

Revisión

Nuevos horizontes para la enfermedad celiaca: terapias no dietéticas

New horizons for celiac disease: non-dietary therapies

Segura V, Ruiz-Carnicer A, Sousa C, Moreno ML*

Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla. Sevilla. España.
Correspondencia: lmoreno@us.es

Recibido: 23.12.20; aceptado: 13.01.21

Resumen: En la actualidad, el único tratamiento existente para la enfermedad celiaca (EC) es la dieta sin gluten (DSG) estricta y de por vida que conlleva numerosas limitaciones en el paciente celiaco. Todo ello deriva en transgresiones dietéticas frecuentes lo que implica daño intestinal y posibles complicaciones importantes a largo plazo. Resulta por tanto incuestionable la necesidad de alternativas a la DSG para evitar el daño inducido por posibles contaminaciones cruzadas involuntarias o transgresiones dietéticas voluntarias. En los últimos años, se han desarrollado y estudiado diferentes terapias y tratamientos para la EC basados en la degradación de gluten en la luz intestinal, la regulación de la respuesta inmune, la modulación de la permeabilidad intestinal y en la inducción de la tolerancia inmunológica. En esta revisión se evalúan las líneas terapéuticas en investigación para la EC con especial énfasis en los que están siendo estudiados en ensayos clínicos de fase I y II, algunos de ellos con resultados prometedores.

Abstract: To date, the only treatment for celiac disease (CD) consists of following a strict gluten-free diet (GFD), which involves numerous limitations in celiac patients. For this reason, dietary transgressions are frequent, implying intestinal damage and possible long-term important complications. There is unquestionable need for GFD alternatives to avoid the damage induced by involuntary contamination or voluntary dietary transgressions. In recent years, different therapies and treatments for CD have been developed and studied based on the degradation of gluten in the intestinal lumen, the regulation of the immune response, the modulation of intestinal permeability and the induction of immunological tolerance. In this review, therapeutic lines for CD are evaluated with special emphasis on those with phase I and II clinical trials, some of them with promising results.

Palabras clave: Enfermedad celiaca, dieta sin gluten, gluten, gliadina, péptidos inmunogénicos de gluten, terapias no dietéticas. **Keywords:** Celiac disease, gluten-free diet, gluten, gliadin, gluten immunogenic peptides, non-dietary therapies.

1. Introducción

La enfermedad celiaca (EC) es un trastorno crónico sistémico, inmunomediado, provocado por la ingesta de gluten y que afecta a individuos genéticamente susceptibles [1, 2].

El gluten es el principal complejo estructural de las proteínas del trigo, la cebada, el centeno y la avena, y es el responsable de sus propiedades viscoelásticas, contribuyendo a la calidad panadera de estos cereales [3, 4].

La digestión gastrointestinal permite que el gluten ingerido sea degradado parcialmente a péptidos. Las gliadinas, que son la fracción del gluten que contienen la mayor parte de los componentes inmunogénicos para los celíacos, son ricas en glutamina y prolina y esto impide que sean digeridas totalmente por las enzimas gástricas y pancreáticas hasta aminoácidos, persistiendo de esta forma en el intestino [5]. El modelo más aceptado para explicar la inmunopatogenia de la EC establece que el gluten tiene un efecto dual mediado por la inmunidad innata debido al efecto tóxico directo del gluten sobre el epitelio intestinal y por la inmunidad adaptativa, a través de la activación de los linfocitos T CD4+ de la lámina propia [6, 7].

La EC se caracteriza por la presencia de manifestaciones intestinales y extraintestinales, elevación de anticuerpos específicos como la anti-gliadina y la anti-transglutaminasa (anti-TTG) y por la presencia de haplotipos HLA-DQ2/DQ8 [8-11]. La EC tiene una prevalencia mundial del 1%, aunque se ha producido un aumento notable en los últimos 50 años así como un aumento en la tasa de diagnóstico en los últimos 10 años [5, 12-14].

En la actualidad, el único tratamiento existente para la EC es una dieta sin gluten (DSG) estricta y de por vida. La restricción dietética es una terapia segura y eficaz cuando el paciente la mantiene; sin embargo, no es ideal ni muy efectiva en la práctica. Se ha demostrado que al menos un tercio de los pacientes con EC están expuestos al gluten a pesar de sus mejores esfuerzos por eliminarlo de la dieta [15-20].

Entre las principales causas de la falta de adherencia a la DSG se encuentra la naturaleza ubicua del gluten, la contaminación cruzada de los alimentos y el efecto psicológico y socialmente desafiante debido a su naturaleza restrictiva [21]. A todo esto, se suma que la legislación actual sobre el etiquetado de los productos sin gluten tanto en Estados Unidos como en la Unión Europea (UE) están basados en la limitación de 20 partes por millón (ppm) de gluten [22, 23]; sin embargo, el umbral para desencadenar sintomatología tiene variabilidad

interindividual [24]. Por otro lado, los alimentos sin gluten son caros y la distribución es compleja y no adecuada en muchos países, disminuyendo así significativamente la adherencia a la dieta y afectando por tanto a la calidad de vida de estos pacientes [25].

En base a todas las razones anteriormente expuestas se ha generado una demanda creciente de tratamientos alternativos no dietéticos para la EC. Actualmente existen nuevas terapias no dietéticas potenciales que persiguen esencialmente cuatro estrategias generales: 1) la eliminación de los péptidos tóxicos del gluten antes de que lleguen al intestino, 2) la inhibición o reducción de los efectos inmunoestimuladores de los péptidos tóxicos del gluten, 3) la inhibición de la entrada de gluten a la barrera intestinal y, 4) la inducción de tolerancia inmunológica. Algunas de estas terapias están siendo evaluadas mediante ensayos clínicos y se postulan como tratamientos prometedores para la patogenia de la EC [26-30].

2. Métodos

La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, MEDLINE y SCOPUS. Las palabras clave utilizadas fueron: "enfermedad celíaca", "terapias no dietéticas para la enfermedad celíaca", "glutenasas", "dieta sin gluten" y "gluten". Los criterios de selección o filtros utilizados fueron: review, free full text, 10 years, clinical trial.

3. Resultados y discusión

En los últimos años se han realizado grandes esfuerzos en la investigación de nuevas terapias no dietéticas para el tratamiento de la EC. La Tabla 1 recoge los nuevos tratamientos que se encuentran actualmente en estudio y han sido agrupados en función de la estrategia y el objetivo que persiguen. Algunas de estas terapias, especialmente las encaminadas a la reducción de los efectos inmunoestimuladores, han sido descritas para otras patologías relacionadas y por su eficacia se ha extendido su indicación a la EC. Otras se encuentran en la actualidad en fase preclínica y/o han sido prometedores en las fases I y II de los ensayos clínicos.

Tabla 1. Estrategias terapéuticas no dietéticas para la EC agrupadas en función del objetivo patogénico hacia el que van dirigidas. TNF, factor de necrosis tumoral; IgA, inmunoglobulina A; Il-15, interleuquina 15; NK, Natural Killer; PEP, proilil-endopeptidasa; HEMA-co-ss (poly-hydroxyethylmethacrylate-co-styrene sulfonate).

Estrategia	Objetivo	Terapia	Cita	
Eliminación de los péptidos tóxicos del gluten antes de que lleguen al intestino	Modificación de los péptidos tóxicos	Harinas de trigo modificadas genéticamente	31-33	
	Enmascaramiento de la capacidad antigénica del gluten	Pretratamiento con bacterias probióticas del género <i>Lactobacillus</i> (VSL#3)	34	
		Pretratamiento con transglutaminasa microbiana y N-metil-lisina	35	
	Fijación del gluten con polímeros	Resinas poliméricas HEMA-co-ss	36-37	
	Degradación enzimática del gluten	Proilil endopeptidasas	<i>Flavobacterium meningosepticum</i> (FM-PEP)	38-40
			<i>Myxococcus xanthus</i> (MX-PEP)	40
			<i>Sphingomonas capsulata</i> (SC-PEP)	41-42
			<i>Aspergillus niger</i> (AN-PEP)	43
		Cóctel de enzimas hidrolíticas	SC-PEP y EPB-2 (ALV003)	44
			FM-PEP y EPB-2	45
		Subtilisina derivada de <i>Rothia mucilaginosa</i> (Sub-A)	46	
		Cisteína-endopeptidasa derivada de <i>Hordeum vulgare</i> (EP-B2)	47	
	Elastasa derivada de <i>Homo sapiens</i> (CEL-3B)	48		
Inhibición o reducción de los efectos inmunostimuladores de los péptidos tóxicos del gluten	Regulación de la respuesta inmune	Inhibición la transglutaminasa (ZED 1227)	30	
		Bloqueante de la unión HLA DQ con las células T	49	
		Bloqueante de la activación de los linfocitos NK: Antagonistas receptor NKG2D	50	
		Bloqueante del reclutamiento de linfocitos	anti- $\alpha 4$ integrin (Natalizumab)	51
			anti-integrin $\alpha 4\beta 7$ (Vedolizumab)	
			Inhibidores de la unión CD40-CD40L	
	Inhibidores de la unión CXCL10- CXCR3			
	Anti-citocinas	anti-IL-15 (AMG714)	30, 52	
		anti-TNF- α (Infliximab y adalimumab)		
		anti-TNF- γ (Fontolizumab)		
Inhibición de la cascada proinflamatoria	Antiinflamatorios (corticoides genéricos, budesonida, mesalazina)	53		
Inhibición de la entrada de gluten a la barrera intestinal	Bloqueo de la permeabilidad intercelular	Acetato de larazótido (AT-1001)	54-55	
Inducción de tolerancia inmunológica	Inmunomodulación y tolerancia al gluten	Vacuna Nexvax2	56-57	
		Anticuerpos IgA aviares	58	
		Infección por anquilostomas (<i>Necator americanus</i>)	59	
		Tolerancia de la mucosa por modificación genética	60	

3.1. Eliminación de los péptidos tóxicos del gluten antes de que lleguen al intestino

Las terapias encaminadas a la eliminación de la toxicidad del gluten se basan en alterar las proteínas del gluten de los alimentos antes de su comercialización o bien enmascarar la capacidad antigénica antes de llegar a la mucosa del intestino.

3.1.1. Modificación genética de los cereales que contienen gluten

Una de las claves en el manejo de la EC es la completa eliminación de las proteínas de gluten presentes en los cereales dado que, curiosamente, las variantes de trigo utilizadas actualmente se consideran más inmunogénicas que las variantes ancestrales o salvajes como el *Tritordeum* o el *Triticum* [61, 62]. Los avances en el mejoramiento genético de plantas han permitido la producción de líneas de trigo con un contenido de gluten muy bajo.

Se ha demostrado exitosamente la hibridación de especies de trigo para la selección de variantes con un contenido reducido de epítomos inmunogénicos. Un ejemplo son las cepas de trigo hexaploide generado a partir de la hibridación de especies de trigo diploide y tetraploide de más de miles de años de antigüedad. Algunas cepas de trigo hibridadas carecen por completo o presentan una cantidad limitada de péptidos inmunogénicos de gluten, y además también presentan una menor proporción de gliadinas α , γ , y ω . Sin embargo, son especies difíciles de cultivar y de desarrollar [63-65].

Por otro lado, entre las estrategias de ingeniería genética utilizadas se encuentran la interferencia de ARN para silenciar la expresión de las proteínas del gluten que contienen epítomos inmunogénicos para la EC [66]. Se ha demostrado que la tecnología CRISPR/Cas9 se puede utilizar para reducir de manera precisa y eficiente la cantidad de α -gliadinas en el grano de la semilla, proporcionando líneas de pan y trigo duro con inmunorreactividad reducida para el colectivo celiaco [32]. Sin embargo, es probable que los genes eliminados de las gliadinas puedan necesitar ser reemplazados por variantes de gliadinas no inmunogénicas para obtener una adecuada elasticidad.

3.1.2. Enmascaramiento de la capacidad antigénica del gluten

En este grupo de terapias se incluyen tratamientos para eliminar la toxicidad del gluten durante el procesamiento de los alimentos, con el fin de que cuando llegue a la mucosa intestinal tenga disminuida o anulada la capacidad antigénica de los péptidos tóxicos de gluten. La mayoría de estos tratamientos se encuentran en fase preclínica. Podemos citar la utilización de diferentes especies del género *Lactobacillus* que contienen proteasas capaces de hidrolizar péptidos de gluten ricos en glutamina y prolina una vez que se añaden a la masa madre para la fermentación. Por tanto, con este método de panificación se podrían obtener panes seguros para los celíacos [67, 68]. Se ha demostrado que el preparado probiótico VSL#3 hidroliza las gliadinas *in vitro* y, por tanto, podría reducir el contenido de las gliadinas en una predigestión durante el procesamiento de alimentos [34]. Además, el uso de probióticos constituido por especies de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* como *B. lactis*, *L. casei* o bien *B. infantis*, se ha utilizado en cultivos celulares en modelos de ratón, produciendo una reducción de la inmunogenicidad [69-71].

Otro enfoque terapéutico investigado ha sido el pretratamiento de harinas o masas madre con la transglutaminasa microbiana (m-TG) y la N-metil-lisina que se encuentra en fase preclínica. El tratamiento previo de harina o masa madre con N-metil lisina y m-TG derivado de *Streptomyces mobaraensis* hace que el gluten sea modificado y pierda afinidad por la molécula HLA-DQ2 lo que conlleva a una menor activación de los linfocitos T a nivel intestinal. Además, la eficacia del uso de la m-TG sobre masa para fabricación de pastas fue probada con sueros de pacientes con EC, aunque su uso en la preparación de alimentos sigue siendo un tema en debate [35].

3.1.3. Fijación del gluten con polímeros

La terapia enzimática oral está enfocada a la inactivación de los péptidos de gluten en el tracto gastrointestinal humano. Se han identificado enzimas degradadoras del gluten en bacterias, hongos, plantas e incluso en insectos (Tabla 2). Estas enzimas, también conocidas como glutenasas, son principalmente endopeptidasas,

aunque también se han descrito interesantes exopeptidasas [86]. Las endopeptidasas se subdividen a su vez dependiendo de su mecanismo catalítico. Las prolil-endopeptidasas (PEP) son especialmente eficaces en la hidrólisis de enlaces peptídicos en el lado carboxilo de los residuos internos de la prolina hasta formar oligopéptidos del gluten [40]. Las PEP suelen hidrolizar péptidos menores de 30 residuos [87] y, a pesar de que se han caracterizado PEP de membrana, en general la mayoría son citosólicas [88].

Entre las enzimas capaces de degradar el gluten podemos destacar las PEP producidas por *Flavobacterium meningosepticum* [39, 40], *Sphingomonas capsulata* [41, 42] y *Myxococcus xanthus* [40]. Todas han demostrado su potencial siendo capaces de degradar con éxito las secuencias inmunogénicas del gluten. Sin embargo, uno de los principales problemas derivados de los ensayos en ratones es que algunas enzimas son sensibles a la acidez y por ello deberían ser protegidas del ambiente gástrico con una cubierta entérica, siendo liberadas al lumen intestinal cuando llegan al duodeno. Asimismo, es necesario comprobar que las PEP activas en condiciones gástricas son resistentes a la pepsina y las que ejercen su

acción proteolítica en condiciones duodenales son estables frente a las proteasas presentes en el intestino.

Se ha demostrado que el empleo de otras glutenasas distintas de las PEP podría aumentar la capacidad detoxificadora. La combinación de una enzima producida por *Aspergillus niger* denominada aspergilopepsina [43] y la dipeptidil-peptidasa IV (DPP-IV) de *Aspergillus oryzae* degradaron con éxito pequeñas cantidades de gluten *in vitro* [79]. Además, se ha demostrado que una mezcla de la cisteína endoproteasa de cebada EP-B2 [47] y la PEP de *Sphingomonas capsulata*, conocido el cocktail enzimático como ALV003 [44], degradó con éxito fragmentos de gluten inmunogénicos en el estómago [44]. La enzima sintética llamada KumaMax mostró resultados *in vitro* similares a los de ALV003 aunque siguen en desarrollo [89]. Estudios recientes han revelado una PEP altamente activa de *Chryseobacterium taeanense* que reduce específicamente los dominios de gluten inmunogénicos [72]. Además de estas enzimas, otros suplementos dietéticos basados principalmente en DPP-IV están disponibles en el mercado para ayudar a eliminar la toxicidad del gluten a pesar de su actividad limitada [86].

Tabla 2. Resumen de glutenasas utilizadas como terapia enzimática y clasificadas según origen de aislamiento, organismo productor y mecanismo catalítico. ND, no determinado.

Fuente de enzimas	Tipo de peptidasa	Organismo	Enzima aislada	Cita
Peptidasas bacterianas	Prolil endopeptidasa	<i>Sphingomonas capsulata</i>	SC-PEP	41
		<i>Myxococcus xanthus</i>	MX-PEP	40
		<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	FM-PEP	39
		<i>Chryseobacterium taeanense</i>	PEP 2RA3	72
	Subtilisina	<i>Rothia aeria</i>	ND	73
		<i>Rothia mucilaginoso</i>	Sub-A	73
		<i>Bacillus licheniformis</i>	ND	74
	Pseudolisina	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	lasB	75
	Termolisina	<i>Bacillus thermoproteolyticus</i>	ND	74
	Serina peptidasa	<i>Bacillus tequilensis</i>	ND	76
	ND	<i>Bacillus spp</i> GS 188	ND	67
Serina-carboxil peptidasa	<i>Actinoallomurus A8</i>	E40	78	
Peptidasas fúngicas	Prolil endopeptidasa	<i>Aspergillus niger</i>	AN-PEP	43
	Aspergilopepsina	<i>Aspergillus niger</i>	ASP	79
	Exopeptidasa	<i>Aspergillus oryzae</i>	AO-DPP-IV	80

Tabla 2 (sigue). Resumen de glutenasas utilizadas como terapia enzimática y clasificadas según origen de aislamiento, organismo productor y mecanismo catalítico. ND, no determinado.

Fuente de enzimas	Tipo de peptidasa	Organismo	Enzima aislada	Cita
Peptidasas vegetales	Cisteina-endopeptidasa	<i>Hordeum vulgare</i>	EP-B2	81
		<i>Carica papaya</i>	Caricain	82
		<i>Triticum aestivum</i>	Triticain- α	83
		<i>Hordeum vulgare</i>	HvPap-6 CysProt	47
Peptidasas de insectos	Prolil peptidasa	<i>Rhizopertha dominica</i>	ND	84
	Prolidasa	<i>Tenebrio molitor</i>	ND	85
Peptidasas humanas	Elastasa	<i>Homo sapiens</i>	CEL3B	48
		<i>Homo sapiens</i>	CEL2A	48
	Carboxipeptidasa	<i>Homo sapiens</i>	CBPA1	48

3.2. Inhibición o reducción de los efectos inmunostimuladores de los péptidos tóxicos del gluten

Existen varias terapias dirigidas a evitar la inflamación gastrointestinal crónica que podrían aplicarse en la EC. Algunas se dirigen a vías específicas relacionadas con la patogenia de la EC y otras son mediadores inflamatorios comunes a otras patologías gastrointestinales.

3.2.1. Regulación de la respuesta inmune

La TTG posee un papel crítico en la patogenia de la EC a través de la desamidación y transamidación de los péptidos del gluten lo que conducen a la respuesta inmunitaria caracterizada por la inflamación de la mucosa del intestino delgado [90, 91]. Por tanto, si se inhibe la transglutaminasa tisular (TTG) se puede prevenir la presentación de péptidos de gluten por HLA-DQ2/DQ8 y con ello la respuesta inmunitaria. Se han desarrollado una gran cantidad de inhibidores competitivos, reversibles e irreversibles de la TTG. Uno de los primeros estudios ha consistido en el empleo del denominado ZED1227 que es una molécula de bajo peso molecular que bloquea la TTG y que se encuentra en desarrollo clínico en los países de la UE en voluntarios sanos [30]. Sin embargo, dado que la TTG juega un papel fundamental en la inflamación y la cicatrización de heridas en el intestino, la seguridad y eficacia de estos fármacos necesita un estudio más profundo [28].

Otra diana terapéutica atractiva para prevenir la activación de la respuesta inmune por parte del gluten es el bloqueo de las moléculas HLA-DQ2.

Con este concepto se han desarrollado moléculas similares al gluten, que no suscitan una respuesta inmune: la sustitución de los residuos de prolina por azidoprolinas redujo la respuesta inmune en células T aisladas de individuos con EC [49]. También se han desarrollado péptidos cíclicos y diméricos con la capacidad de ligar DQ2, bloqueando parcialmente la proliferación de células T y con presentación de antígenos [90]. No obstante, estas moléculas no bloquean plenamente la activación de las células T y, por tanto, actualmente se están estudiando otros antagonistas no tóxicos, con alta afinidad por el HLA-DQ2, altamente específicos y no inmunogénicos para poder evaluar su eficacia y su utilidad.

Diferentes estudios han resaltado el papel de la interleucina 15 (IL-15) y el receptor activador NKG2D y otros factores solubles de la respuesta inmunitaria como dianas de los tratamientos para la EC. La IL-15 es una citoquina que presenta una función crítica en la activación de los linfocitos intraepiteliales (LIE) y participa en las respuestas innata y adaptativa en la EC. El receptor NKG2D está presente en los linfocitos T y en las células Natural Killer (NK) [92]. Por ello, otra de las terapias en desarrollo está dirigida al control de la expresión de IL-15 y a la activación de NKG2D [50]. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales como el AMG714, que tiene la función de bloquear la transpresentación de IL-15 [52]. Sin embargo, en un ensayo clínico en fase IIa con pacientes con EC refractaria tipo 2 (ECR-2) no se han obtenido resultados concluyentes de efectividad. Otro anticuerpo investigado es el fontolizumab implicado en la patogenia

de la EC, cuya diana es el factor de necrosis tumoral (TNF- γ) que es secretado por las células T en respuesta al gluten. Fontolizumab fue desarrollado inicialmente para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y se propone para la EC, aunque aún no se han registrado ensayos clínicos para esta indicación. Otros anticuerpos monoclonales que se dirigen al TNF- α como son el infliximab y el adalimumab, han sido usados en la práctica clínica en la EII y podrían ser útiles en la ECR [30, 93].

Por último, se incluye en este grupo de tratamientos una terapia cuyo objetivo es el bloqueo del reclutamiento de linfocitos. Los linfocitos T expresan la integrina $\alpha 4 \beta 7$ la cual se une a la adhesina mucosa favorecedora de la adhesión (MAdCAM-1) que permite la migración de los linfocitos a la mucosa intestinal. El natalizumab que es un anti- $\alpha 4$, se ha utilizado en la enfermedad de Crohn y podría ser útil en la EC aunque sus efectos secundarios son muy elevados [51, 94]. Vedolizumab, que es un anti $\alpha 4 \beta 7$ y bloquea la migración de leucocitos, está previsto que inicie estudios en fase II [95]. Además, también se han estudiado inhibidores de quimiocina-receptor como son, CXCR3 y sus ligandos específicos CXCL10 y CXCL11 [51]. Estas moléculas se encuentran entre los principales determinantes en el reclutamiento de células inmunes a la lámina propia intestinal y están implicados en la captación de los linfocitos en presencia de péptidos de gliadina, por lo que se pueden abrir nuevas vías terapéuticas. Otro inhibidor estudiado es el CCL25 y su receptor CCR9, el cual parece ser una alternativa terapéutica en el futuro, aunque por ahora solo se ha estudiado en modelos animales para la enfermedad de Crohn [96, 97].

3.2.2. Inhibición de la cascada proinflamatoria

Para el tratamiento de la clínica en la ECR se suelen usar corticoides por vía general y budesonida. Asimismo, se ha descrito el uso de mesalazina, aunque hay que recordar que la mayoría de estas formulaciones están preparadas para liberarse en el colon y la inflamación en la EC afecta a intestino delgado [98]. Sin embargo, estudios recientes demuestran que la mesalazina tiene un efecto beneficioso sobre las moléculas y los mediadores biológicos de la inflamación que sobrevienen en la mucosa de los enfermos con EC [53].

3.3. Inhibición de la entrada de gluten a la barrera intestinal

El tratamiento basado en la inmunoterapia se encuentra en fase inicial aunque presenta resultados prometedores. El acetato de larazótido (AT-1001) es el fármaco experimental más avanzado y ha demostrado una reducción de los síntomas, así como de los anticuerpos anti-TTG. El AT-1001 tiene como objetivo impedir el paso de los péptidos de gluten a la lámina propia mediante el cierre de las uniones intercelulares de los enterocitos, lo que podría contribuir a evitar el desarrollo de la cascada inmunitaria patológica característica de los pacientes celíacos. Dado su excelente perfil de seguridad y su eficacia para reducir los síntomas en pacientes con ECR a dosis bajas, se espera que el acetato de larazótido avance a un estudio de registro de fase III para esta indicación [29, 54, 55].

3.4. Inducción de tolerancia inmunológica

La terapia con vacunas para la EC se basa en la inmunización con epítopos de gluten lo que induciría la expansión de las células T reguladoras, restaurando la tolerancia oral al gluten [63]. La vacuna desarrollada se denomina Nexvax2 (ImmusanT, Cambridge, MA) y superó los ensayos clínicos de fase Ib. Sin embargo, se ha paralizado la investigación dado que los resultados de Nexvax2 mostraron un buen perfil de seguridad, aunque su eficacia aún debe demostrarse. Esta terapia requiere de inyecciones intradérmicas repetidas de tres péptidos de gluten para inducir tolerancia solamente en individuos portadores de HLA-DQ2 [56, 57]. Por tanto, otra vacuna debería ser investigada frente a los pacientes con el genotipado HLA-DQ8 [27].

Por otra parte, se han desarrollado anticuerpos antigliadina de clara de huevo. Las ventajas de una inmunoterapia pasiva por vía oral son el bajo coste, la facilidad de la administración y la accesibilidad a fenómenos inmunes en tracto digestivo. Los anticuerpos IgY son fáciles de obtener y efectivos en la producción de inmunidad pasiva. Además, los preparados de IgY han demostrado resistencia a las condiciones del estómago y su efectividad en la neutralización de la gliadina y su absorción. Sin embargo, por ahora se dispone solo de resultados in vitro [99].

Basado en la teoría de que nuestro sistema inmunitario necesita exponerse a organismos exógenos para funcionar correctamente y dado que en la actualidad han desaparecido los parásitos intestinales de los humanos residentes en los países desarrollados, existen estudios muy recientes con el parásito *Necator americanus*. La supervivencia de este parásito en el intestino se basa en su capacidad para interferir con la respuesta inmunitaria del huésped, similares a los que se usan para regular las enfermedades autoinmunitarias. En un estudio con un pequeño grupo de personas con EC en DSG se probó infectar con *Necator americanus* para comprobar si inhibía la respuesta inmunitaria Th1 frente al gluten al inducir una respuesta Th2. Se demostró la ausencia de lesiones histológicas llamativas e incluso la disminución de los niveles de anticuerpos anti-TTG tras la administración de larvas infecciosas [59]. Aunque parece que por sí mismo no consigue evitar la DSG, parece influir en las reacciones inmunes ya que los pacientes toleraron la provocación con gluten y disminuyeron los síntomas digestivos en comparación con los controles además de experimentar menos inflamación y menos daño en la mucosa intestinal. Este estudio está en fase IIa, pero podría ser un problema de aceptación por parte de la población ya que es difícil imaginar el uso clínico de rutina de *Necator americanus* en el manejo de EC [99, 100].

Por último, se encuentran en fase inicial de investigación estudios basados en la tolerancia de la mucosa por modificación genética, concretamente de los organoides derivados del intestino humano proporcionando un modelo para estudiar la respuesta al gluten y los efectos de las moléculas derivadas de la microbiota en la EC [60].

4. Conclusiones

A pesar de que la DSG ha demostrado ser segura y eficaz en la mayoría de los pacientes con EC,

las limitaciones que ocasiona la restricción de gluten en la dieta y las elevadas tasas de incumplimiento plantean la necesidad de desarrollar nuevas terapias para la EC.

Actualmente están en fase de desarrollo y en investigación clínica diferentes estrategias terapéuticas no dietéticas que podrían ser una opción útil a medio o a largo plazo en la EC. Hasta la fecha, el acetato de larazótido es el fármaco experimental más avanzado que ha demostrado una reducción de los síntomas y de los anticuerpos anti-TTG. El campo de la inmunoterapia con el AMG 714 ha demostrado ser prometedor en el ensayo clínico de fase II. El uso de glutenasas como preprocesamiento de los alimentos ha demostrado ser muy efectivo. Sin embargo, todos los esfuerzos están ahora realizándose para valorar la efectividad de estas enzimas como suplemento de la DSG, siendo los resultados en fase II de AVL003 muy prometedores. Por último, muchas moléculas interesantes se encuentran en las primeras fases de investigación, como los inhibidores de TIG, los bloqueadores de HLA y los probióticos.

Aunque los nuevos enfoques aumentan la esperanza de que los celíacos puedan ingerir ciertas cantidades de gluten, por el momento, los resultados obtenidos con las nuevas terapias sugieren que podrían tener un papel complementario como “adyuvante” a la DSG y no ser sustitutos de la DSG. Además, algunas de estas terapias podrían ser también efectivos en otras patologías relacionadas con el gluten.

Contribuciones de los autores: Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito. Conceptualización, MLM; escritura-preparación del borrador, VS, AR-C y MLM; escritura: revisión y edición, VS, AR-C, CS y MLM y; adquisición de fondos, CS.

Financiación: Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad (SAF2017-83700-R).

Conflicto de interés: Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Lebowhl B, Cao Y, Zong G, Hu FB, Green PHR, Neugut AI, Rimm EB, Sampson L, Dougherty LW, Giovannucci E, Willett WC, Sun Q, Chan AT. Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2017;357:j1892.

2. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583-613.
3. Mena MC, Sousa C. Analytical Tools for Gluten Detection. Policies and Regulation. En: Arranz E, Fernández-Bañares F, Rosell CM, Rodrigo L, Peña AS, editores. *Advances in the Understanding of Gluten Related Pathology and the Evolution of Gluten-Free Foods*. OmniaScience; 2015. p. 527-64.
4. Lebowohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391(10115):70-81.
5. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine*. 2019;17(1):142.
6. Sharma N, Bhatia S, Chunduri V, Kaur S, Sharma S, Kapoor P, Kumari A, Garg M. Pathogenesis of celiac disease and other gluten related disorders in wheat and strategies for mitigating them. *Front Nutr*. 2020;7:6.
7. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, Murray JA, Verdu EF, Kaukinen K. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):3.
8. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo 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.
9. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-76;quiz 677.
10. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdaway A, van Heel DA, Kaukinen K, Leffler DA, Leonard JN, Lundin KE, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS; BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group; British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63:1210-28.
11. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1195-204.
12. Ludvigsson JF, Murray JA. Epidemiology of celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):1-18.
13. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, Kelly CP, Ahuja V, Makharia GK. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823-36.e2.
14. Glissen JRB, Singh P. Coeliac disease. *Paediatr Int Child Health*. 2019;39(1):23-31.
15. Comino I, Fernández-Bañares F, Esteve M, Ortigosa L, Castillejo G, Fombuena B, Ribes-Koninckx C, Sierra C, Rodríguez-Herrera A, Salazar JC et al. Fecal gluten peptides reveal limitations of serological tests and food questionnaires for monitoring gluten-free diet in celiac disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1456-65.
16. Moreno ML, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, Carrillo-Carrion C, Comino I, Pizarro Á, León F, Rodríguez-Herrera A, Sousa C. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut*. 2017;66(2):250-7.
17. Comino I, Segura V, Ortigosa L, Espín B, Castillejo G, Garrote JA, Sierra C, Millán A, Ribes-Koninckx C, Román E et al. Prospective longitudinal study: use of faecal gluten immunogenic peptides to monitor children diagnosed with coeliac disease during transition to a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(12):1484-92.
18. Ruiz-Carnicer A, Garzón-Benavides M, Fombuena B, Segura V, García-Fernández F, Sobrino-Rodríguez S, Gómez-Izquierdo L, Montes-Cano MA, Rodríguez-Herrera A, Millán R et al. Negative predictive value of the repeated absence of gluten immunogenic peptides in the urine of treated celiac patients in predicting mucosal healing: new proposals for follow-up in celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(5):1240-51.

19. Silvester JA, Comino I, Kelly CP, Sousa C, Duerksen DR, the DOGGIE BAG study group. Most patients with celiac disease on gluten-free diets consume measurable amounts of gluten. *Gastroenterology*. 2020a;158(5):1497-9.e1
20. Silvester JA, Comino I, Rigaux LN, Segura V, Green KH, Cebolla Á, Weiten D, Dominguez R, Leffler A, Leon F, et al. Exposure sources, amounts and time course of gluten ingestion and excretion in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020b;52(9):1469-79.
21. Wolf RL, Lebwohl B, Lee AR, Zybert P, Reilly NR, Cadenhead J, Amengual C, Green PHR. Hypervigilance to a gluten-free diet and decreased quality of life in teenagers and adults with celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(6):1438-48.
22. Rashtak S, Murray JA. Review article: coeliac disease, new approaches to therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(7):768-81.
23. Koerner TB, Cleroux C, Poirier C, Cantin I, La Vieille S, Hayward S, Dubois S. Gluten contamination of naturally gluten-free flours and starches used by Canadians with celiac disease. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2013;30(12):2017-21.
24. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: Tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharm Ther*. 2008;27:1044-52.
25. Fernández A, Mills ENC, Koning F, Moreno FJ. Allergenicity Assessment of Novel Food Proteins: What Should Be Improved? *Trends Biotechnol*. 2021;39(1):4-8.
26. Wungjiranirun M, Kelly CP, Leffler DA. Current status of celiac disease drug development. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(6):779-86.
27. Vaquero L, Rodríguez-Martín L, León F, Jorquera F, Vivas S. Nuevas terapias en la enfermedad celiaca y sus complicaciones. *Gastroenterol Hepatol*. 2018a;41(3):191-204.
28. Alhassan E, Yadav A, Kelly CP, Mukherjee R. Novel nondietary therapies for celiac disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;8(3):335-45
29. Serena G, Kelly CP, Fasano A. Nondietary Therapies for Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):145-63.
30. Lähdeaho ML, Scheinin M, Vuotikka P, Taavela J, Popp A, Laukkanen J, Koffert J, Koivuova OP, Pesu M, Kivelä L 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;4(12):948-59.
31. Tanner GJ, Blundell MJ, Colgrave ML, Howitt CA. Creation of the first ultra-low gluten barley (*Hordeum vulgare* L.) for coeliac and gluten-intolerant populations. *Plant Biotechnol J*. 2016;14(4):1139-50.
32. Sánchez-León S, Gil-Humanes J, Ozuna CV, Giménez MJ, Sousa C, Voytas DF, Barro F. Low-gluten, nontransgenic wheat engineered with CRISPR/Cas9. *Plant Biotechnol J*. 2018;16(4):902-10.
33. Syage JA, Green PHR, Khosla C, Adelman DC, Sealey-Voyksner JA, Murray JA. Latiglutenase treatment for celiac disease: symptom and quality of life improvement for seropositive patients on a gluten-free diet. *GastroHep*. 2019;1(6):293-301.
34. Francavilla R, De Angelis M, Rizzello CG, Cavallo N, Dal Bello F, Gobetti M. Selected probiotic lactobacilli have the capacity to hydrolyze gluten peptides during simulated gastrointestinal digestion. *Appl Environ Microbiol*. 2017;83(14):e00376-17.
35. Ruh T, Ohsam J, Pasternack R, Yokoyama K, Kumazawa Y, Hils M. Microbial transglutaminase treatment in pasta-production does not affect the immunoreactivity of gliadin with celiac disease patients' sera. *J Agric Food Chem*. 2014;62(30):7604-11.
36. Liang L, Pinier M, Leroux JC, Subirade M. Interaction of alpha-gliadin with poly (HEMA-co-SS): structural characterization and biological implication. *Biopolymers*. 2009;91(2):169-78.

37. Pinier M, Fuhrmann G, Galipeau HJ, Rivard N, Murray JA, David SH, Drasarova H, Tuckova L, Leroux JC, Verdu E. The copolymer P(HEMA-co-SS) binds gluten and reduces immune response in gluten-sensitized mice and human tissues. *Gastroenterology*. 2012;142(2):316-25.e1-12.
38. Chevallier S, Goeltz P, Thibault P, Banville D, Gagnon J. Characterization of a prolyl endopeptidase from *Flavobacterium meningosepticum*. Complete sequence and localization of the active-site serine. *J Biol Chem*. 1992;267(12):8192-9.
39. Diefenthal T, Dargatz H, Witte V, Reipen G, Svendsen I. Cloning of proline-specific endopeptidase gene from *Flavobacterium meningosepticum*: Expression in *Escherichia coli* and purification of the heterologous protein. *Appl Microbiol Biotechnol*. 1993;40(1):90-7.
40. Shan L, Marti T, Sollid LM, Gray GM, Khosla C. Comparative biochemical analysis of three bacterial prolyl endopeptidases: Implications for coeliac sprue. *Biochem. J*. 2004;383(Pt 2):311-8.
41. Kabashima T, Fujii M, Meng Y, Ito K, Yoshimoto T. Prolyl endopeptidase from *Sphingomonas capsulata*: Isolation and characterization of the enzyme and nucleotide sequence of the gene. *Arch Biochem Biophys*. 1998;358(1):141-8.
42. Xiao B, Zhang C, Song X, Wu M, Mao J, Yu R, Zheng Y. Rationally engineered prolyl endopeptidases from *Sphingomonas capsulata* with improved hydrolytic activity towards pathogenic peptides of celiac diseases. *Eur J Med Chem*. 2020;202:112499.
43. Knorr V, Wieser H, Koehler P. Production of gluten-free beer by peptidase treatment. *Eur Food Res Technol*. 2016;242,1129-40.
44. Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, Vuotikka P, Koivuova OP, Kärjä-Lahdensuu T, Marcantonio A, Adelman DC, Mäki M. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1649-58.
45. Osorio CE, Wen N, Mejías JH, Mitchell S, von Wettstein D, Rustgi S. Directed-Mutagenesis of *Flavobacterium meningosepticum* Prolyl-Oligopeptidase and a Glutamine-Specific Endopeptidase From Barley. *Front Nutr*. 2020;7:11.
46. Darwish G, Helmerhorst EJ, Schuppan D, Oppenheim FG, Wei G. Pharmaceutically modified subtilisins withstand acidic conditions and effectively degrade gluten in vivo. *Sci Rep*. 2019;9:7505.
47. Martínez M, Gómez-Cabellos S, Giménez MJ, Barro F, Díaz I, Díaz-Mendoza M. Plant Proteases: from key enzymes in germination to allies for fighting human gluten-related disorders. *Front Plant Sci*. 2019;10:721.
48. Gutiérrez S, Pérez-Andrés J, Martínez-Blanco H, Ferrero MA, Vaquero L, Vivas S, Casqueiro J, Rodríguez-Aparicio LB. The human digestive tract has proteases capable of gluten hydrolysis. *Mol Metab*. 2017;6(7):693-702.
49. Kapoerchan VV, Wiesner M, Hillaert U, Drijfhout JW, Overhand M, Alard P, van der Marel GA, Overkleef HS, Koning F. Design, synthesis and evaluation of high-affinity binders for the celiac disease associated HLA-DQ2 molecule. *Mol Immunol*. 2010;47(5):1091-7.
50. Tang F, Sally B, Lesko K, Discepolo V, Abadie V, Ciszewski C, Semrad C, Guandalini S, Kupfer SS, Jabri B. Cysteinyl leukotrienes mediate lymphokine killer activity induced by NKG2D and IL-15 in cytotoxic T cells during celiac disease. *J Exp Med*. 2015;212(10):1487-95.
51. Haghbin M, Rostami-Nejad M, Forouzesh F, Sadeghi A, Rostami K, Aghamohammadi E, Asadzadeh-Aghdai H, Masotti A, Zali MR. The role of CXCR3 and its ligands CXCL10 and CXCL11 in the pathogenesis of celiac disease. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(25):e15949.
52. Cellier C, Bouma G, van Gils T, Khater S, Malamut G, Crespo L, Collin P, Green PHR, Crowe SE, Tsuji W et al. Safety and efficacy of AMG 714 in patients with type 2 refractory coeliac disease: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(12):960-70.
53. Benedetti E, Viscido A, Castelli V, Maggiani C, d'Angelo M, Di Giacomo E, Antonosante A, Picarelli A, Frieri G. Mesalazine treatment in organotypic culture of celiac patients: Comparative study with gluten free diet. *J Cell Physiol*. 2018;233(6):4383-90.

54. Leffler DA, Kelly CP, Green PH, Fedorak RN, DiMarin, A, Perrow W, Rasmussen H, Wang C, Bercik P, Bachir NM, Murray JA. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1311-9. e6.
55. Khaleghi S, Ju JM, Lamba A, Murray JA. The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: focus on larazotide acetate. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(1):37-49.
56. Daveson AJM, Ee HC, Andrews JM, King T, Goldstein KE, Dzuris JL, MacDougall JA, Williams LJ, Treohan A, Cooreman MP 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.
57. Goel G, King T, Daveson AJ, Andrews JM, Krishnarajah J, Krause R, Brown GJE, Fogel R, Barish CF, Epstein R, et al. Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in coeliac disease: two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(7):479-93.
58. Stadlmann V, Harant H, Korschineck I, Hermann M, Forster F, Missbichler A. Novel avian single-chain fragment variable (scFv) targets dietary gluten and related natural grain prolamins, toxic entities of celiac disease. *BMC Biotechnol*. 2015;15:109.
59. Croese J, Giacomini P, Navarro S, Clouston A, McCann L, Dougall A, Ferreira I, Susianto A, O'Rourke P, Howlett et al. Experimental hookworm infection and gluten microchallenge promote tolerance in celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):508-16.
60. Freire R, Ingano L, Serena G, Cetinbas M, Anselmo A, Sapone A, Sadreyev RI, Fasano A, Senger S. Human gut derived-organoids provide model to study gluten response and effects of microbiota-derived molecules in celiac disease. *Sci Rep*. 2019;9(1):7029.
61. Zanini B, Petroboni B, Not T, di Toro N, Villanacci V, Lanzarotto F, Pogna N, Ricci C, Lanzini A. Search for atoxic cereals: a single blind, cross-over study on the safety of a single dose of Triticum monococcum, in patients with celiac disease. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:92.
62. Vaquero L, Comino I, Vivas S, Rodríguez-Martín L, Giménez MJ, Pastor J, Sousa C, Barro F. Tritordeum: a novel cereal for food processing with good acceptability and significant reduction in gluten immunogenic peptides in comparison with wheat. *J Sci Food Agric*. 2018b;98(6):2201-9.
63. Tye-Din JA, Stewart JA, Dromey JA, Beissbarth T, van Heel DA, Tatham A, Henderson K, Mannering SI, Gianfrani C, Jewell DP, Hill AV, McCluskey J, Rossjohn J, Anderson RP. Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease. *Sci Transl Med*. 2010;2(41):41ra51.
64. Ozuna CV, Iehisa JCM, Giménez MJ, Alvarez JB, Sousa C, Barro F. Diversification of the celiac disease -gliadin complex in wheat: A 33-mer peptide with six overlapping epitopes, evolved following polyploidization. *Plant J*. 2015;82:794-805.
65. Ruiz-Carnicer Á, Comino I, Segura V, Ozuna CV, Moreno ML, López-Casado MÁ, Torres MI, Barro F, Sousa C. Celiac Immunogenic Potential of α -Gliadin Epitope Variants from Triticum and Aegilops Species. *Nutrients*. 2019;11(2):220.
66. Troncone R, Auricchio R, Granata V. Issues related to gluten-free diet in coeliac disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:329-33.
67. Picozzi C, Mariotti M, Cappa C, Tedesco B, Vigentini I, Foschino R, Lucisano M. Development of a Type I gluten-free sourdough. *Lett Appl Microbiol*. 2016;62(2):119-25.
68. Håkansson Å, Andrén Aronsson C, Brundin C, Oscarsson E, Molin G, Agardh D. Effects of lactobacillus plantarum and lactobacillus paracasei on the peripheral immune response in children with celiac disease autoimmunity: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutrients*. 2019;11(8):1925.
69. Lindfors K, Blomqvist T, Juuti-Uusitalo K, Stenman S, Venäläinen J, Mäki M, Kaukinen K. Live probiotic Bifidobacterium lactis bacteria inhibit the toxic effects induced by wheat gliadin in epithelial cell culture. *Clin Exp Immunol*. 2008;152(3): 552-8.

70. D'Arienzo R, Maurano F, Luongo D, Mazzarella G, Stefanile R, Troncone R, Auricchio S, Ricca E, David C, Rossi M. Adjuvant effect of *Lactobacillus casei* in a mouse model of gluten sensitivity. *Immunol Lett*. 2008;119(1-2):78-83.
71. Smecuol E, Hwang HJ, Sugai E, Corso L, Chernavsky AC, Bellavite FP, González A, Vodánovich F, Moreno ML, Vázquez H et al. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of *Bifidobacterium infantis* natrene life start strain super strain in active celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(2):139-47.
72. Moreno ML, Arévalo-Rodríguez M, Mellado E, Martínez-Reyes JC, Sousa C. A new microbial gluten-degrading prolyl endopeptidase: Potential application in celiac disease to reduce gluten immunogenic peptides. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218346.
73. Tian N, Wei G, Schuppan D, Helmerhorst EJ. Effect of *Rothia mucilaginosa* enzymes on gliadin (gluten) structure, deamidation, and immunogenic epitopes relevant to celiac disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307(8):G769-776.
74. Socha P, Mickowska B, Urminska D, Kacmarova K. The use of different proteases to hydrolyze gliadins. *J Microbiol Biotechnol Food Sci*. 2015;4(special issue 2):101-4.
75. Wei G, Tian N, Valery AC, Zhong Y, Schuppan D, Helmerhorst EJ. Identification of pseudolysin (lasB) as an aciduric gluten-degrading enzyme with high therapeutic potential for celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):899-908.
76. Wagh SK, Gadge PP, Padul MV. Significant hydrolysis of wheat gliadin by *Bacillus tequilensis* (10bT/HQ223107): a Pilot Study. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2018;10(4):662-7.
77. Rashmi BS, Gayathri D, Vasudha M, Prashantkumar CS, Swamy CT, Sunil KS, Somaraja PK, Prakash P. Gluten hydrolyzing activity of *Bacillus* spp isolated from sourdough. *Microb Cell Fact*. 2020;19(1):130.
78. Cavaletti L, Taravella A, Carrano L, Carezzi G, Sigurta A, Solinas N, De Caro S, Di Stasio L, Piscascia S, Laezza M, Troncone R, Gianfrani C, Mamone G. E40, a novel microbial protease efficiently detoxifying gluten proteins, for the dietary management of gluten intolerance. *Sci Rep*. 2019;9(1):13147.
79. Ehren J, Morón B, Martin E, Bethune MT, Gray GM, Khosla C. A foodgrade enzyme preparation with modest gluten detoxification properties. *PLoS One*. 2009;4(7):e6313.
80. Janssen G, Christis C, Kooy-Winkelaar Y, Edens L, Smith D, van Veelen P, Koning F. Ineffective degradation of immunogenic gluten epitopes by currently available enzyme supplements. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128065.
81. Bethune MT, Ribka E, Khosla C, Sestak K. Transepithelial transport and enzymatic detoxification of gluten in gluten-sensitive rhesus macaques. *PLoS One*. 2008;3(3):e1857.
82. Cornell HJ, Doherty W, Stelmasiak T. Papaya latex enzymes capable of detoxification of gliadin. *Amino Acids*. 2009;38(1):155-65.
83. Savvateeva LV, Gorokhovets NV, Makarov VA, Serebryakova MV, Solovyev AG, Morozov SY, Serebryakova MV, Solovyev AG, Morozov SY, Reddy VP, Zernii EY, Zamyatin AA Jr, Aliev G. Glutenase and collagenase activities of wheat cysteine protease Triticain- α : Feasibility for enzymatic therapy assays. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015;62:115-24.
84. Mika N, Zorn H, Rühl M. Prolyl-specific peptidases for applications in food protein hydrolysis. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2015;99(19):7837-46.
85. Tereshchenkova VF, Goptar IA, Zhuzhikov DP, Belozersky MA, Dunaevsky YE, Oppert B, Filippova IY, Elpidina EN. Prolidase is a critical enzyme for complete gliadin digestion in *Tenebrio molitor* larvae. *Arch Insect Biochem Physiol*. 2017;95(4).
86. Krishnareddy S, Stier K, Recanati M, Lebowl B, Green PH. Commercially available glutenases: a potential hazard in coeliac disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10(6):473-81.
87. Polgar L. The prolyl oligopeptidase family. *Cell Mol Life Sci*. 2002;59:349-62.

88. Rea D, Fülöp V. Structure-function properties of prolyl oligopeptidase family enzymes. *Cell Biochem Biophys*. 2006;44(3):349-65.
89. Mitea C, Havenaar R, Drijfhout JW, Edens L, Dekking L, Koning F. Efficient degradation of gluten by a prolyl endoprotease in a gastrointestinal model: implications for coeliac disease. *Gut*. 2008;57(1):25-32.
90. Xia J, Bergseng E, Fleckenstein B, Siegel M, Kim CY, Khosla C, Sollid LM. Cyclic and dimeric gluten peptide analogues inhibiting DQ2-mediated antigen presentation in celiac disease. *Bioorg Med Chem*. 2007;15(20):6565-73.
91. Esposito C, Caputo I, Troncone R. New therapeutic strategies for coeliac disease: tissue transglutaminase as a target. *Curr Med Chem*. 2007;14(24):2572-80.
92. Sollid LM, Khosla C. Novel therapies for coeliac disease. *J Intern Med*. 2011;269(6):604-13.
93. Reinisch W. How to manage loss of response to anti-TNF in Crohn's disease?. *Curr Drug Targets*. 2010;11(2):152-5.
94. Phan-Ba R, Lambinet N, Louis E, Delvenne P, Tshibanda L, Boverie J, Moonen G, Belachew S. Natalizumab to kill two birds with one stone: a case of celiac disease and multiple sclerosis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):E62-3.
95. Rath T, Billmeier U, Ferrazzi F, Vieth M, Ekici A, Neurath FM, Atreya R. Effects of anti-integrin treatment with vedolizumab on immune pathways and cytokines in inflammatory bowel diseases. *Front Immunol*. 2018;9:1700.
96. Saruta M, Yu QT, Avanesyan A, Fleshner PR, Targan SR, Papadakis KA. Phenotype and effector function of CC chemokine receptor 9-expressing lymphocytes in small intestinal Crohn's disease. *J Immunol*. 2007;178(5):3293-300.
97. Walters MJ, Wang Y, Lai N, Baumgart T, Zhao BN, Dairaghi DJ, Bekker P, Ertl LS, Penfold ME, Jaen JC, Keshav S, Wendt E, Pennell A, Ungashe S, Wei Z, Wright JJ, Schall TJ. Characterization of CCX282-B, an orally bioavailable antagonist of the CCR9 chemokine receptor, for treatment of inflammatory bowel disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;335(1):61-9.
98. Polanco I, editor. *Enfermedad celíaca. Presente y futuro*. Madrid: Ergon; 2013. 145 p.
99. Sánchez-Valverde F, Zarikian S, Etayo V. Nuevas estrategias terapéuticas en la enfermedad celíaca. En: Polanco I, editor. *Enfermedad celíaca: presente y futuro*. Madrid: Ergon; 2013. p. 127-34.
100. Daveson AJ, Jones DM, Gaze S, McSorley H, Clouston A, Pascoe A, Cooke S, Speare R, Macdonald GA, Anderson R, McCarthy JS, Loukas A, Croese J. Effect of hookworm infection on wheat challenge in celiac disease-a randomised double-blinded placebo controlled trial. *PLoS One*. 2011;6(3):e17366.

Este trabajo debe ser citado como:

Segura V, Ruiz-Carnicer A, Sousa C, Moreno ML. Nuevos horizontes para la enfermedad celiaca: terapias no dietéticas. *Rev Esp Cien Farm*. 2020;1(2):196-209.