



universidad
de león



FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES

**INMUNOGENICIDAD DEL GLUTEN Y PAPEL DEL
METABOLISMO MICROBIANO EN LA
ENFERMEDAD CELIACA**

**GLUTEN IMMUNOGENICITY AND THE
ROLE OF MICROBIAL METABOLISM
IN CELIAC DISEASE**

Autor: Abel Pina Canal

GRADO EN BIOLOGÍA

Julio, 2021

Índice

1.Resumen	3
2.Introducción	1
2.1 La enfermedad celiaca	1
2.1.1 Sintomatología	1
2.1.2 Diagnóstico	3
2.1.3 Epidemiología	3
2.1.4 Predisposición genética y ambiental a la EC.....	5
3.El gluten	7
3.1 Qué es el gluten	7
3.2 Potencial inmunogénico	7
3.3 Patofisiología	8
3.3.1 Entrada de los péptidos de gliadina a la lámina propia	8
3.3.2 Activación del sistema inmune	9
3.3.3 Pérdida de la tolerancia oral	10
4.La microbiota intestinal	11
4.1 Funciones de la microbiota intestinal	12
4.2 Métodos de análisis	12
4.3 Alteraciones	12
4.4 Efecto de la composición de la microbiota sobre la EC	14
4.4.1 Microbiota alterada en EC	14
4.4.2 Efectos a favor del desarrollo de la enfermedad.....	15
4.4.3 Efectos contra el desarrollo de EC.....	16
4.4.4 ¿Causa o efecto?	17
5.Tratamientos de la EC	18
5.1 Dieta libre de gluten (DLG)	18
5.1.1 Problemas de la dieta libre de gluten.....	19
5.2 Tratamientos alternativos para la EC	22
5.2.1 Reducir la inmunogenicidad del gluten.....	22
5.2.2 Restaurar la barrera intestinal.....	23
5.2.3 Evitar la reacción inmune.....	23
5.2.4 Tratamientos modulando la microbiota.....	25
6.Metodología	26
7.Conclusiones finales	26
8.Referencias	27

1. Resumen

La enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía autoinmune causada por la ingestión de gluten en pacientes genéticamente predispuestos. La digestión parcial de las proteínas que forman el gluten genera los péptidos responsables de la reacción autoinmune contra las células de la pared intestinal generando la enfermedad celiaca.

En las últimas décadas, ha habido un aumento en la incidencia de la EC, llegando a afectar al 1,4% de la población mundial. La predisposición a padecer EC viene dada por el genotipo del individuo, el 30-40% de la población presenta un genotipo susceptible. Sin embargo, sólo un pequeño porcentaje de los individuos llegan a desarrollar EC, esto indica que existen otros factores responsables del desarrollo de la enfermedad. Aunque aún se desconoce el mecanismo por el cual se produce la pérdida de tolerancia oral al gluten, se ha probado la implicación de cambios en los hábitos alimenticios y de la microbiota intestinal.

El tratamiento utilizado para combatir a la EC es la dieta libre de gluten (DLG). Pero la eliminación total del gluten tiene muchos inconvenientes, por lo que se están buscando terapias alternativas. La comprensión de cómo se desencadena la EC y la relación con la microbiota tiene gran interés para prevenir la enfermedad y encontrar tratamientos eficaces que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

Celiac disease (CD) is an autoimmune enteropathy caused by ingestion of gluten in genetically predisposed patients. The partial digestion of the proteins that make up gluten generates the peptides responsible for the autoimmune reaction against the cells of the intestinal wall, generating celiac disease.

In recent decades, there has been an increase in the incidence of CD, affecting 1.4% of the world population. The predisposition to suffer from CD is given by the genotype of the individual, 30-40% of the population has a susceptible genotype. However, only a small percentage of individuals develop CD, this indicates that there are other factors responsible for the development of the disease. Although the mechanism by which the loss of oral tolerance to gluten occurs is still unknown, the implication of changes in eating habits and the intestinal microbiota has been proven.

The treatment used to combat CD is the gluten-free diet (GFD). But the total elimination of gluten has many drawbacks, which is why alternative therapies are being sought. Understanding how CD is triggered and the relationship with the microbiota is of great interest in preventing the disease and finding effective treatments that improve the quality of life of patients.

2.Introducción

2.1 La enfermedad celiaca

La enfermedad celiaca (EC) es un trastorno autoinmune inflamatorio del intestino que se debe a la existencia de respuesta del sistema inmune en el tracto gastrointestinal frente a proteínas del gluten ingerido en la dieta. Puede presentarse a cualquier edad, aunque a menudo lo hace en la primera infancia (sobre los 2 años de edad).

La EC puede presentar una variedad de manifestaciones clínicas, mayoritariamente en el tracto gastrointestinal (inflamación, atrofia de las vellosidades...), pero además pueden existir otras manifestaciones fuera del tracto digestivo (Huebener *et al.*, 2015).

2.1.1 Sintomatología

Cuando el paciente celiaco ingiere alimentos que contienen gluten, es decir, alimentos derivados del trigo, cebada o centeno; se produce una respuesta inmune frente a este antígeno dietético. La respuesta al gluten produce una gran variedad de síntomas que pueden ser gastrointestinales y/o extraintestinales, además existen diferencias en la intensidad de estas manifestaciones, varía de unos pacientes con respecto a otros e, incluso, puede no existir ninguna manifestación clínica apreciable.

En este sentido, lo más habitual es la existencia de daño tisular intestinal como consecuencia de esa activación del sistema inmune la activación de los linfocitos, llevando así a la aparición de los tres síntomas más frecuentes de la EC, los cuales conforman la firma característica y particular de esta enfermedad. Estos tres síntomas son:

- **Atrofia de las vellosidades intestinales:** las vellosidades intestinales son pequeñas proyecciones del epitelio intestinal hacia la luz del mismo, su función es aumentar la superficie de absorción de nutrientes y minerales pero, debido a la atrofia que se produce por el daño tisular (muerte de enterocitos) producido por los linfocitos, la función de absorción de nutrientes de la dieta se puede ver afectada e incluso se pueden dar problemas de malabsorción y deficiencias de minerales si la atrofia es muy acentuada.
- **Hiperplasia de las criptas:** las criptas son invaginaciones del epitelio intestinal desde la luz del tubo digestivo hasta la capa muscular de la mucosa, las cuales presentan células caliciformes y de Paneth implicadas en la secreción de mucosa. El aumento de tamaño de las criptas precede a la atrofia de las vellosidades.
- **Linfocitos intraepiteliales (IEL):** consiste en un aumento de estas células del sistema inmune en el epitelio intestinal y en la lámina propia, como consecuencia del aumento

de citoquinas inflamatorias que reclutan el movimiento de linfocitos al epitelio. El aumento de los IEL es un síntoma muy bien caracterizado y los métodos clásicos para detectar la presencia de EC lo utilizan para determinar la existencia de esta enfermedad. Cabe destacar que es la acción de los linfocitos la que produce el resto de síntomas ya que debido al carácter autoinmune que adquieren, son los que destruyen los enterocitos (células del intestino) y degradan el epitelio intestinal.

La EC también puede producir otras manifestaciones gastrointestinales como se puede observar en la **Tabla 1**, muchas de ellas derivadas de las anteriores debido al daño producido a los enterocitos. El daño en la mucosa que puede ir desde una mucosa con solo un mayor número de IEL hasta atrofia vellositaria severa.

Respecto a las manifestaciones extraintestinales, esta enfermedad autoinmune tiene una grandísima variedad de manifestaciones como se puede observar en la **Tabla 1**. Pero la más común es la dermatitis herpetiforme que afecta al 10-20% de los pacientes y que se caracteriza por la aparición de ampollas con picazón, en los codos, rodillas, glúteos y cuero cabelludo (Lindfors *et al.*, 2019). La EC se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y con la aparición de linfomas, derivado del daño en la barrera mucosa que se produce en el intestino (Lindfors *et al.*, 2019).

Tabla 1: cuadro resumen que muestra los posibles síntomas intestinales y extraintestinales de la EC (Lindfors *et al.*, 2019).

Tipo	Órgano afectado	Síntomas	
Gastrointestinales	Intestino (intestino delgado+ grueso)	-Diarrea -Dolor abdominal crónico -Vómitos -Estreñimiento crónico	-Abdomen distendido -Anorexia -Pérdida de peso (por malabsorción)
Extraintestinales	Cerebro	-Dolor de cabeza recurrente -Neuropatía periférica -Epilepsia y convulsiones -Fatiga crónica	-Ansiedad -Depresión -Ataxia cerebelosa
	Boca	-Hipoplasia del esmalte	-Ulceración bucal
	Hígado	-Transaminasas elevadas	-Hepatitis
	Huesos	-Artralgia -Artritis -Osteopenia	-Osteoporosis -Fracturas óseas (derivado anterior)
		Piel	-Dermatitis herpetiforme
	A nivel sistémico	-Retraso del crecimiento (por malabsorción de minerales)	-Baja estatura -Retraso en la pubertad

Cabe destacar que existe una patología en la cual la ingestión de gluten produce síntomas similares a la EC, pero en la que no existe la asociación con el genotipo del paciente como sí ocurre con la EC, se denomina sensibilidad al gluten no celiaca (NCGS). En este caso, aunque se ha asociado a la ingestión de gluten, se desconoce la molécula causante de la enfermedad, pero algunos estudios indican que posiblemente los fructanos sean los causantes de los síntomas (Desai *et al.*, 2016; Skodje *et al.*, 2017). Además, la prevalencia de la NCGS puede exceder a la de la EC afectando a ~ 2-5% de la población (Lindfors *et al.*, 2019).

2.1.2 Diagnóstico

La enorme variedad de síntomas causados por la EC hace que en muchas ocasiones su detección y diagnóstico entrañe gran dificultad. Un diagnóstico tardío puede acarrear graves consecuencias para la salud del paciente.

Existen varios métodos de diagnóstico, aunque el más se ha empleado es el recuento de linfocitos intraepiteliales (IEL). Valores anormalmente altos de estos linfocitos son sospecha de pacientes con EC. Aunque existe una falta de consenso sobre cuál es el mejor método de conteo de linfocitos intraepiteliales (IEL), algunos estudios muestran que el recuento de IEL en las puntas vellosas de muestras de biopsia de intestino delgado es mucho más simple, rápido y fiable (Biagi *et al.*, 2004).

Otro método para detectar la EC es la búsqueda de atrofia en las vellosidades intestinales, aunque este método puede llevar a errores en el diagnóstico ya que la atrofia se puede producir con algunos medicamentos y puede no detectarse en una biopsia intestinal (Lindfors *et al.*, 2019). Otras pruebas también muy empleadas en el diagnóstico son las pruebas serológicas sobre las que actualmente existe interés comercial para desarrollar pruebas rápidas usando este método (Lindfors *et al.*, 2019).

Por lo tanto, el desarrollo de un método eficaz para la detección temprana tiene una gran importancia, también muchos estudios recomiendan hacer cribados periódico a la población para detectar individuos asintomáticos y personas susceptibles a padecer EC.

2.1.3 Epidemiología

La EC era una enfermedad poco frecuente y afectaba mayormente a niños de Europa occidental, pero, en las últimas décadas, esto ha cambiado y actualmente la EC se encuentra en todo el mundo y tiene una incidencia alta en la población. Existen diferencias en la incidencia entre diferentes países que se pueden achacar a las diferencias en el estilo de vida y a la cantidad de

gluten y alimentos procesados en la dieta, hay que tener en cuenta la falta de datos de algunas zonas geográficas como ocurre con regiones de África y Oriente medio (Singh *et al.*, 2015).

En la actualidad, la prevalencia global de la enfermedad celiaca se sitúa en torno al 1,4% (Singh *et al.*, 2015) y, aunque varía entre distintas zonas geográficas siendo más común en Europa y Oceanía y de menor prevalencia en América del sur, se reporta en todo el mundo como se puede observar en la **Figura 2**. Esto, unido a su alta morbilidad (cantidad de individuos considerados enfermos o que son afectados por una enfermedad en un espacio y tiempo determinado), convierte a la EC en uno de los trastornos más comunes y en un problema generalizado de salud (Singh *et al.*, 2015).

La prevalencia de la EC varía según el sexo y la edad siendo más frecuente en mujeres y en niños. Por otro lado, el índice de prevalencia varía en función del método de diagnóstico utilizado siendo la prevalencia diagnosticada por biopsia 0,7% menor que por pruebas serológicas (Singh *et al.*, 2015).

Otro aspecto destacable de la EC es que es una enfermedad muy infradiagnosticada, ya que se estima que, por cada paciente diagnosticado con EC, 5-10 permanecen sin ser detectados debido a que presentan síntomas muy leves, atípicos o incluso no presentan síntomas (Lindfors *et al.*, 2019). Por lo tanto, las cifras de personas con esta patología podrían ser aún mayores.

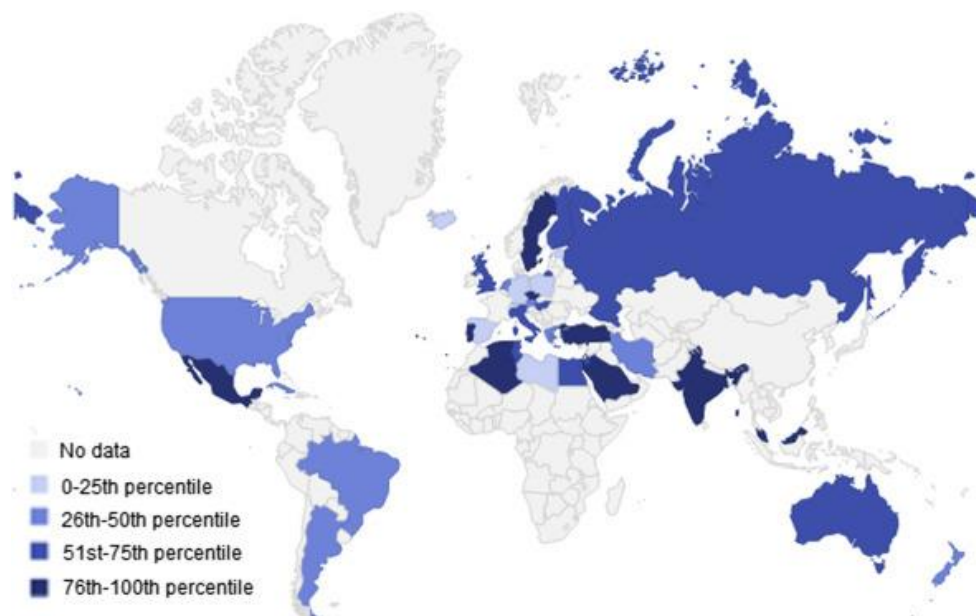


Figura 2: Mapa que recoge las tasas de seroprevalencia de EC en todo el mundo. Los valores de seroprevalencia se muestran en 4 grupos representados en diferentes colores. También se muestra un quinto grupo de los países donde no se tienen datos (Singh *et al.*, 2015).

2.1.4 Predisposición genética y ambiental a la EC

La predisposición genética de los pacientes con EC viene dada por el tipo de alelos de los genes que codifican para el complejo mayor de histocompatibilidad (genes HLA) de sus células inmunes. Siendo los genotipos que predisponen a la EC: HLA-DQ2 (codificado por los alelos *HLADQA1 * 05: 01*) y HLA-DQ8 (codificado por los alelos *HLADQA1 * 03* y *HLADQB1 * 03: 02*). También el genotipo HLA-DQ2.5 (alelos *HLADQB1 * 02: 01*) presenta un alto riesgo genético, especialmente los individuos homocigotos para *HLA-DQ2.5*. (Desai *et al.*, 2016).

A pesar de que la prevalencia de los genotipos DQ2/DQ8 en la población mundial es de hasta el 30-40%, la EC solo se presenta en el 1,4% de la población mundial, por lo que además del factor genético existen otros factores que influyen en la aparición de la EC activa. Es decir, que un individuo presente un genotipo susceptible no es suficiente para el desarrollo de la enfermedad y, al contrario de lo que se pensaba, los factores ambientales tienen un papel importante en este aspecto (Verdu *et al.*, 2015a)

Se conocen varios factores ambientales que están implicados en el desarrollo de la enfermedad en individuos genéticamente predispuestos:

- **Momento de introducción de gluten en la dieta:** parece ser que la introducción tardía del gluten en la dieta aumenta notablemente el riesgo de EC, esta relación se observó por primera vez en Suecia donde entre los años 1984 y 1996 se cambiaron las guías de práctica de alimentación y se retrasó introducción del gluten desde 4 meses a 6 meses de edad, en estas condiciones la incidencia de la EC fue cuatro veces mayor, a este hecho se le denominó la epidemia sueca (Ivarsson *et al.*, 2000).
- **Tipo de parto:** el parto por cesárea se ha relacionado con un aumento del riesgo de EC. (Verdu *et al.*, 2015b)
- **Antibióticos:** el uso temprano de antibióticos aumenta el riesgo de EC. (Verdu *et al.*, 2015a)
- **Dieta:** el descenso en el consumo de fibra parece influir al aumento de la EC, este factor se ha relacionado con la mayor prevalencia de la enfermedad en países industrializados donde la dieta se caracteriza por una baja cantidad de fibra vegetal. Dietas ricas en carne roja se relacionan con mayor riesgo en cáncer de colon y EC y dietas con alto consumo de frutas con menor riesgo de EC (Albenberg y Wu, 2014).
- **La microbiota intestinal:** la composición de la microbiota ha sido el factor más estudiado y con el que se ha encontrado mayor relación. Además, los anteriores afectan notablemente a la cantidad y tipo de bacterias que forman la microbiota intestinal. Existe relación entre la

alteración de esta comunidad de microorganismos y la alteración del sistema inmune que conduce a la EC activa (Galipeau *et al.*, 2015). Trataremos esta relación más adelante.

- **Sexo y edad:** por lo general se ha visto que las mujeres son más susceptibles a desarrollar EC y, aunque esta se puede desarrollar a cualquier edad, la prevalencia es mayor en niños, donde además causa síntomas más agresivos. (Singh *et al.*, 2015)
- **Células de las placas de Peyer:** se ha postulado que el funcionamiento de las células secretoras de IgA situadas en las placas de Peyer puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de EC ya que la función de la IgA secretada a la luz del intestino tiene la función de neutralizar antígenos y patógenos y el mal funcionamiento de estas células llevaría a una disminución de la IgA secretada, facilitando la entrada de antígenos, en este caso proteínas del gluten, a través de la barrera epitelial (De Palma *et al.*, 2010).
- **Infecciones por virus:** la infección de virus podría alterar la homeostasis inmunitaria intestinal en pacientes predispuestos genéticamente. Bouziat *et al.*, 2017 utilizaron dos cepas de reovirus que, aunque era un patógeno avirulento, su infección promovía la respuesta inmune al antígeno de la dieta desencadenando así la EC, demostrando la participación del virus en el desencadenamiento de la EC y demostrando también, y por primera vez, la implicación de un factor ambiental en la pérdida de tolerancia al gluten. Sin embargo, estos autores mostraron que la infección por reovirus era insuficiente para causar atrofia en las vellosidades por lo que, aunque es un factor que aumenta la probabilidad de desarrollar EC, se necesitan otros condicionantes para que la patología prospere.

Además de estos factores ambientales, se han encontrado otros factores genéticos (al margen de HLA-DQ2 y HLA-DQ8) que predisponen a la EC. Se han encontrado hasta 39 loci (Verdu *et al.*, 2015b) de riesgo, siendo el más destacable el de la fucosiltransferasa 2 (FUT2), este loci puede afectar a la composición de la microbiota ya que controla la expresión de los antígenos de los grupos sanguíneos A, B y h en la mucosa intestinal, los cuales sirven de anclaje para las bacterias de la microbiota intestinal y, por tanto, influye sobre el establecimiento de unos grupos bacterianos u otros. (Verdu *et al.*, 2015b)

Parece que, aunque la predisposición genética es necesaria pues la presencia de genotipo DQ2/DQ8 es del 99% de los paciente con EC, esta no es absolutamente suficiente para que se presente la patología. La combinación de diferentes factores ambientales y genéticos son los que conducen a la formación de una cantidad suficiente de células inmunes que respondan a las proteínas del gluten causando que se desencadene la EC, así como sus síntomas derivados.

3.El gluten

El tracto digestivo es la superficie de contacto con el medio más extensa del cuerpo, además es dónde se establece contacto con los antígenos introducidos en la dieta, todos ellos compuestos extraños al cuerpo y que, por tanto, potencialmente pueden causar la activación de sistema inmune. El correcto funcionamiento del sistema inmune entérico asegura la ausencia de respuesta contra antígenos de la dieta, aunque, como ya hemos visto, en la EC esto no ocurre.

3.1 Qué es el gluten

El término gluten hace referencia a una mezcla de proteínas (90%), lípidos (8%) y carbohidratos (2%) presentes en cereales como el trigo, la cebada y el centeno. El gluten representa una gran proporción de las proteínas de los cereales donde se presenta (hasta el 80% de las proteínas del trigo). Es un componente de la dieta muy habitual llegando a tener un consumo diario comprendido entre 5-20g, debido a que el consumo de cereales está extendido, constituyendo un alimento básico, como en el caso del trigo. Además, el gluten es un compuesto termoestable y se usa como aglutinante, extensor y como aditivo en alimentos procesados para mejorar la textura, la retención de humedad y el sabor (Biesiekierski, 2017).

En cuanto a la fracción proteica, que abarca casi la totalidad de la composición, podemos encontrar cientos de proteínas en diferente proporción según la variedad y condiciones de crecimiento del cereal. Las más abundantes son las gliadinas y gluteninas, proteínas con función de almacenamiento. Las gliadinas se clasifican en α -gliadinas, γ -gliadinas y ω - gliadinas, todas ellas caracterizadas por la presencia de una alta proporción de aminoácidos de prolina y glutamina, característica que confiere a estas proteínas la resistencia a las proteasas digestivas gástricas y pancreáticas. La digestión parcial de estas proteínas da lugar a grandes péptidos que desencadenarán la respuesta inmune dando patologías como la EC y la alergia al trigo.

3.2 Potencial inmunogénico

El gluten es el factor comúnmente designado como causante de la EC, pero en realidad, los causantes de la reacción autoinmune son los productos derivados de su degradación parcial. Como ya se mencionó, las proteínas que conforman el gluten son parcialmente resistentes a la hidrólisis por las enzimas gástricas humanas, y de los mamíferos en general, debido a su alto contenido en aminoácidos de prolina y glutamina. Esta degradación parcial da como resultado grandes péptidos que son los realmente causantes de la respuesta inmunogénica, ya que pueden atravesar barrera intestinal generando reacciones inmunitarias.

No todos los péptidos generados tienen el mismo potencial inmunogénico y, además, cada paciente puede reaccionar solo a algunos de estos péptidos. Los más destacables son 13, 19 y 33-mer siendo este último el más inmunogénico y el más estudiado (Chibbar y Dieleman, 2019). Este péptido contiene 6 copias de epítomos que les confieren esa alta inmunogenicidad, esos epítomos son 3: PYPQPQLPY, PQPQLYPQ y PFPPQPQLPY (Caminero *et al.*, 2016).

En cuanto a las proteínas del trigo que no están categorizadas como gluten y que producen algún tipo de respuesta inmune, la más reactiva es la serpina, además esta proteína también es resistente a las proteasas por lo que puede encontrarse como péptidos largos en el tracto digestivo (Huebener *et al.*, 2015). La respuesta que causa la serpina puede ser similar a la que producen los péptidos derivados de las gliadinas ya que existe homología entre los epítomos de ambas por lo que puede existir reacción cruzada (Huebener *et al.*, 2015).

También cabe destacar a los inhibidores de la amilasa tripsina (ATI), proteínas presentes en el trigo que tienen una función de defensa frente a los herbívoros en las plantas. Algunas ATI se han relacionado con la liberación de citocinas inflamatorias (Biesiekierski, 2017) que pueden llevar a una patología similar a la EC denominada alergia al trigo no celiaca.

3.3 Patofisiología

Tanto el proceso de formación e interacción de los péptidos con las células del sistema inmune, así como la activación del sistema inmune están representados en la **Figura 3**, los números que se encuentran tanto en el apartado 3.3.1 como 3.3.2 hacen referencia a los diferentes procesos representados en la **Figura 3**.

Después de producirse la degradación parcial de las gliadinas (**1**), los péptidos generados (**2**) interactúan con las células del sistema inmune entérico produciendo respuesta inmune. Pero para alcanzar estas células, antes deben atravesar la barrera intestinal, una barrera física que se encuentra en el epitelio intestinal y cuya función es evitar el paso de macromoléculas.

3.3.1 Entrada de los péptidos de gliadina a la lámina propia

El proceso por el cual los péptidos de gliadina consiguen atravesar la barrera intestinal se produce por la liberación de zonulina (**3**), proteína cuya liberación es dependiente de MyD88, una proteína tipo Toll regulada por la gliadina. Es decir, la presencia de gliadina lleva a un aumento de la zonulina por medio de MyD88. La zonulina destruye las uniones estrechas que existen entre los enterocitos del epitelio intestinal (**4**), aumentando de la permeabilidad intestinal y facilitando la entrada de los péptidos de gliadina a la lámina propia (Hollon *et al.*,

2015). El aumento de la permeabilidad causado por la gliadina se produce tanto en pacientes con EC como en individuos sanos.

El deterioro de la barrera intestinal producido por la zonulina también facilita la entrada de antígenos y patógenos a la lámina propia (5) generando infecciones y enfermedades inmunogénicas como la EC (Chibbar y Dieleman, 2019).

3.3.2 Activación del sistema inmune

Una vez atraviesan la barrera mucosa, los péptidos parcialmente digeridos continúan favoreciendo la producción de zonulina (6), aumentando aún más la permeabilidad, además, son desaminados por la enzima transglutaminasa 2 (TG2) (7), que transforma los residuos de glutamina en glutamato favoreciendo la interacción con las moléculas HLA-DQ2 y HLA-DQ8 aumentando así la afinidad del péptido con el complejo mayor de histocompatibilidad II (MHCII) de las células presentadoras de antígenos (Jabri *et al.*, 2014).

Una vez se produce la unión del péptido con el MHCII (8), se desencadena la respuesta inmune. Las células presentadoras de antígenos activan a las células T (9), que generan anticuerpos (10) contra el gluten y contra TG2. Además, producen citoquinas proinflamatorias (11) entre las que destacan IL21, INF- α y IL15. Algunos de los receptores de estas citoquinas coinciden lo que hace que algunas de las funciones que cumple una también las puedan cumplir otras. Entre IL21 y IL15 existe un bucle de amplificación (12), en el que la producción de una favorece la producción de la otra y viceversa (Abadie y Jabri, 2014).

La IL15 requiere especial atención ya que está implicada en varias fases del desarrollo de la EC y, además, se encuentra más expresada en pacientes con EC tanto en el epitelio como en la lámina propia (Abadie y Jabri, 2014). La activación de IEL citotóxicos no se deriva directamente de las células presentadoras de antígenos, sino que está mediado por la IL15 que causa el aumento y activación del receptor NKG2D (13) (un receptor de membrana que normalmente esa en niveles bajos en la superficie de los IEL) activando la capacidad de los IEL para destruir las células epiteliales (14). El ataque a los enterocitos causa la atrofia de las vellosidades característica de la EC.

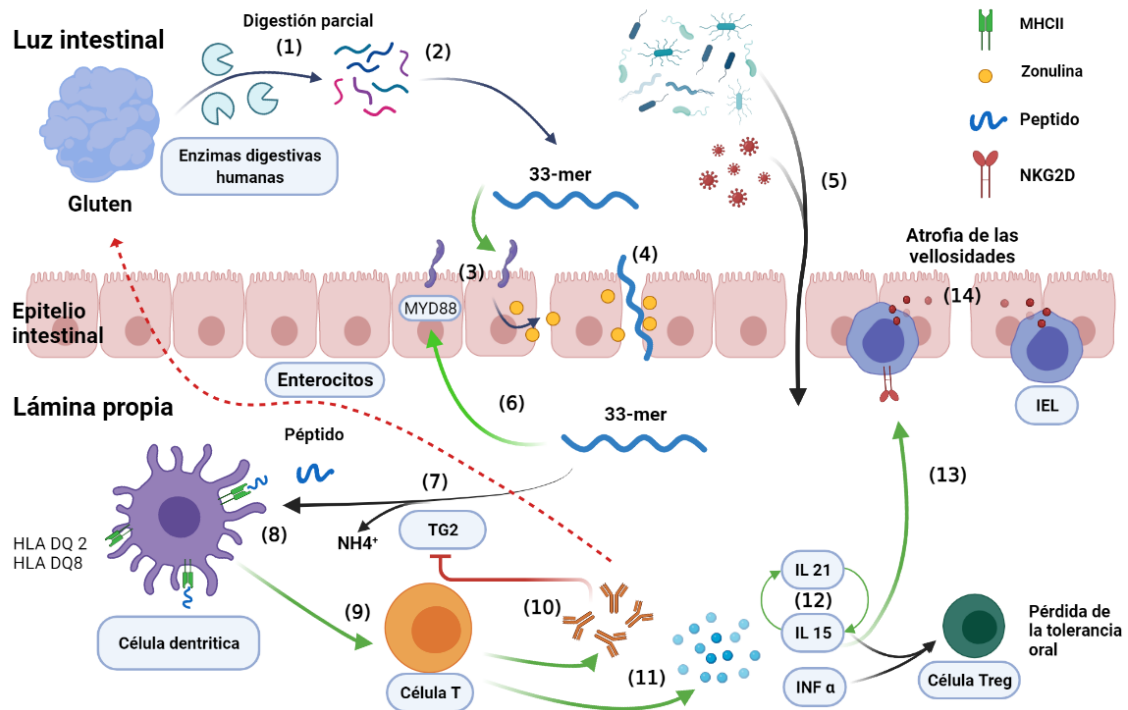


Figura 3: Esquema del proceso de activación del sistema inmune por los péptidos derivados de la degradación parcial del gluten. Se muestra tanto la formación de los péptidos como su ingreso en la lámina propia y el proceso de activación del sistema inmune en el que están implicadas varias células del mismo. Las flechas de color verde indican un proceso de activación y las de color rojo uno de inhibición y degradación. Los números se corresponden con diferentes procesos explicados en los apartados 3.3.1 y 3.3.2 en los cuales se indican estos números.

3.3.3 Pérdida de la tolerancia oral

La unión de los péptidos a HLA-DQ2 y HLA-DQ8 llevan al desarrollo de una respuesta inmune que causará la EC. Sin embargo, la existencia de los genotipos HLA no son suficientes para que se desencadene la EC ya que un alto porcentaje de individuos con esas moléculas en su MHCII no manifiestan la enfermedad. La causa real de la EC es la pérdida de la tolerancia oral que se puede producir a cualquier edad.

La tolerancia oral es una ausencia de respuesta del sistema inmune intestinal frente a los antígenos alimentarios inocuos, así como a las bacterias comensales de la microbiota. La tolerancia oral es necesaria para que no exista una respuesta inmune e inflamación cada vez que se ingiere un alimento. La ruptura de este estado de no respuesta es un paso clave para el desarrollo de la EC pues conduce a la activación del sistema inmune intestinal contra el antígeno y al desarrollo de inflamación.

Los procesos por los cuales se produce esta pérdida de la tolerancia oral aún se desconocen, así como el papel de los factores ambientales (Verdu *et al.*, 2015b) aunque el papel de la IL15 y el de la microbiota se ha estudiado mucho en este proceso.

- IL15: esta citoquina proinflamatoria puede bloquear la capacidad reguladora del factor TGF que inhibe la activación de células T en la mucosa lo que evitaría que se generasen citoquinas inflamatorias. Además, IL15 también bloquea la respuesta de las células TCD8+ a las células Treg Foxp3+ (Abadie y Jabri, 2014). Al no responder a las señales reguladoras que estarían inhibiendo las células T efectoras, se desencadena la respuesta inmune, rompiendo la tolerancia oral.
- Microbiota: las interacciones con los microorganismos del tracto digestivo pueden contribuir a la pérdida de la homeostasis intestinal y de tolerancia al gluten (Verdu *et al.*, 2015b). Estas interacciones, han sido muy estudiadas pero aún se desconoce si existe una relación causa-efecto.

4.La microbiota intestinal

La microbiota intestinal es una compleja comunidad de microorganismos que se encuentra en la luz del tracto gastrointestinal de los mamíferos. Este conjunto de seres vivos es muy variable no solo entre los diferentes individuos sino también a lo largo del mismo tracto gastrointestinal. La microbiota está compuesta mayoritariamente por bacterias, aunque también comprende otros organismos como arqueas, eucariotas unicelulares, protozoos y hongos, todos ellos formando un sistema ecológico en el que se establecen multitud de relaciones entre ellos y con el organismo en el que se encuentran. El conjunto de genes de los organismos de la microbiota intestinal se denomina microbioma y está conformado por más de tres millones de genes, lo que supone una enorme variedad de rutas metabólicas (Caio *et al.*, 2020).

Los principales filos bacterianos que conforman la microbiota son: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* y, en menor medida, *Proteobacteria*. Según cual sea el filo predominante, se pueden encontrar tres enterotipos diferentes:

- I: dominado por *Bacteroidetes*, la forma predominante de producción de energía es la glucólisis y la vía de las pentosas fosfato.
- II: dominado por *Prevotella*, obtiene energía por medio de la degradación de la mucosa intestinal.
- III: dominado por *Ruminococcus* (filo *Firmicutes*), al igual que el enterotipo II, la energía se obtiene de la degradación de la mucosa intestinal.

Los enterotipos I y II son los más frecuentes y se asocian a patrones alimentarios diferentes (Chen *et al.*, 2017). El enterotipo I está asociado al consumo de carbohidratos y grasas

animales (dietas occidentales) y el II a la alimentación basada en carbohidratos vegetales complejos y pobre en grasas animales (dietas de zonas no industrializadas) (Caio *et al.*, 2020).

4.1 Funciones de la microbiota intestinal

Los organismos comensales de la microbiota llevan a cabo principalmente tres funciones que son beneficiosas para el hospedador:

- Mantienen la integridad intestinal: mediante la interacción con las células caliciformes, la microbiota intestinal estimula la liberación de mucinas (Verdu *et al.*, 2015b).
- Son clave para la maduración y correcto funcionamiento del sistema inmune, así como evitar la colonización de tracto digestivo por organismos parásitos: en ausencia de organismos en el tracto digestivo, el sistema inmune se mantiene inmaduro ya que, la acción de las bacterias de la microbiota hace que maduren las células T y las células B a células productoras de IgA, asegurando la protección inmune el organismo. Algunos grupos bacterianos pueden promover la producción de IL18, IL10 y ácido retinoico los cuales inducen a distintas respuestas inmunes (Verdu *et al.*, 2015b). Además, bien por eliminación directa (por medio de toxinas) o indirecta (competencia) también eliminan los organismos patógenos que puedan intentar colonizar el tracto digestivo.
- Proporcionan energía: muchas bacterias son capaces de fermentar glucolípidos (carbohidratos complejos que las enzimas digestivas eucariotas no pueden degradar), esta fermentación da como resultado ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que son utilizados por los colonocitos como fuente principal de energía (Makki *et al.*, 2018).

También existen otras funciones asociadas a ciertos grupos, como es el caso de los *Clostridiales*, que tienen un papel supresor de respuestas inmunes (Furusawa *et al.*, 2013).

El mantenimiento de una microbiota adecuada es ventajoso para organismo que la posee.

4.2 Métodos de análisis

Los avances en secuenciación han permitido desarrollar técnicas como el análisis del ARNr 16S o la secuenciación de nucleótidos, que permiten conocer las poblaciones que se utilizan para conocer la composición de microorganismos de las muestras obtenidas habitualmente mediante heces y posterior cultivo o par biopsia intestinal.

4.3 Alteraciones

La presencia y proporción de los distintos grupos bacterianos es muy variable entre los individuos. Esta variación puede ser permanente o temporal y se debe a causas tanto ambientales como genéticas.

- **Genotipo:** se ha encontrado relación entre los genes de un individuo y los grupos microbianos presentes en el tracto gastrointestinal. Los genes que más influencia tienen, especialmente con la colonización de *Staphylococcus*, son los HLA-DQ (Verdu *et al.*, 2015b). Pero cambios y mutaciones en otros genes no HLA como el gen FUT también tienen efecto sobre la microbiota pues alteran la cantidad y composición del glucocálix, una capa mucosa que se encuentra en el tracto intestinal y que las bacterias de la microbiota utilizan como anclaje y, a veces, como alimento. Cambios en la composición del glucocálix favorecerán a unos u otros grupos bacterianos, cambiando la composición de la microbiota.
- **Forma de parto:** la colonización del tracto digestivo se produce desde el momento mismo del nacimiento y es de suma importancia que esa colonización sea por bacterias beneficiosas ya que el correcto funcionamiento del sistema inmune y la salud del individuo dependen de ello. El parto por vía vaginal deriva en una colonización primaria por *Lactobacillus* y *Prevotella*, pero cuando el parto se produce por cesárea las bacterias que colonizan el intestino son predominantemente bacterias de la piel y tienen menos especies del género *Bifidobacterium*. Una colonización alterada aumenta la probabilidad de desarrollar enfermedades inflamatorias crónicas y alergia a los alimentos.
- **Leche materna:** la leche materna tiene un gran efecto sobre la comunidad microbiana debido a su contenido en MOS, que son oligosacáridos complejos no digeribles por proteasas humanas, pero sí por las bacterias del colon. Esos oligosacáridos promueven el crecimiento de especies de *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium brevis*) beneficiosas para la protección de la mucosa y la maduración del sistema inmune (Albenberg y Wu, 2014). Estos compuestos no son replicables y es por ello que la leche de fórmula no tiene los mismos efectos sobre la microbiota del lactante.
- **Uso de antibióticos:** los antibióticos tienen un impacto directo sobre las bacterias de la microbiota, especialmente contra los géneros más sensibles. En el caso de los primeros años de vida, el efecto puede ser permanente ya que pueden eliminar a todos los individuos de un mismo grupo. El uso de antibióticos en los primeros años de vida está relacionado con aumento de Proteobacterias que aumentan el riesgo de EC (Chibbar y Dieleman, 2019). Los inhibidores de la bomba de protones (IBP), otro tipo de medicamentos, también se han relacionado con un mayor riesgo de EC pues causan una disminución de la diversidad microbiana y un aumento de taxones que degradan a la barrera intestinal (Jang *et al.*, 2020).
- **IgA:** la IgA es una inmunoglobulina normalmente secretada a la luz intestinal donde neutraliza antígenos y patógenos constituyendo la primera línea de defensa del organismo.

Además, se une a las bacterias de la microbiota. La producción deficiente de IgA conlleva a una microbiota poco estable y con mayor número de bacterias Gram negativas y de los grupos *Bacteroides* y *Prevotella* (De Palma *et al.*, 2010).

- **Dieta:** es el factor que más efecto tiene sobre la variabilidad y abundancia de los distintos grupos bacterianos ya que es a través de la dieta donde obtienen las fuentes de energía. Es el factor más estudiado debido a su gran efecto sobre la EC y su facilidad de modificación. La fibra dietética se compone de polímeros de carbohidratos que, debido a su resistencia a las enzimas digestivas humanas, alcanzan el intestino como polisacáridos que sirven de sustrato a muchos de grupos bacterianos (especialmente *Prevotella*) que son capaces de fermentarlos. La reducción en el consumo de alimentos con alto contenido en fibra (frutas, verduras) conlleva una disminución de la diversidad microbiana. (Desai *et al.*, 2016).

Es interesante remarcar que algunos de los factores que afectan a la composición de la microbiota también son los que aumentan el riesgo de desarrollar EC.

4.4 Efecto de la composición de la microbiota sobre la EC

La primera vez que se asoció la microbiota intestinal a la EC fue en 2004 cuando se describieron bacterias con forma de bastón en la mucosa de pacientes celíacos, desde entonces, numerosos estudios han buscado relaciones entre la composición de la microbiota y la EC. Se han encontrado grupos de bacterias asociadas a la mucosa en pacientes con EC y se han descubierto bacterias que pueden favorecer o evitar la aparición de EC.

4.4.1 Microbiota alterada en EC

Un aspecto importante en pacientes con EC es que existe una disminución general de la diversidad bacteriana intestinal (Nistal *et al.*, 2016). Los géneros que principalmente han disminuido son *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (Nistal *et al.*, 2012; Verdu *et al.*, 2015a; Verdu *et al.*, 2015b; Caio *et al.*, 2020), ambos con características antiinflamatorias. También se observaron disminución en *Firmicutes*, *Actinobacteria* (Caio *et al.*, 2020) *Streptococcus* y *Prevotella* (Chibbar y Dieleman, 2019) y de tres especies de *Clostridium* (*C. histolyticum*, *C. lituseburense* y *F. prausnitzii*) productoras de butirato (De Palma *et al.*, 2010).

En cuanto a los grupos que tenían predominancia en la microbiota de pacientes con EC, todos ellos fueron bacterias Gramnegativas en especial los grupos *Bacteroidetes*, *Enterobacterium*, *Neisseria* (Verdu *et al.*, 2015a; Caio *et al.*, 2020; Han y Li, 2021) y aumento de *Prevotella* (Chibbar y Dieleman, 2019), que se ha relacionado con una mayor gravedad de la enfermedad. También se observó aumento de bacterias Grampositivas pertenecientes a los géneros

Clostridium y *Staphylococcus* (Verdu *et al.*, 2015a; Chibbar y Dieleman, 2019). *E. coli* no solo incrementa su presencia, sino también incrementa la expresión de genes relacionados a la producción de citocinas inflamatorias (Galipeau *et al.*, 2015).

4.4.2 Efectos a favor del desarrollo de la enfermedad

Se han descrito varios mecanismos por los cuales las bacterias de la microbiota favorecen el progreso de la EC y la respuesta inmune al gluten:

- **Alteración de la barrera intestinal:** una deficiencia de compuestos fermentables en la dieta no solo causa una disminución de la diversidad, sino que algunas bacterias de la microbiota como *Bacteroides thetaiotaomicron* pueden cambiar su metabolismo activando determinados genes para utilizar las glicoproteínas de la mucosa intestinal como fuente de energía (Desai *et al.*, 2016). Este consumo de la mucosa conduce a un adelgazamiento de la misma lo que causa un debilitamiento de la barrera intestinal aumentando la susceptibilidad a los patógenos y antígenos inmunogénicos como los péptidos de gliadina. Esto, unido a que el consumo de fibra dietética (principal compuesto usado por bacterias para obtener energía) en los países industrializados es cada vez menor, parece presentar una explicación causa-efecto de por qué en esos países la incidencia de la EC es mayor.

Pero la degradación de la mucosa no es el único mecanismo por el cual la microbiota puede alterar la barrera intestinal ya que algunas bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* producen enzimas como la elastasa LasB que puede alterar la barrera intestinal (Chibbar y Dieleman, 2019). Algunas bacterias también pueden activar la producción de zonulina al igual que los péptidos de gliadina. Especies del género *Sigella* pueden facilitar la traslocación del péptido de gliadina a través de la barrera intestinal (Verdu *et al.*, 2015b).

- **Alteración de péptidos de gliadina:** las enzimas proteolíticas derivadas de algunas bacterias pueden variar la cantidad y el tamaño de los péptidos de gliadina aumentando la inmunogenicidad de estos. Un ejemplo es *Pseudomonas aeruginosa* que puede degradar el péptido 33mer dando otros péptidos con mayor inmunogenicidad (Caminero *et al.* 2016).
- **Aumento de la inmunogenicidad:** la alteración de la microbiota puede afectar a las células del sistema inmune entérico como los IEL haciéndolos más susceptibles a desencadenar una respuesta inmune frente a antígenos de la dieta. También pueden modular las células T reguladoras (Treg) y, con ello, a la tolerancia oral (Galipeau *et al.*, 2015). Un género de bacterias que aumentan la inmunogenicidad del gluten (por tanto, perjudiciales) es *Proteobacteria*, relacionado con el uso de antibióticos.

Estos hallazgos muestran que los microorganismos de la microbiota pueden aumentar las respuestas inmunes inducidas por el gluten y favorecer el desarrollo de la EC por medio de varios mecanismos los cuales se representan en la **Figura 4**.

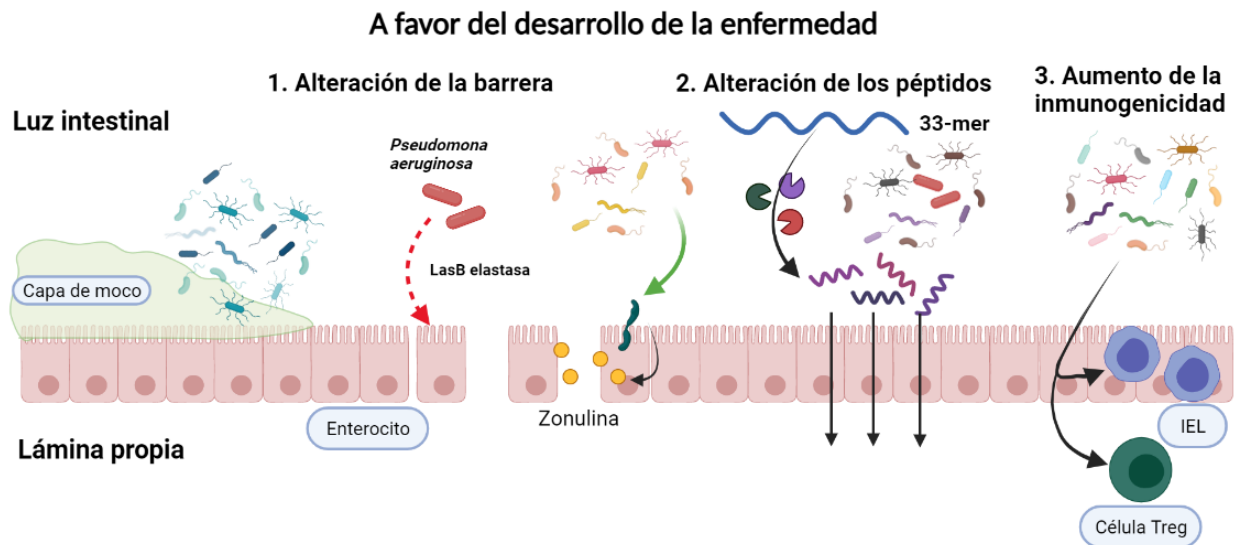


Figura 4: esquema representativo de los tres mecanismos principales por los cuales los organismos de la microbiota favorecen el desarrollo de la EC.

4.4.3 Efectos contra el desarrollo de EC

La microbiota intestinal también se ha visto implicada en evitar el desarrollo de la EC y proteger el tracto digestivo por varios mecanismos, representados en la **Figura 5**.

- **Reducción de la inmunogenicidad y digestión de gliadina:** así como hay bacterias que aumentan el potencial inmunogénico de los péptidos de gliadina, otras lo reducen gracias a enzimas (generalmente asociadas a la membrana) que los digieren generando otros no inmunogénicos. Varias cepas de *Bifidobacterium* tienen esta capacidad, pero aún más interesante es que *Lactobacillus* tiene la capacidad de degradar los péptidos altamente inmunogénicos generados por *Pseudomonas aeruginosa* dando péptidos de menos de 9 aminoácidos que no pueden unirse a HLA-DQ2 (Caminero *et al.*, 2016).

Se han descrito otras 144 cepas diferentes de bacterias capaces de ello, la mayoría pertenecen a los filos *Firmicutes* (géneros *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Clostridium*) y *Actinobacteria* (género *Bifidobacterium*) (Caminero *et al.*, 2014), aunque solo un pequeño número son capaces de degradar los péptidos de 33mer. De todas estas bacterias, las que tienen un papel más relevante son las pertenecientes al género *Lactobacillus* (Chibbar y Dieleman, 2019).

- **Producción de AGCC:** otro que tiene un efecto protector son los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), generados por la fermentación bacteriana de polisacáridos complejos. Estos

AGCC son fundamentalmente tres: butirato, propionato y acetato. Son productos de la actividad bacteriana, pero para el organismo tienen muchas funciones:

- **Fuente de energía:** el butirato es la fuente de energía más utilizada por los colonocitos.
- **Reducen la inflamación,** ya que inducen la producción de IL10 y ácido retinoico. Relacionado con el butirato (Verdu *et al.*, 2015b).
- El propionato **disminuye la lipogénesis** hepática y **reduce el colesterol** sérico.
- **Aumentan la producción de moco** favoreciendo la función de barrera. (Makki *et al.*, 2018)
- El butirato tiene propiedades **antitumogénicas** (Albenberg y Wu, 2014)
- Influyen en la **maduración del sistema inmune** ya que regulan la diferenciación de células Treg (Verdu *et al.*, 2015b).

La producción de AGCC no es igual en todos los individuos, sino que depende de la composición de su microbiota. Así, utilizando fibra vegetal, en el enterotipo *Prevotella* se genera una gran cantidad de AGCC cuyo producto principal es el propionato, mientras que en un enterotipo del tipo *Bacteroidetes*, con los mismos sustratos, produjeron menos AGCC. Es decir, el tipo de especie dominante influye en la cantidad y tipo de AGCC generados, lo cual tiene repercusiones en la salud (Chen *et al.*, 2017).

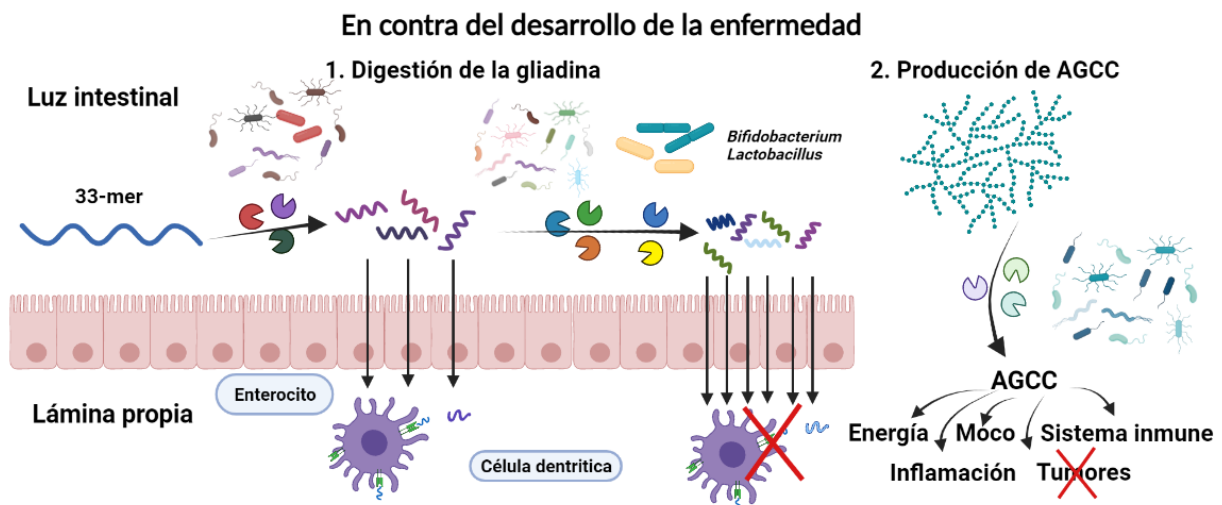


Figura 5: esquema representativo de los mecanismos principales por los cuales los organismos de la microbiota evitan el desarrollo de la EC.

Por lo tanto, podemos ver que la microbiota tiene un gran potencial como elemento protector frente al desarrollo de enfermedades inflamatorias vinculadas al gluten.

4.4.4 ¿Causa o efecto?

Como ya hemos visto, la microbiota de los pacientes con EC está alterada, pero, ¿esta alteración es una consecuencia de la enfermedad o es la causante de la misma?, es decir, ¿es la respuesta inmune la que degrada la barrera mucosa favoreciendo la colonización y el aumento de las

bacterias Gramnegativas? o ¿la pérdida de tolerancia es causada por el aumento de bacterias Gramnegativas cuyas flagelinas y lipopolisacáridos se han relacionado con las respuestas inflamatorias? (De Palma *et al.*, 2010). Las alteraciones en la microbiota intestinal en la EC y otras enfermedades es a la vez causa y consecuencia del propio proceso patológico. Queda de manifiesto que la microbiota intestinal tiene el potencial de modificar las respuestas inmunogénicas asociadas al gluten en la EC, por lo que es una diana potencial para el desarrollo de terapias que reduzcan la sintomatología de la EC.

A pesar de todos los estudios genómicos realizados aún no se ha determinado una “firma bacteriana” típica de la EC debido a las diferencias en las variables de los estudios (edad de pacientes, técnica de muestreo y análisis y diferente duración) lo que dificulta la comparación de los resultados y la determinación del papel que juega la microbiota en el inicio y desarrollo de la enfermedad aunque todo apunta a que la microbiota puede actuar tanto como protector, promotor y/o prolongador de la EC una vez rota la tolerancia oral.

5.Tratamientos de la EC

Debido a su alta incidencia, a su prevalencia y a los problemas fisiológicos que causa, la EC ha sido objeto de investigaciones de médicos y científicos cuyo objetivo ha sido buscar un tratamiento eficaz para prevenir su aparición y paliar sus síntomas una vez se manifiesta la EC.

La prevención de esta enfermedad es complicada debido a que aún se desconocen los procesos que llevan a su desencadenamiento. En el caso de paliar los síntomas, o hacerlos desaparecer, el único tratamiento que existe en la actualidad es el uso de una dieta libre de gluten (DLG) de por vida, aunque como se ha visto en estudios recientes, esta no es una solución definitiva y presenta algunos inconvenientes como vemos as adelante. Además de la DLG, se están desarrollando nuevas terapias contra la EC de las que también se hablará más adelante divididas según con qué aspecto de la EC tienen relación como se puede observar el la Figura 6.

5.1 Dieta libe de gluten (DLG)

El principio de este tratamiento es muy sencillo: ya que una respuesta anormal contra las proteínas del gluten, si eliminamos la presencia de gluten, el alergen, no habrá respuesta alérgica. Pero eliminar de la dieta todos los alimentos que contengan trigo, centeno, cebada y cereales obtenidos del cruce de estos, es algo complicado ya que el trigo es la base de casi todos los alimentos obtenidos de cereales, además de ser usado en salsas como espesante y como aditivo. Por ello, el desarrollo de alimentos sin gluten, así como dietas, ha sido complicado, aunque en las últimas décadas, gracias al desarrollo de nuevas técnicas, la gama de alimentos

ha aumentado enormemente. Estos alimentos sin gluten deben contener <20 ppm de gluten para ser considerados como tal por la OMS, aunque algunos países como Australia y Nueva Zelanda tienen reglas propias. La cuantificación de la cantidad de gluten se hace mediante un análisis ELISA (Lindfors *et al.*, 2019).

La DLG ha mostrado buenos resultados, haciendo desaparecer los síntomas de la EC y mejorando así la calidad de vida de miles de personas, pero presenta algunos inconvenientes.

5.1.1 Problemas de la dieta libre de gluten

a) Restricciones sociales

El primer inconveniente de la DLG para las personas con sensibilidad al gluten son los problemas a la hora de cumplir estrictamente con ella ya que se requiere un esfuerzo por parte del paciente en el cambio de los hábitos de vida y en la precaución con el tipo de alimentos consumidos, especialmente al inicio de la adherencia a la DLG. Además, que puede imponer restricciones sociales en actividades que impliquen comida (Lindfors *et al.*, 2019). Cabe destacar que, gracias al desarrollo de alimentos sin gluten en las últimas décadas, así como a la gran cantidad de información que existe disponible, este cambio de hábitos alimentarios es más fácil que hace unos años. Aun así, continúa existiendo necesidad de profesionales y de apoyo de la industria alimentaria para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

b) Carencias nutricionales

Aunque la calidad nutricional de los alimentos sin gluten ha mejorado, aún presentan algunos inconvenientes, uno de ellos es la posible contaminación de estos con pequeñas cantidades de gluten, ya que para algunos pacientes especialmente sensibles basta con 50mg de gluten para desencadenar síntomas inflamatorios (Kivelä *et al.*, 2021). Otro problema de los alimentos sin gluten es que al eliminar los cereales con alto contenido en gluten no solo eliminamos el gluten sino otras muchas proteínas, carbohidratos y fibra que los cereales y alimentos derivados de ellos aportan. (Serena *et al.*, 2020; Marasco *et al.*, 2020)

La dieta libre de gluten no es una dieta equilibrada ya que presenta un alto consumo de carbohidratos y carencias de fibra, minerales y vitaminas en la dieta. Los desequilibrios nutricionales debidos al alto consumo de azúcares, grasas lípidos y al bajo aporte de fibra, llevan a la aparición de problemas nutricionales, necesidad de suplementos alimenticios y a la aparición del tercer problema de la DLG, la alteración de la microbiota.

c) Microbiota alterada

El cambio de una dieta normal a una dieta sin gluten causa una gran alteración de la microbiota, no por la falta de aporte de gluten, que como ya hemos visto, es usado por muchas bacterias como fuente de energía, sino también por las disminución del consumo de polisacáridos y de fibra de esta dieta, ambos compuestos son también fuente de energía para muchos grupos bacterianos, algunos de ellos productores de AGCC como ya vimos anteriormente.

Numerosos estudios han centrado su atención en buscar el efecto de la DLG sobre los diferentes grupos bacterianos y su efecto en el organismo. Estos estudios, mediante el análisis de bacterias fecales de pacientes con EC y personas sanas sometidos a una dieta sin gluten encontraron, que la DLG causaba una disminución significativa de la riqueza bacteriana, en especial de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, ambos considerados grupos bacterianos beneficiosos, y un aumento en las proporciones de *Enterobacteriaceae* (en especial *E. coli*), consideradas patógenos oportunistas (De Palma *et al.*, 2009; Caio *et al.*, 2020).

Otros grupos bacterianos que han alterado su composición por el tratamiento con DLG son:

- Bacterias productoras de butirato como *Eubacterium halli* y *Anaerostipes hadrus* (Hansen *et al.*, 2018).
- Bacterias productoras de hidrógeno (género *Dorea*).
- Bacterias del género *Blautia* (productoras de acetato) (Caio *et al.*, 2020).
- Especies del orden *Clostridia* como *Clostridium lituseburense* y *Faecalibacterium prausnitzii* (uno de los comensales más abundantes).
- *Bifidobacterium longum* (productor de IL10) (De Palma *et al.*, 2009).
- Familia *Veillonellaceae* (Caio *et al.*, 2020).
- *Ruminococcus bromii* (degrada almidón y produce AGCC) (Caio *et al.*, 2020).
- Familias *Victivallaceae*, *Clostridiaceae*, *Coriebacteriaceae* (especialmente el género *Slackia*, abundante en infecciones) (Caio *et al.*, 2020).
- Géneros *Bacteroides*, *Staphylococcus*, *Salmonella*, *Shigella* y *Klebsiella*, todas ellas relacionadas con el desarrollo del síndrome del intestino irritable (Nistal *et al.*, 2012).

Es interesante el hecho de que, aunque la DLG es un tratamiento contra la EC, no es capaz de restaurar la microbiota intestinal en los pacientes con esta patología. Es más, causa un mayor deterioro en la misma ya que promueve la proliferación de bacterias que son patógenas oportunistas y disminuye los grupos bacterianos beneficiosos.

El efecto la falta de gluten, en relación con los cambios en la se puede resumir en cuatro puntos:

1. Al disminuir los taxones productores de AGCC, desaparece la producción de estos compuestos y, por tanto, sus beneficios entre los que destacan el potencial antiinflamatorio y el aumento de la producción de moco.
2. Al disminuir el aporte de carbohidratos complejos, bacterias que usan estos como fuente de energía pueden cambiar su metabolismo para utilizar los polisacáridos de la mucosa intestinal debilitando la barrera intestinal y facilitando la aparición de otras enfermedades.
3. El aumento de las enterobacterias y patógenos oportunistas puede degradar la barrera intestinal y se pueden desencadenar otras enfermedades como el síndrome del intestino irritable, relacionado con el aumento de *Bacteroides*, *Staphylococcus*, *Salmonella*, *Shigella* y *Klebsiella* observados en pacientes con EC tratado con DLG (Nistal *et al.*, 2012).
4. La microbiota alterada por la DLG tiene menor producción de citoquinas inflamatorias como INF- γ , IL8 o IL10 (relacionado con la reducción de *B. longum* pues es su principal productor), esto, aunque reduce la inflamación intestinal, puede ser perjudicial ya que se está dando una falta de respuesta inmune contra antígenos dañinos, es decir, se afecta a los mecanismos de defensa contra otros antígenos perjudiciales (De Palma *et al.*, 2009).

d) Eficacia

La DLG ha sido un tratamiento eficaz en numerosos casos y ha hecho desaparecer los síntomas de la EC y restaurar parcialmente la microbiota aumentando las Proteobacterias, aunque en el caso de Bifidobacterias y Lactobacilos todos los estudios coinciden en que la DLG causa una disminución de estos grupos. (Caio *et al.*, 2020; Marasco *et al.*, 2020).

Sin embargo, la mucosa intestinal y la atrofia de las vellosidades puede tardar mucho en restaurarse e incluso puede no llegar a hacerlo y, en el 30% de los pacientes, los síntomas pueden persistir a pesar de mantener un dieta sin gluten (Kivelä *et al.*, 2021), esto asociado a que continúa existiendo una microbiota alterada como veremos más adelante. A la persistencia de los síntomas de la EC aún después de eliminar el gluten de la dieta se le denomina enfermedad celiaca refractaria y puede tener una incidencia de 0,3-4% de los pacientes con EC y puede ser de tipo 1 o 2 siendo el tipo 1 aquel que presenta síntomas leves mientras que en el 2 se presentan síntomas severos que en el 50% de los casos pueden llevar a la muerte por desnutrición y complicaciones asociadas (Serena *et al.*, 2020).

Aunque se han mejorado las técnicas de producción para evitar contaminaciones y la calidad nutricional de los alimentos sin gluten. Debido al aumento de la incidencia de la EC y a los

problemas que presenta la DLG, existe la necesidad de desarrollar nuevas técnicas para combatir esta enfermedad una vez se manifieste o, si es posible, evitar su manifestación clínica.

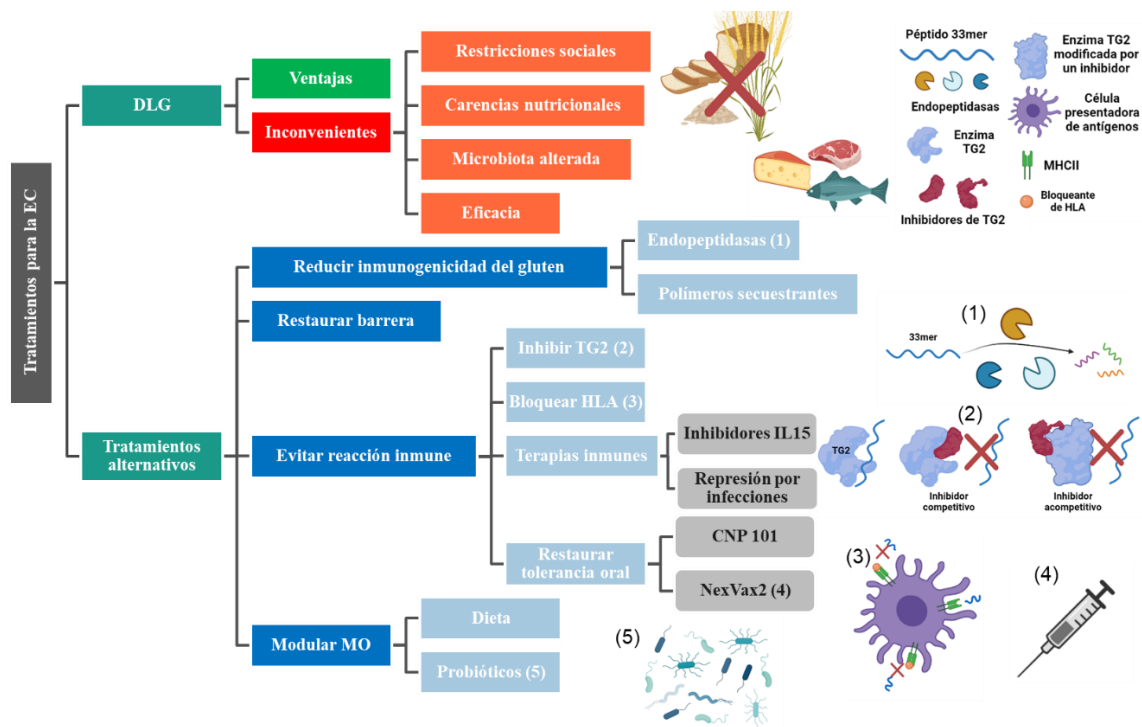


Figura 6: esquema resumen sobre las diferentes líneas de tratamiento de la EC tratadas en este trabajo divididas según el aspecto de la EC en el que se centren y siguiendo el orden tratado. Los números entre paréntesis indican el tratamiento al que se refiere cada uno de los dibujos representados. También se incluye una pequeña leyenda en la esquina superior derecha del significado de los dibujos representados.

5.2 Tratamientos alternativos para la EC

Actualmente existen muchas líneas de investigación que se centran en el desarrollo de terapias sustitutivas o adyuvantes a la DLG. Estas líneas de estudio se centran en modular diferentes aspectos del proceso que conduce a la presentación de síntomas clínicos pero todos ellos con el objetivo de prevenir la respuesta inmune contra los péptidos de gliadina. Hoy en día, existen grupos de estudio cuyas terapias están siendo evaluadas en estudios clínicos en fase I (en la que se evalúa si el fármaco es seguro y si tiene efectos secundarios) e incluso II (donde se evalúa su eficacia) y algunos están teniendo resultados bastante prometedores, todos estos tratamientos en desarrollo se pueden clasificar en cuatro grupos según en qué aspecto de la EC se centren. La clasificación de estos tratamientos, así como los más relevantes en los que nos centraremos a continuación, se muestran en la **Figura 6**.

5.2.1 Reducir la inmunogenicidad del gluten

Dado que la respuesta inmune se produce contra los péptidos de gliadina, un mecanismo para evitar esta respuesta inmune sería eliminar esos péptidos altamente inmunogénicos, esto se puede hacer de dos maneras:

-Endopeptidasas: utilizando enzimas específicas que degraden aún más los péptidos inmunogénicos se evita que desencadenen la respuesta inmune al no ser reconocidos por los epítomos de las células presentadoras de antígenos. Se han desarrollado varias combinaciones de proteasas que pueden administrarse por vía oral (Serena *et al.*, 2020). Una de ellas es la latinoglutenasa que se encuentra en fase II del ensayo clínico y ha mostrado buenos resultados. Es de gran interés debido a su buena estabilidad en el entorno estomacal además de que evita la lesión de la mucosa (Serena *et al.*, 2020). Otra peptidasa es AN-PEP, obtenida a partir de *Aspergillus niger* y Kuma030, una colagenasa de *Alicyclobacillus sendaiensis* que reduce la producción de IFN γ y células T (Serena *et al.*, 2020). También destaca Kuma062 pues se ha mostrado que degrada >99% de los péptidos de gliadina (Kivelä *et al.*, 2021).

El uso de endopeptidasas ha mostrado buenos resultados en la digestión de pequeñas cantidades de gluten, pero no son efectivas en el caso de elevadas cantidades por lo que no serían útiles como terapia alternativa a la DLG, aunque sí podrían utilizarse como adyuvantes en una dieta baja en gluten o en pacientes especialmente sensibles a este.

-Polímeros secuestrantes: otro método para reducir la cantidad de péptidos de gliadina en el tracto digestivo es el uso de polímeros que se unan a la gliadina antes de ser digerida evitando su degradación en péptidos inmunogénicos. La eficacia de estos polímeros se está investigando en ensayos en fase I y II (Serena *et al.*, 2020; Kivelä *et al.*, 2021).

5.2.2 Restaurar la barrera intestinal

En este sentido, se están realizando estudios con el acetato de larazotida, un octapéptido similar a la toxina de *Vibrio cholerae*, que reduce la permeabilidad de la barrera intestinal. Los estudios en fase I y II han mostrado que reduce la permeabilidad (Serena *et al.*, 2020; Kivelä *et al.*, 2021). Actualmente se encuentra en fase III de ensayo clínico (fase en la que se verifica su eficacia y seguridad y se compara con otros tratamientos).

La restauración de la barrera intestinal tendría un efecto beneficioso tanto en la EC como en otras enfermedades autoinmunes o en la aparición de otras enfermedades ya que reduciría el paso de antígenos de la dieta y patógenos al interior del organismo.

5.2.3 Evitar la reacción inmune

Evitar la unión de los péptidos de gliadina con las células presentadoras de antígenos puede evitar la reacción inmune. Hay varias líneas de investigación:

-Inhibidores de TG2: se han desarrollado inhibidores de la TG2, de los cuales hay de dos tipos: competitivos y acompetitivos. Los inhibidores competitivos bloquean el centro activo de TG2 evitando que se pueda unir el sustrato mientras que los acompetitivos modifican covalentemente la enzima al unirse de manera irreversible a ella. El inconveniente de estos inhibidores es que las enzimas del tipo TG están por todo el organismo y, si los inhibidores son poco específicos, pueden tener efectos secundarios graves. Actualmente se está trabajando en el desarrollo de inhibidores de nueva generación con alta afinidad por TG2 (Serena *et al.*, 2020).

-Bloqueadores de HLA DQ2 /HLA DQ8: otra manera de evitar la unión del péptido inmunogénico con las células presentadoras de antígenos es bloquear de manera directa esta unión. Con este propósito, se han desarrollado los bloqueadores de HLA DQ2 o DQ8, que son moléculas que se unen con alta afinidad a estos epítomos. Estos bloqueadores presentan algunos problemas pues pueden causar un bloqueo demasiado eficaz evitando que se una cualquier otro antígeno produciendo una inmunosupresión (Serena *et al.*, 2020).

-Terapias inmunes: otras líneas de estudio han centrado su atención en evitar la reacción autoinmune a pesar de la unión de los péptidos de gliadina con MHCII. Cabe destacar dos:

- Antagonistas de IL15: se han desarrollado inhibidores contra la producción de esta citoquina o su acción. Destacan: tofacitinib (bloquea la IL15), Mik-β-1 (bloquea el receptor de IL15) y AMG 714 (reactiva la apoptosis de lo IEL impidiendo su acumulación), se encuentra en fase II (Abadie y Jabri, 2014).
- Represión de la respuesta por infecciones: la infección por algunos helmintos reduce la aparición posterior de enfermedades autoinmunes, por ello, se ha investigado el efecto de la anquilostomiasis producida por *Necator americanus* sobre la EC y se ha visto que se redujo la cantidad de células T y de IgA, aunque se desconocen los mecanismos por los que se suprime la respuesta autoinmune (Serena *et al.*, 2020).

-Restauración de la tolerancia oral: ya que es un paso crítico para el desarrollo de esta patología, se han desarrollado terapias que tiene como objetivo revertirlo. Destacan dos:

- CNP-101: consiste en una proteína de gliadina en una matriz de nanopartículas que puede restaurar la tolerancia, mediante la presentación de un antígeno no inflamatorio a la células del sistema inmune entérico (Serena *et al.*, 2020).
- NexVax2: consiste en una inmunoterapia administrada como vacuna en la que se utiliza compuestos similares a péptidos de gluten cuyos epítomos se unen a las células presentadoras de antígenos induciendo tolerancia inmune. A pesar de que inicialmente

se encontraron efectos secundarios como dolor abdominal y vómitos, la dosificación sucesiva y el aumento de las dosis los hicieron desaparecer (Kivelä *et al.*, 2021). Se ha observado que NevVax2 reduce la respuesta de las células T lo que la convierte en una terapia alternativa prometedora (Kivelä *et al.*, 2021).

5.2.4 Tratamientos modulando la microbiota

Como hemos visto, la microbiota intestinal juega un papel clave en la EC y puede tener un papel tanto protector como promotor. Dada esta correlación y su gran plasticidad, la modificación de la microbiota se ha considerado para desarrollar terapias para prevenir o tratar la EC. (Marasco *et al.*, 2020)

La modificación de la microbiota se puede realizar mediante muchos mecanismos diferentes, siendo la modificación de la dieta el más fácil de ejecutar. La modificación de la dieta para aumentar el consumo de compuestos que favorezcan la proliferación de grupos bacterianos beneficiosos, como la fibra alimentaria, sería un procedimiento adecuado. Aunque actualmente es complicado conseguir altas cantidades de fibra en la dieta debido al bajo contenido de esta en los alimentos y a los problemas intestinales que pueden causar como dolor abdominal o diarrea, aunque estos efectos secundarios desaparecen con el tiempo (Makki *et al.*, 2018).

El mecanismo de modificación de las comunidades microbianas intestinales más efectivo, es el uso de probióticos, debido a su velocidad y especificidad a la hora de afectar a grupos o cepas concretas. Según la OMS, los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped.

La modificación de la microbiota intestinal busca fomentar los grupos bacterianos que degradan los péptidos de gliadina (como *Lactobacillus*), los grupos que restauran la barrera intestinal y los que regulan la maduración y correcto funcionamiento del sistema inmune (como *Lactobacillus casei* o *Bifidobacterium longum*) (Serena *et al.*, 2020).

Por tanto, la modificación de la microbiota mediante el uso de probióticos puede tener un efecto promotor en la prevención de la EC reduciendo la inflamación, la permeabilidad y producción de citocinas y anticuerpos lo que lo convierte en una buena diana para desarrollar terapias adyuvantes en pacientes sometidos a una DLG (Marasco *et al.*, 2020). Además, es un tratamiento fácil de administrar y rentable. Aunque son necesarios nuevos estudios para conocer el efecto de las diferentes cepas bacterianas sobre la EC. Hay que tener en cuenta que los probióticos actuales no proporcionan modificaciones duraderas de la microbiota (Chibbar y

Dieleman, 2019), por lo que se deben desarrollar probióticos seguros y específicos de las cepas beneficiosas para obtener terapias efectivas que eviten la progresión de la EC en pacientes genéticamente susceptibles.

6. Metodología

Para obtener la información recogida en este documento, se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos, trabajos, revisiones y metaanálisis en diversas bases de datos utilizando principalmente Pubmed y Sci-Hub. En ellas se realizaron búsquedas utilizando las palabras: coeliac disease, gluten y microbiota. Los resultados obtenidos se filtraron por cuatro criterios: su antigüedad, seleccionando los artículos más recientes de entre los encontrados en los últimos 10 años, que fuesen trabajos con el texto completo disponible, que fuesen “reviews” de otros artículos y que fuesen artículos en los que se realizaron estudios comparativos de los resultados obtenidos en diferentes trabajos de investigación.

7. Conclusiones finales

La EC es una enteropatía autoinmune que afecta a un gran número de personas en el mundo y sigue aumentando. Su agente desencadenante es el gluten y, aunque se conocen varios factores tanto genéticos como ambientales que predisponen al individuo a padecer la enfermedad, aún se desconoce el proceso exacto que lleva a la aparición de los síntomas característicos de la EC. La microbiota intestinal se ha estudiado mucho en los últimos años y diferentes grupos de bacterias se han caracterizado tanto como beneficiosas como perjudiciales en el desarrollo de la enfermedad. Aunque se desconoce el papel exacto de los distintos grupos bacterianos en la EC, así como el mecanismo por el que afectan al desencadenamiento de la enfermedad, parece que la alteración de esta compleja comunidad bacteriana es tanto causa como efecto de la EC y su modificación tiene importantes implicaciones.

Actualmente el único tratamiento para la EC es la DLG, pero debido a los problemas que presenta, se están desarrollando nuevas terapias tanto sustitutivas como adyuvantes de esta, aunque actualmente ninguna de estas ha sido aprobada para su aplicación general debido a sus limitaciones. Futuras investigaciones y una mayor comprensión acerca de los mecanismos por los cuales se desarrolla la EC ayudarán a desarrollar tratamientos eficaces.

Debido a la gran heterogeneidad en los pacientes es posible que el desarrollo de terapias más personalizadas sea una alternativa efectiva, pero, en cualquier caso, la comunidad científica y la industria alimentaria deben cooperar para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

8. Referencias

- Abadie, V. y Jabri, B. (2014) “IL-15: a central regulator of celiac disease immunopathology”, *Immunological reviews*, 260(1), pp. 221–234.
- Albenberg, L. G. y Wu, G. D. (2014) “Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease”, *Gastroenterology*, 146(6), pp. 1564–1572.
- Biagi, F., Luinetti, O., Campanella, J., Klersy, C., Zambelli, C., Villanacci, V., Lanzini, A., y Corazza, G. R. (2004) “Intraepithelial lymphocytes in the villous tip: do they indicate potential coeliac disease?”, *Journal of clinical pathology*, 57(8), pp. 835–839.
- Biesiekierski J. R. (2017) “What is gluten?”, *Journal of gastroenterology and hepatology*, 32(1), pp. 78–81.
- Bouziat, R., Hinterleitner, R., Brown, J. J., Stencel-Baerenwald, J. E., Ikizler, M., Mayassi, T., Meisel, M., Kim, S. M., Discepolo, V., Puijssers, A. J., Ernest, J. D., Iskarpatyoti, J. A., Costes, L. M., Lawrence, I., Palanski, B. A., Varma, M., Zurenski, M. A., Khomandiak, S., McAllister, N., Aravamudhan, P., Boehme, K. W., Hu, F., Samson, J. N., Reinecker, H. C., Kupfer, S. S., Guandalini, S., Semrad, C. E., Abadie, V., Khosla, C., Barreiro, L.B., Xavier, R.J., Ng, A., Dermody, T.S. y Jabri, B. (2017) “Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease”, *Science*, 356(6333), pp. 44–50.
- Caio, G., Lungaro, L., Segata, N., Guarino, M., Zoli, G., Volta, U. y De Giorgio, R. (2020) “Effect of Gluten-Free Diet on Gut Microbiota Composition in Patients with Celiac Disease and Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity”, *Nutrients*, 12(6), pp. 1832.
- Caminero, A., Galipeau, H. J., McCarville, J. L., Johnston, C. W., Bernier, S. P., Russell, A. K., Jury, J., Herran, A. R., Casqueiro, J., Tye-Din, J. A., Surette, M. G., Magarvey, N. A., Schuppan, D. y Verdu, E. F. (2016) “Duodenal Bacteria From Patients With Celiac Disease and Healthy Subjects Distinctly Affect Gluten Breakdown and Immunogenicity”, *Gastroenterology*, 151(4), pp. 670–683.
- Caminero, A., Herrán, A. R., Nistal, E., Pérez-Andrés, J., Vaquero, L., Vivas, S., Ruiz de Morales, J. M., Albillos, S. M. y Casqueiro, J. (2014) “Diversity of the cultivable human gut microbiome involved in gluten metabolism: isolation of microorganisms with potential interest for coeliac disease”, *FEMS microbiology ecology*, 88(2), pp. 309–319.
- Caminero, A., McCarville, J. L., Zevallos, V. F., Pigrau, M., Yu, X. B., Jury, J., Galipeau, H. J., Clarizio, A. V., Casqueiro, J., Murray, J. A., Collins, S. M., Alaedini, A., Bercik, P., Schuppan, D. y Verdu, E. F. (2019) “Lactobacilli Degrade Wheat Amylase Trypsin Inhibitors to Reduce Intestinal Dysfunction Induced by Immunogenic Wheat Proteins”, *Gastroenterology*, 156(8), pp. 2266–2280.
- Chen, T., Long, W., Zhang, C., Liu, S., Zhao, L. y Hamaker, B. R. (2017) “Fiber-utilizing capacity varies in Prevotella- versus Bacteroides-dominated gut microbiota”, *Scientific reports*, 7(1), pp. 2594.
- Chibbar, R. y Dieleman, L. A. (2019) “The Gut Microbiota in Celiac Disease and probiotics”, *Nutrients*, 11(10), pp. 2375.
- De Palma, G., Nadal, I., Collado, M. C. y Sanz, Y. (2009) “Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects”, *The British journal of nutrition*, 102(8), pp. 1154–1160.
- De Palma, G., Nadal, I., Medina, M., Donat, E., Ribes-Koninckx, C., Calabuig, M. y Sanz, Y. (2010) “Intestinal dysbiosis and reduced immunoglobulin-coated bacteria associated with coeliac disease in children”, *BMC microbiology*, 10, pp. 63.
- Desai, M. S., Seekatz, A. M., Koropatkin, N. M., Kamada, N., Hickey, C. A., Wolter, M., Pudlo, N. A., Kitamoto, S., Terrapon, N., Muller, A., Young, V. B., Henrissat, B., Wilmes, P., Stappenbeck, T. S., Núñez, G. y Martens,

- E. C. (2016) “A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility”, *Cell*, 167(5), pp. 1339–1353.
- Furusawa, Y., Obata, Y., Fukuda, S., Endo, T. A., Nakato, G., Takahashi, D., Nakanishi, Y., Uetake, C., Kato, K., Kato, T., Takahashi, M., Fukuda, N. N., Murakami, S., Miyauchi, E., Hino, S., Atarashi, K., Onawa, S., Fujimura, Y., Lockett, T., Clarke, J. M., Topping, D. L., Tomita, M., Hori, S., Ohara, O., Morita, T., Koseki, H., Kikuchi, J., Honda, K., Hase, K. y Ohno, H. (2013) “Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells”, *Nature*, 504(7480), pp. 446–450.
- Galipeau, H. J., McCarville, J. L., Huebener, S., Litwin, O., Meisel, M., Jabri, B., Sanz, Y., Murray, J. A., Jordana, M., Alaedini, A., Chirido, F. G. y Verdu, E. F. (2015) “Intestinal microbiota modulates gluten-induced immunopathology in humanized mice”, *The American journal of pathology*, 185(11), pp. 2969–2982.
- García-Santisteban, I., Cilleros-Portet, A., Moyua-Ormazabal, E., Kurilshikov, A., Zhernakova, A., Garcia-Etxebarria, K., Fernandez-Jimenez, N. y Bilbao, J. R. (2020) “A Two-Sample Mendelian Randomization Analysis Investigates Associations Between Gut Microbiota and Celiac Disease”, *Nutrients*, 12(5), pp. 1420.
- Han, T. y Li, J. (2021) “Gut microbiota as a new player in children with celiac disease”, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 36(1), pp. 39-40.
- Hansen, L.B.S., Roager, H.M., Søndertoft, N.B., Gøbel, R.J., Kristensen, M., Vallès-Colomer, M., Vieira-Silva, S., Ibrügger, S., Lind, M.V., Mærkedahl, R.B., Bahl, M.I., Madsen, M.L., Havelund, J., Falony, G., Tetens, I., Nielsen, T., Allin, K.H., Frandsen, H.L., Hartmann, B., Holst, J.J., Sparholt, M.H., Holck, J., Blennow, A., Moll, J.M., Meyer, A.S., Hoppe, C., Poulsen, J.H., Carvalho, V., Sagnelli, D., Dalgaard, M.D., Christensen, A.F., Lydolph, M.C., Ross, A.B., Villas-Bôas, S., Brix, S., Sicheritz-Pontén, T., Buschard, K., Linneberg, A., Rumessen, J.J., Ekstrøm, C.T., Ritz, C., Kristiansen, K., Nielsen, H.B., Vestergaard, H., Færgeman, N.J., Raes, J., Frøkiær, H., Hansen, T., Lauritzen, L., Gupta, R., Licht, T.R. y Pedersen, O. (2018) “A low-gluten diet induces changes in the intestinal microbiome of healthy Danish adults”, *Nature communications*, 9(1), pp. 4630.
- Hollon, J., Puppa, E. L., Greenwald, B., Goldberg, E., Guerrero, A. y Fasano, A. (2015) “Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity”, *Nutrients*, 7(3), pp. 1565–1576.
- Huebener, S., Tanaka, C. K., Uhde, M., Zone, J. J., Vensel, W. H., Kasarda, D. D., Beams, L., Briani, C., Green, P. H., Altenbach, S. B. y Alaedini, A. (2015) “Specific nongluten proteins of wheat are novel target antigens in celiac disease humoral response”, *Journal of proteome research*, 14(1), pp. 503–511.
- Ivarsson, A., Persson, L. A., Nyström, L., Ascher, H., Cavell, B., Danielsson, L., Dannaeus, A., Lindberg, T., Lindquist, B., Stenhammar, L. y Hernell, O. (2000) “Epidemic of coeliac disease in Swedish children”, *Acta paediatrica*, 89(2), pp. 165–171.
- Jabri, B., Chen, X. y Sollid, L. M. (2014) “How T cells taste gluten in celiac disease”, *Nature structural & molecular biology*, 21(5), pp. 429–431.
- Jang, S., Lebowl, B., Abrams, J. A., Green, P., Freedberg, D. E. y Alaedini, A. (2020) “Celiac disease serology and gut microbiome following proton pump inhibitor treatment”, *Medicine*. doi: 10.1097/MD.00000000000021488
- Kivelä, L., Caminero, A., Leffler, D. A., Pinto-Sanchez, M. I., Tye-Din, J. A. y Lindfors, K. (2021) “Current and emerging therapies for coeliac disease”, *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 18(3), pp. 181–195.
- Lindfors, K., Ciacci, C., Kurppa, K., Lundin, K. E. A., Makharia, G. K., Mearin, M. L., Murray, J. A., Verdu, E. F. y Kaukinen, K. (2019) “Coeliac disease“, *Nat Rev Dis Primers*. doi: 10.1038/s41572-018-0054-z.
- Makki, K., Deehan, E. C., Walter, J. y Bäckhed, F. (2018) “The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease”, *Cell host & microbe*, 23(6), pp. 705–715.
- Marasco, G., Ciota, G. G., Rossini, B., Lungaro, L., Di Biase, A. R., Colecchia, A., Volta, U., De Giorgio, R., Festi, D. y Caio, G. (2020) “Probiotics, Prebiotics and Other Dietary Supplements for Gut Microbiota Modulation in Celiac Disease Patients”, *Nutrients*, 12(9), pp. 2674.
- Nadal, I., Donant, E., Ribes-Koninckx, C., Calabuig, M. y Sanz, Y. (2007) “Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease”, *Journal of medical microbiology*, 56(Pt 12), pp. 1669–1674.

- Nistal, E., Caminero, A., Herrán, A. R., Pérez-Andres, J., Vivas, S., Ruiz de Morales, J. M., Sáenz de Miera, L. E. y Casqueiro, J. (2016) “Study of duodenal bacterial communities by 16S rRNA gene analysis in adults with active celiac disease vs non-celiac disease controls”, *Journal of applied microbiology*, 120(6), pp. 1691–1700.
- Nistal, E., Caminero, A., Vivas, S., Ruiz de Morales, J. M., Sáenz de Miera, L. E., Rodríguez-Aparicio, L. B. y Casqueiro, J. (2012) “Differences in faecal bacteria populations and faecal bacteria metabolism in healthy adults and celiac disease patients”, *Biochimie*, 94(8), pp. 1724–1729.
- Serena, G., D'Avino, P. y Fasano, A. (2020) “Celiac Disease and Non-celiac Wheat Sensitivity: State of Art of Non-dietary Therapies”, *Frontiers in nutrition*, 7, pp. 152.
- Singh, P., Arora, A., Strand, T. A., Leffler, D. A., Catassi, C., Green, P. H., Kelly, C. P., Ahuja, V. y Makharia, G. K. (2018) “Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis”, *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 16(6), pp. 823–836.
- Skodje, G. I., Sarna, V. K., Minelle, I. H., Rolfsen, K. L., Muir, J. G., Gibson, P. R., Veierød, M. B., Henriksen, C. y Lundin, K. (2018) “Fructan, Rather Than Gluten, Induces Symptoms in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity”, *Gastroenterology*, 154(3), pp. 529–539.
- Verdu, E. F., Galipeau, H. J. y Jabri, B. (2015) “Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota”, *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 12(9), pp. 497–506.
- Verdu, E. F., Galipeau, H. J. y Jabri, B. (2015) “Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota”, *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 12(9), pp. 497–506.
- Zoetendal, E. G., Raes, J., van den Bogert, B., Arumugam, M., Booijink, C. C., Troost, F. J., Bork, P., Wels, M., de Vos, W. M. y Kleerebezem, M. (2012) “The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates”, *The ISME journal*, 6(7), pp. 1415–1426.