



EDITORIAL

Novedades en enfermedad celíaca

Updates on coeliac disease

J.C. Vitoria^{a,*} y J.R. Bilbao^b

^a Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Cruces, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Barakaldo, Bizkaia, España

^b Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia, España

Disponible en Internet el 11 de octubre de 2012

La enfermedad celíaca (EC) se definió por primera vez en el congreso que celebró la ESPGHAN en Interlaken, en el año 1969, y fue publicada posteriormente, en 1970¹. Se estableció que era una enfermedad del intestino delgado proximal que se caracterizaba por una mucosa intestinal anormal, asociada a una intolerancia permanente al gluten. Su retirada de la dieta da lugar a una remisión clínica y anatomopatológica. Esta definición se pudo hacer a partir de una serie de descubrimientos previos que van desde el establecimiento del papel del gluten por Dicke en 1950² hasta los trabajos de Sakula y Shiner, que confirmaron la atrofia vellositaria en la enfermedad³, y los de Rubin et al., que hacían responsable al gluten de la lesión histológica⁴. Posteriormente la enfermedad se va conociendo mejor y se establece su carácter familiar y la base genética se añade a la definición a lo largo de la década de los 70⁵⁻⁷.

En el congreso de la ESPGHAN del año 1989, celebrado en Budapest, se revisaron los criterios diagnósticos y se acordó una nueva guía diagnóstica de la EC⁸, en la que se establecieron 2 criterios obligatorios: el hallazgo de atrofia de las vellosidades intestinales, con hiperplasia de las criptas, mientras el paciente está con una dieta que contiene gluten, y una remisión clínica completa después de la eliminación de este de la dieta. La sistemática clásica de diagnóstico, con las 3 biopsias, quedaba relegada a los niños menores de 2 años, a la clínica inicial poco clara, y a los casos en que la biopsia intestinal no era adecuada. En estas guías ya se menciona la serología, considerando que el hallazgo de

anticuerpos antitransglutaminasa de clase IgA (IgA anti-TG2) y de anticuerpos antiendomiso (EMA) en el momento del diagnóstico, y su desaparición mientras el paciente recibe una dieta libre de gluten, aumenta el peso del diagnóstico. En los casos asintomáticos era preceptivo realizar una segunda biopsia cuando el paciente llevaba al menos 2 años de dieta sin gluten, ya que era la única forma de poner en evidencia la vinculación entre la lesión intestinal y la ingesta de gluten.

A lo largo de estos más de 40 años hemos ido conociendo las peculiaridades de esta enfermedad mediante el establecimiento de unos criterios diagnósticos rígidos que han permitido diferenciarla bien de otros procesos que podían tener manifestaciones clínicas y patológicas similares (diarreas crónicas, otros síndromes de malabsorción, etc.). Durante los últimos 20 años, la percepción de la EC ha pasado de ser una rara enteropatía a ser una enfermedad multiorgánica muy frecuente y con una fuerte predisposición genética⁹.

Recientemente la ESPGHAN¹⁰, a la vista de los nuevos conocimientos, ha establecido unas nuevas guías diagnósticas. Lo primero que ha hecho es definir de nuevo la enfermedad: «La EC es una enfermedad sistémica inmunomediada, provocada por el gluten y prolamina relacionadas, en individuos genéticamente susceptibles, y se caracteriza por la presencia de una combinación variable de: manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerpos específicos de EC, haplotipos HLA DQ2 o DQ8 y enteropatía».

Con esta nueva definición, la lesión histológica ha dejado de ser el «patrón oro» del diagnóstico, pasando a serlo el médico experto en EC, que conoce bien la clínica, la inmunología, la genética y la anatomía patológica, lo que le

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanc.vitoriacormenzana@osakidetza.net (J.C. Vitoria).

permite emitir un juicio clínico correcto. Estas guías posibilitan, por primera vez, evitar la biopsia intestinal en algunas situaciones concretas, procedimiento que era absolutamente necesario hasta ahora para confirmar el diagnóstico.

Los tests de laboratorio más específicos utilizados en el diagnóstico y evaluación de la EC son la determinación en sangre de los anticuerpos antitransglutaminasa de los tejidos, o como se prefiere denominarlos ahora: anticuerpos anti-TG2, y de los EMA. Los anticuerpos antipeptidos deamidados de gliadina (anti-DGP) también son razonablemente específicos. Estos últimos son especialmente útiles en niños por debajo de los 2 años de edad y en aquellos casos dudosos. A la hora de interpretar los resultados de la serología se deberán tener en cuenta los niveles de la IgA sérica, el consumo de gliadina, la edad del paciente y el uso de inmunosupresores. En los individuos con IgA sérica normal, la serología de clase IgA deberá ser la primera a tener en cuenta. En los casos con déficit de IgA se deberán valorar los anticuerpos de clase IgG.

Actualmente podemos disponer de tests rápidos de detección de anticuerpos mediante tiras reactivas, que se pueden utilizar en el punto de contacto con el paciente. Existen tests que detectan anticuerpos anti-TG2 y tests para anti-DGP. Su sensibilidad y especificidad son bastante similares a las de los realizados en el laboratorio. Estas pruebas son menos fiables si son realizadas por personas no capacitadas o laicas. Además, no nos permiten cuantificar las tasas de anticuerpos como los inmunoensayos en suero. Los tests rápidos no pretenden sustituir a las pruebas tradicionales de laboratorio para proporcionar un diagnóstico definitivo, pero pueden ser utilizadas para una evaluación inicial¹⁰.

El estudio del HLA es útil para excluir la EC sobre todo si el HLA DQ2 o el DQ8 están ausentes. Estos tests son útiles en casos dudosos para dar fuerza al diagnóstico y en pacientes asintomáticos pertenecientes a grupos de riesgo para seleccionar aquellos en los que es preciso realizar otras pruebas diagnósticas.

Las alteraciones de la arquitectura intestinal que encontramos en la EC pueden variar entre distintos niveles de degradación y no son específicas para esta enfermedad, ya que pueden ser encontradas en otras enteropatías. Las lesiones tienen un carácter parcheado y en algunos pacientes solo aparecen en el bulbo duodenal. Estas características han hecho que la ESPGHAN en sus nuevas guías preconice la realización de biopsias múltiples, al menos 5 y una de ellas en bulbo, durante la realización de una endoscopia digestiva alta. Es muy importante tener en cuenta la orientación de la muestra y las características de las vellosidades. La valoración histológica deberá realizarse de acuerdo con los criterios de Marsh-Oberhuber¹¹.

Las directrices de la ESPGHAN proporcionan recomendaciones sobre el enfoque diagnóstico de algunos subgrupos específicos de pacientes. En aquellos con serología específica de EC negativa pero con síntomas severos y fuerte sospecha de EC se debe realizar un HLA y biopsias intestinales. Si la histología pone de manifiesto una enteropatía, pero el HLA DQ2 o el DQ8 no están presentes, el diagnóstico de EC es muy poco probable.

En los pacientes con síntomas sugestivos de EC y con altos títulos de anticuerpos anti-TG2 (> 10 veces el valor normal) se puede evitar la biopsia intestinal si el HLA y los EMA, realizados en una muestra diferente, son positivos.

En los individuos pertenecientes a grupos de riesgo de padecer EC, la determinación del HLA constituye la primera línea de investigación para seleccionar a aquellos que precisan más investigaciones. En los pacientes que porten el DQ2 o DQ8 se deberá realizar una serología específica de EC y, si es positiva, se realizará una endoscopia con biopsias intestinales para poder establecer el diagnóstico definitivo.

La dieta sin gluten se debe establecer solo después de confirmado el diagnóstico, ya que esta puede alterar los resultados serológicos e histológicos. De acuerdo con las nuevas guías, los pacientes sintomáticos que no responden a la dieta sin gluten y los que tienen un diagnóstico dudoso pueden requerir más investigaciones que incluyan provocaciones con gluten y nuevas biopsias.

Se han realizado progresos significativos en diferentes áreas de la EC tales como la genética, y se están desarrollando prometedoras estrategias terapéuticas y preventivas tendientes a encontrar una alternativa a la dieta sin gluten.

La susceptibilidad a la EC está influida significativamente por factores genéticos, como lo sugiere la alta agregación familiar y el hecho de que aproximadamente el 75% de los gemelos monocigóticos son concordantes para la enfermedad. La tasa de concordancia entre los hermanos HLA idénticos es de aproximadamente el 30%, lo que indica que una parte significativa de la susceptibilidad genética proviene de la región HLA en el cromosoma 6. De hecho, determinados alelos de riesgo —HLA-DQA1 y HLA-DQB1— son necesarios, pero no suficientes, para el desarrollo de la enfermedad. Aproximadamente el 95% de los pacientes celíacos expresan el HLA-DQ2, mientras que solo lo hace el 30% de la población general; el 5% restante de los pacientes expresa el HLA-DQ8¹².

Los individuos homocigotos para el DQ2 (DQA1*0501-DQB1*0201) o heterocigotos para los alelos DQA1*05-DQB1*02/DQA1*0201-DQB1*02 se ha visto que tienen un riesgo 5 veces mayor de desarrollar EC. Se ha estimado que el riesgo de que un hermano de un paciente celíaco desarrolle la EC es del 10%, variando de 0,1 a más del 25% cuando se consideran los haplotipos HLA-DQ del paciente, los padres y el hermano. De acuerdo con este enfoque, se han identificado 3 grupos de riesgo para desarrollar EC: riesgo muy bajo (< 1%) en el 40% de los hermanos de los probandos, un riesgo más alto (entre el 1 y el 10%) para el 30% y, finalmente, un riesgo alto o muy alto (> 25%) en un tercio de las familias¹³. Aunque el consejo genético en familias con un individuo que tiene una enfermedad multifactorial, como es la EC, no se plantea, los que trabajan con pacientes celíacos son interpelados con frecuencia por las familias acerca del riesgo de que un segundo hermano padezca la enfermedad. Aunque nosotros contestamos habitualmente que el riesgo de recurrencia es del 10%, este riesgo puede ser desglosado en función del HLA del probando. Dependiendo de esta información, el riesgo estimado para el hermano oscila del 2 al 14%. Si se dispone del genotipo HLA de los padres se puede mejorar la información. En términos generales, se espera que aproximadamente el 40% de los hermanos del paciente con EC tendrá un riesgo mínimo (< 1%) de desarrollar cualquier forma de la enfermedad.

El papel, bien conocido, del heterodímero HLA-DQ es presentar los péptidos del gluten a las células T CD4+ activando la respuesta inflamatoria en el intestino. Los alelos HLA son

responsables del 40% del riesgo genético global para la EC; el restante 60% de la susceptibilidad genética es el resultado de un número desconocido de genes no-HLA, cada uno de los cuales contribuye con algún efecto.

Como resultado de los 2 estudios de asociación de genoma completo y un posterior trabajo de mapeo más fino, en la actualidad se puede explicar aproximadamente el 54% de la genética de la EC¹⁴. Además del HLA, se han encontrado 57 polimorfismos de un nucleótido (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphism*) localizados en 39 regiones del genoma que influyen en el riesgo de desarrollar EC. En la mayoría de los casos, estas regiones albergan genes relacionados con la respuesta inmune y, además, muchos de ellos se superponen con los vinculados a otras enfermedades relacionadas con la inmunidad, como la diabetes mellitus tipo 1 y la tiroiditis autoinmune, algo que también ha sido confirmado por las observaciones epidemiológicas. Es de esperar que el mejor conocimiento de los genes no-HLA permitirá una cuantificación más precisa del riesgo de desarrollar la enfermedad, pero se debe recordar que, en comparación con el efecto de los alelos HLA, la contribución de cada uno de estos SNP es muy pequeña (valores de OR inferiores a 1,5) y ha sido necesario analizar miles de pacientes y controles para poder identificarlos¹⁵. Además de avanzar en la identificación de los polimorfismos responsables del riesgo que aún se desconocen, otro reto importante para el futuro es el conocimiento de los verdaderos genes etiológicos para así descifrar los mecanismos moleculares por los que dichas variantes genéticas provocan las alteraciones biológicas que conducen a la enfermedad¹⁶.

El único tratamiento aceptado en la actualidad para la EC es evitar la ingesta de gluten durante toda la vida, que es lo que garantiza la no aparición de complicaciones derivadas de la enfermedad. El umbral de gluten considerado como seguro para los pacientes con EC es de aproximadamente 10 mg/día.

La dieta exenta de gluten no constituye ningún problema desde el punto de vista nutricional, ya que la exclusión del mismo de la dieta no comporta déficit nutricional alguno. Realmente la dieta sin gluten lo que supone es una complicación en el desarrollo de la vida social para un celíaco y una reducción en la variedad de los alimentos que consume. La principal dificultad para que se adhieran estrictamente a una dieta libre de gluten es que las harinas de cereales son ampliamente utilizadas en la industria alimentaria y están presentes en numerosos productos alimenticios. Además, el etiquetado de estos productos es deficiente en muchos países.

Estas razones explican que los celíacos estén regularmente expuestos a la contaminación con gluten de los alimentos y bebidas que consumen. Por eso, es fundamental estar motivados para seguir estrictamente una dieta sin gluten. Los niños pequeños se adaptan mejor a la dieta y si son educados en este sentido el resultado a largo plazo es magnífico. Obviamente los pacientes que sufren síntomas severos tras la ingestión de gluten, que son pocos, cumplen escrupulosamente la dieta para evitarlos. En resumen, la dieta sin gluten supone un reto para el paciente celíaco y las motivaciones para adherirse a esta dieta están relacionadas básicamente con la edad y la severidad de los síntomas.

Las numerosas transgresiones a la dieta que hacen los adultos y, por qué no decirlo, muchos adolescentes, ha hecho

que se planteen alternativas al tratamiento dietético que puedan actuar en combinación con la dieta libre de gluten y de esta forma mejorar la calidad de vida de los pacientes celíacos. Se han propuesto diferentes estrategias terapéuticas y en el futuro se podrían desarrollar más a partir de los conocimientos actuales de la patogenia de la enfermedad. No obstante, esto se ve obstaculizado por la falta de un modelo animal adecuado para la EC, donde poder comprobar de una manera fiable la eficacia de estas.

Las nuevas estrategias terapéuticas deberán ir encaminadas a cambiar el gluten tóxico de los cereales por otro no tóxico de origen transgénico, en lo que ya se está trabajando¹⁷, o a cambiar la respuesta del organismo al gluten. Respecto a esto último, se podrían dar varios enfoques. Por un lado, utilizar los medicamentos genéricos ya existentes, que podrían encontrar un nuevo potencial en el tratamiento de la EC, y por otro, investigar nuevos fármacos¹⁸, en algunos de los cuales ya se ha avanzado en su estudio y están empezando los ensayos clínicos.

La mayor parte de los péptidos tóxicos del gluten son muy resistentes a la proteólisis porque las endoproteasas gástricas y pancreáticas, así como las enzimas del reborde en cepillo, son incapaces de escindirlos. Basado en esta observación, se ha propuesto un tratamiento potencial con proteasas exógenas que podrían acelerar la detoxicación del gluten mediante su hidrólisis, ya que cuando los péptidos del gluten son hidrolizados, pierden la capacidad de estimular el sistema inmune intestinal y dañar el intestino. Están siendo probadas 2 glutenasas en ensayos clínicos en fase II (ALV003 y AN-PEP), y muestran algunos resultados esperanzadores¹⁹, aunque la cantidad exacta de gluten que puede ser neutralizado por una dosis del fármaco tiene que ser evaluada²⁰. También se han probado polímeros capaces de secuestrar el gluten como una posible estrategia alternativa para bloquear sus efectos tóxicos en el intestino delgado. Uno de estos polímeros, P(HEMA-co-SS), ha demostrado en experimentos tanto in vitro como in vivo que se puede unir a péptidos del gluten y reducir su toxicidad²¹.

Otra posible estrategia terapéutica para el tratamiento de la EC es reducir la permeabilidad intestinal, que ha demostrado ser mayor en los pacientes que sufren dicha enfermedad. La zonulina es una proteína que participa en las uniones estrechas entre las células de la pared del tracto digestivo. Está sobreexpresada en el intestino de pacientes con EC en comparación con los controles sanos, y se ha demostrado que los niveles en suero se correlacionan con la permeabilidad intestinal aumentada. ALBA Therapeutics está desarrollando un antagonista de los receptores zonulina, AT-1001 (lorazatide), que se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase II²². La permeabilidad intestinal inducida por la ingesta de gluten también se podría reducir por la inhibición selectiva de RhoA o ROCK (Rho-cinasa), 2 moléculas conocidas que son relevantes en la regulación de la estructura de las uniones estrechas²³.

Otra táctica sería la utilización de inhibidores de la TG2, dado el papel patogénico de esta enzima en la EC. Es posible que en un futuro próximo se sometan a evaluación uno o más de estos inhibidores²⁴.

Inducir la tolerancia al gluten en pacientes con EC mediante la desensibilización basada en péptidos sería otra posible alternativa de tratamiento, de forma similar a lo que ha sido propuesto para los trastornos alérgicos. De

acuerdo con esta estrategia, está siendo estudiada una vacuna (Nexvax2®) que utiliza 3 péptidos del gluten con el objetivo de inducir una respuesta «tolerogénica» en los pacientes celíacos con HLA DQ2. Hasta ahora ha demostrado eficacia en ratones transgénicos para HLA DQ2 con células T sensibles al gluten. No obstante, los resultados son preliminares y hubo algunos efectos secundarios gastrointestinales relacionados con el gluten^{18,23,24}. Además, una bacteria genéticamente modificada, *Lactococcus lactis*, se ha probado en un modelo de ratón transgénico y se ha propuesto como un sistema alternativo para inducir respuestas tolerogénicas al gluten²⁵.

Basándose en la teoría higienista, investigadores de la Universidad Príncipe de Adelaida en Brisbane, Australia, postulan que el parásito *Necator americanus* puede inhibir la respuesta inmune Th1 contra el gluten en los individuos celíacos mediante la inducción de una respuesta Th2. Los autores han completado un estudio en fase II que han publicado en forma de «abstract»²⁶. Los resultados son muy preliminares y aunque parece tener algún efecto beneficioso, no obtienen diferencias significativas con respecto al grupo control.

Otro posible enfoque terapéutico para el tratamiento de la EC es evitar la presentación de gluten por el bloqueo de HLA, aunque su eficacia parece ser algo limitada debido a la baja afinidad de células T sensibles al gluten antes de la desamidación de este²⁷.

Una diana terapéutica prometedora para el tratamiento de la EC es la IL-15, una citoquina altamente expresada en el intestino de pacientes con EC, en el que actúa como un mediador clave de la respuesta inmune innata inducida por gluten. Se ha visto que el bloqueo de la IL-15 mediante anticuerpos monoclonales puede revertir el daño intestinal en los ratones que sobreexpresan esta citoquina en las células epiteliales intestinales²⁸. Estos anticuerpos monoclonales ya se están ensayando en artritis reumatoide y psoriasis. Otra citoquina involucrada en la respuesta proinflamatoria del intestino en la EC es el IFN-gamma, cuyos efectos pueden prevenirse mediante el uso de fontolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IFN-gamma que ha sido probado en pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino y que podría ser utilizado en el futuro para el tratamiento de la EC²³. Finalmente, los antagonistas de los receptores NKG2D, que se sabe juegan un papel crucial en la citotoxicidad de las células epiteliales intestinales, han sido propuestos como una potencial diana terapéutica en pacientes con EC²⁹. En el desarrollo de todos estos posibles fármacos para el tratamiento no dietético de la EC se requiere un seguimiento preciso de su eficacia clínica y de los efectos adversos.

En resumen, los tratamientos alternativos a la dieta sin gluten están en su mayoría en fase de desarrollo y todavía faltan años para poder disponer de ellos. Algunos (por ejemplo, las glutenasas) podrían permitir el consumo ocasional de productos que contienen gluten. Otras estrategias más ambiciosas intentan restablecer permanentemente la condición de tolerancia inmunológica al gluten (por ejemplo, las «vacunas» basadas en péptidos). Por último, otras terapias están destinadas a pacientes que son refractarios a la dieta sin gluten (por ejemplo, anti-IL-15); en este último caso, los beneficios potenciales deberían superar el riesgo.

Como las alternativas terapéuticas a la dieta sin gluten aún no están disponibles, son necesarias estrategias de prevención para reducir el riesgo de desarrollar EC. Varios

estudios epidemiológicos sugieren que el momento de la primera introducción del gluten en la dieta y el patrón de la lactancia materna (LM) durante la primera infancia pueden jugar un papel crucial en el desarrollo futuro de la EC en individuos susceptibles^{29,30}. No está claro cuáles son los factores que confieren esta protección a la LM. Moléculas inmunomoduladoras y factores de crecimiento presentes en la leche materna pueden mejorar la tolerancia oral al gluten. Así mismo, la LM protege de infecciones gastrointestinales, que pueden inducir un ambiente proinflamatorio a nivel intestinal. El momento de introducción del gluten en la dieta puede ser crucial para el futuro desarrollo de la EC³¹. Se ha propuesto que existe un periodo de ventana óptimo para la introducción del gluten en la dieta del lactante, que está entre el cuarto y séptimo mes de vida, y se recomienda continuar con la LM durante este periodo ya que puede colaborar a obtener respuestas tolerogénicas a los antígenos orales³². En relación con esto, se ha diseñado un proyecto a nivel europeo, Prevent CD, que pretende evaluar si la tolerancia al gluten puede ser inducida por la introducción gradual de pequeñas cantidades de gluten en la infancia temprana, preferiblemente durante la LM. Esta estrategia también podría ayudar a la prevención de otros trastornos autoinmunes³³.

No todos los individuos genéticamente susceptibles a la EC y expuestos al gluten desarrollan la enfermedad, hay otros factores ambientales adicionales que intervienen en su desarrollo. Se ha propuesto que las infecciones gastrointestinales y la microbiota intestinal pueden jugar un papel relevante en su patogenia. Se ha visto una correlación entre las infecciones por rotavirus y el riesgo de desarrollar autoinmunidad para la EC, definida esta como el aumento de los anticuerpos anti-TG2 al menos en 2 ocasiones³⁴. La contribución de las infecciones virales a la patogenia de la EC viene también apoyada por estudios epidemiológicos que han observado una incidencia estacional de esta enfermedad³⁵. Esto podría explicarse por la similitud de uno o más péptidos de la gliadina y algunos superantígenos virales³⁶. Por otro lado, las citoquinas que se liberan durante las infecciones intestinales pueden contribuir a la inducción de una respuesta inflamatoria en la mucosa intestinal y a una activación de la TG2 cuyo papel es fundamental en la patogénesis de la EC³⁷. También se ha observado que existen diferencias en la microbiota intestinal entre los pacientes con EC y los grupos control³⁸ y es conocido que se ha implicado a esta en el desarrollo de las enfermedades inflamatorias del intestino. No obstante, todavía está por definir el papel de la microbiota en la patogénesis de la EC.

De acuerdo con estas observaciones, se ha propuesto que la prevención de infecciones intestinales durante la primera infancia mediante tácticas de vacunación o la manipulación de la microbiota intestinal mediante el uso de probióticos³⁹ podría representar nuevas estrategias para prevenir la aparición de la enfermedad.

La EC, como ya ha sido expresado por otros autores⁴⁰, es una historia interminable.

Bibliografía

1. Meewisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand.* 1970;59:461-3.

2. Dicke WK. Coeliakie [PhD thesis]. The Netherlands: University of Utrecht; 1950.
3. Sakula J, Shiner M. Coeliac disease with atrophy of the small intestinal mucosa. *Lancet*. 1957;2:876–7.
4. Rubin CE, Brandborg LL, Flick AL, MacDonald WC, Parkins RA, Parmenter CM, et al., Ciba Foundation Study Group No. 14. Biopsy studies on the pathogenesis of coeliac sprue. En: Wolstenholme GEW, Cameron MP, editores. *Intestinal biopsy*. London: Churchill; 1962. p. 67–83.
5. Stokes PL, Asquith P, Holmes GK, McKintosh P, Cooke WT. Histocompatibility antigens associated with adult coeliac disease. *Lancet*. 1972;2:162–4.
6. Falchuck ZM, Rogentine GN, Strober W. Predominance of histocompatibility antigen HLA-B8 in patients with gluten sensitive enteropathy. *J Clin Invest*. 1972;51:1602–6.
7. Keuning JJ, Peila AS, van Leeuwen A, van Hoff JP, van Rood JJ. HLA-Dw3 associated with coeliac disease. *Lancet*. 1976;1:506–8.
8. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Viza-korpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1990;65:909–11.
9. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al., Coeliac EU Cluste, Project Epidemiology. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010;42:587–95.
10. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:136–60.
11. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of celiac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:1158–94.
12. Hunt KA, van Heel DA. Recent advances in coeliac disease genetics. *Gut*. 2009;58:473–6.
13. Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, Gennarelli D, Margaritte-Jeannin P, Greco L, et al. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut*. 2007;56:1054–9.
14. Kumar V, Wijmenga C, Withoff S. From genome-wide association studies to disease mechanisms: celiac disease as a model for autoimmune diseases. *Semin Immunopathol*. 2012;34:567–80.
15. Plaza-Izurrieta L, Castellanos-Rubio A, Irastorza I, Fernández-Jimenez N, Gutierrez G, Bilbao JR, et al. Revisiting genome wide association studies (GWAS) in coeliac disease: replication study in Spanish population and expression analysis of candidate genes. *J Med Genet*. 2011;48:493–6.
16. Hrdlickova B, Westra HJ, Franke L, Wijmenga C. Celiac disease: moving from genetic association to causal variants. *Clin Genet*. 2011;80:203–13.
17. Gil-Humanesa J, Pistón F, Tollefsen S, Sollid LM, Barro F. Effective shutdown in the expression of celiac disease-related wheat gliadin T-cell epitopes by RNA interference. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:17023–8.
18. Crespo Pérez L, Castillejo de Villasante G, Cano Ruiz A, León F. Non-dietary therapeutic clinical trials in coeliac disease. *Eur J Intern Med*. 2012;23:9–14.
19. Crespo Pérez L, León F. Clinical trial data provides hope for attenuation of mucosal injury in coeliac disease. *Eur J Intern Med*. 2012;23:e77.
20. Tye-Din JA, Anderson RP, French RA, Brown GJ, Hodsman P, Siegel M, et al. The effects of ALV003 pre-digestion of gluten on immune response and symptoms in celiac disease in vivo. *Clin Immunol*. 2010;134:289–95.
21. Liang L, Pinier M, Leroux JC, Subirade M. Interaction of alpha-gliadin with polyanions: design considerations for sequestrants used in supportive treatment of celiac disease. *Biopolymers*. 2010;93:418–28.
22. Paterson BM, Lammers KM, Arrieta MC, Fasano A, Meddings JB. The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: a proof of concept study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:757–66.
23. Sollid LM, Khosla C. Novel therapies for celiac disease. *J Intern Med*. 2011;269:604–13.
24. Schuppan D, Junker Y, Barrisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*. 2009;137:1912–33.
25. Huibregtse IL, Marietta EV, Rashtak S, Koning F, Rottiers P, David CS, et al. Induction of antigen-specific tolerance by oral administration of *Lactococcus lactis* delivered immunodominant DQ8-restricted gliadin peptide in sensitized nonobese diabetic Abo Dq8 transgenic mice. *J Immunol*. 2009;183:2390–6.
26. Daveson AJ, Jones DM, Gaze S, McSorley H, Clouston A, Pascoe A, et al. Effect of hookworm infection on wheat challenge in celiac disease—a randomised double-blinded placebo controlled trial. *PLoS One*. 2011;6:e17366.
27. Jüse U, van de Wal Y, Koning F, Sollid LM, Fleckenstein B. Design of new high-affinity peptide ligands for human leukocyte antigen-DQ2 using a positional scanning peptide library. *Hum Immunol*. 2010;71:475–81.
28. Yokoyama S, Watanabe N, Sato N, Perera PY, Filkoski L, Tanaka T, et al. Antibody-mediated blockade of IL-15 reverses the autoimmune intestinal damage in transgenic mice that overexpress IL-15 in enterocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:15849–54.
29. Pinier M, Fuhrmann G, Verdu E, Leroux JC. Prevention measures and exploratory pharmacological treatments of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2551–61.
30. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child*. 2006;91:39–43.
31. Silano M, Agostoni C, Guandalini S. Effect of the timing of gluten introduction on the development of celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16:1939–42.
32. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA*. 2005;293:2343–51.
33. Hogen Esch CE, Rosén A, Auricchio R, Romanos J, Chmielewska A, Putter H, et al. The PreventCD Study design: towards new strategies for the prevention of coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:1424–30.
34. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2333–40.
35. Ivarsson A, Hernell O, Nyström L, Persson LA. Children born in the summer have increased risk for coeliac disease. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57:36–9.
36. Barbeau WE, Novascone MA, Elgert KD. Is celiac disease due to molecular mimicry between gliadin peptide-HLA class II molecule-T cell interactions and those of some unidentified superantigen? *Mol Immunol*. 1997;34:535–41.
37. Ferrara F, Quaglia S, Caputo I, Esposito C, Lepretti M, Pastore S, et al. Anti-transglutaminase antibodies in non-coeliac children suffering from infectious diseases. *Clin Exp Immunol*. 2010;159:217–23.
38. Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. *J Clin Pathol*. 2009;62:264–9.
39. Collado MC, Isolauri E, Salminen S, Sanz Y. The impact of probiotic on gut health. *Curr Drug Metab*. 2009;10:68–78.
40. Hill ID. Celiac disease. A never-ending story? *J Pediatr*. 2003;143:289–91.