

**Bioquímica y
Patología Clínica**

Bioquímica y Patología Clínica

ISSN: 1515-6761

ISSN: 2684-0359

revista@aba-online.org.ar

Asociación Bioquímica Argentina

Argentina

Acuña, Jeshua; Arrieta, Marcel; Robles, Norman; Vílchez, Nicole; Villegas, Britany
Fundamentos inmunológicos en la enfermedad celiaca: etiología y alternativas terapéuticas
Bioquímica y Patología Clínica, vol. 89, núm. 2, 2025, Mayo-Agosto, pp. 60-65
Asociación Bioquímica Argentina
Buenos Aires, Argentina

DOI: <https://doi.org/10.62073/s3y01s91>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=65182045002>

- ▶ [Cómo citar el artículo](#)
- ▶ [Número completo](#)
- ▶ [Más información del artículo](#)
- ▶ [Página de la revista en redalyc.org](#)

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc






Red de revistas científicas de Acceso Abierto diamante

Infraestructura abierta no comercial propiedad de la academia

Revisión

Fundamentos inmunológicos en la enfermedad celíaca: etiología y alternativas terapéuticas

Immunological foundations in celiac disease: etiology and therapeutic alternatives

Acuña, Jeshua^{1*}; Arrieta, Marcel¹; Robles, Norman¹; Vílchez, Nicole¹; Villegas, Britany¹

¹Escuela de Biología, Instituto Tecnológico de Costa Rica. Cartago, Cartago, Costa Rica.

*Contacto: Acuña, Jeshua, Escuela de Biología, Instituto Tecnológico de Costa Rica. Cartago, Costa Rica, Calle 15 Av 14, 159-7050; jeacuna@estudiantec.cr

Resumen

El gluten es una glucoproteína resistente a la digestión debido a su composición aminoacídica. La enfermedad celíaca es una respuesta inmunológica al gluten en personas genéticamente predispuestas que afecta al 1% de la población occidental y causa una variedad de síntomas gastrointestinales. El objetivo de esta revisión es proporcionar una visión integral de la enfermedad celíaca abordando su etiología y tratamientos más allá de la dieta sin gluten. La respuesta inmunológica se desencadena cuando las células presentadoras de antígenos (CPA) exhiben péptidos del gluten en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC-II). En este proceso, las células T CD4+ desempeñan un rol crucial produciendo citoquinas proinflamatorias. Por lo tanto, se deduce que la genética desempeña un papel importante y que, en las personas que presentan marcadores genéticos como HLA-DQ2 y HLA-DQ8, aumenta la susceptibilidad a la enfermedad. Además, la enzima transglutaminasa tisular (tTG) desempeña una función relevante en la desamidación de la gliadina y favorece el reconocimiento para la posterior producción de autoanticuerpos. Con respecto a las alternativas de tratamiento disponibles, se destaca principalmente la terapia enzimática oral, la cual pretende complementar la eficacia de las dietas libres de gluten mediante la escisión enzimática de fragmentos de gluten. Otras opciones de tratamiento incluyen ARN interferente o CRISPR-Cas9 en búsqueda de reducir la producción de gluten en las plantas para que estas sean más asimilables, y la inhibición de la tTG, en tanto que las vacunas buscan inducir la tolerancia inmunológica al gluten.

Palabras clave: gluten, transglutaminasa tisular, enfermedad autoinmune, terapia enzimática, gliadina.

Abstract

Gluten is a digestion-resistant glycoprotein due to its amino acid composition. Celiac disease is an immunological response to gluten in genetically predisposed individuals, affecting 1% of the Western population and causing a variety of gastrointestinal symptoms. The aim of this review is to supply a comprehensive view of celiac disease, addressing its etiology and treatments beyond a gluten-free diet. The immunological response is triggered when MHC-II presents gluten peptides, with CD4+ T cells playing a crucial role in producing proinflammatory cytokines. Genetics also play a significant role, with genetic markers like HLA-DQ2 and HLA-DQ8 increasing susceptibility to the disease. Furthermore, the enzyme tissue transglutaminase (tTG) plays a relevant role in gliadin deamidation and autoantibody production. Regarding available treatment alternatives, oral enzymatic therapy stands out, aiming to complement the effectiveness of gluten-free diets by enzymatic cleavage of gluten fragments for detoxification. Other treatment options include RNA interference or CRISPR-Cas9, which look to reduce gluten production in plants to make them more digestible, and the inhibition of tTG or vaccines aimed to induce immune tolerance to gluten.

Key Words: Gluten, tissue transglutaminase, autoimmune disease, enzymatic therapy, gliadin

Introducción

El gluten, una glucoproteína de significativa importancia en la dieta occidental, se encuentra presente en el trigo, el centeno, la cebada, la avena y todas sus variedades e híbridos. Es un compuesto complejo, caracterizado por el alto polimorfismo alélico que codifica sus proteínas específicas, las gliadinas y gluteninas. Estas proteínas, se clasifican como prolaminas y se distinguen por sus altos niveles de glutamina y prolina. Los elevados niveles de estos aminoácidos hacen que la gliadina sea altamente resistente a la hidrólisis en los procesos de Digestión gástrica, pancreática e intestinal. Esta resistencia se atribuye a la incapacidad de las proteasas presentes en el jugo gástrico, pancreático y en la membrana del borde en cepillo, para degradar completamente los enlaces peptídicos, debido a la deficiencia de prolil-endopeptidasas¹⁻³.

La enfermedad celiaca, también llamada *esprúe celiaco* o *enteropatía sensible al gluten*, se define como una respuesta inmunomediada al gluten, que se produce en individuos genéticamente predispuestos^{4,4}. Esta respuesta inmunológica lleva a la inflamación de la mucosa, la atrofia de las vellosidades del intestino delgado y al aumento de la permeabilidad intestinal, lo que se traduce en síntomas gastrointestinales comunes, como la distensión abdominal y las alteraciones en los patrones evacuatorios².

La celiaquía es la enfermedad crónica intestinal más frecuente y la mejor estudiada del espectro de trastornos relacionados con la ingestión de gluten. Afecta aproximadamente a un 1% de la población occidental y abarca todos los grupos etarios, lo que implica una prevalencia significativa⁵. En este contexto, esta revisión tiene como objetivo brindar una perspectiva de la enfermedad incluyendo su etiología y las alternativas de tratamiento disponibles en la actualidad para quienes la padecen, más allá de una dieta libre de gluten.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo una revisión de la literatura científica enfocada en la búsqueda de estudios relacionados con el gluten, la enfermedad celiaca, sus implicaciones inmunológicas, el proceso bioquímico y posibilidades de tratamiento. Esta investigación se realizó con recursos académicos, incluyendo las bases de datos EBSCOhost, Wiley Online Library, ScienceDirect (Elsevier), Scielo (Scientific Electronic Library Online), National Library of Medicine (National Center for Biotechnology Information) y Google Académico. Dichas plataformas se seleccionaron considerando que todas poseen un enfoque académico y científico y cubren una amplia gama de disciplinas y campos científicos, lo cual permite acceder a información relevante en diversas áreas del conocimiento manteniendo un enfoque integral. Además, se considera importante el hecho de que las revistas y conferencias indexadas en estas bases de datos suelen utilizar un proceso de revisión por pares, lo cual permite garantizar la calidad y fiabilidad de los artículos publicados y utilizados como fuentes de información.

Las fuentes de información específicas utilizadas se encontraron mediante el uso de términos clave como *T CD4+*, *transglutaminasa*, *terapia enzimática oral*, *glutenasas*, *terapia no dietética*, entre otros. Se revisaron artículos tanto en español como en inglés. A partir de los resultados mostrados en la búsqueda, se utilizaron criterios de inclusión y exclusión, tales como la fiabilidad de la fuente, la fecha de publicación y la relación del contenido con la información de interés.

La fiabilidad de la fuente se evaluó utilizando el rango de cuartiles 1 al 3 del ranking Scimago. Con respecto a la fecha de publicación, se priorizaron los artículos publicados en los últimos 10 años para garantizar la relevancia y actualización constante de la información, pero se reconoció la importancia de no limitarse únicamente a este rango temporal considerando que el interés científico en los aspectos bioquímicos de la enfermedad celiaca se remonta a años anteriores, con sus inicios en el año 1888 y su primera descripción formal. Finalmente, la relación del contenido con la información de interés se evaluó a partir del área de enfoque de las revistas que publicaron los artículos utilizados y, una vez seleccionadas las fuentes de información, se describieron los hallazgos detallados en estas de manera cualitativa.

Desarrollo

Procesos bioquímicos de la respuesta inmunológica ante el consumo de gluten en personas celíacas

La enfermedad celíaca (EC) se expresa en el contexto en el que antígenos exógenos de gluten son endocitados por las células presentadoras de antígenos y ligados al complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC-II), de modo que, al exponerse en la membrana y ser reconocidos por las células T CD4+, desencadenan la respuesta inmunológica⁶. El MHC-II es un complejo de heterodímeros $\alpha\beta$ localizado en la membrana plasmática, principalmente de células epiteliales pulmonares e intestinales, de las cuales, las encontradas en el tracto intestinal son las más relevantes en el caso de la EC, ya que es donde ocurre la respuesta inmunológica⁷.

Existen tres isótopos del MHC-II en seres humanos: HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ, codificados por genes de las cadenas α y β ubicadas en el *locus* del antígeno leucocitario humano (HLA), en el cromosoma 6; el HLA-DQ y sus haplotipos relacionados son factores cruciales en el reconocimiento del péptido del gluten como antígenos específicos en el contexto de la enfermedad celíaca. La regulación de la expresión del MHC-II ocurre mediante el transactivador de clase II (CIITA), que atrae factores de unión, proteínas modificadoras de la cromatina e iniciadores de transcripción hacia el *locus*⁷.

En cuanto al proceso de presentación de antígenos, implica interacciones con moléculas auxiliares y compartimentos intracelulares, como es el caso de las moléculas del MHC-II recién formadas, que, en el retículo endoplasmático (RE), se asocian con la proteína chaperona CD74, especializada en dirigir las moléculas hacia un compartimento

endosomal de fase tardía con pH bajo que se conoce como *compartimento del MHC-II (MIIC)*, donde enzimas proteasas cortan la chaperona y dejan un conjunto de fragmentos que ocupan temporalmente el sitio de unión del MHC-II hasta ser transportado a la superficie de la membrana celular para interactuar con las células T CD4+⁷.

La ingesta de gluten en individuos genéticamente predispuestos a la EC ocasiona que, con posterioridad a la descomposición en péptidos del gluten en el intestino delgado, estos sean fagocitados y procesados por las células presentadoras de antígenos vía el MHC-II, posibilitando el reconocimiento por parte de las células T CD4+. La activación de las células T CD4+ necesita de una coestimulación para completar su interacción; las señales clásicas incluyen CD80 y CD86, que son miembros de la familia B7, que interactúan con moléculas estimuladoras, como las CD28, o inhibitorias, como las CTLA-4. La producción de estas moléculas se ve potenciada en presencia de ATP⁷.

La capacidad de las células T para reconocer el MHC-II se ve influenciada y llevada hacia un estado hiporresponsivo y anérgico en ausencia de coestimulación⁷. Las células T CD4+ son linfocitos T que desempeñan la coordinación de la respuesta inmunológica al reconocer el MHC-II. La EC es una patología mediada por estas células, en la que los péptidos derivados de la gliadina [en su forma nativa o desamidados por la transglutaminasa tisular] se presentan en el MHC-II y activan los linfocitos T, que se infiltran en la lámina propia y liberan citoquinas proinflamatorias⁸.

Las células T CD4+ producen grandes cantidades de las citoquinas interferón- γ (IFN- γ) e interleucina-21 (IL-21), mas no interleucina-17 (IL-17), que, al actuar sobre la lámina propia en células epiteliales intestinales, promueven la activación de linfocitos T citotóxicos intraepiteliales (CTL), lo que ocasiona una remodelación profunda del tejido vía la destrucción de las células epiteliales y la atrofia de vellosidades, marcadores característicos de la EC⁶.

Se sugiere que estos linfocitos T reactivos al gluten median una colaboración con las células B para la producción de anticuerpos específicos contra el gluten y la transglutaminasa 2⁶. Los pacientes que presentan la EC muestran una mucosa en su intestino delgado con una presencia particularmente alta de citoquinas inflamatorias, tales como IL-15, IL-18 e IFN- α , asociadas directamente a la respuesta que busca regular la interacción entre el sistema inmunológico y los péptidos de gluten⁶.

Los estudios de asociación en el nivel genómico (GWAS) han demostrado que la EC es un trastorno poligénico, y que tanto factores ambientales como los ya mencionados genéticos afectan el desarrollo de la enfermedad⁹. Un aspecto de alta contribución en la expresión de la EC se da a partir de la exposición de la gliadina por parte de las células presentadoras de antígenos, que desata la respuesta proinflamatoria vía los linfocitos T⁷.

Los marcadores genéticos HLA-DQ2 y HLA-DQ8 son variantes del MHC-II presentes en individuos portadores

o que expresan la EC, y se estima que contribuyen aproximadamente en un 40% de la variabilidad genética de la patología⁹. Alrededor de un 90% de los pacientes con EC expresa la variable HLA-DQ2.5, por lo que la presencia de este haplotipo se asocia con un alto riesgo de sufrir la enfermedad; los genes que codifican las cadenas a y b de DQ2.5 se encuentran en el cromosoma 6^{7,9}. La variable del MHC-II, HLA-DQ2.5 presenta una alta afinidad con el gluten¹. Por otro lado, la mayoría de los pacientes restantes presenta el haplotipo HLA-DQ8⁹. La presencia de estas variables no garantiza la manifestación de la EC, dado que otros aspectos y genes son necesarios¹⁰. Los GWAS han permitido la identificación de genes no relacionados con los HLA que, aunque en menor medida, aportan a la expresión de la EC en aproximadamente un 14%; estos genes han demostrado encontrarse asociados a la expresión de otras enfermedades autoinmunes y sugieren la convergencia de vías patogénicas comunes⁹.

La transglutaminasa tisular (tv) es una enzima capaz de unir de manera covalente e irreversible proteínas con un residuo de glutamina con otras proteínas con residuos de lisina; también es capaz de catalizar reacciones de transaminación incorporando aminas primarias a proteínas y, en presencia de pocas aminas o pH bajo, es capaz de hidrolizar enlaces peptídicos de la glutamina convirtiéndola en ácido glutámico como una reacción de desamidación¹¹.

La gliadina presente en el trigo se muestra como uno de los sustratos preferidos para esta enzima por su alta presencia de residuos de glutamina. Debido a su afinidad como sustrato, la tTG es capaz de realizar reacciones de desamidación sobre la gliadina formando una molécula reconocible por las células T CD4+. Esto desencadena una liberación de citoquinas que activa las células B, las cuales promueven la formación de IgA anti-gliadina y anti-tTG como parte de la respuesta inmune¹¹.

La producción de anticuerpos contra la enzima se puede deber a células B autorreactivas que reciben ayuda de células T, en caso de que la gliadina se encuentre ligada al tTG y funcione como una proteína de transporte para la enzima. Otra alternativa a la producción de anti-tTG es mediante células T autorreactivas contra la tTG que hayan evadido la selección negativa en el timo; estas prestan ayuda directa a células B tTG, específicas para la producción de anticuerpos. Esta característica de producción de autoanticuerpos resulta útil para el diagnóstico de la EC mediante técnicas de pruebas de anticuerpos anti-tTG¹¹.

La EC se destaca por poseer una sintomatología relacionada con problemas intestinales, como diarrea y malabsorción de nutrientes, que resultan en pérdidas de peso y déficits nutricionales debido al daño epitelial derivado de la respuesta autoinmune; además, los anticuerpos producidos pueden desencadenar manifestaciones extraintestinales, como la dermatitis herpetiforme, la ataxia cerebral y la neuropatía por IgA, entre otras¹².

Terapia enzimática oral

Es un enfoque terapéutico que pretende la desintoxicación del gluten mediante la escisión enzimática de fragmentos de este¹³. Su objetivo no es sustituir la dieta libre de gluten como tratamiento, sino complementar su eficiencia atacando el problema generado por la alta resistencia a la degradación de esta molécula. Para ello, este tratamiento favorece la digestión completa de esta molécula y atenúa así el impacto y la respuesta inmunológica generada por restos de gluten que hayan podido contaminar los alimentos ingeridos^{14,15}.

Las proteasas del tracto gastrointestinal son capaces de degradar el gluten solo parcialmente produciendo oligopéptidos de gliadina, en una cantidad de nueve aminoácidos o más, que suelen ser inmunogénicos en pacientes con enfermedad celíaca¹⁶. El impacto inmunogénico de estos péptidos y del gluten como tal se puede atenuar, si se degradan en péptidos no alergénicos, precisamente, lo que pretende la terapia enzimática oral mediante la ingestión de suplementos enzimáticos orales conformados por glutenasas¹⁴.

Las glutenasas son endopeptidasas específicas de glutamina y prolina, diseñadas para atacar y destruir los enlaces entre aminoácidos del gluten que incluyan prolina y glutamina en péptidos con nueve o menos fracciones de aminoácidos¹⁵. Muchas de estas enzimas se obtienen de organismos (como bacterias, hongos, plantas, etc.) que codifican enzimas proteolíticas distintas de las proteasas endógenas humanas y que se utilizan para elaborar los suplementos enzimáticos orales que promueven la digestión completa del gluten y la destrucción de sus epítomos de las células T^{17,18}.

Dentro de las glutenasas más utilizadas con este fin, se encuentran las prolil-endopeptidasas (PEP), las cuales son parte de la familia de las serinas proteasas y tienen la capacidad de hidrolizar péptidos con residuos internos de prolina de menos de 30 residuos^{14,19}. Ensayos clínicos que utilizan PEP para terapia oral en pacientes celíacos han mostrado resultados positivos con respecto a su eficiencia en la degradación de péptidos de gliadina tóxicos antes de que alcancen la mucosa del intestino delgado^{20,21}. Esta enzima se ha obtenido, por ejemplo, a partir de la producción recombinante de la enzima prolil-oligopeptidasa de *Myxococcus xanthus* en *Escherichia coli*²². Además, hay otras preparaciones enzimáticas diseñadas para este tipo de tratamiento que han llegado a pruebas clínicas, como la prolil-endoproteasa derivada del *Aspergillus niger* (AN-PEP), Kuma030 y la latiglutenasa (ALV003). Sin embargo, ninguna de estas se encuentra actualmente aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA)²³.

La latiglutenasa, (ALV003), combina dos glutenasas: una cisteína endoproteasa específica de glutamina derivada de semillas de cebada en germinación (EP-B2) y una prolil endoproteasa de cápsulas de *Sphingomonas* (SC-PEP). SC-PEP escinde específicamente los residuos de prolina y

EP-B2 tiene una actividad óptima cuando se encuentra a pH bajos, lo cual la hace resistente a la pepsina. Además, EP-B2 tiene una buena especificidad por la secuencia QXP, que es abundante en secuencias de gluten inmunotóxicas, lo cual convierte a este fármaco en una buena alternativa para la degradación enzimática de gluten^{15,16}. Específicamente, ALV003 protege a las personas sensibles al gluten de sufrir lesiones en la mucosa del intestino delgado y su consecuente inflamación²⁴.

AN-PEP, por otro lado, es una glutenasa resistente a la pepsina, cuya actividad óptima se da con un pH gástrico entre 2 y 8 (idealmente entre 4 y 5). Deriva del *Aspergillus niger*, un hongo apto para uso alimentario a escala industrial^{15,16}. A pesar de que es relativamente inespecífico para los epítomos inmunogénicos del gluten, es muy eficaz en la degradación de la gliadina, y se ha demostrado previamente que degrada el gluten en personas sanas cuando se agrega a una comida con infusión intragástrica^{16,25}.

Kuma030, en cambio, es una proteasa diseñada computacionalmente que reconoce secuencias de tripéptidos que se encuentran en todas las regiones inmunogénicas de la gliadina, así como en proteínas homólogas en cebada y centeno, por lo que el tratamiento con esta enzima es capaz de degradar >99% de la gliadina inmunogénica en digestiones gástricas simuladas en laboratorio en niveles no tóxicos, lo que sugiere un gran potencial en su utilización para la terapia enzimática oral²⁶. Se basa en la estructura de una enzima natural del microbio acidófilo *Alicyclobacillus sendaiensis*, y es también activa en un amplio rango de pH y resistente a la inactivación por pepsina y tripsina, a diferencia de otras alternativas resistentes a pepsina que sí se degradan por tripsina¹⁶. Finalmente, otra alternativa actualmente en estudio, y que también ha demostrado un gran potencial, es la endoproteasa 40 (E40), una glutenasa resistente al ácido y a la pepsina, que se descubrió originalmente como proteasa secretada por el actinomiceto acidófilo *Actinoallomurus*²⁷.

No obstante, en el mercado se encuentran muchos otros productos con estos fines, que no han sido debidamente aprobados o que se ha demostrado que no degradan efectivamente el gluten, hecho que pone en peligro la salud de las personas sensibles a esta molécula²⁸. Por lo tanto, se debe incrementar el control sobre la comercialización de los productos que se promueven como alternativas para el tratamiento de esta condición. Además, existen áreas de mejora entre los productos para terapia enzimática ya existentes cuya funcionalidad se ha comprobado, como, por ejemplo, su adaptación, para que puedan actuar en el pH ácido del estómago y, así, sean capaces de prevenir y evitar por completo la llegada del gluten al intestino^{15,16,20,28}.

Otras opciones de tratamiento

Algunos posibles tratamientos que no impliquen directamente dejar de consumir gluten o degradar las moléculas tóxicas del gluten enfocan su efectividad en objetivos generales, como hacer menos tóxico el gluten antes de ser

absorbido por el sistema gastrointestinal; otros se enfocan en reducir los efectos inmunoestimuladores del organismo, una vez que comienzan a ser absorbidos los péptidos tóxicos del gluten, y finalmente, otras terapias se centran en inducir tolerancia inmunológica al gluten²⁹.

Remoción de los péptidos nocivos del gluten antes de su llegada al tracto intestinal

Dentro de esta alternativa, se encuentra el modificar genéticamente las plantas que producen gluten para reducir su producción. Las técnicas más utilizadas para este fin incluyen el ARN interferente y CRISPR-Cas9³⁰. Por otro lado, para la preparación de panes, se pueden utilizar especies de *Lactobacillus* capaces de hidrolizar algunos de los péptidos del gluten³¹ y conseguir con esto una masa más asimilable para personas celíacas.

Reducción de los efectos inmunoestimuladores del organismo en respuesta a los polipéptidos tóxicos del gluten

Esta alternativa se basa en la regulación de la respuesta inmune. Consiste en la inhibición de la transglutaminasa tisular (tTG) implicada en la respuesta inflamatoria de la mucosa del intestino delgado³². Es posible utilizar inhibidores para disminuir su protagonismo, pero su regulación es delicada, puesto que la tTG es importante para la cicatrización de las heridas en el interior del intestino^{33,34}.

Inducción de tolerancia inmunológica al gluten

La alternativa de tolerancia inmunológica incluye ensayos con vacunas que contienen epítopos de gluten para inducir una respuesta inmunológica específica. Se busca estimular la expansión de las células T reguladoras, que ayudan a regular la respuesta inmunológica excesiva contra el gluten en personas con EC³⁵. Esta terapia se dirige específicamente a individuos portadores del gen HLA-DQ2, que está estrechamente relacionado con la predisposición genética a la enfermedad celíaca. Por lo tanto, es necesario desarrollar otra vacuna que sea efectiva para los pacientes con el haplotipo HLA-DQ8, que también son susceptibles a la EC³⁶.

Conclusiones

El sistema inmune tiene gran participación en la respuesta contra el gluten, por tanto, las terapias enfocadas en ayudar al sistema inmune en la degradación de estas moléculas hasta sus oligopéptidos menos tóxicos han reflejado gran efectividad. Estos hallazgos son fundamentales para comprender la patogénesis de la EC y pueden tener implicaciones en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Actualmente, se investigan diversas estrategias para abordar la enfermedad celíaca y la sensibilidad al gluten, desde la terapia enzimática oral, que ofrece una perspectiva prometedora al ayudar en la digestión de esta proteína, hasta la modificación genética de las plantas que la producen y la inducción de tolerancia inmunológica ante ella. Cada enfoque tiene sus propias ventajas y desafíos, y se requieren

mayor investigación y regulación para garantizar la seguridad y eficacia de estas terapias.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su gratitud a la Dra. Carolina Centeno Cerdas por su dedicación y compromiso a lo largo del desarrollo de este trabajo, ya que, sin sus observaciones y aportes, no habría sido posible de realizarlo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

- Cobos OJ, Hernández GA, Remes JM. Trastornos relacionados con el gluten: panorama actual. *Med Interna Mex* 2017;33(4):487-502. ISSN 0186-4866
- Biesiekierski JR. What is gluten? *J gastroenterol hepatol* 2017; 32(S1):78-81, <https://doi.org/10.1111/jgh.13703>
- Torres S, Martínez Z. Base genética de la enfermedad celíaca en el diagnóstico. *Rev Cubana Med* 2012;51(2):170-182. ISSN 0034-7523
- Pietzak M, Kerner JA. Celiac Disease, Wheat Allergy, and Gluten Sensitivity. *JPEN. J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:68S-75S, <https://doi.org/10.1177/0148607111426276>
- Jiménez AI, Martínez RM, Quiles MJ, Majid JA, González MJ. Enfermedad celíaca y nuevas patologías relacionadas con el gluten. *Nutr Hosp* 2016;33(suppl 4):44-48, <https://doi.org/10.20960/nh.345>
- du Pré MF, Sollid LM. T-cell and B-cell immunity in celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29(3):413-423, <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.04.001>
- Wosen JE, Mukhopadhyay D, Macaubas C, Mellins ED. Epithelial MHC Class II Expression and Its Role in Antigen Presentation in the Gastrointestinal and Respiratory Tracts. *Front Immunol* 2018;9:2144, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02144>
- Gianfrani C, Auricchio S, Troncone R. Adaptive and innate immune responses in celiac disease. *Immunol Lett* 2005;99(2):141-145, <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2005.02.017>
- Meresse B, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Celiac Disease: An Immunological Jigsaw. *Immunity* 2012;36(6):907-919, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.06.006>
- Qiao S, Iversen R, Ráki M, Sollid LM. The adaptive immune response in celiac disease. *Semin Immunopathol* 2012;34(4):523-540, <https://doi.org/10.1007/s00281-012-0314-z>
- Di Sabatino A, Vanoli A, Giuffrida P, Luinetti O, Solcia E, Corazza GR. The function of tissue transglutaminase in celiac disease. *Autoimmun Rev* 2012;11(10):746-753, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.01.007>
- Calle Idl, Ros G, Peñalver R, Nieto G. Enfermedad celíaca: causas, patología y valoración nutricional de la dieta sin gluten. *Revisión. Nutr Hosp* 2020;37(5):1043-1051, <https://doi.org/10.20960/nh.02913>
- Rashtak S, Murray JA. Review article: coeliac disease, new approaches to therapy. *Aliment pharmacol ther* 2012;35(7):768-781, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05013.x>
- Shetty R, Vestergaard M, Jessen F, Hägglund P, Knorr V, Koehler P, Prakash HS, Hobbey T. Discovery, cloning and characterisation of proline specific prolyl endopeptidase, a gluten degrading thermo-stable enzyme from *Sphaerobacter thermophiles*. *Enzyme microb technol* 2017;107:57-63, <https://doi.org/10.1016/j.enzmictec.2017.08.002>
- Stoven S, Murray JA, Marietta E. Celiac Disease: Advances in Treatment via Gluten Modification. *Clin gastroenterol hepatol* 2012;10(8):859-862, <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.06.005>
- Yoosuf S, Makharia GK. Chapter 11 - Treatment of gluten-related disorders. In: Rostami-Nejad M, editor. *Gluten-Related Disorders: Academic Press*; 2022. p. 149-182, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12->

821846-4.00006-1

17. Balakireva AV, Zamyatnin AA. Properties of Gluten Intolerance: Gluten Structure, Evolution, Pathogenicity and Detoxification Capabilities. *Nutrients* 2016;8(10): 644:1–28, <https://doi.org/10.3390/nu8100644>
18. Kumar J, Kumar M, Pandey R, Chauhan NS. Physiopathology and Management of Gluten Induced Celiac Disease. *J Food Sci* 2017;82(2):270-277, <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13612>
19. Moreno Amador MdL, Arévalo-Rodríguez M, Durán EM, Martínez Reyes JC, Sousa Martín C. A new microbial gluten-degrading prolyl endopeptidase: Potential application in celiac disease to reduce gluten immunogenic peptides. *PLoS ONE* 2019;14(6):e0218346, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218346>
20. Sestak K, Thwin H, Dufour J, Liu DX, Alvarez X, Laine D, et al. Supplementation of Reduced Gluten Barley Diet with Oral Prolyl Endopeptidase Effectively Abrogates Enteropathy-Associated Changes in Gluten-Sensitive Macaques. *Nutrients* 2016;8(7):401:1-13, <https://doi.org/10.3390/nu8070401>
21. Szaflarska-Popławska A. Non-dietary methods in the treatment of celiac disease. *Prz Gastroenterol* 2015;10(1):12-17, <https://doi.org/10.5114/pg.2014.47503>
22. Kocadag Kocazorbaz E, Zihnioglu F. Purification, characterization, and the use of recombinant prolyl oligopeptidase from *Myxococcus xanthus* for gluten hydrolysis. *Protein Expr Purif* 2017;129:101-107, <https://doi.org/10.1016/j.pep.2016.09.016>
23. S. Yoosuf and G. K. Makharia. Evolving Therapy for Celiac Disease. *Frontier Paeditric* 2019. 14:7:143, <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00193>
24. Lähdeaho M, Kaukinen K, Laurila K, Vuotikka P, Koivurova O, Kärjä-Lahdensuu T, et al. Glutenase ALV003 Attenuates Gluten-Induced Mucosal Injury in Patients With Celiac Disease. *Gastroenterology* 2014;146(7):1649-1658, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.031>
25. König J, Holster S, Bruins MJ, Brummer RJ. Randomized clinical trial: Effective gluten degradation by *Aspergillus niger*-derived enzyme in a complex meal setting. *Sci Rep* 2017;7(1):13100-7, <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13587-7>
26. Wolf C, Siegel JB, Tinberg C, Camarca A, Gianfrani C, Paski S, et al. Engineering of Kuma030: A Gliadin Peptidase That Rapidly Degrades Immunogenic Gliadin Peptides in Gastric Conditions. *J Am Chem Soc* 2015;137(40):13106-13113, <https://doi.org/10.1021/jacs.5b08325>
27. Cavaletti L, Taravella A, Carrano L, Carezni G, Sigurtà A, Solinas N, et al. E40, a novel microbial protease efficiently detoxifying gluten proteins, for the dietary management of gluten intolerance. *Sci Rep* 2019;9(1):13147, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48299-7>
28. Janssen G, Christis C, Kooy-Winkelaar Y, Edens L, Smith D, van Veelen P, et al. Ineffective Degradation of Immunogenic Gluten Epitopes by Currently Available Digestive Enzyme Supplements. *PLoS ONE* 2015;10(6):e0128065, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128065>
29. Segura V, Carnicer AR, Martín CS, Amador MLM. Nuevos horizontes para la enfermedad celiaca: terapias no dietéticas. *RESCIFAR Revista Española de Ciencias Farmacéuticas* 2020;1(2):196-209. ISSN 2660-6356
30. Sánchez-León S, Gil-Humanes J, Ozuna CV, Giménez MJ, Sousa C, Voytas DF, et al. Low-gluten, nontransgenic wheat engineered with CRISPR/Cas9. *Plant Biotechnol J* 2018;16(4):902-910, <https://doi.org/10.1111/pbi.12837>
31. Picozzi C, Mariotti M, Cappa C, Tedesco B, Vigentini I, Foschino R, et al. Development of a Type I gluten-free sourdough. *Lett Appl Microbiol* 2016;62(2):119-125, <https://doi.org/10.1111/lam.12525>
32. Moscoso F, Quera R. Enfermedad celiaca. revisión. *Rev Med Chile* 2016;144(2):211-221, <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000200010>
33. Alhassan E, Yadav A, Kelly C, Mukherjee R. Novel Nondietary Therapies for Celiac Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019; 8(3):335-345, <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.04.017>
34. Lähdeaho ML, Scheinin M, Vuotikka P, Taavela J, Popp A, Laukkanen J, et al. Safety and efficacy of AMG 714 in adults with coeliac disease exposed to gluten challenge: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;12:948-959, [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(19\)30264-x](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(19)30264-x)
35. Tye-Din JA, Stewart JA, Dromey JA, Beissbarth T, van Heel DA, Tatham A, et al. Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease. *Sci Transl Med* 2010;2(41):41ra51, <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001012>
36. Daveson AJM, Ee HC, Andrews JM, King T, Goldstein KE, Dzuris JL, et al. Epitope-Specific Immunotherapy Targeting CD4-Positive T Cells in Celiac Disease: Safety, Pharmacokinetics, and Effects on Intestinal Histology and Plasma Cytokines with Escalating Dose Regimens of Nexvax2 in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 1 Study. *EBioMedicine* 2017;26:78-90, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.11.018>



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.