



# INMUNOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD CELÍACA.

Escudero-Hernández C, Arranz E

Grupo de Inmunología de las Mucosas, Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM),  
Universidad de Valladolid – CSIC (Valladolid)

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca (EC, CIE10: K90.0; OMIM: 212750) es una enfermedad inflamatoria crónica del intestino delgado debida a una intolerancia a las proteínas del gluten que afecta a individuos genéticamente predispuestos.<sup>1,2</sup> Aunque se trata de un trastorno frecuente en España, con una prevalencia estimada del 1%<sup>3</sup>, se cree que sólo uno de cada siete a diez individuos está diagnosticado.<sup>4</sup>

El gluten se define como la masa elástica que queda tras el lavado de la harina de trigo para eliminar el almidón y otros constituyentes solubles. Sin embargo, en la práctica se refiere al conjunto de proteínas ricas en prolina y en glutamina solubles en alcohol que determinan la capacidad de absorción de agua, la cohesividad, la viscosidad y la elasticidad.<sup>5</sup> En el trigo este grupo de proteínas se divide en gliadinas y gluteninas, llegando a un total del 69% de la masa total; en la cebada se denominan hordeínas (46-52%); en el centeno, secalinas (30-50%); y en la avena, aveninas (16%) (aunque sólo algunas variedades de avena podrían ser tóxicas para los pacientes celíacos).<sup>6-8</sup>

Una vez en el intestino de los pacientes, estas proteínas desencadenan una respuesta inmunológica cuyas consecuencias son la lesión del epitelio y la activación de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> específicos.<sup>9</sup> Se han identificado también alteraciones precedentes que afectan a la digestión intraluminal<sup>10,11</sup>, a la acción directa de los péptidos de gluten sobre el epitelio y al transporte transepitelial a la lámina propia mucosa.<sup>12,13</sup>

## GENÉTICA

El componente genético más significativo de la EC es su asociación con ciertos alelos de HLA de clase II. El

HLA (del inglés, antígeno leucocitario humano) es el nombre del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en humanos. Las proteínas codificadas por los genes HLA de clase II cumplen la función de diferenciar lo propio de lo ajeno, asegurando una respuesta tolerogénica o inmunológica, respectivamente. Por tanto, se encuentran implicadas en el reconocimiento inmunológico por las células presentadoras de antígeno (CPAs) y en la señalización entre las células del sistema inmunológico (entre las CPAs y los linfocitos T cooperadores, T CD4<sup>+</sup>).<sup>1</sup>

El 91% de los pacientes celíacos expresan el heterodímero HLA-DQA1\*0501, HLA-DQB1\*0201, definido serológicamente como HLA-DQ2 que puede presentarse en *cis* en el haplotipo DR3-DQ2 o en *trans* en DR5/DR7-DQ2.<sup>14</sup> La mayoría de los pacientes DQ2-negativo poseen el heterodímero HLA-DQA1\*0301, DQB1\*0302 (haplotipo DR4-DQ8).<sup>15</sup> Sin embargo, la presencia de HLA-DQ2 en el 25-30% de individuos sanos, la prevalencia de la EC del 1% y los estudios en gemelos idénticos indican una aportación de HLA del 40% y, por tanto, se han de tener en cuenta otros factores para el desarrollo de la enfermedad.<sup>16</sup> Investigaciones más recientes como los estudios de asociación en genoma completo (GWAS) o la búsqueda de polimorfismos de nucleótido simple (SNPs), muestran otros genes dentro y fuera de la región HLA relacionados con la EC que incrementan el porcentaje de heredabilidad que puede ser explicado hasta un 54%.<sup>2,14,17,18</sup> Ejemplo de ello son el gen *CTLA4*, que codifica un receptor presente en linfocitos T que regula negativamente su actividad<sup>18</sup>, o la región *IL2 IL21*, en la que se encuentran citocinas reguladoras del sistema inmunológico.<sup>17</sup>

## TRANSPORTE DEL GLUTEN A TRAVÉS DEL EPITELIO

En condiciones normales las proteínas son hidrolizadas en el tracto gastrointestinal dando lugar a otras de menor tamaño o a aminoácidos aislados mayoritariamente por las peptidasas gástricas y pancreáticas y, posteriormente, atraviesan el epitelio intestinal por transporte transcelular (transporte ligado a hidrógeno

**CORRESPONDENCIA:** Eduardo Arranz

Lab. de Inmunología de Mucosas, IBGM,  
Universidad de Valladolid-CSIC  
C/Ramón y Cajal s/n • 47005-Valladolid

y transporte activo secundario acoplado a sodio).<sup>19</sup> En el caso de los pacientes celíacos, el gluten no se digiere completamente y origina fragmentos residuales resistentes a la proteólisis enzimática por su alto contenido en glutamina y prolina.<sup>19</sup> Debido al tamaño de estos fragmentos, no se absorben fácilmente, se acumulan y atraviesan el epitelio por vías alternativas: la ruta paracelular, a través de las uniones estrechas o *tight-junctions* que hay entre los enterocitos<sup>12, 20</sup>; por retrotranscitososis junto con la forma secretada de la inmunoglobulina A1 (SIgA1-péptido) reconocido por el receptor de transferrina, CD71<sup>21</sup>; o por acceso directo a través de las extensiones o dendritas que emiten las células dendríticas (CDs), las cuales se encuentran intercaladas entre las células del epitelio.<sup>20, 22</sup> Además, en los enterocitos de pacientes celíacos en actividad el transporte de péptidos de la membrana apical a la basal se encuentra incrementado por un mecanismo dependiente de interferón (IFN)- $\gamma$ <sup>23</sup> y, de acuerdo al grado de inflamación, el transporte paracelular puede aumentar ya que la gliadina es capaz de unirse al receptor de quimiocinas CXCR3 y éste activar el factor de diferenciación mieloide 88, MyD88, dando lugar a la liberación de zonulina que reorganiza el citoesqueleto celular y desacopla las uniones estrechas aumentando así la permeabilidad.<sup>23, 24</sup>

Se ha observado también que el procesamiento de los péptidos derivados del gluten en el interior de los enterocitos está alterado, ya que su estructura antigénica puede evadir la fusión de los lisosomas con los endosomas, permitiendo así que el péptido llegue intacto a la lámina propia.<sup>13, 25, 26</sup>

## RESPUESTA ADAPTATIVA O ESPECÍFICA FRENTE AL GLUTEN

Una vez que los péptidos derivados de gliadina alcanzan la lámina propia intestinal se encuentran con las diferentes células del sistema inmunológico asociado a la mucosa. Allí es donde la transglutaminasa tisular (TGt) desamina los residuos de glutamina de los péptidos en ácido glutámico.<sup>27</sup>

La TGt es una enzima de amplia distribución que cataliza uniones covalentes entre grupos carboxilo de glutaminas y grupos aminos de lisinas. Su ubicación más común es intracelular siendo más abundante en células mononucleares, fibroblastos y endotelio. En cuanto a sus funciones habituales, interviene en la apoptosis celular impidiendo la salida de material citoplasmático<sup>28</sup> y, si es secretada fuera de la célula, colabora en el ensamblaje de la matriz extracelular durante la reparación de tejidos. La desaminación sucede en condiciones no fisiológicas (exceso de moléculas donantes de grupos glutámicos con respecto a las aceptoras) o con pH menor que 7,0. En esta situación, la gliadina, al tener más del 30% de contenido en glutamina,

es susceptible a modificaciones por la TGt.<sup>5, 8, 27</sup> Este hecho es altamente relevante en la EC, puesto que los péptidos desaminados (cargados negativamente) tienen mayor afinidad por las moléculas HLA-DQ (de alto contenido en aminoácidos básicos en la hendidura peptídica), especialmente HLA-DQ2.<sup>29</sup> Sin embargo, aunque la desaminación no es un requerimiento absoluto, esta reacción ayuda a potenciar la respuesta.<sup>30</sup> Recientemente, se ha debatido sobre la activación de la TGt, puesto que la respuesta anti-gluten también sería capaz de activar esta enzima.<sup>31</sup>

Las moléculas HLA-DQ se muestran en la membrana de las células presentadoras de antígeno (CPAs): células dendríticas (CDs, 80%) y macrófagos (20%). Las CDs provienen mayoritariamente de monocitos reclutados desde los vasos sanguíneos a la mucosa intestinal inflamada y diferenciados in situ.<sup>32, 33</sup> Aparte de la presentación de epítomos derivados de gliadina en los nódulos linfáticos mesentéricos, las moléculas HLA-DQ también son capaces de presentar neo-epítomos y complejos gluten-TGt a los linfocitos T CD4<sup>+</sup> de la lámina propia (LLPs).<sup>34, 35</sup> Estos linfocitos T CD4<sup>+</sup> activados dan lugar a una respuesta pro-inflamatoria con citocinas de perfil Th1 (predominando IFN- $\gamma$  junto con el factor de necrosis tumoral [TNF]- $\alpha$  y las interleucinas [IL]-15 e IL-18 en ausencia de IL-12) y un descenso de citocinas reguladoras (IL-10 y el factor de crecimiento transformante [TGF]- $\beta$ ).<sup>36</sup> El perfil de citocinas pro-inflamatorias junto con la producción de metaloproteinasas que degradan proteínas de la matriz extracelular, son en parte responsables, aunque no suficientes, de la lesión típica observada en la EC.<sup>37</sup>

La proliferación de estos linfocitos T CD4<sup>+</sup> significa que las CDs tienen carácter pro-inflamatorio en lugar de tolerogénico. Los altos niveles de IFN- $\alpha$  detectados en la mucosa de los pacientes con EC podrían ser críticos en la diferenciación de las CDs pro-inflamatorias.<sup>38</sup> Este hecho está avalado por una mayor prevalencia de EC en pacientes con hepatitis C tratados con IFN- $\alpha$ <sup>39</sup> y en individuos con síndrome de Down, puesto que el cromosoma 21 contiene el gen codificante para el receptor de IFN- $\alpha$ .<sup>40</sup> Además, se ha demostrado que el estímulo con gliadina, o con sus péptidos derivados, promueve la migración de las CDs.<sup>41</sup>

Las células T CD4<sup>+</sup> específicas de gluten colaboran probablemente en la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas, células que producen anticuerpos de clases inmunoglobulina (Ig) A e IgG frente a la TGt, ya que los linfocitos B pueden actuar como CPAs y, una vez presentados los epítomos de TGt a través de moléculas HLA-DQ, reciben esa ayuda.<sup>42</sup> Sin embargo, la función de los anticuerpos no es clara; podrían amplificar la respuesta inflamatoria al incrementar la absorción de gluten e inducir la activación de receptores Fc en los granulocitos.<sup>21</sup>

## RESPUESTA INNATA O INESPECÍFICA FRENTE AL GLUTEN

Además de los procesos que ocurren para desencadenar la respuesta inmunológica adaptativa frente al gluten, se requiere de alteraciones adicionales en la respuesta innata. Algunos péptidos, como p31-43 o p31-49 de la  $\alpha$ -gliadina, inducen una respuesta independiente de HLA-DQ y de los linfocitos T dando lugar a un aumento de la expresión de IL-15, de ciclooxigenasa (COX)-2 y de los marcadores de activación CD25 y CD83 en las células mononucleares de la lámina propia.<sup>43, 44</sup> También se genera un estrés oxidativo en los enterocitos debido a la formación de óxido nítrico al activarse la enzima sintetasa de óxido nítrico inducible (del inglés, iNOS), que a su vez activa COX-2 e induce la expresión del antígeno relacionado con la cadena MHC de clase I, MICA, que promueve un estado de inflamación.<sup>45-47</sup> Hay que añadir que la gliadina debilita las uniones estrechas provocando un aumento en la permeabilidad intestinal.<sup>12</sup>

Un tipo celular importante en esta respuesta innata son los linfocitos intraepiteliales (LIEs), localizados en la zona basolateral de los enterocitos del epitelio. Los LIEs son una población heterogénea y de variada distribución a lo largo del intestino (posiblemente por las diferencias en las funciones digestivas y fisiológicas) compuesta por dos grupos, LIEs naturales y LIEs inducidos, clasificados según los mecanismos por los que son activados y por los antígenos que reconocen<sup>48</sup>

(Tabla I). Se llaman LIEs naturales a los que se generan en el timo por un proceso de maduración alternativo de presentación de antígenos propios en el que se seleccionan linfocitos T doblemente negativos ( $CD4^- CD8^-$ ) con un marcador CD3 atípico ( $CD3\zeta$ -FceRI $\gamma$  o FceRI $\gamma$ -FceRI $\gamma$ ) y, posteriormente, se dirigen al intestino.<sup>48</sup> Estos linfocitos, que se subdividen en dos clases, linfocitos T TCR $\gamma\delta$  y linfocitos T TCR $\alpha\beta$  CD8 $\alpha\alpha^+$ , son los primeros en asentar en el intestino, antes del nacimiento, y su función es adquirir tolerancia frente a los antígenos de la dieta y la microbiota, proteger frente a patógenos entéricos y mantener y proteger la barrera epitelial durante la colonización bacteriana<sup>48</sup> (Tabla I). Por otra parte, los LIEs inducidos se desarrollan normalmente en el timo y, tras una exposición periférica a antígenos externos por CPAs, son estimulados para dirigirse al intestino mediante marcadores específicos de atracción y adhesión. Al tratarse de linfocitos inducidos por antígenos externos, no son representativos del conjunto de los LIEs intestinales en etapas tempranas de la vida; sin embargo, aumentan gradualmente para adaptarse y desarrollarse en cada individuo según la influencia del ambiente intestinal personal (microbiota y dieta). Sus funciones son la defensa frente a agentes infecciosos, la adquisición de memoria y el control de las respuestas frente a factores inocuos, así como el mantenimiento de la integridad del epitelio. Se dividen en dos subpoblaciones: linfocitos T TCR $\alpha\beta$  CD8 $\alpha\beta^+$  y linfocitos T TCR $\alpha\beta$  CD4 $^+$ <sup>48</sup> (Tabla I). En resumen, los LIEs son una población de linfocitos que mantiene una interac-

TABLA I.-

### CLASIFICACIÓN DE LAS CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO QUE INTERVIENEN EN LA RESPUESTA INNATA O INESPECÍFICA FRENTE AL GLUTEN EN EL EPITELIO

	TCR	RESTRICCIÓN	DIFERENCIACIÓN	FUNCIONES
LIEs naturales	$\alpha\beta$ $\gamma\delta$	MHC	Timo	Tolerancia y protección frente a proteínas de la dieta y la microbiota al inicio de la vida, y protección a posteriori.
LIEs inducidos	$\alpha\beta$	MHC	Periferia	Adaptación a la dieta y la microbiota: defensa, memoria y mantenimiento de la integridad. Evitan respuestas exageradas frente a antígenos inocuos.
Células NK	N/A	N/A	Médula ósea, nódulos linfáticos, bazo, amígdalas, timo.	Respuesta frente a virus y células tumorales.
Células NKT	Semi-invariante ( $\alpha 24\beta 11$ y otros)	CD1d	Periferia	Protección frente a células tumorales y enfermedades autoinmunes. Tolerancia oral.

LIEs, linfocitos intraepiteliales; NK, natural killer; NKT, linfocito T NK; TCR, receptor de linfocitos T; MHC, complejo mayor de histocompatibilidad; N/A, no aplicable.

ción constante, compleja y multidireccional con las células epiteliales y el entorno intestinal, encontrándose en un peculiar estado activado aunque en reposo.<sup>48</sup>

Sin embargo, pese a que el papel de los LIEs es tolerogénico y protector, pueden exacerbar la severidad de ciertas dolencias como la EC o la enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>48-50</sup> En concreto, en la EC se observa una correlación entre el número de células T TCR $\alpha\beta$  con la presencia de atrofia vellositaria, al igual que se observa una transformación en los LIEs.<sup>51, 52</sup> La variación en la diferenciación y las funciones habituales de estas células en situaciones de inflamación (en la EC, niveles elevados de IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-15) da lugar a procesos de auto-reactividad: reconocimiento de señales de estrés en las células epiteliales (HLA-E y MICA) por vía innata (moléculas CD94, NKG2A y NKG2D). Como consecuencia, se producen las alteraciones asociadas a la EC: linfocitosis intraepitelial, hiperplasia de las criptas, aplanamiento de las vellosidades y atracción de otras células pro-inflamatorias a la lámina propia.<sup>37, 43, 48</sup>

De igual manera, otras células relacionadas con el intestino y los LIEs podrían estar implicadas en la patogenia de la EC: las células asesinas naturales o *natural killer* (NK) y los linfocitos NKT.<sup>53</sup> Las células NK son un tipo de células consideradas linfocitos de inmunidad innata con grandes gránulos citotóxicos que carecen de receptores típicos de otros linfocitos (TCR, CD3 y receptor para Ig de células B), se diferencian y maduran en la médula ósea, los nódulos linfáticos, el bazo, las amígdalas y el timo y, posteriormente, se dirigen a la circulación.<sup>54</sup> Sus funciones más estudiadas son la respuesta frente a células infectadas por virus y la respuesta a tumores de forma independiente de MHC y anticuerpos, por lo que deben su denominación al estar naturalmente preparadas para actuar.<sup>55, 56</sup> Sus marcadores más comunes son CD16, CD56, NK1.1 y NK1.2, siendo el 80% de ellas CD8<sup>+</sup>.<sup>31, 53, 54</sup> En cambio, las células NKT son un grupo heterogéneo capaz de reconocer antígenos lipídicos a través de una molécula presentadora de antígeno diferente a MHC, CD1d.<sup>57</sup> Se diferencian de las células NK en la posesión del complejo TCR en su membrana, además de CD3 y receptores para Ig; y de los linfocitos en cuanto a la presentación antigénica y, también en algunos subgrupos, en la presencia de un receptor semi-invariante de TCR (TCR  $\nu\alpha 24\beta 11$ , entre otros).<sup>31, 57</sup> Además del intestino, estas células pueden hallarse en otros órganos<sup>57</sup> (Tabla I).

Debido a que el recuento de cada una de estas subclases está alterado en la EC en actividad (incremento del porcentaje total de LIEs, incremento de células T TCR $\gamma\delta$  y disminución de células CD3<sup>-</sup>), cada vez se utiliza más como ayuda diagnóstica el denominado linfograma intraepitelial, basado en el análisis de biopsias duodenales mediante citometría de flujo, que permite reconocer estos cambios en contraste con los individuos sanos.

También es posible su distinción respecto a los pacientes con EC en dieta sin gluten (aumento de LIEs y de linfocitos T TCR $\gamma\delta$ ) y pacientes con EC latente o potencial (de forma permanente, sistémica e intensa respecto a otras enfermedades con aumentos transitorios).<sup>58</sup>

## INTERACCIÓN ENTRE LAS RESPUESTAS INNATA Y ADAPTATIVA

Hasta ahora se ha comentado el papel de diferentes grupos celulares en las respuestas inmunológicas en la mucosa intestinal, siendo más clara la respuesta adaptativa. Sin embargo, las células clásicamente denominadas de inmunidad innata, como las células NK, hoy en día se consideran de tipo mixto.<sup>53</sup> Algo similar sucede con los LIEs y las células NKT, ya que son estimuladas dentro y fuera del timo a través de moléculas MHC independientemente de gluten, aunque en el intestino funcionan como centinelas frente a infecciones o alteraciones tisulares.<sup>48</sup>

A nivel molecular se pueden indicar varios componentes implicados en esta interacción de respuestas: IL-15 y su receptor específico, IL15R $\alpha$ . La IL-15 es una citocina pleiotrópica que se une a su receptor, IL-15R, relacionado con el receptor de IL-2, junto con una cadena  $\alpha$  de alta afinidad y que se expresan en un gran número de tipos celulares y tejidos.<sup>59</sup> Sin embargo, la expresión de IL-15 parece restringirse a monocitos, células epiteliales, células dendríticas y fibroblastos<sup>59</sup>, además de encontrarse altamente regulada debido a su gran potencial inflamatorio.<sup>60</sup> En el contexto de la EC, cabe destacar entre sus funciones la reprogramación de los LIEs<sup>61</sup>, la inducción de la expresión de las moléculas de estrés MICA en los enterocitos<sup>47</sup>, la activación de las CDs<sup>62, 63</sup>, y la modulación positiva de IL-21, citocina implicada también en la patogenia.<sup>64</sup> Además, se ha demostrado el incremento de IL-15R $\alpha$  en la mucosa intestinal de pacientes con EC, lo que podría conferir un menor umbral de respuesta frente a la IL-15.<sup>65</sup>

Por último, merece la pena mencionar el conjunto de células T reguladoras convencionales formado por linfocitos Treg naturales (CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup>), Treg inducidos (mismo perfil que Treg), Th3 (CD4<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> TGF- $\beta$ <sup>+</sup>) y Tr1 (CD4<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> IL-10<sup>+</sup> IL-4<sup>-</sup> IL-5<sup>+</sup> TGF- $\beta$ <sup>+</sup>). Además de diferenciarse por su perfil fenotípico, se distinguen porque los Treg naturales se desarrollan en el timo, mientras que los otros grupos se diferencian en la periferia.<sup>66</sup> Sus funciones se pueden resumir en el mantenimiento de la homeostasis intestinal y en el control de la inflamación local al bloquear la expansión clonal de los linfocitos T (tanto CD4<sup>+</sup> como CD8<sup>+</sup>) mediante la producción de citocinas moduladoras (IL-10 y/o TGF- $\beta$ ).<sup>66</sup> En consecuencia, la desregulación en la diferenciación y la capacidad funcional de estas células puede formar parte de las alteraciones inmunopatogénicas necesarias para el desarrollo de la EC.<sup>67-69</sup>





## ENFERMEDAD CELIACA Y AUTOINMUNIDAD

Las características que permiten describir la EC son los factores genéticos relacionados con la respuesta inmunológica<sup>1,15</sup>, la presencia de auto-anticuerpos (anti-TGt)<sup>42</sup>, la linfocitosis intraepitelial<sup>48,52</sup>, y la destrucción del tejido por los linfocitos T CD8<sup>+</sup>.<sup>37,48</sup> Además de la linfocitosis y la pérdida de tejido, algunas enfermedades autoinmunes, como la diabetes tipo I y la artritis reumatoide, comparten también muchos de los genes directamente relacionados con la EC.<sup>70,71</sup> De la misma manera, se detectan auto-anticuerpos en la vasculitis (anti-citoplasma de neutrófilo)<sup>72</sup> y la artritis reumatoide (anticitrulina y la enzima que cataliza la reacción).<sup>73</sup> En resumen, si no supiésemos su relación con el consumo de gluten, la EC sería clasificada como un trastorno autoinmune cuya diana específica es el intestino delgado.<sup>9</sup>

En una publicación reciente<sup>9</sup>, los autores abren el debate sobre esta relación entre la autoinmunidad y la EC, dado que la EC supone un reto a la idea establecida según la cual una enfermedad autoinmune se desarrolla tras la activación de una respuesta de inmunidad adaptativa frente a antígenos propios. En la EC, se indica que los desencadenantes exógenos que activan la enfermedad podrían actuar también como mantenedores de la misma. En este caso, se hablaría del gluten como mantenedor o amplificador de la EC, en lugar de ser considerado desencadenante, mientras que faltaría por identificar aún el o los detonantes que colaborarían en la iniciación de la respuesta de células T CD4<sup>+</sup>. Las explicaciones más inmediatas surgen de la digestión parcial del gluten y la deaminación por la TGt, pero no terminan de concretar por qué la respuesta inflamatoria prevalece sobre la reguladora. En este sentido, se proponen también las infecciones virales junto con los IFN de tipo I y la microbiota intestinal como nuevos detonantes, puesto que se ha demostrado una mayor incidencia de la EC y otras enfermedades autoinmunes no justificada por la deriva genética<sup>74</sup>, sino por cambios en el ambiente o por infecciones por virus entéricos.<sup>75,76</sup>

En conclusión, queda trabajo por hacer para esclarecer los mecanismos inmunológicos implicados en la patogenia de la EC, lo que puede conseguirse con la ayuda de las líneas celulares y la colaboración fundamental de clínicos y pacientes, cuyo objetivo final que es el desarrollo de alternativas efectivas a la dieta sin gluten estricta de por vida.

## REFERENCIAS

1. Thorsby E. A short history of HLA. *Tissue antigens* 2009;74:101-16.
2. 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.
3. Sapone A et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012;10:13.
4. Catassi C et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994;343:200-3.
5. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol* 2007;24:115-9.
6. Comino I et al. Diversity in oat potential immunogenicity: basis for the selection of oat varieties with no toxicity in coeliac disease. *Gut* 2011;60:915-22.
7. Real A et al. Molecular and immunological characterization of gluten proteins isolated from oat cultivars that differ in toxicity for celiac disease. *PLoS one* 2012;7:e48365.
8. Wieser H. Relation between gliadin structure and coeliac toxicity. *Acta Paediatr* 1996;suppl 412:3-9.
9. Sollid LM & Jabri B. Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease. *Nat Rev Immunol* 2013;13:294-302.
10. Hausch F, Shan L, Santiago NA, Gray GM & Khosla C. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283:G996-G1003.
11. Shan L et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002;297:2275-9.
12. Clemente MG et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut* 2003;52:218-223.
13. Menard S et al. Paracellular versus transcellular intestinal permeability to gliadin peptides in active celiac disease. *Am J Pathol* 2012;180:608-15.
14. Louka AS & Sollid LM. HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens* 2003;61:105-17.
15. Karell K et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1\*05-DQB1\*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003;64:469-77.
16. Godkin A & Jewell D. The pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:206-10.
17. van Heel DA et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet* 2007;39:827-9.
18. Djilali-Saiah I et al. CTLA-4 gene polymorphism is associated with predisposition to coeliac disease. *Gut* 1998;43:187-9.
19. Daniel H. Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport. *Annu Rev Physiol* 2004;66:361-84.
20. Visser J, Rozing J, Sapone A, Lammers K & Fasano A. Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: celiac disease and type 1 diabetes paradigms. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1165:195-205.
21. Matysiak-Budnik T et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med* 2008;205:143-54.
22. Rescigno M & Di Sabatino A. Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease. *J Clin Invest* 2009;119:2441-50.
23. Lammers KM et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology* 2008;135:194-204 e193.
24. Palova-Jelinkova L et al. Pepsin digest of wheat gliadin fraction increases production of IL-1beta via TLR4/MyD88/TRIF/MAPK/NF-kappaB signaling pathway and an NLRP3 inflammasome activation. *PLoS one* 2013;8:e62426.

25. Luciani A et al. Lysosomal accumulation of gliadin p31-43 peptide induces oxidative stress and tissue transglutaminase-mediated PPARgamma downregulation in intestinal epithelial cells and coeliac mucosa. *Gut* 2010;59:311-9.
26. Abed J et al. Abnormal apical-to-basal transport of dietary ovalbumin by secretory IgA stimulates a mucosal Th1 response. *Mucosal Immunol* 2013; Jul 10.
27. Bruce SE, Bjarnason I & Peters TJ. Human jejunal transglutaminase: demonstration of activity, enzyme kinetics and substrate specificity with special relation to gliadin and coeliac disease. *Clin Sci (Lond)* 1985; 68:573-9.
28. Piacentini M & Colizzi V. Tissue transglutaminase: apoptosis versus autoimmunity. *Immunol Today* 1999; 20:130-4.
29. Kim CY, Quarsten H, Bergseng E, Khosla C & Sollid LM. Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4175-9.
30. van de Wal Y et al. Small intestinal T cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:10050-4.
31. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB & Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol* 2011;29:493-525.
32. Raki M et al. A unique dendritic cell subset accumulates in the celiac lesion and efficiently activates gluten-reactive T cells. *Gastroenterology* 2006;131:428-38.
33. Beitnes AC et al. Rapid accumulation of CD14<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup> dendritic cells in gut mucosa of celiac disease after in vivo gluten challenge. *PLoS one* 2012;7: e33556.
34. van de Wal Y et al. Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J Immunol* 1998;161:1585-8.
35. Ciccocioppo R et al. Gliadin and tissue transglutaminase complexes in normal and coeliac duodenal mucosa. *Clin Exp Immunol* 2003;134:516-24.
36. Nilsen EM et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:551-63.
37. MacDonald TT, Bajaj-Elliott M & Pender SL. T cells orchestrate intestinal mucosal shape and integrity. *Immunol Today* 1999;20:505-10.
38. Monteleone G et al. Role of interferon alpha in promoting T helper cell type 1 responses in the small intestine in coeliac disease. *Gut* 2001;48:425-9.
39. Cammarota G, Cuomo L, Cianci R, Pandolfi F & Gasbarrini G. Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *Lancet* 2000;356:1494-5.
40. George EK et al. High frequency of celiac disease in Down syndrome. *J Pediatr* 1996;128:555-7.
41. Chladkova B et al. Gliadin fragments promote migration of dendritic cells. *J Cell Mol Med* 2011;15:938-48.
42. Sollid LM, Molberg O, McAdam S & Lundin KE. Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase—guilt by association? *Gut* 1997;41:851-2.
43. Maiuri L et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet* 2003;362:30-7.
44. Londei M et al. Gliadin as a stimulator of innate responses in celiac disease. *Mol Immunol* 2005;42:913-8.
45. Beckett CG, Dell'Olio D, Shidrawi RG, Rosen-Bronson S & Ciclitira PJ. Gluten-induced nitric oxide and pro-inflammatory cytokine release by cultured coeliac small intestinal biopsies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:529-35.
46. Morteau O. COX-2: promoting tolerance. *Nat Med* 1999;5:867-8.
47. Martin-Pagola A et al. MICA response to gliadin in intestinal mucosa from celiac patients. *Immunogenetics* 2004;56:549-54.
48. Cheroutre H, Lambolez F & Mucida D. The light and dark sides of intestinal intraepithelial lymphocytes. *Nat Rev Immunol* 2011;11:445-56.
49. Qiu Y & Yang H. Effects of Intraepithelial Lymphocyte-Derived Cytokines on Intestinal Mucosal Barrier Function. *J Interferon Cytokine Res* May 2013;21.
50. Cheroutre H. In IBD eight can come before four. *Gastroenterology* 2006;131:667-70.
51. Kutlu T et al. Numbers of T cell receptor (TCR) alpha beta+ but not of TcR gamma delta+ intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in coeliac patients on a long term normal diet. *Gut* 1993;34: 208-14.
52. Spencer J et al. Changes in intraepithelial lymphocyte subpopulations in coeliac disease and enteropathy associated T cell lymphoma (malignant histiocytosis of the intestine). *Gut* 1989;30:339-46.
53. Calleja S et al. Dynamics of non-conventional intraepithelial lymphocytes-NK, NKT, and gammadelta T-in celiac disease: relationship with age, diet, and histopathology. *Dig Dis Sci* 2011;56:2042-9.
54. Vivier E et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science* 2011;331:44-9.
55. Iannello A, Debeche O, Samarani S & Ahmad A. Antiviral NK cell responses in HIV infection: I. NK cell receptor genes as determinants of HIV resistance and progression to AIDS. *J Leukoc Biol* 2008;84:1-26.
56. Lee SH, Miyagi T & Biron CA. Keeping NK cells in highly regulated antiviral warfare. *Trends Immunol* 2007;28:252-9.
57. Middendorp S & Nieuwenhuis EE. NKT cells in mucosal immunity. *Mucosal Immunol* 2009;2:393-402.
58. Leon F. Flow cytometry of intestinal intraepithelial lymphocytes in celiac disease. *J Immunol Methods* 2011;363:177-86.
59. Budagian V, Bulanova E, Paus R & Bulfone-Paus S. IL-15/IL-15 receptor biology: a guided tour through an expanding universe. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006;17:259-80.
60. Duitman EH, Orinska Z, Bulanova E, Paus R & Bulfone-Paus S. How a cytokine is chaperoned through the secretory pathway by complexing with its own receptor: lessons from interleukin-15 (IL-15)/IL-15 receptor alpha. *Mol Cell Biol* 2008;28:4851-61.
61. Meresse B et al. Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity* 2004;21:357-366.
62. Ohteki T, Suzue K, Maki C, Ota T & Koyasu S. Critical role of IL-15-IL-15R for antigen-presenting cell functions in the innate immune response. *Nat Immunol* 2001;2:1138-43.
63. Mattei F, Schiavoni G, Belardelli F & Tough DF. IL-15 is expressed by dendritic cells in response to type I IFN, double-stranded RNA, or lipopolysaccharide and promotes dendritic cell activation. *J Immunol* 2001;167: 1179-87.
64. Sarra, M. et al. IL-15 positively regulates IL-21 production in celiac disease mucosa. *Mucosal Immunol* 2013;6:244-55.
65. Bernardo D et al. Higher constitutive IL15R alpha expression and lower IL-15 response threshold in coeliac disease patients. *Clin Exp Immunol* 2008;154:64-73.
66. Saurer L & Mueller C. T cell-mediated immunoregulation in the gastrointestinal tract. *Allergy* 2009;64: 505-19.



67. Hmida NB et al. Impaired control of effector T cells by regulatory T cells: a clue to loss of oral tolerance and autoimmunity in celiac disease? *Am J Gastroenterol* 2012;107:604-11.
68. Zanzi D et al. IL-15 interferes with suppressive activity of intestinal regulatory T cells expanded in Celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1308-17.
69. Lahdenpera A, Ludvigsson J, Falth-Magnusson K, Hogberg L & Vaarala O. The effect of gluten-free diet on Th1-Th2-Th3-associated intestinal immune responses in celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2011;46: 538-49.
70. Zhernakova A et al. Meta-analysis of genome-wide association studies in celiac disease and rheumatoid arthritis identifies fourteen non-HLA shared loci. *PLoS Genet* 2011; 7:e1002004.
71. Cotsapas C et al. Pervasive sharing of genetic effects in autoimmune disease. *PLoS Genet* 2011;7: e1002254.
72. Lyons PA et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012;367: 214-23.
73. Schellekens GA et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155-63.
74. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD & Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 2012;489:231-41.
75. Troncone R & Auricchio S. Rotavirus and celiac disease: clues to the pathogenesis and perspectives on prevention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:527-8.
76. Devendra D & Eisenbarth GS. Interferon alpha-a potential link in the pathogenesis of viral-induced type 1 diabetes and autoimmunity. *Clin Immunol* 2004;111:225-33.