

“El conocimiento de **genes específicos** contribuye a conocer a fondo **enfermedades autoinmunes** y crónicas inflamatorias”



Amado Salvador Peña

ENTREVISTA A **AMADO SALVADOR PEÑA**, CATEDRÁTICO EMÉRITO DE INMUNOLOGÍA GASTROINTESTINAL Y CONSULTOR HONORARIO DEL GRUPO DE INMUNOGENÉTICA DEL CENTRO MÉDICO DE LA VRIJE UNIVERSITEIT DE ÁMSTERDAM.

El grupo holandés-hispano del profesor Servaas A. Morré, sucesor del doctor Peña en el laboratorio de inmunogenética, investiga un nuevo método de análisis de los genes HLA-DQ. Se trata de un sistema más rápido, económico y fiable que los actuales. Los genes HLA-DQ son la base de la predisposición genética a la enfermedad celíaca.

Por **Manel Torrejón**

Amado Salvador Peña es un catedrático de inmunología gastrointestinal salvadoreño que ha realizado buena parte de su carrera en Holanda, un país precursor en la investigación sobre la enfermedad celíaca (EC). Es uno de los pioneros en el estudio sobre la relación entre genes y patología celíaca. El grupo de trabajo que lideró en Ámsterdam, al que sigue

ligado como consultor, investiga una metodología de análisis de la predisposición genética a desarrollar la enfermedad. En esta entrevista nos cuenta algunas claves de los vínculos entre los genes y la respuesta inmunológica que causa la EC, y nos habla a cerca del potencial de la inmunogenética.

Usted es uno de los pioneros de la inmunogenética aplicada al estudio de la enfermedad celíaca. Es decir, viene estudiando desde hace largo tiempo los genes que regulan respuestas inmunes.

En 1992 fundé junto a otros investigadores un grupo de inmunogenética en Holanda, que encabecé durante varios años y al que, tras mi jubilación, ayudo desde mi papel de consultor [la página web de este grupo es accesible en inglés en www.inmunogenetics.nl]. Antes me había especializado en inmunología en la Universidad de Leiden y en el NIH de Bethesda, en Estados Unidos. Allí comencé a estudiar a fondo la relación entre genética e inmunología.

¿Cuándo empieza su relación con la enfermedad celíaca?

Ya en mi tesis que preparé en Oxford dediqué un capítulo a la enfermedad celíaca.

PERFIL

Amado Salvador Peña es catedrático emérito de Inmunología Gastrointestinal en el centro médico de la Vrije Universiteit Amsterdam (VUmc). Allí fundó en 1992 el laboratorio de Inmunogenética, que también dirigió. En la VUmc ha desarrollado buena parte de su carrera profesional, tras 20 años en especialidades del aparato digestivo del centro médico de Leiden, en Holanda.

El doctor Peña se licenció en Medicina en la Universidad Complutense de Madrid. La especialidad en Medicina Interna la obtuvo en el Hospital La Princesa de Madrid, con el doctor José María Pajares. Se doctoró en Medicina en la Universidad de Oxford (Reino Unido). Asimismo, se especializó en Gastroenterología en Oxford (Reino Unido) y en Leiden (Holanda). La especialización en Inmunología la realizó en Leiden con el profesor Jon J. van Rood y en los Institutos de Salud Pública (NIH) de Bethesda (Estados Unidos), con el doctor Warren Strober. ■



Usted ha elegido para hacer buena parte de su carrera científica Holanda, un país que, recordemos, es pionero en los avances en el conocimiento sobre la enfermedad celíaca.

A sí es. Un pediatra holandés, Willem-Karel Dicke, concluyó que el trigo desencadenaba la patología. Y es que, durante la Segunda Guerra Mundial, cuando se cortó el suministro de pan, entre otros alimentos, la salud de muchos niños holandeses mejoró. En Holanda, colaboré con el grupo de Inmuno-hematología del profesor van Rood, el padre de la inmunogenética en ese país. El equipo de inmunogenética que pusimos en marcha en 1992 ha contribuido a conocer mucho mejor varias enfermedades crónicas, como la enfermedad celíaca. Descubrimos la relación entre las moléculas HLA-DW3, ahora conocidas como HLA-DR3, y la enfermedad celíaca. En 1976 publicamos un influyente artículo sobre este hallazgo en la revista científica *Lancet*.

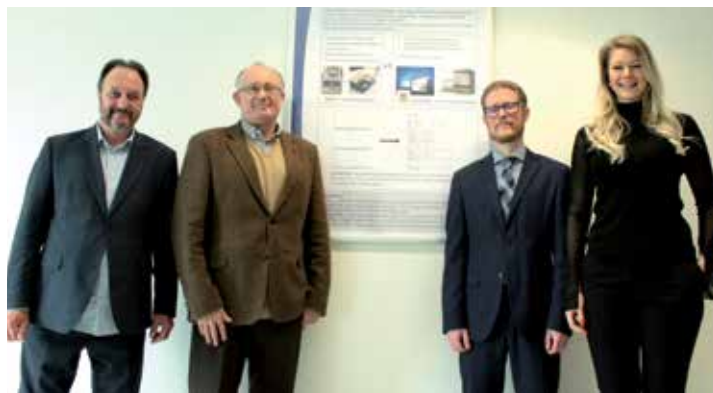
¿Sólo ahora comprendemos el alcance de la relación entre genes e inmunología? ¿Entre nuestro 'DNI' genético y las respuestas que da el cuerpo a amenazas reales o, como es el caso de la enfermedad celíaca, percibidas?

En los últimos 50 años hemos aprendido mucho sobre la relación entre genética e inmunología. Primero entre el gen HLA-DR3 y la enfermedad celíaca. Y, más tarde, entre el HLA-DQ2 y la enfermedad celíaca. Se trata de un grupo de genes que contribuyen a modular las respuestas inmune e inflamatoria. Estos genes posiblemente estén involucrados en respuestas a virus, además de contribuir a la reacción patológica al gluten de los ce-

reales del trigo, cebada, centeno y avena. En un estudio experimental reciente de Chicago en ratones, se ha sugerido que los genes HLA-DQ que se expresan en la superficie de las células presentadoras de antígenos del intestino, confunden el virus con el gluten. Y la respuesta inmune es mal dirigida contra el gluten y contra el propio intestino.

En la etnia caucásica o europea, estas estructuras que reconocen estos elementos del trigo están presentes en el 30%-40% de la población. Ahora bien, sólo un 1% de la población acaba desarrollando la enfermedad celíaca (EC). ¿Qué ocurre en este 1%? Pues que el intestino, por motivos todavía por dilucidar, pierde la tolerancia y considera algunos péptidos como tóxicos.

“LO MÁS SOBRESALIENTE DE LA ENFERMEDAD CELÍACA ES QUE LA EXPRESIÓN DE LOS GENES HLA-DQ2 Y HLA-DQ8 PERMITEN RECONOCER DE FORMA ESPECÍFICA PÉPTIDOS TÓXICOS RESPONSABLES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA”



De izquierda a derecha, Bart Crusius, Servaas Morré, Roel Heijmans y June van der Werf.



“LA ENFERMEDAD CELÍACA OFRECE UN MODELO PARA ESTUDIAR EL VALOR DE LA GENÉTICA EN LOS MECANISMOS DE PÉRDIDA DE TOLERANCIA AL GLUTEN Y FACILITAR ASÍ EL DIAGNÓSTICO”

¿Qué nuevas ventanas nos abre el conocimiento sobre la genética de la EC?

A pesar de la frecuencia de la enfermedad celiaca en los caucásicos [personas blancas] y sus descendientes, no se justifica hacer un rastreo de la población. En cambio, se trata de buscar activamente la celiaquía en grupos de riesgo, como familiares de primer grado de pacientes con la enfermedad o pacientes con enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo 1 y enfermedades tiroideas.

En 2007 publicamos un estudio en los *Annals of Internal Medicine*. Con más de 400 pacientes, se realizaron tests genéticos (HLA-DQ), serológicos (anticuerpos antiendomiso y transglutaminasa) y biopsias intestinales a través de endoscopia. Entonces se demostró que la ausencia de HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 excluía la enfermedad, algo que estudios posteriores han confirmado.

Sin embargo, el test genético no ha logrado tener el mismo valor que los tests serológicos en el diagnóstico. Aunque estos test son complementarios y necesarios para el diagnóstico, incluso en determinadas circunstancias la combinación del test de HLA-DQ y los test específicos serológicos permiten evitar la biopsia intestinal. Si bien recientemente la FDA de Estados Unidos [el equivalente en España al ministerio de Sanidad] ha aceptado los tests genéticos de la empresa *biotech* 23andMe para 10 enfermedades, entre las que se cuentan el Parkinson, el Alzheimer y la enfermedad celiaca. Estos tests permiten saber si tenemos o no una predisposición genética a esas patologías.

A diferencia de la compañía que menciona, ¿el test que su equipo holandés persigue es específico de la enfermedad celiaca?

Ya existen muchos tests genéticos para estudiar específicamente los elementos genéticos de riesgo que predisponen a la enfermedad celiaca. Los menos específicos son baratos, y los mejores, son engorrosos y caros. Por tanto, hay necesidad de tener un test que dé información rápida y, si es posible, online, que permita al no especialista de inmunología, o sea, al generalista, obtener la información necesaria para determinar la predisposición genética de la enferme-

dad celiaca. La frecuencia de la enfermedad justifica el esfuerzo.

El test de 23andMe se basa en la identificación de la presencia de un marcador genético muy cerca o en vinculación con HLA-DQ. Sin embargo, el test CeliaScan del grupo de inmunogenética de la Vrije Universiteit de Ámsterdam, es exclusivo para la enfermedad celiaca, toma en consideración muchos más factores y es mucho más rápido y fiable.

Hay tests genéticos disponibles, pero además de ser costosos, dependen mucho de la experiencia del investigador. Los que simplemente detectan la presencia de HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8, no son suficientemente específicos. El nuevo test CeliaScan es rápido (1,5 horas de ensayo, incluyendo análisis e informes) y tiene una sensibilidad y especificidad del 100% en su capacidad de distinguir HLA-DQ2.2 de HLA-DQ2.5.

Dispone además de una herramienta de análisis online totalmente automatizada, por lo que no se necesita interpretación humana de los datos.

Esperamos que estos avances de la biología molecular contribuirán a facilitar el diagnóstico de la enfermedad celiaca con mayor precisión. Por supuesto, hay que validar el test en diferentes poblaciones para determinar los riesgos específicos con esta nueva tecnología. Esperamos que, en colaboración con el doctor José Antonio Garrote, este método holandés CeliaScan permita hacer un estudio poblacional y pueda ser introducido en España.

En familias con un paciente celiaco, la ausencia de estos indicios específicos evita la necesidad del seguimiento anual con tests serológicos, por ejemplo.

El inicio de los estudios de marcadores genéticos fue muy lento al principio, como se ha visto con el ejemplo de nuestros estudios desde 1976 hasta el 2007. Es de esperar que el rápido avance de las técnicas de biología molecular y de softwares adecuados, contribuya al desarrollo de la medicina personalizada, como en el caso de la enfermedad celiaca, y sean de utilidad a los generalistas responsables de mejorar el diagnóstico de esta enfermedad relativamente frecuente. ■

