن در بالین تایید نشده است (۶۴).

نتیجه‌گیری

بیماری سلیاک یک بیماری اتوایمون که مرتبط با مصرف گلوتن است تنها درمان آن در حال حاضر حذف گلوتن از رژیم غذایی است همان‌طور که در اینجا مرور شد بعد از ورود گلوتن به دستگاه گوارش و عبور از سد مخاطی روده‌ها، این آنتی‌ژن به رسبتورهای $HLA\ DQ_2$ و $HLA\ DQ_8$ روی سلول‌های ارائه کننده آنتی‌ژن متصل شده و سپس به سلول‌های Th معرفی و منجر به تولید واسطه‌های التهابی مانند TNFα و ترشح IL15 از مخاط روده‌ها می‌شود و این واسطه‌ها موجب فعال شدن سلول‌های التهابی و آتروفی مخاط می‌شوند. TG Ab و antigliadin Ab می‌تواند حساسیت به‌گلوتن را افزایش دهند. این تست‌های سرولوژی در کنار بیوپسی روده کوچک جهت تشخیص استفاده می‌شود. از *HLA* می‌توان جهت رد تشخیص استفاده کرد. در نهایت با مشخص شدن ژن‌های جدید و هم‌چنین مکانیسم التهابی درک و آگاهی ما نسبت به این بیماری افزایش پیدا کرده است و به تشخیص و درمان بهتر بیماری سلیاک کمک خواهد نمود.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

References:

1-Sollid LM.***Coeliac Disease: Dissecting A Complex Inflammatory Disorder***. Nat Rev Immunol 2002; 2(9): 647-55.

2-Comino I, Real A, de Lorenzo L, Cornell H, Lopez-Casado MA, Barro F, et al. ***Diversity in Oat Potential Immunogenicity: Basis for the Selection of Oat Varieties with No Toxicity in Coeliac Disease.*** Gut 2011; 60(7): 915-22.

3-Comino I, Bernardo D, Bancel E, de Lourdes MM, Sanchez B, Barro F, et al. ***Identification and Molecular Characterization of Oat Peptides Implicated on Coeliac Immune Response.*** Food Nutr Res 2016; 60: 30324.

4-Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garritty C, et al. ***The Prevalence of Celiac Disease in Average-Risk and At-Risk Western European Populations: A Systematic Review***. Gastroenterology 2005; 128(4 Suppl 1): 57-67.

5- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo 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 2012; 54(1): 136-60.

6-Catassi C, Fasano A. ***Celiac Disease Diagnosis: Simple Rules are Better than Complicated Algorithms***.Am J Med 2010; 123(8): 691-3.

7-Lerner A, Matthias T. ***Changes in Intestinal Tight Junction Permeability Associated with Industrial Food Additives Explain the Rising Incidence of Autoimmune Disease***. Autoimmun Rev 2015; 14(6): 479-89.

8-Hadithi M, Peña AS. ***Current Methods to Diagnose the Unresponsive and Complicated Forms of Coeliac Disease***. Eur J Intern Med 2010; 21(4): 247-53.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3742]

9- Nisticò L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, et al. ***Concordance, Disease Progression, and Heritability of Coeliac Disease in Italian Twins***. Gut 2006; 55(6): 803-8.

10- Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. ***The First Large Population Based Twin Study of Coeliac Disease***. Gut 2002; 50(5): 624-8.

11- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. ***Prevalence of Celiac Disease in At-Risk and Not-At-Risk Groups in the United States: A Large Multicenter Study***. Arch Intern Med 2003; 163(3): 286-92.

12- Jabri B, Sollid LM. ***Tissue-Mediated Control of Immunopathology in Coeliac Disease***. Nat Rev Immunol 2009; 9(12): 858-70.

13- Sollid LM, Qiao SW, Anderson RP, Gianfrani C, Koning F. ***Nomenclature and Listing of Celiac Disease Relevant Gluten T-Cell Epitopes Restricted by HLA-DQ Molecules***. Immunogenetics 2012; 64(6): 455-60.

14- Romanos J, Wijmenga C. ***Predicting Susceptibility to Celiac Disease by Genetic Risk Profi Ling***. Ann Gastroenterol Hepatol 2010; 1: 11-8.

15- Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, Romanos J, Mistry V, Szperl A, et al. ***Dense Genotyping Identifies and Localizes Multiple Common and Rare Variant Association Signals in Celiac Disease***. Nat Genet 2011; 43: 1193-201.

16- Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, Romanos J,Mistry V, Szperl A, et al. ***Dense Genotyping Identifies and Localizes Multiple Common and Rare Variant Association Signals in Celiac Disease***. Nat Genet 2011; 43(12): 1193-201.

17- Kumar V, Gutierrez-Achury J, Kanduri K, Almeida R, Hrdlickova B, Zhernakova DV, et al. ***Systematic Annotation of Celiac Disease Loci Refines Pathological Pathways and Suggests a Genetic Explanation for Increased Interferon-Gamma Levels***. Hum Mol Genet 2015; 24(2): 397-409.

18- Dubois PC, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, et al. ***Multiple Common Variants for Celiac Disease Infl Uencing Immune Gene Expression***. Nat Genet 2010; 42(4): 295-302.

19- Trynka G, Wijmenga C, van Heel DA. ***A Genetic Perspective on Coeliac Disease***. Trends Mol Med 2010; 16(11): 537-50.

20- Derrien T, Johnson R, Bussotti G, Tanzer A, Djebali S, Tilgner H, et al. ***The GENCODE V7 Catalog of Human Long Noncoding Rnas: Analysis of their Gene Structure, Evolution, and Expression***. Genome Res 2012; 22(9): 1775-89.

21- Aflatounian M,Rezaei A,Sadr M,Elhamian N,Sadeghi H, et ah. ***Association of PTPN22 Single Nucleotide Polymorphisms with Celiac Disease.*** Fetal Pediatr Pathol 2017; 36(3): 195-202

22- Hrdlickova B, Kumar V, Kanduri K, Zhernakova DV, Tripathi S, Karjalainen J, et al. ***Expression Profiles of Long Non-Coding Rnas Located in Autoimmune Disease-Associated Regions Reveal Immune Cell-Type Specificity***. Genome Med 2014; 6(10): 88.

23- Vaira V, Roncoroni L, Barisani D, Gaudioso G, Bosari S, Bulfamante G, et al. ***Microrna Profiles in Coeliac Patients Distinguish Different Clinical***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3742]

Phenotypes and are Modulated by Gliadin Peptides in Primary Duodenal Fibroblasts. Clin Sci (Lond) 2014; 126(6): 417-23.

24- Magni S, Buoli Comani G, Elli L, Vanessi S, Ballarini E, Nicolini G, et al. ***Mirnas Affect the Expression of Innate and Adaptive Immunity Proteins in Celiac Disease***. Am J Gastroenterol 2014; 109(10): 1662-74.

25- Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Corazza GR**.** ***The Immune Recognition of Gluten in Coeliac Disease***. Clin Exp Immunol 2005; 140(3): 408-16.

26- Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. ***Structural Basis for Gluten Intolerance in Celiac Sprue***. Science 2002; 297(5590): 2275-9.

27- Lugering A, Floer M, Lügering N, Cichon C, Schmidt MA, Domschke W, et al. ***Characterization of M Cell Formation and Associated Mononuclear Cells during Indomethacin-Induced Intestinal Infl Ammation.*** Clin Exp Immunol 2004; 136(2): 232-8.

28- Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M, Lebreton C, Ménard S, Candalh C, et al. ***Secretory Iga Mediates Retrotranscytosis of Intact Gliadin Peptides via the Transferrin Receptor in Celiac Disease***. J Exp Med 2008; 205(1): 143-54.

29- Anderson JM, Van Itallie CM. ***Physiology and Function of the Tight Junction***. Cold Spring Harb Perspect Biol 2009; 1(2): a002584.

30- Van Itallie CM, Fanning AS, Holmes J, Anderson JM. ***Occludin is Required for Cytokineinduced Regulation of Tight Junction Barriers.*** J Cell Sci 2010; 123(Pt 16): 2844-52.

31- Fasano A. ***Zonulin, Regulation of Tight Junctions, and Autoimmune Diseases***. Ann N Y Acad Sci 2012; 1258(1): 25-33.

32- Mones RL, Mercer GO. ***Ulcerative Duodenitis in a Child with Celiac Disease***. J Pediatr 2011; 158(5): 857.

33- Lelouard H, Fallet M, de Bovis B, Méresse S, Gorvel JP. ***Peyer's Patch Dendritic Cells Sample Antigens by Extending Dendrites Through M Cell-Specifi C Transcellular Pores***. Gastroenterology 2012; 142(3): 592-601.

34- Bernardo D. ***Human Intestinal Dendritic Cells as Controllers of Mucosal Immunity***. Rev Esp Enferm Dig 2013; 105(5): 279-90.

35- Palova-Jelinkova L, Rozková D, Pecharová B, Bártová J, Sedivá A, Tlaskalová-Hogenová H,et al. ***Gliadin Fragments Induce Phenotypic and Functional Maturation of Human Dendritic Cells***.J Immunol 2005; 175(10): 7038-45.

36- Vader LW, de Ru A, van der Wal Y, Kooy YM, Benckhuijsen W, Mearin ML, et al. ***Specifi City of Tissue Transglutaminase Explains Cereal Toxicity in Celiac Disease***. J Exp Med 2002; 195(5): 643-9.

37- Stamnaes J, Sollid LM. ***Celiac Disease: Autoimmunity in Response to Food Antigen***. Semin Immunol 2015; 27(5): 343-52.

38- Zygmunt B, Veldhoen M. ***T Helper Cell Differentiation more than Just Cytokines***. Adv Immunol 2011; 109: 159-96.

39- NilsenEM, Jahnsen FL, Lundin KE, Johansen FE, Fausa O, Sollid LM, et al. ***Gluten Induces an Intestinal Cytokine Response Strongly Dominated by***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3742]

Interferon Gamma in Patients with Celiac Disease. Gastroenterology 1998; 115(3): 551-63.

40- Fina D, Sarra M, Caruso R, Del Vecchio BG, Pallone F, MacDonald TT, et al. ***Interleukin 21 Contributes to the Mucosal T Helper Cell Type 1 Response in Coeliac Disease***. Gut 2008;57(7): 887-92.

41- Aflatoonian M, Sivandzadh G, Morovati-sharifabad M, Mirjalil S,Akbarian-Bafghi M, Neamatzadeh H.***Associations of IL-6 -174G>C and IL-10 -1082A>G Polymorphisms with Susceptibility to Celiac Disease: Evidence from a Meta-Analysis and Literature Review***. Arq Gastroenterol 2019; 56(3): 323-28

42- Perera L, Shao L, Patel A, Evans K, Meresse B, Blumberg R, et al. ***Expression of Nonclassical Class I Molecules by Intestinal Epithelial Cells.*** Inflamm Bowel Dis 2007; 13(3): 298-307.

43- Mesin L, Sollid LM, Di Niro R. ***The Intestinal B-Cell Response in Celiac Disease***. Front Immunol 2012; 3: 313.

44- Aflatoonian M, Moghimi M, Akbarian-Aafghi M, Morovati-Sharifabad M, Jarahzadeh M , Neamatzadeh H. ***Association of TNF-A -308G>A Polymorphism with Susceptibility to Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis***. Arq Gastroenterol 2019; 56(1): 88-94

45- Waldmann TA, Tagaya Y. ***The Multifaceted Regulation of Interleukin-15 Expression and the Role of this Cytokine in NK Cell Differentiation and Host Response to Intracellular Pathogens***. Annu Rev Immunol 1999; 17: 19-49.

46- Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, Auricchio S, et al. ***Association between Innate Response to Gliadin and Activation of Pathogenic T Cells in Coeliac Disease***. Lancet 2003; 362(9377): 30-7.

47- Di Sabatino A, Calarota SA, Vidali F, Macdonald TT, Corazza GR. ***Role of IL-15 in Immunemediated and Infectious Diseases.*** Cytokine Growth Factor Rev 2011; 22(1): 19-33.

48- Yokoyama S, Watanabe N, Sato N, Perera PY, Filkoski L, Tanaka T, et al. ***Antibody-Mediated Blockade of IL-15 Reverses the Autoimmune Intestinal Damage in Transgenic Mice that Overexpress IL-15 in Enterocytes.*** Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106(37): 15849-54.

49- Yokoyama S, Takada K, Hirasawa M, Perera LP, Hiroi T. ***Transgenic Mice that Overexpress Human IL-15 in Enterocytes Recapitulate both B and T Cell-Mediated Pathologic Manifestations of Celiac Disease***. J Clin Immunol 2011; 31(6): 1038-44.

50- Zanzi D, Stefanile R, Santagata S, Iaffaldano L, Iaquinto G, Giardullo N, et al. ***IL-15 Interferes with Suppressive Activity of Intestinal Regulatory T Cells Expanded in Celiac Disease***. Am J Gastroenterol 2011; 106(7): 1308-17.

51- Zwirner NW, Fuertes MB, Girart MV, Domaica CI, Rossi LE***. Immunobiology of The Human MHC Class I Chain-Related Gene A (MICA): From Transplantation Immunology to Tumor Immune Escape.*** Immunologia 2006; 25(1): 25-38.

52- Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cupelli F, Cinque B, Millimaggi D, Clarkson MM, et al. ***Epithelium Derived Interleukin 15 Regulates Intraepithelial Lymphocyte Th1 Cytokine Production, Cytotoxicity, And Survival in Coeliac Disease.*** Gut 2006; 55(4): 469-77.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3742]

53- Abadie V, Discepolo V, Jabri B. ***Intraepithelial Lymphocytes in Celiac Disease Immunopathology***. Semin Immunopathol 2012; 34(4): 551-66.

54- Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, Tretiakova M, Bhagat G, Krausz TN, et al. ***Coordinated Induction by IL15 of a TCR-Independent NKG2D Signaling Pathway Converts CTL into Lymphokine- Activated Killer Cells in Celiac Disease***. Immunity 2004; 21(3): 357-66.

55- Tang F, Chen Z, Ciszewski C, Setty M, Solus J, Tretiakova M, et al. ***Cytosolic PLA2 is Required for CTL-Mediated Immunopathology of Celiac Disease Via NKG2D And IL-15***. J Exp Med 2009; 206(3): 707-19.

56- Meresse B, Curran SA, Ciszewski C, Orbelyan G, Setty M, Bhagat G, et al. ***Reprogrammingof Ctls into Natural Killer-Like Cells in Celiac Disease.*** J Exp Med 2006; 203(5): 1343-55.

57- Verbeek WH, von Blomberg BM, Scholten PE, Kuik DJ, Mulder CJ, Schreurs MW. ***The Presence of Small Intestinal Intraepithelial Gamma/Delta T-Lymphocytes is Inversely Correlated with Lymphoma Development in Refractory Celiac Disease***. Am J Gastroenterol 2008; 103(12): 3152-8.

58- Bhagat G, Naiyer AJ, Shah JG, Harper J, Jabri B, Wang TC, et al. ***Small Intestinal CD8+Tcrgammadelta+NKG2A+ Intraepithelial Lymphocytes have Attributes of Regulatory Cells in Patients with Celiac Disease.*** J Clin Invest 2008; 118(1): 281-93.

59- Mesin L, Sollid LM, Di Niro R. ***The Intestinal B-Cell Response in Celiac Disease***. Front Immunol 2012; 3: 313.

60- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. ***EuropeanSociety for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosisof coeliac disease.*** J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54: 136-60.

61- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. ***Guideline for thediagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North AmericanSociety for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.*** J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40: 1-19.

62- Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, Gennarelli D, Margaritte-Jeannin P, Greco L, et al. ***HLArelated genetic risk for coeliac disease***. Gut 2007; 56(8): 1054-9.

63- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, kurppa K, Mearin M, Ribes-KoninckxC. ***European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020***. JPGN 2020; 70(1): 141-56.

64- Leffl er DA, Kelly CP, Abdallah HZ, Colatrella AM, Harris LA, Leon F, et al. ***A Randomized,Double-Blind Study of Larazotide Acetate to Prevent the Activation of Celiac Disease During Gluten Challenge.*** Am J Gastroenterol 2012; 107(10): 1554-62.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3742]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 28| NO 3 | June 2020
Received: 16 Apr 2020
Accepted: 10 May 2020

An Overview of Immunogenetic in Celiac Disease

Majid Aflatoonian[†]

Review Article

Introduction: Celiac disease is an autoimmune disease caused by persistent intolerance to gluten, which is causedin people who are genetically predisposed.The disease presents with atrophy of the small intestinal mucosa and gastrointestinal and extra-gastrointestinal manifestations.Environmental factors like gluten and genetic factors such as HLA and non-HLA genes are involved in causing the disease.Mucosal atrophy results from an adaptive and innate immune response to gluten.

T-helper, interleukin 15 and tumor necrosisfactor-alpha have a central role in this process. Recognize the risk of genetic factors and inflammatorymechanisms will help diagnose and treat the disease.

Keywords: Celiac, Immonulogy, Genetic.

Citation: Aflatoonian M. **An Overview of Immunogenetic in Celiac Disease.** J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2020; 28(3): 2442-52.

Children Growth Disorders Research Center, Department of Pediatric, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.
***Corresponding author: Tel:** 09133518107**, email:** aflatoonianm@yahoo.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i3.3742]