

GLUTÉN-SZENZITÍV ENTEROPÁTIA (COELIAKIA)

A búza glutén fehérjéi idegenek a szervezet számára, de az emberek nagy többségében ezekre aktív immuntolerancia alakul ki. Egyes embereknél genetikai okokból a specifikus immuntolerancia helyett aktív immunválasz jön létre, amely aztán a további életkorban szabályszerűen ismétlődik. A genetikusan meghatározott, életre szóló gluténintolerancia enteropátiával járó formája a coeliakia (1, 2). Ha a gluténre vonatkozó intolerancia az immunrendszer éretlensége vagy a vékonybél betegsége miatt jön létre, szintén gluténenteropátia alakulhat ki, amely általában nem tartós és lényegében a tehéntej-allergiával analóg folyamat. Ez a tranziens gluténenteropátia ma már irodalmi ritkaság és élesen meg kell különböztetni a coeliakiától (1).

Coeliakia

A coeliakiával kapcsolatos ismeretek az elmúlt években ugrásszerűen fejlődtek. Egyértelművé vált a betegség genetikai meghatározottsága, a családi halmozódás, biokémiai és immunológiai módszerekkel megállapították, hogy a glutén mely peptidrészei leginkább immunogének (3), azonosították azokat a szervezetben lévő antigéneket (4) és T-lymphocytáklónokat, amelyek az immunreakció kiteljesedésében részt vesznek. Ezek az információk átformálták a coeliakiáról alkotott klasszikus elképzeléseket (1), anélkül azonban, hogy azok eredeti igazságtartalma elveszett volna, vagy mellőzni lehetne őket. Ezért legjobban ezekkel lehet szemléltetni a változásokat.

Klasszikus elképzelés: a coeliakia a vékonybél nyálkahártya bolyhainak súlyos atrofíája következtében kialakuló felszívódási zavarral járó betegség.

A COELIAKIA AZ EURÓPAI NÉPESSÉG EGYIK LEGGYAKORIBB, GENETIKAILAG MEGHATÁROZOTT KRÓNIKUS BETEGSÉGE AMELY A LAKOSSÁG KÖZEL 1%-ÁBAN ELŐFORDUL. A BETEGSÉG LÉNYEGE A TÁPLÁLÉKKAL FOGYASZTOTT GLUTÉN HATÁSÁRA KIALAKULÓ AUTOIMMUN FOLYAMAT, AMELYNEK SORÁN BETEGSÉG-SPECIFIKUS AUTOANTITESTEK TERMELŐDNEK A SZERVEZETBEN ELŐFORDULÓ TRANZGLUTAMINÁZ-2-ENZIM ELLEN. A PATOMECHANIZMUSBAN A TRANZGLUTAMINÁZ-2 ÁLTAL MÓDOSÍTOTT GLUTÉN PEPTIDEKSEL AKTIVÁLT T-LYMPHOCYTÁK IS RÉSZT VESZNEK. EMÉSZTŐSZERVI ÉS AZ EMÉSZTŐRENDSZEREN KÍVÜLI KÓRFOLYAMATOK JELLEMZIK. A BETEGSÉGI TÜNETEK VÁLTOZÓ SÚLYOSSÁGÚAK, DE HOSSZAS FENNÁLLÁSUK SZÁMOS NÉPEGÉSZSÉGÜGYI PROBLÉMÁT OKOZÓ BETEGSÉG, PL. OSTEOPOROSIS, ROSSZINDULATÚ DAGANATOK, DIABETES MELLITUS, TOVÁBBI AUTOIMMUN BETEGSÉGEK KIALAKULÁSÁRA HAJLAMOSÍT. A TÜNETEK GLUTÉNMENTES DIÉTÁVAL MEGSZÜNTETHETŐK, ÉS EZZEL A SZÖVŐDMÉNYEK KIALAKULÁSA IS MEGELŐZHETŐ. AZ ÉRINTETTEKNEK AZONBAN A DIÉTÁRA EGÉSZ ÉLETÜKBEN SZÜKSÉGÜK VAN. EZÉRT A BETEGSÉG DIAGNÓZISÁT EGYÉRTELMŰEN ÉS KÖRÜLTEKINTŐEN KELL FELÁLLÍTANI, EBBEN A VÉKONYBÉL SZÖVETTANI VIZSGÁLATÁNAK, A TRANZGLUTAMINÁZ-2 ELLENI AUTOANTITESTEK ÉS A BETEGSÉGRE HAJLAMOSÍTÓ GENETIKAI MARKEREK KIMUTATÁSÁNAK ALAPVETŐ JELENTŐSÉGE VAN.

Jelen nézet: malabszorpció klinikai képe és az ennek megfelelő súlyos hiányállapotok csak a betegek kis részében észlelhetők, de igen gyakori a vashiány és a laktóz-intolerancia. Más hiányállapotok is előfordulhatnak (Zn, folsav, K-vitamin, D-vitamin) izoláltan vagy kombináltan. A hiányállapotokat gyakran elfedi Bérescsepp vagy vitaminkészítmények előzetes szedése. A betegek jelentős részének a típusos szövettani károsodás ellenére nincsenek emésztőszervi vagy más tünetei (1. táblázat).

A bolyhok megrövidülése abból adódik, hogy az alattuk lévő kötőszövet (tunica propria) térfogata és sejttartalma megnő és mintegy „feltölti” őket. Ez a crypták hiperpláziájából és immunsejtek felszaporodásából áll, tehát nem sorvadás, hanem hiperregeneratív állapot. Az eredmény azonban hasonló, vagyis a felszívó felület csökkenése (1).

A vékonybél szerkezeti átépülése a normál bohólyszerkezettől a felszín teljes el-

**KORPONAY-
SZABÓ ILMA
DR.**

HEIM PÁL
GYERMEKKÓRHÁZ,
BUDAPEST

Vékonybél érintettség miatt kialakuló tünetek

Vashiány, anémia, amely orális kezelésre rosszul reagál vagy vaskezelés dependens

Gyakori vagy intermittáló hasmenés, szekunder lactóz malabszorpció

Haspuffadás, emésztési zavar, nagytömegű széklet

Gyakori hasi fájdalom

Fáradékonyosság, kedvetlenség, étvágytalanság

Lassú növekedési ütem, alacsonynövés, pubertás késése

Fejfájás

Depresszió

Különböző hiányállapotok tünetei

- rachitis, csonttörések, osteopenia, osteoporosis (D-vitamin, fehérje)
- hajhullás, száraz bőr, erythema (Zn)
- cheilitis, glossitis, anémia (fólsav, B-vitaminok)
- menstruációs zavarok, vérzés (K-vitamin)
- izomgyengeség, myopathia (E-vitamin)
- perifériás (axonális) neuropátia (B12)

Generalizált malabszorpció csak a betegek kis hányadában alakul ki.

- krónikus hasmenés, zsírszéklet ürítése, nagymértékű haspuffadás, étvágytalanság, fogyás
- a hiánytünetek együttes fennállása mellett
- hypoproteinaemia, anémia, ödéma
- a hossz- és súlynövekedés elmaradása
- a beteg psychésen alterált; szomorú, bágyadt.

Vékonybél motilitási zavar, obstipáció, haspuffadás, hányás

Immunmechanizmusú extraintesztinális tünetek

Dermatitis herpetiformis Duhring

Szisztémás fogzománc hipoplázia

Hepatopathia

Glomerulopathia, hematuria, IgA-nephropathia

Cardiomyopathia, myopathia

Visszatérő afták a szájban

Restriktív tüdőbetegség

Ízületi tünetek, JRA szerű megjelenés

IBD szerű tünetek (lymphocytás colitis)

Endokrin szervek érintettsége

(hypo-, hyperthyreosis, hyperparathyreosis, hypadrenia, inzulin-dependens diabetes mellitus)

Cerebelláris ataxia, demencia

Autismus

**1. TÁBLÁZAT:
A COELIAKIA
TÜNETEI**

lapulásáig terjedhet (2), bár a betegek többségére mégis jellemző a típusos szövettani eltérések jelenléte. A boholyszerkezeti átépülés egyénileg változó hosszúságú idő alatt progrediál, ezért a betegek hosszabb-rövidebb ideig ún. látens fázisban lehetnek (2. táblázat).

Szövettani eltérések

Klasszikus elképzelés: a szövettani eltérések nem specifikusak a coeliakiára. Más betegségekben (tehéntej-allergia, posztinfekciós állapot, giardiasis, rotavírusfertőzés, immundefektus, Crohn-betegség) is kialakulhat boholyatrófia, ezért egy szövettani eredmény önmagában a coeliakia diagnózisának kimondásához nem elegendő. A coeliakiára jellemző szérum antitestek pozitivitása azonban támogatja a diagnózist.

Jelen nézet: a finomabb boholyszerkezeti eltéréseket, beleértve a gyakran emelkedett intraepithelialis lymphocytaszámot is, még nehezebb más kórállapotoktól elkülöníteni, mint a klasszikus boholyatrófiát. Ezért ilyen esetekben a gluténdependencia igazolása vagy a betegségre jellemző HLA-DQ2 vagy DQ8 kimutatása is szükséges.

A szérum antitestek közül a gliadin ellenanyagok jóval kevésbé megbízhatók, mint a coeliakia-specifikus endomysium (EMA), reticulín, jejunum elleni autoantitestek, ezért mellőzhetők, ha az autoantitestek kimutatására mód van. Az EMA, reticulín és jejunum elleni autoantitestek közös autoantigénje a transzglutamináz-2-enzim (TG2), ezért ezek az eljárások a TG2 elleni autoantitestek immunfluoreszcens eljárással történő kimutatásának tekinthetők (4, 5, 6). A klinikai rutinban leggyakrabban IgA típusú ellenanyagokat vizsgálnak, de IgA hiányos betegeknél IgG típusú EMA és TG2 ellenanyag meghatározásra van szükség.

Coeliakiás betegeknél gyakran kimutathatók egyéb autoantitestek is (pl. antinukleáris faktor, actin-, calreticulín-, desmin-, pajzsmirigy és szigetsejt-ellenes ellenanyagok), de ezek közvetlen diagnosztikai jelentősége csekély.

Kiváltó okok

Klasszikus elképzelés: a betegséget a búza glutén fehérjéinek gliadin frakciója váltja ki. Hasonló szerkezetű az árpában a hordein, a rozsban a secalin és a zabban az avenin.

Jelen adatok: a zab önmagában nem okoz immunológiai aktivációt a coeliakiában szenvedőknél, probléma viszont az, hogy

	Klinikai tünetek	Vékonybél szövettani lelet	Intraepitheliális lymphocytaszám	Keringő coeliakia
Klinikai coeliakia	Manifeszt tünetek	Súlyos boholyatrófia + hiperpláziás crypták	Fokozott	Kimutathatók
Silent (csendes) Coeliakia	Nincs klinikai tünet	Súlyos boholyatrófia + hiperpláziás crypták	Fokozott	Kimutathatók
Latens Coeliakia	Lehet klinikai tünet, de nem okvetlenül van	Normál szöveti szerkezet, de később boholyatrófia alakul ki	Fokozott	Általában kimutathatók
Potenciális coeliakia	Nincs	Normál szöveti szerkezet	Gliadin provokációra emelkedik	Negatívak
Refrakter sprue	Általában vannak	Súlyos boholyatrófia + hiperpláziás crypták, de gluténmegvonásra nem javul	Oligoklonális lymphocyták	Negatívak

a zabkészítmények gyakran szennyeződnek természetük vagy feldolgozásuk során búzafehérjékkel (2).

A vékonybélbolyhok regenerálódása

Klasszikus elképzelés: a vékonybélbolyhok regenerálódnak, ha a glutént kiiktatják az étrendből, de a súlyos boholyatrófia szabályszerűen ismét kialakul újabb gluténfogyasztás mellett, többnyire két éven belül és akkor is, ha ezt klinikai tünetek nem kísérik.

Jelen adatok: a glutén-dependencia a boholy szerkezeti átépülésnél finomabb szövet jelekre valamint az összes reverzibilis klinikai (emésztőszervi és extraintesztinális) tünetre is vonatkozik. A glutén-expozícióra történő visszaesés egyes betegeknél igen lassan, néha évtizedek alatt alakul ki, ezért minden olyan személyt, akinek coeliakiára utaló anamnézise vagy arra gyanús szövettani lelete volt, hosszabb távon is ellenőrizni kell (7).

A coeliakia tünetei

Klasszikus elképzelés: a coeliakia főként kisgyermekeknél és emésztőszervi tünetekkel jelentkezik.

Jelen adatok: amennyiben a fiatal életkorban vannak tünetek, azok valóban leggyakrabban emésztőszervi jellegűek. Az utóbbi két évtizedben a coeliakia manifesztálódásának ideje későbbi életkorra tolódott el. Ebben biztosan szerepet játszik a csecsemőtáplálási-szokások meg-

változása (a korai és nagymennyiségű gluténbevitel elősegíti a kisdedkori manifesztációt), de valószínűleg más, még kevésbé ismert környezeti tényezők is. Jelenleg a betegek többségének gyermekkorban nincsenek tünetei, vagy azok olyan enyhék, hogy nem gondolnak coeliakiára.

A coeliakia emésztőszervi tünetek nélkül is megjelenhet más szervi betegség képében: pl. májbetegség, vesebetegség, myocarditis, cardiomyopathia, osteoporosis, fogzománc hipoplázia, infertilitás, endokrinbetegségek, neuropátia, cerebelláris ataxia – valamint társulhat egyéb autoimmun betegségekkel (SLE, Sjögren-szindróma, diabetes mellitus) (2, 8). A leggyakoribb extraintesztinális manifesztáció a dermatitis herpetiformis Dühring nevű bőrbetegség, amelyben a transzglutamináz-2-n kívül a bőrben lévő transzglutamináz-3 ellen is autoimmun-reakció indul el (9). Viszkető plakkok, hólyagos kiütés jelentkezik elsősorban a feszítő felszíneken (térd, könyök, gluteális táj). Konzekvens és hosszas gluténmentes diétára a bőr tünetmentessé válik. A bőr dermális papilláiban IgA csapadék és transzglutamináz-3 komplexek rakódnak le, a keringésben transzglutamináz-2 és -3 ellenes IgA antitestek mutathatók ki.

A coeliakia halmozódik az ismert betegek családtagjai között, valamint IgA hiányban és Down-szindrómában szenvedőkben, ezért ezeknél a rizikócsoporthoz szisztematikus szűrővizsgálatokra van

2. TÁBLÁZAT: A COELIAKIA KLINIKAI MEGJELENÉSI FORMÁI

szükség. Azoknak a betegeknek is lehetnek extraintesztinális tünetei vagy szövődményei, akiknél a manifeszt boholyatrófia még nem alakult ki, pl. latens coeliakia mellett is leírtak osteoporosist vagy idegrendszeri tüneteket.

Előfordulási gyakoriság

Klasszikus elképzelés: a coeliakia ritka kórállapot, a felismert klinikai esetek előfordulása 1:1000 körüli.

Jelen adatok: mód van szérumból végzett szűrővizsgálatokra (EMA, TG2 autoantitest-kimutatás), amellyel a tünetszegény vagy más szervi betegségek képében megjelenő coeliakia is felismerhető. A korszerű szűrési módszerekkel végzett felmérések alapján az előfordulás Európa számos országában 1:100-1:300 közötti. Magyarországon az első felmérés tünetmentes óvodásokban 1:85 előfordulást talált (10).

Újabb adatok a coeliakia patomechizmusához

Már régen feltételezték, hogy a coeliakia patomechanizmusában a gliadin toxikus hatásai, a vékonybél fokozott permeabilitása, az emésztőenzimek elégtelen működése és bejutott gliadin peptidek által kiváltott kóros immunreakció is szerepet játszik. Az utóbbi évtizedben a hangsúly az immunrendellenesség kutatásán volt, de a legfrissebb adatok igazolják, hogy a gliadin-peptidek kórosan fokozzák a permeabilitást (11) és, hogy az emberi szervezetben hiányoznak azok az enzimek, amelyek a gliadin teljes lebontását lehetővé tennék (12).

Ezek a hatások nem coeliakiás embereknél, illetve állatokban is kimutathatók, így hát önmagukban nem adnak magyarázatot arra, hogy miért csak egyeseknél alakul ki ezek nyomán betegség. Annyi azonban tény, hogy a kémiaileg lebontott, hidrolizált gliadin a coeliakiás betegek számára sem toxikus. Az utóbbi időben azonosították azokat a gliadin-peptideket, amelyekre a betegek T-lymphocytái kóros reakciót adnak (3). Ennek a reakciónak a létrejöttéhez az szükséges, hogy a peptideket az antigén-prezentáló sejtek a

HLA-DQ2 vagy DQ8 molekulával kapcsolatban mutassák be a lymphocytáknak. Ezért a betegség csak HLA-DQ2 vagy DQ8 hordozó személyeknél fordul elő, amit nagy klinikai vizsgálatok is megerősítettek. A *DQ molekulák heterodimerek és két gén kódolja őket.*

A felszíni

■ DQ2 antigén a DQA1*0501 és a DQB1*0201 allélek jelenléte esetén képződik, amely adódhat úgy, hogy egy kromoszómán található ezek (cisz-helyzetben) a DR3 mellett.

Ugyanilyen felszíni molekulát eredményez,

■ ha valaki DR7/DR11 heterozigóta, ilyenkor a DQA1*0501 allél a DR11 melletti DQA1*0501-DQB1*0301-ből, a DQB1*0202 allél a másik kromoszómán lévő DR7 melletti DQA1*0201-DQB1*0202-ből adódik össze (transzhelyzet).

Irodalmi ritkaság hasonló felszíni molekula valamely más ritka allél jelenléte esetén.

A gliadin-peptidek vizsgálatát nehezítette az, hogy ezek natív formájukban nem illelnek be a DQ2 vagy DQ8 molekula peptidkötő helyére, amely meghatározott pozícióban savanyú vegyhatású gyököket kíván. A gliadinban sok a prolin (P) és glutamin (Q), ezek azonban neutrálisak. Kimutatták viszont, hogy a TG2-enzim képes meghatározott glutamin gyököket deamidálással glutaminsavvá alakítani. Az így keletkezett peptidek kiválóan illeszkednek a DQ2 molekulába és a natív peptideknél sokszorta erősebb T-lymphocyta aktiváló hatással rendelkeznek. Egyelőre csak indirekt adatok vannak arra, hogy ez in vivo is bekövetkezik-e. Mindenesetre az in vivo hatás alapfeltétele az, hogy a gliadin-peptidek valóban tartós hatást gyakoroljanak az immunrendszerre, vagyis aktív részeik ne degradálódjanak.

A legfrissebb, Science-ben közölt adatok szerint a gliadinból egy 33 aminosavból álló peptid keletkezését észlelték, amelynek további lebomlása a természetes humán kefeszegély enzimek jelenlétében is igen lassú (12). Az emberi szervezet ugyanis nem rendelkezik olyan enzim-

mel, amely bizonyos pozícióban lévő prolinok mellett hasítani tudná a molekulát. Ez a hosszú peptid a legfontosabb T-sejteket aktiváló szekvenciákból többet is tartalmaz:

(PFQPQLPY, PQPQLPYPQ, PYPQPQLPY) és biológiailag aktív. Aktivitása azonban megszüntethető, ha baktériumokból kivont prolil-endopeptidáz enzimmel kezelik, amely képes azt a prolin gyökök mellett elhasítani.

Az aktivált T-lymphocyták interferon gamma és más citokinek termelése révén hozzájárulnak a vékonybél szerkezeti átalakulásához és szignálokat közvetítenek az antitesttermelő B-lymphocyták részére. Sajátságos módon a coeliakiában a glutén jelenlétében szabályszerűen autoantitestek keletkeznek a szervezet transzglutamináz-2 (TG2) enzime ellen. A szérumba kerülő IgA (IgA hiányos betegben IgG) anti-TG2 antitestek ELISA eljárással mérhetők, szövetmetszeteken jellegzetes kötődésük (endomysium, reticulin) alapján detektálhatók és a diagnosztikában felhasználhatók. Empirikus alapon már hosszabb ideje használnak a coeliakia ellenanyagok kimutatására máj-, vese- és limfoid szövetmetszeteket, amelyek nagy mennyiségű TG2-t tartalmaznak. TG2 knockout egerek szöveteivel végzett vizsgálatokkal igazolni lehetett, hogy a coeliakiás és dermatitis herpetiformisban szenvedő betegek savójában jelen lévő, korábban különbözőnek hitt endomysium (EMA) és reticulin ellenanyagok is kizárólag a TG2 ellen irányulnak (6).

Az EMA és TG2 ellenanyag pozitívitás a tünetszegény vagy nem emésztőszervi panaszokkal jelentkező betegek felismerésének egyik fő eszköze, de a diagnózis bizonyítására ma még nem tekintik elegendőnek, ha a vékonybélben a jellegzetes szövettani eltérések (boholyatrófia) nem igazolhatók. Nehezíti a TG2 autoantitestek diagnosztikus kritériumként való elfogadását az is, hogy szemben az EMA reakcióval, TG2 elleni antitesteket más betegségekben, főleg autoimmun vagy degeneratív folyamatokban is leírtak. Nem világos azonban, hogy ez a kimutatási módszerek nem kellő specificitásának következménye-e, vagy a más beteg-

ségekben észlelhető TG2 antitestek a fehérje más felszíni epitópjaihoz kötődnek, mint az EMA. Az ELISA kimutatásnál a protein az ELISA lapra való kötés során deformációkat szenvedhet, olyan részei is hozzáférhetővé válhatnak, amelyek egyébként rejtettek. Az EMA vizsgálatnál a szövetekben a fibronectinhez fiziológiás módon kötődött természetes TG2 az antigén, és az ott jelenlévő más szöveti komponensek csak bizonyos TG2 epitópok hozzáférhetőségét teszik lehetővé. Ezért a klinikai diagnosztikában az EMA típusú TG2 ellenanyag kimutatási módszert kell előnyben részesíteni.

A coeliakia autoantitestek már a betegség preklinikai fázisában, normál boholystruktúra mellett megjelennek (latens coeliakia) és ilyen személyeknél később gyakran manifeszt boholyatrófia alakul ki (2). A TG2 autoantitestekről kimutatták, hogy befolyásolják a TG2 enzim működését (13), ezért szerepet játszhatnak a vékonybél patológiai eltéréseinek kialakulásában, sőt a nem emésztőszervi manifesztációk megjelenésében is. A TG2 ugyanis a legtöbb szövetben és a vörösvérsejtekben is előfordul. A TG2 elsősorban sejtprotein, amely a jelátvitelben és az apoptózis során játszik szerepet, de adatok vannak arra, hogy a TG2 a sejtek felszínére is transzportálódik és ott a fibronectinhez kapcsolódva a sejtek adhéziójában és, mint keresztkötéseket képző enzim az extracelluláris mátrix folytonos megújulásában vesz részt.

Extracelluláris lokalizációja megfelel annak az elrendeződésnek, amellyel a coeliakia autoantitestek az in vitro laboratóriumi diagnosztikus próbákban (EMA, reticulin ellenanyag teszt) a normál szövet-metszetekhez kötődnek (2, 6). Ez a kötődés valószínűleg magukban a betegekben is létrejön.

A kezelés távlatai

A coeliakia hatásosan kezelhető gluténmentes diétával, ezért a coeliakia a legjobb prognózisú krónikus betegségek közé tartozik (14). Jól betartott diéta mellett a TG2-ellenes antitestek termelése leáll, a T-sejt aktiváció csökken, a vékonybél

szerkezete regenerálódik és a klinikai tünetek megszűnnek. A diéta lényege a búzából, árpából, rozsból készült élelmiszerek teljes és tartós kerülése, helyettük rizsből, burgonyából, szójából, kukoricából, illetve ezek keverékéből készíthetők kenyérfélék és sütemények. Tilosak a búza variációi (durum, tönkölybúza, spelt) is, viszont minden nem kalászos növény fogyasztható (pl. szézám, hajdina, amaranth).

A gluténmentes lisztek sütési tulajdonságai rosszabbak, mint búzalisztté, ezen számos országban különlegesen tisztított búzakeményítő valamint állagjavítók (guarliszt, xanthan) hozzáadásával igyekeznek segíteni. Ugyancsak fontos a gluténérzékenység és a diéta társadalmi elfogadtatása, mert még a diétás ételeket már jól megszokott betegeknek is komoly nehézségei lehetnek a szociális szituációkban (vendégség, étterem, üzleti tárgyalás, szabadidő-nyaralás). A betegeknek a diétát egész életükben tartani kell, mert a glutén újabb fogyasztása esetén visszaesés következik be akkor is, ha ezt kezdetben nem kísérik klinikai tünetek. A diéta betartásának objektív mutatója az EMA és TG2 ellenanyagok tartós negativitása a vérben (2).

Az újabb kutatási eredmények felvetik más kezelési eljárások lehetőségét is (15), de ezekkel kapcsolatban hangsúlyozni kell, hogy csak olyan módszerek lesznek majd alkalmazhatók a gyakorlatban, amelyek éppen annyira hatásosak és ártalmatlanok, mint a gluténmentes diéta. Glutén nélküli gabona kifejlesztését szor-

galmazni nem érdemes, mert ennek sütési tulajdonságai éppoly rosszak lesznek, mint a gluténmentes liszteké. Az immunológiai aktivációt kiváltó glutén-peptidek kutatása során felmerült, hogy ezek inaktív analógiáival kompetíciót lehetne létrehozni a T-sejteken. Sajnos az immunreakciót kiváltó fő peptidek mellett, betegenként eltérően, számos más peptid is képes a saját lymphocytákat aktiválni, ezért ez nehezen oldható meg.

Másik lehetőség lehet olyan szelektív, csak a bélrendszerben ható TG2 gátlószerek kifejlesztése, amelyek a fokozott aktivitású (savanyú) gliadin-peptidek képződését megakadályoznák. Azonban itt is kimutatták, hogy a glutén nem gliadin alkotórészei, a gluteninek is tartalmaznak aktiváló peptideket, de ezek hatásához a TG2 okozta átalakítás nem szükséges. Amellett a TG2 gátlása más toxikus hatásokkal is járhat, pl. a vékonybélnyálhártya károsodásának fokozódásával.

Harmadik lehetőség, hogy külső enzimekkel megpróbáljuk a gliadin-peptideket elbontani, mielőtt még azok az immunrendszerrel kapcsolatba lépnek. Egyik ilyen jelölt a már említett bakteriális prolil-endopeptidáz lehet, amely pl. alkalmi fogyasztás esetén nyújthatna védelmet. Mivel azonban a gliadin immunológiai hatása nem szigorúan arányos a mennyiséggel, nehéz megjósolni, hogy egy külső enzim biztonságosan le tud-e majd minden egyes ártalmas gliadin-peptidet bontani, ha ezeket folyamatosan fogyasztják.

Irodalom

1. Walker-Smith J, Murch S. Coeliac disease. In: Walker-Smith J, Murch S, editors. Diseases of the small intestine in childhood. 4th ed. Oxford (UK): Isis Medical Media Ltd; 1999. p. 235–277.
2. Mäki M, Collin P. Coeliac disease. Lancet 1997; 349: 1755–59.
3. Anderson RP, Degano P, Godkin AJ, et al. In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant α -gliadin T-cell epitope. Nat Med 2000; 6: 337–42.
4. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. Nature Med 1997; 3: 797–801.
5. Korponay-Szabó I, Mäki MA. A coeliakia-kutatás új iránya: A szöveti transzglutamináz. Gyermekgyógyászat 1999; 50: 183–191.
6. Korponay-Szabó IR, Laurila K, Szondi Z, et al. Missing endomysial and reticulin binding of coeliac antibodies in transglutaminase 2 knockout tissues. Gut 2003; 52: 199–204.

7. Kaukinen K, Mäki M, Partanen J, et al. Celiac disease without villous atrophy: revision of criteria called for. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 879-887.
8. Kaukinen K, Halme L, Collin P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002; 122: 881-888.
9. Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B, et al. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 2002; 195: 747-757.
10. Korponay-Szabó IB, Kovács J, Czinner A, et al. Milyen gyakori a coeliakia előfordulása a magyar népességben? *Gyermekgyógyászat* 1997; 48: 236-241.
11. Clemente M, De Virgiliis S, Kang J, et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut* 2003; 52: 218-223.
12. Shan L, Molberg O, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002; 297: 2275-2279.
13. Esposito C, Paparo F, Caputo I, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from coeliac patients inhibit transglutaminase activity both in vitro and in situ. *Gut* 51: 177-181.
14. Juhász M, Zágonyi T, Tóth M, et al. A coeliakia napjainkban: a bővülő ismeretek áttekintése *Orv Hetil* 2000; 141: 2583-2593.
15. Mowat AM. Coeliac disease - a meeting point of genetics, immunology, and protein chemistry. *Lancet* 2003; 361: 1290-1292.