



Целиакия: обзор от генетики до лечения

E. Jafari, N. Soleymani, M. Hamidi, A. Rahi, A. Rezaei, R. Azizian
Iranian Biomedical Journal, 2023

Введение

Целиакия — это аутоиммунное заболевание, вызывающее реакции как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. При целиакии поражается желудочно-кишечный тракт, в основном тонкая кишка. Стойкая воспалительная реакция запускается при употреблении глютеносодержащих продуктов (например, пшеницы, ячменя и ржи) и стихает при исключении глютена из рациона. Развитие целиакии, частота которого в западной популяции оценивается в 1 %, тесно связано с молекулами MHC класса II. Среди пациентов с целиакией около 3 % обладают аллелями HLA-DQ. Кроме того, повышенный риск развития целиакии наблюдается у лиц, чьи родственники первой степени родства страдают этим заболеванием. Роль генетических факторов в развитии целиакии очевидна в семьях, в которых хотя бы один член страдает целиакией [1-4].

Индикаторы целиакии

Целиакия — сложное заболевание, вызываемое различными факторами, включая генетические и экологические. У людей с генетической предрасположенностью (например, наличие генов HLA, таких как HLA-DQ2 или HLA-DQ-8) воздействие глютена является необходимым, но недостаточным для развития заболевания. Воздействие глютена и элементов окружающей среды на этих людей приводит к активации их врожденных и адаптивных иммунных реакций [5]. Поэтому признаки и симптомы заболевания могут сильно варьироваться от случая к случаю. Клинические проявления целиакии варьируются от бессимптомных (молчаливых) до симптоматических (развернутых острых или хронических), сопровождающихся абдоминальной дистензией и болью, железодефицитной анемией, периферической нейропатией, снижением костной массы, переломами костей и повышением уровня печеночных ферментов. Несмотря на частоту диагностики хронической целиакии, широко распространено мнение, что границы целиакии размыты [2-3].

Диагностика целиакии

Целиакия — это длительное заболевание, поражающее кишечник и часто возникающее из-за неспособности усваивать питательные вещества вследствие непереносимости глютена [2,6]. Кроме того, микробиота играет решающую роль в развитии аутоиммунных и атопических заболеваний [7]. Целиакия может проявляться как в раннем, так и в зрелом возрасте с различными симптомами, в частности типичными желудочно-кишечными симптомами, такими

как спазмы в животе, вздутие живота, метеоризм, диарея, рвота, моча с неприятным запахом и стул бледного цвета (стеаторея). Однако у некоторых пациентов наблюдаются альтернативные симптомы, т. е. внекишечные проявления или недостаток питания. К распространенным внекишечным проявлениям относятся позднее половое созревание, низкий рост, утомляемость и анемия [9]. Целиакия может проявляться очень тонко, и ее можно спутать с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Поэтому пациентам с вышеперечисленными признаками и симптомами необходимо назначать безглютеновую диету [11]. У всех пациентов с целиакией выявлены DQ2 и/или DQ8 II класса HLA, хотя основная польза генетического теста заключается в его отрицательной прогностической ценности. Поэтому для исключения целиакии необходимо дополнительное тестирование [11,12]. Симптомы целиакии характеризуются интраэпителиальным лимфоцитозом и биопсией тонкой кишки и классифицируются по Маршу или Маршу-модифицированному. Если оба серологических анализа и биопсия положительны, диагноз целиакии считается определенным. Однако если положительные серологические тесты с завышенным титром антител сопровождают отрицательную биопсию, то диагноз целиакии зависит от приема глютена в пищу. Положительные тесты TTG-IgA/IgG и S-EMA IgA, сопровождаемые биопсией тонкой кишки, позволяют определить генетические тесты для оценки состояния пациентов. Серологическое тестирование на антитела важно для адекватной диагностики целиакии [13].

Лечение целиакии

Варианты лечения целиакии подразделяются на следующие стратегии:

- устранение токсичных пептидов глютена до их попадания в кишечник;
- регулирование иммуностимулирующих элементов токсичных пептидов глютена;
- изменение проницаемости кишечника;
- модуляция иммунной системы и формирование толерантности к глютену;
- контроль дисбаланса микробиоты кишечника с помощью иммунотерапии — перспективной стратегии лечения IgE-опосредованной аллергии на пшеницу [14].

В настоящее время безглютеновая диета не всегда является единственным методом лечения целиакии, поскольку она неэффективна у всех пациентов [13,15]. Пероральная ферментная терапия — еще один привлекательный подход, который инактивирует пептиды глютена в пищеварительном тракте [16]. Некоторые микроорганизмы содержат протеазы, которые могут разрушать пептиды глютена, богатые остатками глутамина и пролина [17,18]. Поэтому

пробиотические препараты предлагаются в качестве дополнительной диетической терапии для пациентов с целиакией. Было установлено, что у взрослых пациентов с СРК употребление предварительно переваренных глиадинов без α-глиадиновых пептидов улучшает показатели заболевания [19,20].

Генетическая предрасположенность к целиакии

Генетический фон играет важную роль в предрасположенности к целиакии. Гаплотип HLA-DQ2 (DQA1*0501-DQB1*0201) присутствует у большинства больных целиакией (90 %), в то время как гаплотип HLA-DQ8 (DQA1*0301-DQB1*0302) встречается в 5 % случаев, которые несут хотя бы один из двух аллелей DQ2, особенно DQB1*0201 [21]. Оба гаплотипа участвуют в развитии целиакии и экспрессируются на поверхности APC. Эти клетки обладают сильным сродством к деамидированным пептидам, полученным из глютена, которые связываются и передаются Т-клеткам CD4 в субуротелии, запуская воспалительный каскад, который является функцией целиакии. Аутоантитела против TG2, в частности анти-TG2 и анти-EMA, отвечают за деаминирование глютена у пациентов с целиакией [22,23]. Однако наиболее важным изменением является повреждение кишечника, часто характеризующееся атрофией ворсинок, что является научной особенностью большинства случаев целиакии. Связывающие свойства пептидов, полученных из глютена, и способность вызывать иммунологическую реакцию зависят от того, какие именно молекулы HLA-DQ присутствуют у каждого человека, причем эффект зависит от дозы. HLA-DQ2.5 обладает потенциалом связываться с различными иммунодоминантными пептидами глютена, а также имеет высокую способность образовывать прочные комплексы с этими пептидами на APC. Поэтому люди с гетеродимером HLA-DQ2.5 имеют повышенный риск развития целиакии, особенно если они являются носителями двух аллелей HLA-DQB1*02 (двойная доза). У лиц с HLA-DQ8 или только аллелем HLA-DQB1*02 (рецептор HLA-DQ2.2) риск развития целиакии наименьший, а у лиц с аллелем HLA-DQA1*05 (рецептор HLA-DQ7.5) — наименьшая вероятность развития целиакии [22,24].

Ассоциация HLA-DQ с целиакией

Целиакия — полигенное и многофакторное заболевание, в патогенезе которого участвуют генетические факторы и факторы окружающей среды. В различных исследованиях была продемонстрирована сильная ассоциация аллелей HLA-DQ с целиакией [25,26]. Аллели HLA-DQA1*05 и HLA-DQB1*02 кодируют гетеродимеры HLA-DQ2 α-субъединицу и β-субъединицу, соответственно. Эти

аллели могут встречаться на идентичных хромосомах в цис-конфигурации (гаплотип DR3/ DQ2) или на гомологичных хромосомах в транс-конфигурации (гаплотипы DR5/DQ7 и DR5/DQ2). Существует два типа гетеродимеров DQ2: DQ2.5 (DQA1*0501/B1*0201) и DQ2.2 (DQA1*0201/B1*0202) [27]. Пациенты с гетеродимерами DQ2.5 имеют более высокий риск развития целиакии, чем пациенты с гетеродимерами DQ2.2. Хотя молекулы DQ2.2 структурно очень похожи на молекулы DQ2.5, глютенсвязывающие пептидные свойства DQ2.2 менее выражены. Количество копий HLA DQB1*0201 у пациентов с целиакией может иметь важное значение. Гетерозиготы могут синтезировать 4 комбинации αβ-цепей, в то время как у гомозигот все молекулы HLA-DQ идентичны [27,28]. При определении риска наличие второй β-цепи, по-видимому, имеет решающее значение, в то время как наличие второй α-цепи менее значимо. Экспериментальные данные показали корреляцию между количеством молекул HLA-DQ2.5 и риском целиакии; гомозиготы HLA-DQ2.5 могут представлять пептиды глютена на APC более успешно, чем гетерозиготы HLA-DQ2.5, что приводит к пятикратному риску целиакии [27]. Доза генов аллелей HLA-DQ2, экспрессируемых APC, определяет силу иммунного ответа. Гомозиготы HLA-DQ2.5 демонстрируют максимальную активацию Т-клеток и провоспалительный ответ, в то время как у гетерозигот этот ответ выражен гораздо слабее. В иммунологических исследованиях *in vitro* наличие гомозиготности по HLA-DQ2 может изменить прогрессирование целиакии. Это связано с тем, что носительство аллеля DQB1*02 оказывает значительное влияние на дозировку гена, что в итоге приводит к повышению вероятности развития осложнений, как это наблюдается в клинических условиях [27,28].

Тип HLA как цель для лечения целиакии

Самым простым методом лечения целиакии является безглютеновая диета, но в настоящее время предпринимаются значительные усилия по расширению альтернативных методов лечения. Два различных подхода, применяемых исследователями, включают блокирующие пептиды и рекомбинантные лиганды TCR. Глютен в кишечнике заметно устойчив к ферментативному перевариванию, что приводит к образованию в результате физиологических процессов устойчивых к протеолизу пептидов глютена. Эти пептиды могут эффективно активировать ассоциированные с заболеванием Т-клетки через HLA-опосредованный метод. Цель такой терапии — превратить эти естественные Т-клеточные стимуляторы в ингибиторы HLA-опосредованной презентации антигена. Особое внимание в этой терапии уделяется HLA-DQ2.5 из-за его высокой распространенности у пациентов с целиакией и тщательного изучения

иммунодоминантных эпитопов, связанных с ним [29]. Блокирующие пептиды — это короткие участки деамидированного глиаина, которые были разработаны таким образом, чтобы прикрепляться к желобку HLA-DQ2, не активируя реагирующие на глиадин Т-клетки с пониженной активацией. Некоторые пептиды продемонстрировали сродство к рецептору HLA-DQ2 и ингибировали пролиферацию Т-клеток, потенциально выступая в качестве блокаторов HLA. Рекомбинантные TCR-лиганды представляют собой частичные молекулы HLA, которые охватывают $\alpha 1$ и $\beta 1$ домены молекулы HLA-DQ и связаны с уникальными антигенными пептидами. Этот метод показал свою перспективность в доклинических моделях при нацеливании на инактивацию глиадин-реактивных Т-клеток, хотя его эффективность и защита *in vivo* остаются неясными [31]. Одна из проблем этого метода заключается в том, что предлагаемые стратегии, ориентированные на HLA, могут также влиять на различные иммунные реакции. Кроме того, блокаторы показали умеренную эффективность в подавлении активации Т-клеток, вызванной глютенем *in vitro* [29,32].

Микробиота и целиакия

К факторам, способствующим развитию целиакии, относятся генетика, пренатальное влияние, инфекции и состав микробиоты [33]. Бактерии, такие как *Prevotella* spp. и *Streptococcus* spp., чаще обнаруживаются

у детей до двух лет и взрослых, страдающих целиакией [34,35]. Толл-подобные рецепторы патогенных бактерий запускают работу врожденной иммунной системы, которая активирует провоспалительные цитокины и реакции Th1, Th2 и Th17 [35,36]. Детские инфекции можно считать фактором риска развития целиакии [37,38]. Шведское исследование показало, что детская целиакия имеет характеристики инфекционного заболевания [39], пик которого пришелся на период с 1985 по 1996 год, а также наблюдался в 2001–2004 годах [40]. У детей, родившихся с целиакией, в тощей кишке были обнаружены повышенные популяции бактерий, таких как *Clostridiales*, *Prevotella* и *Actinomyces* [42,42]. Около 48 видов *Prevotella* spp. были выделены от людей, и ротовая полость является наиболее распространенным местом для выделения этой бактерии. Эти бактерии также были выделены из образцов кала [41,43,44].

Микробиота и HLA при целиакии

Развитие непереносимости глютена связано со стимуляцией глютен-специфических CD4+ Т-клеток и повышением уровня IL-15 [45]. Наличие гаплотипов HLA-DQ2/8 напрямую связано с целиакией. Исследования подтвердили увеличение популяций *Firmicutes* и *Proteobacteria* и уменьшение популяций *Actinobacteria* и *Bifidobacteria* у младенцев с гаплотипами HLA-DQ2 и HLA-DQ8, что свидетельствует об ассоциации между генотипами HLA и колонизацией



Рис. 1. Значение DPP4.

кишечника бактериями, характерными для целиакии [46]. Гаплотип HKA-DQ2/8 также встречается в общей популяции, что позволяет предположить, что только генетика не объясняет высокую распространенность целиакии. Кроме того, на микробиоту кишечника у младенцев с гаплотипом HLA-DQ2/8 влияет тип вскармливания, и было показано, что грудное вскармливание оказывает профилактическое действие против целиакии [47,48].

DPP-4 и целиакия

DPP-4 — это фермент, который влияет на метаболизм и дисфункцию кишечника, расщепляя гормоны и основные пептиды. Этот фермент выполняет различные функции. Он взаимодействует с другими белками и экспрессируется в различных тканях, поэтому DPP-4 может быть использован в качестве маркера различных заболеваний [49,50] (Рис. 1). Полезные микробы, обитающие в кишечнике, играют важную роль в производстве этого фермента. Присутствие гомологов DPP-4 человека было отмечено в некоторых комменсальных бактериях, таких как *Lactobacillus* и *Prevotella* spp. [51]. Клинические исследования показали, что использование пребиотических препаратов, таких как ячмень, улучшает рост *Prevotella* spp. и положительно влияет на переваривание и всасывание глюкозы [52]. Аналогично, активность DPP-4 как Хаа-про дипептидилпептидазы была показана в молочнокислых бактериях, таких как *Lactobacillus*, *Lactococcus* и *Streptococcus* [53]. Поскольку DPP-4 активно участвует в работе иммунной системы, ее можно рассматривать как потенциальную мишень для лечения аутоиммунных заболеваний, таких как СРК [50]. Исследования показали снижение активности DPP-4 в крови, плазме и толстой кишке пациентов с болезнью Крона. Однако количество DPP-4-позитивных лимфоцитов у этих пациентов выше, чем у здоровых [54]. Гомолог DPP-4, продуцируемый кишечными комменсалами, влияет на переваривание пищевых белков, поэтому он может быть подходящим ответом организма хозяина на эти продукты [51].

Prevotella spp. Как пробиотик

Основным источником углеводных субстратов, доступных для микробиоты кишечника, являются пищевые волокна в рационе человека. Поэтому можно поддерживать иммунную систему хозяина, изменяя рацион питания микробиоты кишечника [55]. Одним из важнейших механизмов действия пробиотиков в укреплении иммунной системы хозяина является предотвращение колонизации путем захвата мест связывания бактерий [56]. Исследователи показали, что диета, богатая клетчаткой, жирами и белками, увеличивает количество *Prevotella* spp. в кишечнике, в то время как высокое потребление жиров и белков приводит к увеличению количества *Bacteroides* [57]. Клинические исследования

показали, что использование пребиотических соединений, таких как ячмень, в качестве пищевой добавки улучшает рост *Prevotella* spp. и положительно влияет на переваривание и всасывание глюкозы [58]. Использование ячменя в качестве пребиотика также приводит к высокому соотношению *Prevotella/Bacteroides*, что может благоприятно сказаться на регуляции кардиометаболизма. Таким образом, роль *Prevotella* spp. в улучшении переваривания и усвоения глюкозы подтверждена [59].

Заключение

Целиакия — это многогранное заболевание, на которое влияет сочетание генетических факторов и факторов окружающей среды. Клиническая картина целиакии различается у разных людей и может проявляться на разных этапах жизни под влиянием взаимодействия между HLA-гаплотипами, практикой питания и составом микробиоты кишечника. Пробиотики стали перспективной дополнительной терапией для лечения целиакии, способствующей формированию здорового микробиома кишечника и оптимизации иммунной функции. Более того, раннее выявление и вмешательство в отношении восприимчивых людей, например, тех, кто имеет HLA-гаплотипы, ассоциированные с повышенным риском целиакии, может помочь в профилактике заболевания. В дальнейшем для улучшения результатов и общего самочувствия необходимо интегрировать в лечение целиакии комплексный подход, учитывающий генетическую восприимчивость, модуляцию микробиома и диетические вмешательства.

Список используемой литературы:

1. Jedwab CF, Roston BCdMB, Toge ABFdS, Echeverria IF, Tavares GOG, Alvares MA, et al. O papel dos probioticos na resposta imunologica e na microbiota fecal de criancas com doenca celiaca: uma revisao sistematica. *Rev Paul Pediatr.* 2022;40:e2020447.
2. Holtmeier W, Caspary WF. Celiac disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:3. doi: 10.1186/1750-1172-1-3.
3. Tonutti E, Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):472–6. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.043.
4. Bjorck S, Lynch K, Brundin C, Agardh D. Repeated screening can be restricted to at-genetic-risk birth cohorts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(2):271–5. doi: 10.1097/MPG.0000000000000946.
5. Green PH, Lebwohl B, Greywoode R. Celiac disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1099–106. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.044.
6. Poddighe D, Rebuffi C, De Silvestri A, Capittini C. Carrier frequency of HLA-DQB1* 02 allele in

- patients affected with celiac disease: A systematic review assessing the potential rationale of a targeted allelic genotyping as a first-line screening. *World J Gastroenterol.* 2020;26(12):1365–81. doi: 10.3748/wjg.v26.i12.1365.
7. Sarno M, Discepolo V, Troncone R, Auricchio R. Risk factors for celiac disease. *Ital J Pediatr.* 2015;41:57. doi: 10.1186/s13052-015-0166-y.
 8. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* 2015;148(6):1175–86. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.044.
 9. Itzlinger A, Branchi F, Elli L, Schumann M. Gluten-free diet in celiac disease—forever and for all? *Nutrients.* 2018;10(11):1796. doi: 10.3390/nu10111796.
 10. Rubio Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656–76. doi: 10.1038/ajg.2013.79.
 11. Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr.* 2021;10(4):53–71. doi: 10.5409/wjcp.v10.i4.53.
 12. de Lourdes Moreno M, Cebolla A, Munoz-Suano A, Carrillo-Carrion C, Comino I, Pizarro A, et al. 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. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310148.
 13. Cichewicz AB, Mearns ES, Taylor A, Boulanger T, Gerber M, Leffler DA, et al. Diagnosis and treatment patterns in celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2019;64:2095–106. doi: 10.1007/s10620-019-05528-3.
 14. Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *J Asthma Allergy.* 2016;9:13–25. doi: 10.2147/JAA.S81550.
 15. Ilus T, Kaukinen K, Virta L, Huhtala H, Maki M, Kurppa K, et al. Refractory coeliac disease in a country with a high prevalence of clinically-diagnosed celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(4):418–25. doi: 10.1111/apt.12606.
 16. Moreno Amador MdL, Sanchez Munoz D, Sanders D, Rodriguez Herrera A, Sousa Martin C. Verifying diagnosis of refractory celiac disease with urine gluten immunogenic peptides as biomarker. *Front Med.* 2020;7:601854. doi: 10.3389/fmed.2020.601854.
 17. Picozzi C, Mariotti M, Cappa C, Tedesco B, Vigentini I, Foschino R, et al. Development of a Type I gluten-free sourdough. *Lett Appl Microbiol.* 2016;62(2):119–25. doi: 10.1111/lam.12525.
 18. Singhvi N, Gupta V, Gaur M, Sharma V, Puri A, Singh Y, et al. Interplay of human gut microbiome in health and wellness. *Indian J Microbiol.* 2020;60(1):26–36. doi: 10.1007/s12088-019-00825-x.
 19. Francavilla R, Piccolo M, Francavilla A, Polimeno L, Semeraro F, Cristofori F, et al. Clinical and microbiological effect of a multispecies probiotic supplementation in celiac patients with persistent IBS-type symptoms. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(3):e117. doi: 10.1097/MCG.0000000000001023.
 20. Hakansson A, Andren 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. doi: 10.3390/nu11081925.
 21. Johnson TC, Diamond B, Memeo L, Negulescu H, Hovhanissyan Z, Verkarre V, et al. Relationship of HLA-DQ8 and severity of celiac disease: comparison of New York and Parisian cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(10):888–94. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00390-8.
 22. Sollid LM, Jabri B. Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(4):294–302. doi: 10.1038/nri3407.
 23. Farsimadan M, Heravi FS, Emamvirdizadeh A, Moradi S, Iranpour H, Tabasi E, et al. Evaluation of helicobacter pylori genotypes in obese patients with gastric ulcer, duodenal ulcer, and gastric cancer: an observational study. *Dig Dis.* 2022;40(3):355–61. doi: 10.1159/000517262.
 24. Martinez Ojinaga E, Fernandez-Prieto M, Molina M, Polanco I, Urcelay E, Nunez C. Influence of HLA on clinical and analytical features of pediatric celiac disease. *BMC Gastroenterol.* 2019;19:91. doi: 10.1186/s12876-019-1014-0.
 25. Heap GA, van Heel DA. Genetics and pathogenesis of coeliac disease. *Semin Immunol.* 2009;21(6):346–54. doi: 10.1016/j.smim.2009.04.001.
 26. Zamani M, Modares Sadegi M, Shirvani F, Zamani H, Emami M. The involvement of the HLA-DQB 1 alleles in the risk and the severity of Iranian coeliac disease patients. *Int J Immunogenet.* 2014;41(4):312–7. doi: 10.1111/iji.12128.
 27. Bajor J, Szakacs Z, Farkas N, Hegyi P, Illes A, Solymar M, et al. Classical celiac disease is more frequent with a double dose of HLA-DQB1* 02: A systematic review with meta-analysis. *Plos One.* 2019;14(2):e0212329. doi: 10.1371/journal.pone.0212329.
 28. D'Avino P, Serena G, Kenyon V, Fasano A. An updated overview on celiac disease: from immuno-pathogenesis and immuno-genetics to therapeutic implications. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17(3):269–84. doi: 10.1080/1744666X.2021.1880320.
 29. Sollid LM, Tye Din JA, Qiao SW, Anderson RP, Gianfrani C, Koning F. Update 2020: nomenclature and listing of celiac disease-relevant gluten epitopes recognized by CD4+ T cells. *Immunogenetics.* 2020;72(1-2):85–8. doi: 10.1007/s00251-019-01141-w.
 30. Anderson RP, Degano P, Godkin AJ, Jewell DP, Hill AV. In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope. *Nat Med.* 2000;6(3):337–42. doi: 10.1038/73200.
 31. Huan J, Meza-Romero R, Mooney JL, Vandenbark AA,

- Offner H, Burrows GG. Single-chain recombinant HLA-DQ2 5/peptide molecules block α 2-gliadin-specific pathogenic CD4⁺ T-cell proliferation and attenuate production of inflammatory cytokines: a potential therapy for celiac disease. *Mucosal Immunol*. 2011;4(1):112–20. doi: 10.1038/mi.2010.44.
32. Espino L, Nunez C. The HLA complex and coeliac disease. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2021;358:47–83. doi: 10.1016/bs.ircmb.2020.09.009.
33. Gholam Mostafaei FS, Rostami-Nejad M, Emadi A, Yadegar A, Asadzadeh Aghdahi H, Zali MR. Changes in the composition and function of the gut microbiota in celiac disease. *Koomesh*. 2021;23(3):301–16.
34. Olivares M, Neef A, Castillejo G, De Palma G, Varea V, Capilla A, et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut*. 2015;64(3):406–17. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306931.
35. Sjöberg V, Sandström O, Hedberg M, Hammarström S, Hernell O, Hammarström ML. Intestinal T-cell responses in celiac disease—impact of celiac disease associated bacteria. *Plos One*. 2013;8(1):e53414. doi: 10.1371/journal.pone.0053414.
36. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009;139(3):485–98. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.033.
37. Myleus A, Hernell O, Gohefors L, Hammarström ML, Persson LA, Stenlund H, et al. Early infections are associated with increased risk for celiac disease: an incident case-referent study. *BMC Pediatr*. 2012;12:194. doi: 10.1186/1471-2431-12-194.
38. Olivares M, Laparra JM, Sanz Y. Host genotype, intestinal microbiota and inflammatory disorders. *Br J Nutr*. 2013;109(S2):S76–S80. doi: 10.1017/S0007114512005521.
39. Ivarsson A, Persson L, Nystrom L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr*. 2000;89(2):165–71. doi: 10.1080/080352500750028771.
40. Olsson C, Hernell O, Hornell A, Lonnberg Gr, Ivarsson A. Difference in celiac disease risk between Swedish birth cohorts suggests an opportunity for primary prevention. *Pediatrics*. 2008;122(3):528–34. doi: 10.1542/peds.2007-2989.
41. Kalia VC, Gong C, Shanmugam R, Lin H, Zhang L, Lee JK. The emerging biotherapeutic agent: Akkermansia. *Indian J Microbiol*. 2022;62(1):1–10. doi: 10.1007/s12088-021-00993-9.
42. Kim S, Covington A, Pamer EG. The intestinal microbiota: antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunol Rev*. 2017;279(1):90–105. doi: 10.1111/imr.12563.
43. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol*. 2010;192(19):5002–17. doi: 10.1128/JB.00542-10.
44. Hayashi H, Shibata K, Sakamoto M, Tomita S, Benno Y. *Prevotella copri* sp nov and *Prevotella stercora* sp nov isolated from human faeces. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2007;57(Pt 5):941–6. doi: 10.1099/ijs.0.64778-0.
45. Cukrowska B, Sowinska A, Bierla JB, Czarnowska E, Rybak A, Grzybowska Chlebowczyk U. Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota—Key players in the pathogenesis of celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(42):7505–18. doi: 10.3748/wjg.v23.i42.7505.
46. De Palma G, Capilla A, Nadal I, Nova E, Pozo T, Varea V, et al. Interplay between human leukocyte antigen genes and the microbial colonization process of the newborn intestine. *Curr Issues Mol Biol*. 2010;12(1):1–10.
47. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *A J Clin Nutr*. 2002;75(5):914–21. doi: 10.1093/ajcn/75.5.914.
48. De Palma G, Capilla A, Nova E, Castillejo G, Varea V, Pozo T, et al. Influence of milk-feeding type and genetic risk of developing coeliac disease on intestinal microbiota of infants: the PROFICEL study. *Plos One*. 2012;7(2):e30791. doi: 10.1371/journal.pone.0030791.
49. Demuth H-U, McIntosh CH, Pederson RA. Type 2 diabetes—therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1751(1):33–44. doi: 10.1016/j.bbapap.2005.05.010.
50. Lambeir AM, Durinx C, Scharpe S, De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2003;40(3):209–94. doi: 10.1080/713609354.
51. Olivares M, Schuppel V, Hassan AM, Beaumont M, Neyrinck AM, Bindels LB, et al. The potential role of the dipeptidyl peptidase-4-like activity from the gut microbiota on the host health. *Front Microbiol*. 2018;9:1900. doi: 10.3389/fmicb.2018.01900.
52. Fteita D, Konnen E, Gursoy M, Soderling E, Gursoy UK. Does estradiol have an impact on the dipeptidyl peptidase IV enzyme activity of the *Prevotella intermedia* group bacteria? *Anaerobe*. 2015;36:14–8. doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.09.002.
53. Ustun Aytakin O, Arisoy S, Aytakin AO, Yildiz E. Statistical optimization of cell disruption techniques for releasing intracellular X-prolyl dipeptidyl aminopeptidase from *Lactococcus lactis* spp. *lactis*. *Ultrason Sonochem*. 2016;29:163–71. doi: 10.1016/j.ultsonch.2015.09.010.
54. Hildebrandt M, Rose M, Ruter J, Salama A, Monnikes H, Klapp B. Dipeptidyl peptidase IV (DP IV, CD26) in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(10):1067–72. doi: 10.1080/003655201750422675.
55. Sorbara MT, Pamer EG. Interbacterial mechanisms of colonization resistance and the strategies

- pathogens use to overcome them. *Mucosal Immunol.* 2019;12(3):840. doi: 10.1038/s41385-018-0053-0.
56. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KE, Makharia GK, Mearin ML, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5 doi: 10.1038/s41572-018-0054-z.
57. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Abele G, Miggiano D, et al. What is the healthy gut microbiota composition? a changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms.* 2019;7:14. doi: 10.3390/microorganisms7010014.
58. Fehlner-Peach H, Magnabosco C, Raghavan V, Scher JU, Tett A, Cox LM, et al. Distinct polysaccharide growth profiles of human intestinal *Prevotella copri* isolates. *Cell Host Microbe.* 2019;26(5):680–90. doi: 10.1016/j.chom.2019.10.013.
59. Kovatcheva Datchary P, Nilsson A, Akrami R, Lee YS, De Vadder F, Arora T, et al. Dietary fiber-induced improvement in glucose metabolism is associated with increased abundance of *Prevotella*. *Cell Metab.* 2015;22(6):971–82. doi: 10.1016/j.cmet.2015.10.001.



West Medica Produktions- und Handels- GmbH
Brown-Boveri-Straße 6, B17-1, 2351 Wiener Neudorf, Austria
tel.: +43 (0) 22 36 89 24 65, fax: +43 (0) 22 36 89 24 64
vienna@westmedica.com, www.westmedica.com