



Investigadores andaluces detectan variedades de avena seguras para los celíacos y obtienen harinas de trigo libres de gluten.

# Los cereales como enemigos

Carolina Moya

**L**a enfermedad celíaca es un trastorno autoinmune que consiste en una alteración de la mucosa del intestino delgado, asociada con una intolerancia permanente al gluten, una mezcla de proteínas presente en

el grano de determinados cereales. Los síntomas más frecuentes son diarrea crónica, distensión abdominal, falta de apetito, apatía, vómitos, irritabilidad y laxitud, estancamiento ponderal y retraso del crecimiento.

Afecta al menos al 1% de la población española y, hasta el momento, el único tratamiento es una dieta libre de gluten que no incluya alimentos como trigo, centeno, cebada, avena y sus derivados. Con este último cereal

existía gran controversia a la hora de definirlo como tolerable o no por los celíacos. Ciertos estudios apuntaban que los pacientes toleraban la avena sin problemas intestinales, lo que propició que algunos países permitan su inclusión en los alimentos considerados “libres de gluten”. Por el contrario, existen investigaciones que confirman la toxicidad de la avena en determinados pacientes celíacos y la imposibilidad de su consumo de manera habitual. Ante esta disparidad de opiniones, las regulaciones del etiquetado no dejan claro si la avena puede ser consumida o no por este colectivo.

Entonces los celíacos se preguntan ¿avena sí o avena no en su dieta? La respuesta es: depende de la variedad. Así lo han demostrado investigadores del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Farmacia de la

## LAS CIFRAS

**1%**

La enfermedad celíaca es un trastorno autoinmune que consiste en la intolerancia permanente a una parte del gluten y que afecta al menos al 1% de la población española. Es la enfermedad inflamatoria crónica intestinal más frecuente, se puede diagnosticar a cualquier edad y se estima que más de 1 de cada 100 recién nacidos vivos van a padecerla a lo largo de su vida. Puede haber por cada caso diagnosticado entre 5-15 casos no diagnosticados.

**20ml**

Según la Organización Mundial de la Salud, para que un alimento sea considerado exento de gluten debe contener un máximo de 20 miligramos por cada kilo del producto (mg/kg)

de avena potencialmente seguras para los pacientes celíacos, ya que pueden identificar y cuantificar las fracciones más tóxicas en las distintas variedades de cereal”, explica la coordinadora del estudio, Carolina Sousa. Los investigadores aplicaron los anticuerpos a muestras purificadas de avena. Este proceso de purificación supone, primero la exclusión de la posible contaminación con otros cereales mediante una selección cuidadosa y luego, analizar sus proteínas. Tras estos análisis, los expertos han diferenciado tres grupos de variedades de avena en relación a su reactividad con el anticuerpo anti-33-mer: un grupo con una elevada reacción, el segundo con unos efectos intermedios y el tercero sin consecuencias detectables.

Para obtener estos resultados, los investigadores de la Universidad de Sevilla están trabajando con el grupo de la Universidad de Jaén (UJA) que dirige investigadora María Isabel Torres. Los expertos han diseñado un modelo celular *in-vitro* para determinar el efecto que tienen los péptidos del gluten sobre el intestino, ya que actualmente no existen modelos animales experimentales que desarrollen la enfermedad celíaca.

Los investigadores están analizando los procesos de inmunidad innata y de tolerancia que se suceden como respuesta a la toxicidad de los fragmentos peptídicos del gluten. Ésta es una forma efectiva de medir la potencialidad tóxica real de los fragmentos del gluten y poder validarlos como métodos más fiables de control de alimentos aptos para celíacos.

Para comprobarlo, los expertos de la UJA han desarrollado un modelo *in-vitro* de epitelio de mucosa intestinal válido para conocer el efecto que ejercen proteínas del gluten –y más concretamente, los diferentes péptidos inmunotóxicos- sobre la función y caracte-

Pasa a la página 24



Viene de la página 23

rísticas fenotípicas de tres tipos de células de la mucosa. En concreto, las T y las dendríticas en la mucosa intestinal de personas celíacas. “Mediante este modelo conocemos las interacciones entre el gluten y estos tres tipos celulares a nivel de la mucosa intestinal y su contribución a la homeostasis del intestino. De esta manera, monitorizamos la reacción inmune que se genera en la superficie del intestino por la presencia de los péptidos tóxicos derivados del gluten”, resume María Isabel Torres.

La primera reacción que se produce cuando los péptidos tóxicos entran en contacto con el epitelio de la mucosa intestinal de un celíaco es la ruptura de las uniones intercelulares entre las células epiteliales y esto provoca la entrada de los péptidos tóxicos y que se genere la respuesta inflamatoria. La inflamación continuada no sólo puede provocar un daño físico, también, a largo plazo, puede ocasionar diversos tipos de carcinomas que pueden desarrollarse en las personas celíacas que pasan largos años consumiendo gluten o que no cumplen la dieta.

Los efectos de los péptidos del gluten no sólo se producen en el ámbito intestinal, una permeabilidad exagerada del intestino facilita que los péptidos penetren en el torrente sanguíneo, provocando alteraciones en otros órganos. “En este modelo *in-vitro* analizamos la respuesta inmune que se genera tras la administración de los péptidos derivados del gluten, evaluando el grado de estimulación celular en cultivos mediante la medición de la proliferación celular y de los niveles de producción de citoquinas”, aclara la investigadora.

#### VARIETADES SEGURAS

Estos experimentos desmontan la idea de que los enfermos reaccionan ante alimentos con avena debido a la contaminación de ésta con otros cereales en las fases de almacenamiento. “Nuestro trabajo clarifica por qué diferentes estudios han podido tener resultados contradictorios respecto a



#### ADEMÁS

### La avena y la celiaquía

En ciertos países es habitual el consumo de avena en el desayuno y, en España, existe un interés creciente por sus propiedades. Supone una fuente de proteínas, hidratos de carbono, ácidos grasos, vitaminas, minerales y fibras. “Estas características nutricionales podrían suplementar la dieta de los celíacos, ya que una alimentación estricta, sin gluten, puede resultar a veces difícil debido al margen de ingredientes permitidos, cualquier alivio en las restricciones dietéticas podría hacer la dieta más aceptable para este colectivo”, afirma la investigadora Carolina Sousa. Otra ventaja de incluir la avena en la dieta celíaca es su palatabilidad, ya que muchos de los alimentos libres de gluten carecen también de buen sabor. Los granos de avena contienen altas cantidades de nutrientes como fibras solubles, proteínas, ácidos grasos insaturados, vitaminas, minerales y fotoquímicos. La incorporación de algunas variedades de avena en la dieta sin gluten permitiría mejorar la calidad de la nutrición del colectivo celíaco. Su consumo ayuda al tratamiento de determinados trastornos gastrointestinales y cardiovasculares, comenta la experta.

la seguridad de la avena y por qué algunas pueden desencadenar una respuesta inmunológica en el paciente y otras no”, aclara la investigadora de la Universidad de Sevilla, Carolina Sousa.

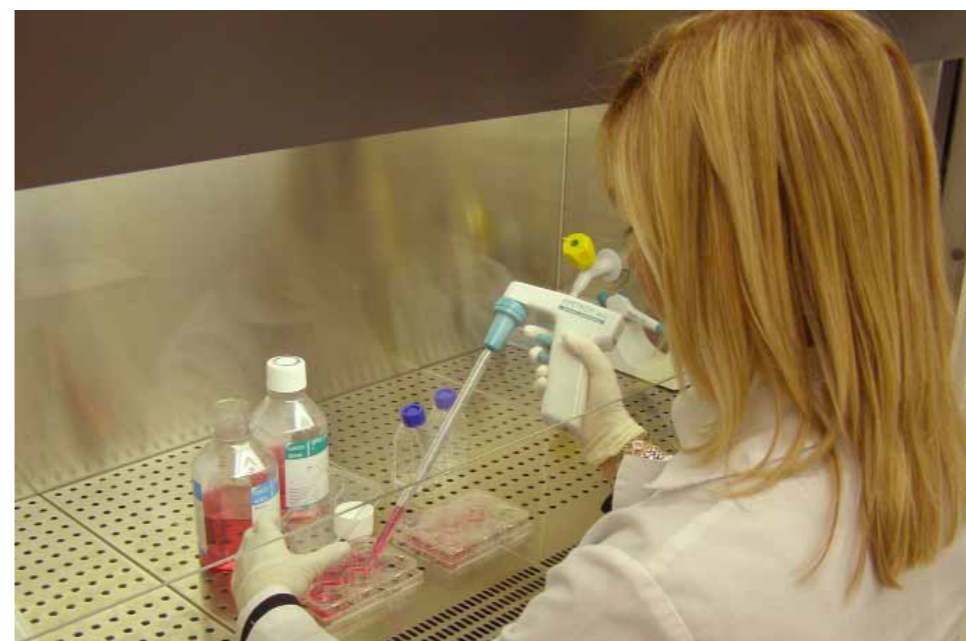
Con respecto a las variedades que resultan seguras para el paciente, el estudio abre una vía a la elaboración de productos con avenas que no supongan un riesgo para los celíacos. “La reactividad con anticuerpos anti-33-mer puede detectar alimentos con avena que podrían ser aptos para el consumo, abriendo un camino racional para la selección de variedades seguras para el enfermo”, precisa la investigadora. Hasta que se consigan variedades homologadas de avena tolerada, la línea de investigación en la que ya trabajan los investigadores del grupo, proponen este

En la imagen de arriba, grupo de investigadoras del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Universidad de Sevilla, liderado por Carolina Sousa. /A.I.

sistema de control de toxicidad basado en estos anticuerpos ‘chivatos’. “Continuamos trabajando para identificar las proteínas que provocan la reactividad en las variedades más ‘agresivas’, es decir, la que tienen efectos más severos en el enfermo. Por otra parte, pretendemos obtener cultivares de avenas que tengan una seguridad absoluta para los celíacos”, adelanta Sousa.

#### ALIMENTOS HIDROLIZADOS

El grupo de la Universidad de Jaén que dirige la investigadora María Isabel Torres estudiará -en el marco de un proyecto de excelencia, financiado con 204.445 euros por la Consejería de Economía, Innovación y Ciencia (Fondos FEDER, Unión Europea)- la potencial inmunotoxicidad de be-



bidas y alimentos hidrolizados en su modelo de epitelio de mucosa intestinal *in-vitro*.

Los investigadores determinarán la potencial inmunotoxicidad de bebidas y alimentos hidrolizados. “Se probarán alimentos hidrolizados líquidos que fisiológicamente pasan directamente al intestino como cervezas de cebada y cervezas de trigo previamente clasificadas por su contenido de péptidos tóxicos por técnicas de ELISA Glutentox.(desarrollado por Biomedal) y por Western blot frente a anticuerpos. Se usarán cervezas con alto contenido en gluten, moderado y ausentes en gluten”, especifica la investigadora María Isabel Torres. Por otro lado, se estudiarán papillas infantiles hidrolizadas con cereales con y sin gluten alergénico. Utilizarán muestras con alto po-

En la imagen superior, grupo de investigación de la UJA que dirige María Isabel Torres. /A.I.

der reactivo y otros sin péptidos tóxicos, para comprobar todos los grados de toxicidad, desde el más alto al más bajo. Otro grupo de componente alimenticio será el producido por digestión previa mediante tripsina y pepsina de distintas prolaminas purificadas. Se usará en este caso, gliadina, como alto potencial inmunotóxico y prolamina de maíz como control de ausencia de toxicidad.

#### TRIGO LIBRE DE GLUTEN

Para evitar su reacción al gluten, el celíaco que tiene dos opciones: excluir todos los alimentos que contengan gluten y sus derivados, o sustituirlos por los alimentos sin gluten de venta en farmacias, herbolarios y tiendas de dietética. Como consecuencia la cesta de la compra se encarece

considerablemente y la sustitución del gluten de trigo no se traduce en productos con similares características a los elaborados con harina de este cereal.

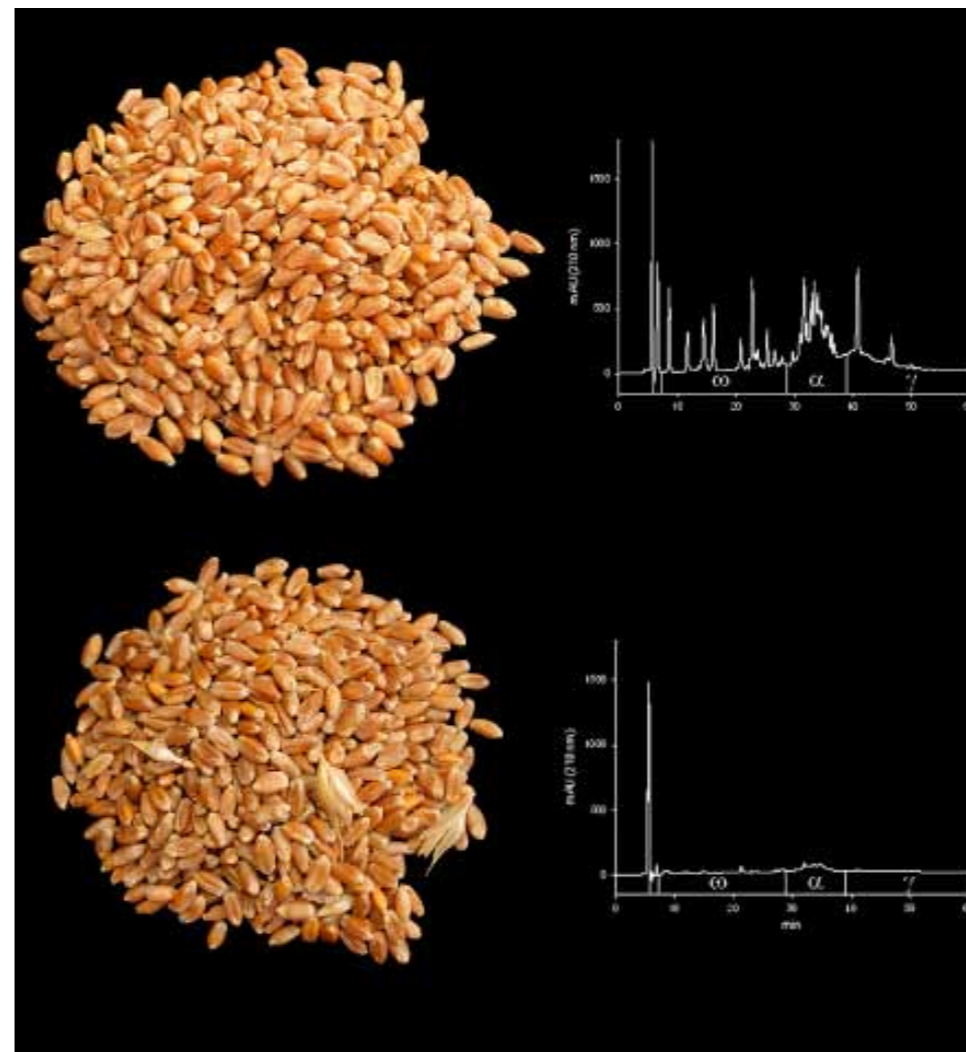
Por lo tanto, el mantenimiento de una dieta exenta de gluten no es tarea sencilla, no sólo por el elevado coste económico que implica, sino también porque el gluten está presente en la mayoría de los alimentos que existen hoy día en el mercado. Por eso, un equipo conformado por investigadores del Instituto de Agricultura Sostenible (IAS-CSIC) de Córdoba, junto con un el grupo de investigación que dirige Carolina Sousa en el Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla y la empresa Agrovegetal desarrollan un proyecto de excelencia, incentivado con 234.545 euros por la Consejería de Economía, Innovación y Ciencia (Fondos FEDER, Unión Europea), para identificar y desarrollar nuevas variedades comerciales de trigo duro (para elaborar pastas) y harinero (para elaborar pan), con menor contenido en gluten tóxico.

Los investigadores persiguen anular los péptidos tóxicos mediante métodos biotecnológicos y hasta el momento los resultados son muy buenos, ya que el equipo del IAS ha logrado desarrollar variedades de trigo que podrían ser toleradas por la mayor parte de las personas sensibles al trastorno.

La investigación, que ha sido publicada en la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS), revela que las variedades desarrolladas por los investigadores cordobeses son hasta un 95% menos tóxicas que el trigo natural, por lo que podrán ser toleradas por la mayoría de las personas celíacas. El hallazgo se ha conseguido mediante la modificación genética de este cultivo a través de la supresión de la mayor parte de la fracción de proteínas responsables de la respuesta alérgica por parte de los enfermos, las gliadinas.

Pasa a la página 26





ADEMÁS

Un kit de detección

Una de los dispositivos de detección empleadas en el estudio de las distintas variedades de avena ha sido desarrollada por la empresa Biomedal a través de un proyecto de I+D+i financiado por Corporación Tecnológica de Andalucía (CTA). El sistema se basa en unas tiras reactivas o inmunocromáticas que cambian de color en caso de resultado positivo en un test que puede realizarse en pocos minutos y en cualquier lugar. Estas tecnologías han sido desarrolladas por Biomedal en un proyecto de I+D+i denominado Glutends que tuvo como resultado el lanzamiento de un test de gluten para uso doméstico ya disponible en farmacias en España bajo el nombre comercial de Gluten-Tox Home.

Viene de la página 25

Estas proteínas se encuentran en el grano y se digieren en el sistema digestivo. Este proceso implica que las proteínas se fraccionan en trozos pequeños, denominados péptidos, que no se pueden reducir más y en el caso de los enfermos de celiaquía, resultan tóxicos. Para evitar esta reacción, los expertos han silenciado las gliadinas.

Esto se consigue utilizando un mecanismo de defensa presente

en las plantas, que se basa en la interferencia de ARN. Este mecanismo es capaz de detectar el material genético que usan los virus que atacan a los vegetales y lo marca, para que reconozcan que es perjudicial, impidiendo su propagación por la planta. Los expertos consiguen que el vegetal considere a las gliadinas como un elemento perjudicial (como el virus) y las marcan como “extraña”. Así, la planta bloquea la síntesis esas proteínas y se obtienen

Investigadores del Instituto de Agricultura Sostenible liderado por Francisco Barro. /A.I.

variedades de trigo libres del elemento que desencadena la intolerancia en los celíacos.

La ausencia de gliadinas no conlleva una pérdida de las características de color, sabor o textura, las nuevas variedades resultan incluso más nutritivas. “La planta compensa la pérdida de unas proteínas produciendo otras, como las albúmina o las globulinas, ricas en lisina. Este aminoácido esencial para los humanos, debe incluirse en la dieta, ya que el

organismo no lo genera de forma natural”, aclara el investigador del Instituto de Agricultura Sostenible autor del artículo Francisco Barro.

Para comprobar el éxito del trabajo, se analizó la reactividad de las harinas del trigo transgénico y una serie de linfocitos T, en un experimento *in vitro* que simulaba el proceso de digestión en el intestino delgado. Los linfocitos T, que son los glóbulos que reconocen las gliadinas y desencadenan

la reacción tóxica en los celíacos, fueron extraídos de los propios enfermos. “En la mayor parte de los experimentos, la reactividad de las gliadinas se redujo entre un 90% y un 95%”, asegura Barro. Incluso “en algunos casos no hubo reacción alguna”, añade.

Los resultados ha llevado a una empresa británica a adquirir los derechos de la patente de la tecnología de silenciamiento de gliadinas, ya que aplicando este proceso podrán cultivar y obte-

ner a escala comercial variedades libres de gluten. Sin embargo, el investigador advierte que, debido a la normativa europea para el cultivo de especies transgénicas, este proceso puede resultar largo en el Viejo Continente y mucho más corto en Estados Unidos, donde los requerimientos legales son menos restrictivos. Por su parte, el equipo cordobés está en proceso para comprobar la eficacia de las variedades en pacientes *in vivo* a través de un ensayo clínico.

EN BREVE

FARMACOLOGÍA

Nueva diana terapéutica para desarrollar antidepresivos

Científicos del Instituto de Psiquiatría del King's College de Londres, en Reino Unido, han descubierto el mecanismo por el que algunos fármacos antidepresivos generan nuevas células cerebrales, un hallazgo que puede ser clave a la hora de desarrollar nuevas y mejores terapias para combatir la depresión.

SALUD

Dieta alta en grasas podría aliviar daños del ataque cardiaco

Expertos de la Universidad de Cincinnati muestran que un aumento a corto plazo de la grasa en la dieta podría tener efectos cardioprotectores durante un ataque cardiaco. Los

científicos, dirigidos por Lauren Haar, descubrieron que alimentar con una dieta alta en grasas durante un corto plazo a modelos animales protegió al corazón frente al infarto de miocardio. Estudios previos subrayan de que ciertos pacientes con niveles de colesterol altos en suero tienen mejores tasas de supervivencia cuando falla su corazón tras una lesión isquémica.

CIENCIAS DE LA VIDA

Neuronas a partir de células madre para esquizofrénicos

Un estudio de la Universidad de Tecnología de Delft en Países Bajos que se ha publicado en *Science* tiene como eje central la estabilidad de las bicicletas que

se mantienen en marcha a pesar de no tener conductor. Los autores plantean que una bicicleta sin conductor puede mantenerse en equilibrio por sí misma para permanecer derecha y trasladarse a lo largo de largas distancias aunque se desconocen los mecanismos físicos que subyacen a esta auto-estabilización.

POLÍTICA CIENTÍFICA

Permisos de trabajo para científicos foráneos en 45 días

El nuevo Reglamento de la Ley de Extranjería reduce de 90 a 45 días el tiempo para la obtención del permiso de residencia temporal y trabajo para investigadores procedentes de terceros países (fuera de la UE), lo que, según el Ministerio de Ciencia e Innovación, facilitará la contratación y atracción de talento internacional.