

# Klinik und Pathogenese der Nicht-Zöliakie Weizensensitivität

Detlef Schuppan

Institut für Translationale Immunologie, Zöliakie- und Dünndarmzentrum,  
Universitätsmedizin Mainz

Division of Gastroenterology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard  
Medical School, Boston, USA

Internistenkongress, Mannheim, 19.4.2015



Beth Israel Deaconess  
Medical Center



HARVARD  
MEDICAL  
SCHOOL



Forschungs-  
Zentrum  
Immuntherapie



JOHANNES GUTENBERG  
UNIVERSITÄT MAINZ

# **Nahrungsmittelintoleranzen = $\emptyset$ immunvermittelt**

1. Laktose oder Fruktose
2. FODMAPs
3. Histamin

# **Nahrungsmittelsensitivitäten = immunvermittelt**

4. Zöliakie (Gluten: Weizen, Roggen, Gersten)
5. Nahrungsmittel (Weizen)-Allergie
6. Nicht-Zöliakie/nicht-Allergie-Weizensensitivität

## **Assoziation with**

**Pathologischer intestinaler Mikroflora**

**Reizdarm**

**(Nicht-Zöliakie Nicht-Allergie-Weizensensitivität  
= Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität**

**Intoleranz gegenüber glutenhaltigen  
Getreiden nach Ausschluß einer Zöliakie,  
Weizenallergie, FODMAP-Intoleranz....**

**Keine klassischen mukosalen Schäden:  
„negative Biopsie“, ggf. vermehrte IEL**

**vermuteter Mechanismus: angeborene Immunität**

2. Konsensuskonferenz München: *Catassi C et al, Nutrients 2013*
3. KonsensusKonferenz Salerno: *Okt. 2014*

# Italian prospective survey on non-celiac gluten sensitivity (NCGS)

Recruitment 11/2012 - 12/2013

38 certified (GI) centers for gluten related disorders

Self reported complaints uniquely related to gluten intake

60 item questionnaire

Exclusion of CD or wheat allergy

*Volta U et al, BMC Gastroenterol 2014*

486 pts (3.15%)

female / male=5.4

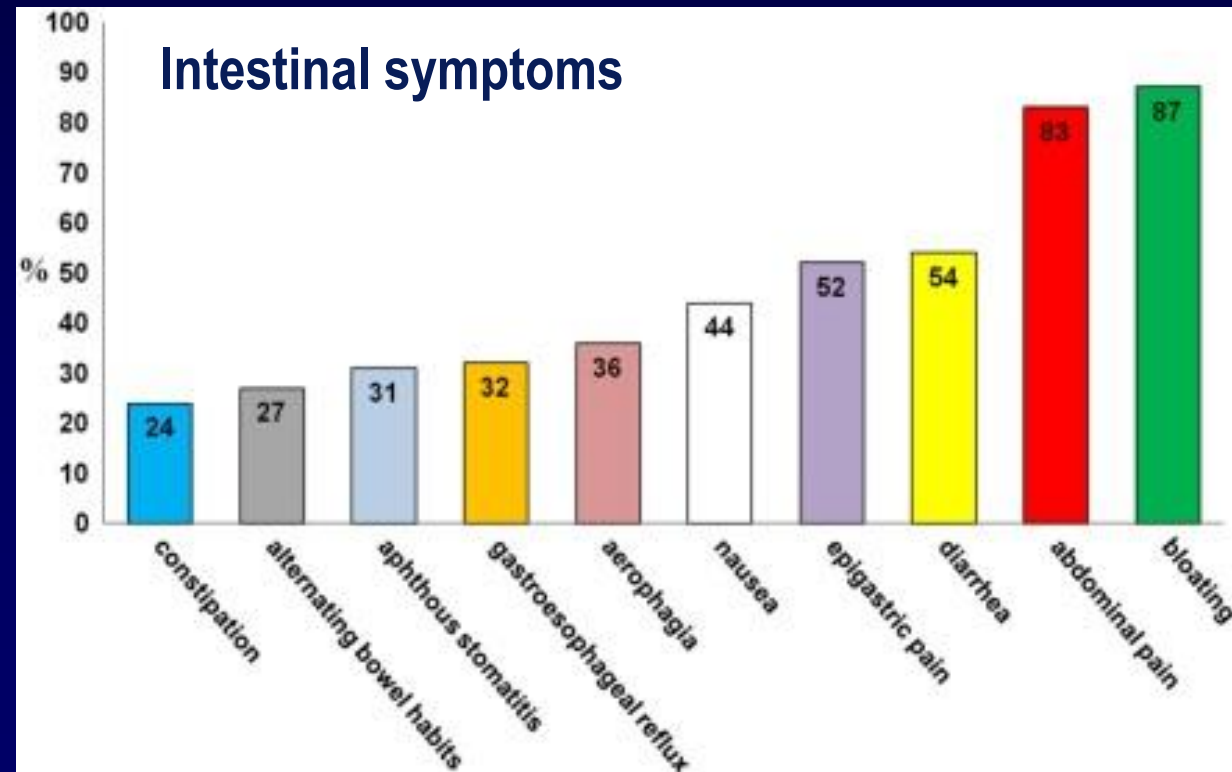
Mean age 38 yrs

302/486 with histology

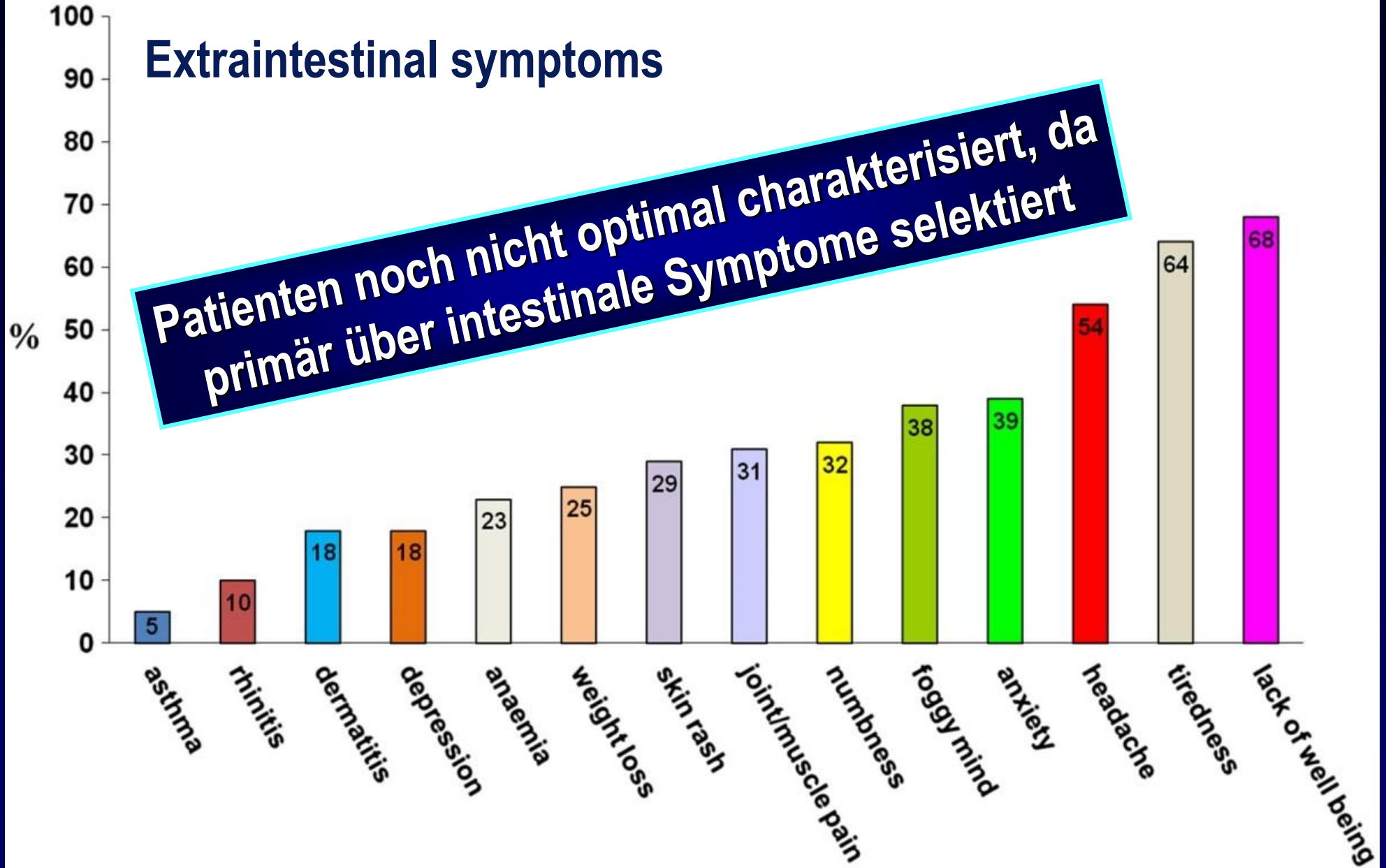
69% Marsh 0

31% Marsh I

no HLA-DQ2/DQ8  
association



## Extraintestinal symptoms



# Identification of wheat amylase-trypsin inhibitors (ATIs) as triggers of innate immunity via TLR4

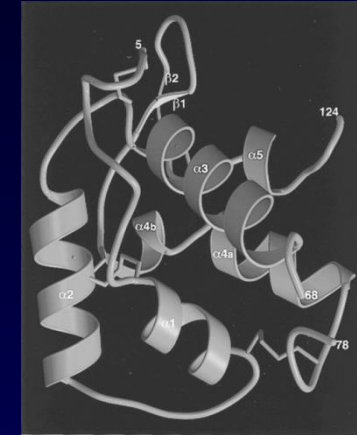
Junker Y et al, J Exp Med 2012

```

CM3   MACKSSCSLLLLAAVLLSVLAAASASGSCVPGVAFRTNLLPHCRDYVLQQTCTGTFTPGSK 60
0.19  -----SGPWMCYPGQAFQVPALPACRPLLRLQCNGSQVPEAV 37
      *.. * ** **:. ** ** : * * : . * :

CM3   LPEWMTSASIYSPGKPYLAKLYCCQELAEISQQCRCEALRYFIALPVPSQPVDPRSGNVG 120
0.19  LRD-----CCQQLAHISEWCRCGALYSMLDSMYKEHGAQE-----G 73
      * :          ***:***:**: *** ** :: : : *

CM3   ESGLIDLPGCPREMQWDFVRLLVAPGQCENLATIHN---VRYCPAVEQPLWI 168
0.19  QAGTGAFPRCRREVVKLTAASITAVCRLPIVVDASGDGAYVCKDVAAYPDA 124
      ::: * : * * ** : . : : * : : : . * *
  
```



Oda Y et al, Biochemistry 1997

## Characteristics and functions of wheat-ATIs

- Family of up to 16 similar, small and compact proteins
- 5 intramolecular SS-bonds, resistant against intestinal proteases
- Pest control (inhibition of parasite enzymes)
- Known major allergens of baker's asthma
- Activity parallels gluten content
- Higher content with breeding for high yield
- Commercial gluten is enriched in ATIs



Tatham & Shewry, Clin Exp Allergy 2008

Altenbach SB et al, BMC Res Notes 2011

Zevallos VF et al, unpublished

# Classification of staple foods according to in vitro TLR4 activation

## High: gluten containing

**Wheat** *Triticum aestivum*  
(>Spelt>Emmer>Einkorn)

**Barley** *Hordeum vulgare* L.

**Rye** *Secale cereale*

## Low: gluten-free (<10%)

**Soya** *Glycine Max*

**Quinoa** *Chenopodium quinoa*

**Buckwheat** *Fagopyrum esculentum*

**Peas** *Pisum sativum*

**Rice** *Oryza sativa* (variant)

## Very low: gluten free (<2%)

**Rice** *Oryza sativa*

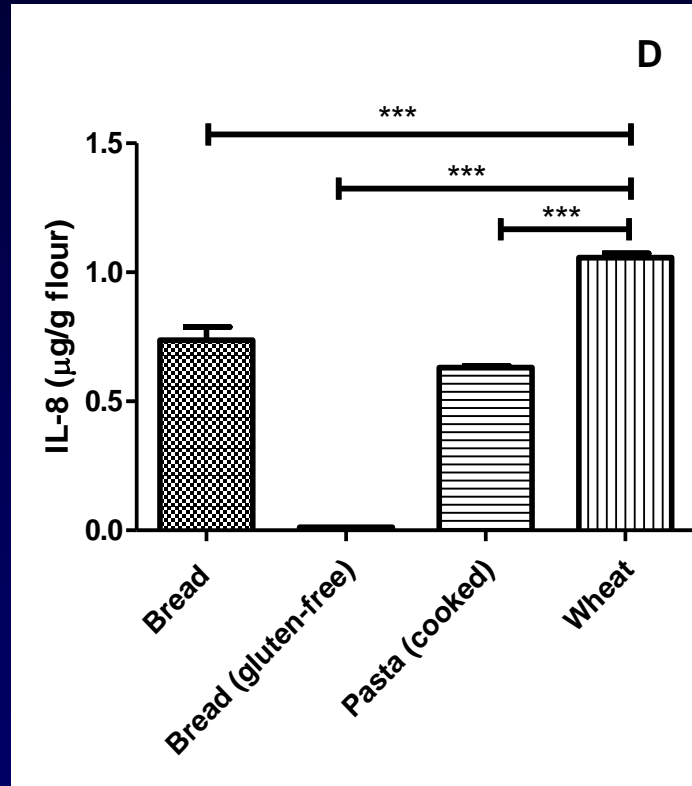
**Millet** *Panicum miliaceum*

**Oats** *Avena sativa*

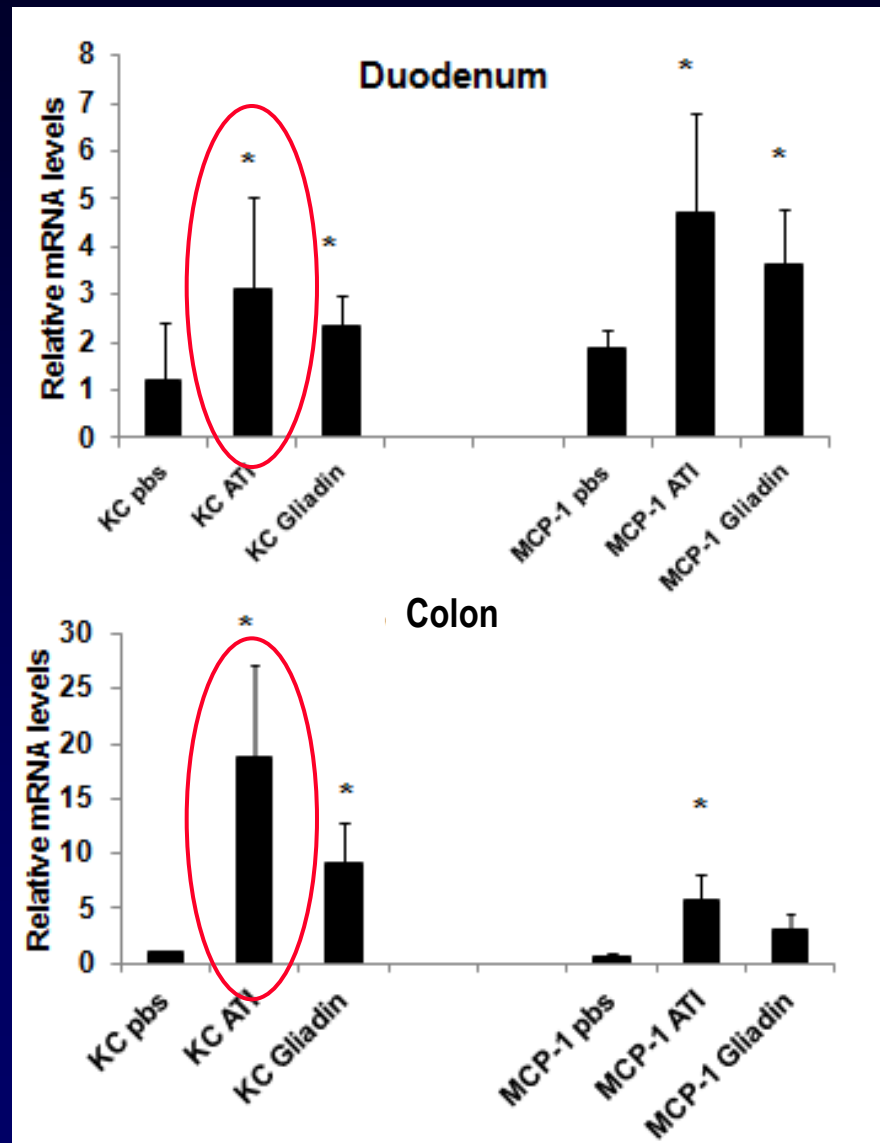
**Corn** *Zea mays* L.

**Amaranth** *Amaranthus caudatus*

## ATI bioactivity survives baking and cooking



# Oral challenge with ATIs increases inflammatory markers in the normal gut



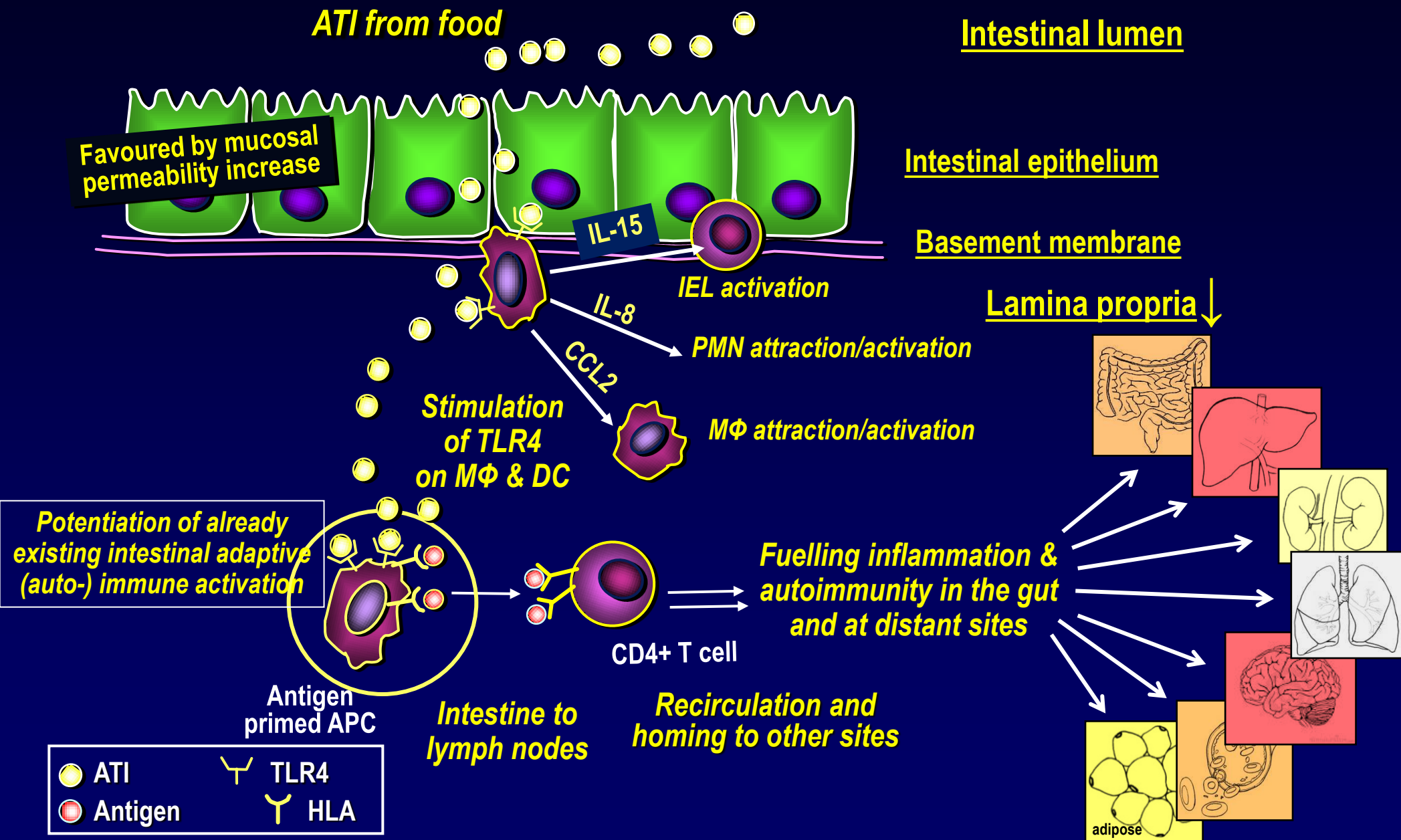
Oral challenge with 50 $\mu$ g of ATI or 200 $\mu$ g of ATI-containing gliadin

qPCR after 12 hrs

ATIs induce increasing innate immune activation from the duodenum towards the colon, with modest myeloid cell increase and upregulation of activation markers



# ATI from gluten containing cereals survives intestinal proteolysis



	<b>Celiac Disease</b>	<b>Gluten Sensitivity</b>	<b>Wheat Allergy</b>
Time interval from gluten exposure to onset of symptoms	Days-Weeks	Hours-Days	Minutes-Hours
Pathogenesis	Autoimmunity (Adaptive Immunity)	Innate Immunity	Allergic Immune Response
HLA	HLA DQ2/8 restricted	Not-HLA DQ2/8 restricted	Not-HLA DQ2/8 restricted
Auto-antibodies	Almost always present	Always absent	Always absent
Enteropathy	Almost always present	Always absent (slight increase in IEL)	Always absent (eosinophils in the lamina propria)
Symptoms	Intestinal and extra-intestinal	Intestinal and extra-intestinal	Intestinal and extra-intestinal
Complications	Co-morbidities Long term complications	Co-morbidities and long term complications ?	No co-morbidities Short-term complications (anaphylaxis)

# Rolle der ATIs

**Weizensensitivität:** Intoleranz gegenüber glutenhaltigen Getreiden nach Ausschluß einer Zöliakie, Weizenallergie, FODMAP-Intoleranz....

**ATIs als Promotoren von:** Reizdarm, CED, Autoimmunerkrankungen, NASH, T2DM, Allergien, kardiovask. Erkrankungen.....

**ATIs wirken wie Immun-Adjuvantien:**  
der Effekt ist dosisabhängig

# Klinische Studien (doppelblinde Provokation/Plazebo)

2013-2014

## Primär intestinale Symptome:

USA (Boston) – Italien

Italien 1 (Mailand)

Italien 2 (Bologna)

2015

## Extraintestinale Symptome:

Colitis ulcerosa (Boston)

M. Crohn (Deutschland)

Neurodermitis (Mainz)

Multiple Sklerose (Rhein-Main)

# Weizensensitivität

- Die Weizensensitivität muss von der Zöliakie und der Weizenallergie abgegrenzt werden
- Eine klare Diagnose ist insbes. für die nicht IgE-vermittelte Weizenallergie schwierig
- Klinisch manifestiert sich die WS am ehesten durch extraintestinale Symptome oder eine Verschlimmerung von (Auto-) Immunerkrankungen, in klarer Assoziation mit dem Weizenkonsum
- Die WS wird durch eine Stimulation des angeborenen Immunsystems verursacht – hierbei spielen Weizen-ATIs eine zentrale Rolle

# Acknowledgements

## BIDMC GI:

**Donatella Barisani**

Melinda Dennis

**Tobias Freitag**

**Yvonne Junker**

**Ciaran Kelly**

**Daniel Leffler**

**Seong-Jun Kim**

## BWH:

**Sebastian Zeissig**

## BIDMC Immunology:

Ulrich v. Andrian

Cox Terhorst

Svend Rietdijk

## BIDMC Proteomics Center:

Towia Liberman

**Simon Dillon**

## MGH:

Atul Bhan

Hans-C Reinecker

## Germany:

Walburga Dieterich

Roland Greinwald

Minna Hietikko

Martin Hils

George Kahaly

**Mohammad Khan**

**Verena Kirste**

Elisa Kloos

**Moises Laparra**

Ralf Pasternack

**Geethanjali Pickert**

**Verena Raker**

Martin Rosenthal

Mareike Roth

**Nina Rüssel**

**Fatemeh Shahneh**

Hajo Schild

**Kerstin Steinbrink**

**S. Tenzer**

Lan Phuong Tran

Bernd Tewes

**Jacqueline Zang**

**Ari Waisman**

**Nir Yogev**

Jessica Willim

**Victor Zevallos**

**Michael Gänzle**

Peter Koehler

**Friedrich Longin**

**Herbert Wieser**

## **Support**

**NIH-NIAID BMBF DFG**

**German & US Celiac Sprue**

**Associations, FZI Mainz**



**Celiac Center Boston**



**Celiac Center Mainz**