

FORUM

“Agricoltura, Alimentazione e Salute: le sfide della ricerca per garantire produzione, qualità e proprietà salutistiche degli alimenti Sala A Terza Torre - 21 febbraio 2013 - Bologna

ABSTRACT

Titolo: Celiachia e “gluten sensitivity”: Strumenti per contrastarne gli effetti

Autori e affiliazioni: Norberto Pogna e Laura Gazza, Consiglio per la Ricerca e la sperimentazione in Agricoltura, CRA-QCE, Roma

Stato dell'arte del settore:

La celiachia . Si tratta di un'inflammatione intestinale permanente causata da proteine di grano, orzo, segale e triticale note come prolamine in individui geneticamente predisposti. L'inflammatione interessa mediamente l'1% della popolazione mondiale (in UE si passa dal 2,4% della Finlandia, allo 0,7% dell'Italia allo 0,3% della Germania). L'unico trattamento efficace della celiachia è la dieta permanente e rigorosa senza i suddetti cereali. Nei circa 60 anni trascorsi dalla scoperta del grano come fattore scatenante della celiachia, sono stati individuati due effetti negativi delle prolamine, entrambi dovuti al contatto della mucosa dei villi intestinali con grossi frammenti (peptidi) di queste proteine assai poco digeribili. Il primo effetto negativo è immediato e coinvolge l'epitelio intestinale ed alcune cellule presenti nella mucosa intestinale note come macrofagi, monociti e cellule dendritiche che reagiscono al contatto con i peptidi prolaminici producendo la proteina-segnale interleuchina 15 (IL-15). Questa interleuchina induce l'apoptosi (morte programmata) dell'epitelio intestinale e stimola alcune cellule specializzate note come NK (Natural Killer) ad aggredire le cellule dell'epitelio intestinale. Inoltre IL-15 provoca lo sviluppo abnorme di alcune strutture della mucosa intestinale note come “cripte”. Queste reazioni infiammatorie fanno parte della cosiddetta “*immunità innata*”. Il secondo effetto negativo è più lento, coinvolge i linfociti T “helper” (Th1 e Th2) e porta alla produzione di anticorpi specifici per le prolamine oltre ad alcuni auto-anticorpi. Queste reazioni infiammatorie fanno parte della “*immunità adattativa o acquisita*” perché si basano sullo sviluppo di una memoria anticorpale contro le prolamine e sulla produzione di auto-anticorpi come l' anti-transglutaminasi tessutale (anti-tTG di classe IgA) e l' anti-endomisio (EMA di classe IgA). E' stato dimostrato che un individuo geneticamente predisposto diventa celiaco quando supera una certa soglia patologica determinata dalla quantità di glutine ingerita e dal grado di tossicità del glutine stesso, tossicità dovuta a particolari sequenze amminoacidiche note come “epitopi”. In altri termini la celiachia è una forma di intolleranza alimentare modulata nella sua insorgenza e nella gravità dei suoi sintomi dall'alimentazione (quantità e grado di tossicità degli epitopi ingeriti) e da altri fattori esterni (tempo e modalità di svezamento, parto, malattie, stress ecc.). D'altra parte, le varietà di grano tenero coltivate in Europa sono risultate particolarmente ricche di epitopi ad alta tossicità rispetto a quelle in uso nella prima metà dello scorso secolo.

La Gluten Sensitivity . Questa nuova entità clinica denominata anche *intolleranza non-celiaca al glutine* si riscontra nel 8-10% della popolazione . Essa è caratterizzata dalla comparsa di sintomi intestinali (eccessiva produzione di gas, diarrea) ed extra-intestinali (cefalea, irritabilità, spossatezza, leggera anemia, mente annebbiata) dopo un pasto contenente grano e dalla assenza di danni alle mucose intestinali e dei marcatori anticorpali specifici della celiachia. Non è noto se la frequenza della GS tenda a crescere con la stessa velocità della celiachia (x2 ogni 15 anni).

Obiettivi e strategie della ricerca nel settore:

La celiachia. La ricerca più recente è indirizzata verso lo sviluppo di varietà di grano prive o povere di epitopi tossici allo scopo di prevenire la celiachia, posticiparne la comparsa o ridurre la gravità dei sintomi. Tenuto conto che le proteine del glutine sono oltre un centinaio e polimorfe per

numero e livello di tossicità, si punta a sfruttare questa variabilità per selezionare nuove varietà che forniscano farine con elevate proprietà tecnologiche (buona qualità panificatoria o pastificatoria), ma prive o povere di proteine tossiche. Il grano duro ed altre specie affini come il farro (*T. turgidum* ssp *dicoccum*) ed il grano Khorasan (*T. turgidum* ssp *turanicum*, noto anche con il nome commerciale di Kamut), contengono meno epitopi tossici rispetto al grano tenero. Alcune varietà di grano duro e farro sono particolarmente povere di proteine tossiche e possono essere utilizzate per produrre alimenti meno “aggressivi” o per sviluppare nuove varietà di grano tenero a bassa tossicità. Più recentemente, la varietà ID331 di grano monococco, diversamente dalla varietà Monlis, è risultata incapace di stimolare le risposte dell’immunità innata nella mucosa intestinale del celiaco. ID331 non induce la produzione di IL-15, non provoca l’apoptosi dell’epitelio intestinale e non stimola la crescita abnorme delle cripte mucosali. In termini generali, le nostre conoscenze sulla risposta dell’immunità acquisita alle prolamine nel paziente celiaco sono relativamente dettagliate, mentre sono scarse quelle sull’immunità innata. In particolare rimane da chiarire se la risposta immunitaria innata è indotta esclusivamente dalla sequenza α -gliadinica 31-43 e se gli inibitori delle α -amilasi/proteasi di grano ed altri cereali (orzo ed avena) svolgano un ruolo in questa risposta. Inoltre occorre confermare il ruolo anti-infiammatorio svolto da alcune sequenze prolaminiche presenti in grano duro, segale e grano monococco e determinare le basi genetiche e biochimiche dell’assenza di citotossicità di ID331 rispetto a Monlis.

Gluten Sensitivity. Sono ignoti o poco conosciuti molti aspetti eziologici, diagnostici e terapeutici della GS. In particolare non sono noti i componenti chimici del grano che causano la sindrome, la variabilità naturale per questi componenti, il grado di tossicità di cereali diversi dal grano tenero, anche se è stato osservato che alcuni pazienti tollerano alimenti a base di grano Kamut (*Triticum turgidum* ssp *turanicum*), farro (*T. turgidum* ssp *dicoccum*) e grano monococco (*T. monococcum*). Tra i molti quesiti sui fattori scatenanti della GS privi di risposta possiamo elencare i seguenti: (i) Quali proteine di grano sono responsabili della GS? (ii) Kamut, grano monococco, farro, orzo, segale, mais ed avena sono tollerati dai pazienti con GS e in caso affermativo, per quali ragioni? (iii) Esiste una correlazione tra GS e le proprietà viscoelastiche del glutine? (iv) Esiste una correlazione tra GS e protocolli di fermentazione (lievito di birra vs “lievito naturale”) degli impasti di grano? (v) La GS è una condizione permanente o può scomparire a seguito di una dieta *gluten-free* temporanea? (vi) Che relazione esiste tra GS e celiachia? (vii) La GS coinvolge l’immunità innata, l’immunità adattativa od entrambe?

Conclusioni:

Celiachia e gluten sensitivity stanno mettendo in discussione la sicurezza d’uso alimentare del grano perché coinvolgono una percentuale piuttosto elevata (10%) e *crescente* della popolazione mondiale, con un grande indotto sul consumo di prodotti alternativi dietoterapeutici. Le ricerche ci aiuteranno a definire le strategie per arrestare o rallentare la crescita esponenziale di queste forme di intolleranza. In particolare, forniranno informazioni sull’uso alimentare di farro e grano monococco per la prevenzione della celiachia, sul coinvolgimento di questi cereali nella GS e sulle strategie di selezione da applicare nei programmi di miglioramento genetico per lo sviluppo di varietà di grano tenero e grano duro ad elevata tolleranza alimentare. Questo nuovo germoplasma costituirà il miglior strumento per la prevenzione della celiachia e arresterà la crescita esponenziale di questa patologia. E’ verosimile che il grano monococco, riportato recentemente in coltivazione in Italia dai ricercatori del Consiglio per la Ricerca e la sperimentazione in Agricoltura (CRA), svolgerà un ruolo importante nella prevenzione della celiachia, sia direttamente sotto forma di pane e pasta sia indirettamente come specie modello per lo studio del ruolo dell’immunità innata.