

Çölyak Hastalığında Moleküler Tanı Testleri ve Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları: Sistematik Derleme

Molecular Diagnostic Tests and Pharmacological Therapy Approaches in Celiac Disease: A Systematic Review

¹Münevver Nazlıcan ZENGİN^a, ²Yasemin ŞAHİN^a, ³Hande YÜCE^b, ⁴Osman ÇİFTÇİ^a

^aPamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, Denizli, Türkiye

^bİnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Malatya, Türkiye

ÖZET Otoimmün hastalıklar otoantikor üretimi ve doku yıkımı ile karakterize olup kalıtsal ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Çölyak hastalığı genetik olarak yatkın olan bireylerde diyetle alınan glutene karşı duyarlılık sonucunda ortaya çıkan immünolojik olarak gelişen inflamatuvar yanıt sonucu intestinal villuslarda hasar ve klinik olarak malabsorpsiyona neden olan kronik otoimmün bir hastalıktır. İnflamasyon sürecini spesifik antikor üretimi eşilik eder ve gastrointestinal semptomlarla birlikte çeşitli bağırsak dışı semptomlara yol açar. Hastalığın dünyadaki prevalansının %1 olduğu tahmin edilmekle birlikte hastalığın tanısında kullanılan duyarlı ve spesifik testlerinin kullanılması nedeniyle bildirilen vaka sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Hastalığın temelinde insan lökosit antijeni (HLA)-DQA1/B1 lokuslarındaki allellerle kodlanan HLA sınıf II protein moleküllerinin olduğu bilinmektedir. Klinik testlerde moleküler teşhis yöntemlerinde en çok HLA-DQA1/DQB1, HLA-DRB1, HLA-DRA, CTLA4 ve MYO9B gen bölgeleri taranmaktadır. Hastalığın tedavisinde farmakolojik bir yaklaşım bulunmamakla birlikte, glutensiz diyet etkin olarak kabul edilen tek tedavi yöntemidir. Alternatif veya destekleyici bir tedavi yönteminin bulunması için pre-klinik ve klinik olarak oral endopeptidazlar, transglutaminaz inhibitörleri, glukokortikoidler, mikrobiyota ilişkili tedaviler, gluten bağlayıcı polimerler, immünomodülatör peptitler gibi farklı tedaviler denenmektedir. Glutene karşı bağırsak toleransını yeniden sağlamak veya gluten kaynaklı bağırsak aktivasyonu engellemek amacıyla potansiyel terapötik ajanların araştırmaları devam etmektedir. Yazılan derlemede çölyak hastalarına yönelik etkili bir terapötik yaklaşım bulmak amacıyla, literatürde yer alan güncel çalışmalar gözden geçirilmiştir.

ABSTRACT Autoimmune diseases are characterized by autoantibody production and tissue destruction and are affected by hereditary and environmental factors. Celiac disease is a chronic autoimmune disease that causes damage to intestinal villi and clinical malabsorption as a result of an immunologically developed inflammatory response resulting from sensitivity to dietary gluten in individuals who are genetically predisposed. The inflammatory process is accompanied by the production of specific antibodies and causes a variety of extra-intestinal symptoms along with gastrointestinal symptoms. Although the prevalence of the disease in the world is estimated at 1%, the number of reported cases is increasing day by day due to the use of sensitive and specific tests in the diagnosis of the disease. It is known that HLA class II protein molecules encoded by the alleles in the human leukocyte antigen (HLA)-DQA1/B1 loci are the basis of the disease. In clinical tests, molecular diagnostic methods mostly scan the HLA-DQA1/DQB1, HLA-DRB1, HLA-DRA, CTLA4, and MYO9B gene regions. Although there is no pharmacological approach to the treatment of the disease, a gluten-free diet is the only effective treatment method. In order to find an alternative or supportive treatment method, different treatments such as oral endopeptidases, transglutaminase inhibitors, glucocorticoids, microbiota-related treatments, gluten-binding polymers, and immunomodulatory peptides are tried both preclinically and clinically. Research continues for potential therapeutic agents to restore immune tolerance to gluten or to inhibit gluten-induced immune activation. In this review, current studies in the literature were reviewed in order to find an effective therapeutic approach for celiac patients.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı; otoimmünite; genetik test; ilaç tedavisi

Keywords: Celiac disease; autoimmunity; genetic testing; drug therapy

Çölyak hastalığı; immün aracılı enteropati olarak tanımlanan ve genetik olarak yatkın olan bireylerde diyetle alınan glutene karşı duyarlılık sonucunda ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır.¹

Hastalığın dünyadaki prevalansının %1 olduğu tahmin edilmektedir.² Türkiye’de %0,3-1, Güney Amerika’da %0,4 ve Avrupa’da %0,8 olan hastalığın prevalansı genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak

Correspondence: Yasemin ŞAHİN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, Denizli, Türkiye

E-mail: yasemins@pau.edu.tr

Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine.

Received: 06 Apr 2022

Received in revised form: 18 May 2022

Accepted: 01 Jun 2022

Available online: 09 Jun 2022

2458-8733 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



değişmektedir. Buna ilaveten, cinsiyete göre kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 1,5 kat ve yaşa bağlı olarak çocuklarda erişkinlere göre yaklaşık 2 kat daha fazla görülmektedir.^{3,4} Çölyak hakkında artan bilgi ve farkındalıkların yanı sıra tanıda kullanılan duyarlı ve spesifik testlerin yaygın olarak kullanılması nedeniyle bildirilen vaka sayısı gün geçtikçe artmaktadır.^{5,6}

Hastalığın patogenezinde buğday, arpa, çavdar ve yulafıta bulunan glutenin toksik bileşeni olan gliadin peptidleri rol oynamaktadır.⁷ Gluten alımı sonrasında ince bağırsak mukozasında anti-doku transglutaminaz (tTG) ve anti-D-gliadin gibi spesifik antikörlerin eşlik ettiği bir inflamasyon meydana gelmektedir.⁸ Zamanla devam eden inflamasyon sonucunda bağırsak villuslarının tahrip olmasıyla birlikte bireylerde ishal, yorgunluk, kilo kaybı ve malabsorbsiyona bağlı olarak diğer bağırsak dışı semptomlar görülmektedir.^{9,10} Bağırsak dışı semptomların başında; demir eksikliğine bağlı olarak mikrositer anemi, folik asit ve vitamin B₁₂ eksikliğine bağlı makrositik anemi, kalsiyum ve vitamin D₃'ün emiliminde meydana gelen bozukluk nedeniyle kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler gelmektedir.^{11,12} Hastalığın ilerleyen dönemlerinde Tip 1 diyabet, koroner arter hastalıkları, ince bağırsak kanseri, bağırsak lenfoması, multipl skleroz, epilepsi ve migren oluşma riskinin arttığı bildirilmiştir.¹³ Tedavide farmakolojik bir yaklaşım bulunmamakla birlikte, glutensiz diyet etkin tek tedavi olarak kabul edilmesine rağmen glutensiz diyetle bağlı bazı hastalarda semptomların görülmeye devam ettiği bildirilmektedir.^{14,15} Ayrıca gluten içermeyen ürünlerin yüksek maliyeti ve çapraz kontaminasyon riski nedeniyle de hastaların diyetle uyumu zorlaşmakta ve yaşam kalitesi etkilenmektedir.¹⁶

Yazılan derlemede, çölyak hastalarına yönelik etkili bir terapötik yaklaşım bulmak amacıyla yapılmış, literatürde yer alan güncel çalışmalar ile hastalığın yeni nesil tedavi yaklaşımlarının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

MOLEKÜLER TEŞHİS YÖNTEMLERİ

Otoimmün hastalıklar; kalıtsal ve çevresel faktörlerden etkilenen, otoantikör üretimi ve doku yıkımı ile

karakterize olan hastalıklardır. İnsan lökosit antijeni [human leukocyte antigen (HLA)] antijenik peptidleri T hücrelerine sunan otoimmün hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynadığı ve hastalıkta *HLA-DQA1/B1* lokuslarındaki allellerle kodlanan *HLA* sınıf II protein moleküllerinin *DQ2* ve *DQ8* ile kuvvetli derecede ilişkili olduğu bilinmektedir. Bunun dışında, hastalığın moleküler mekanizmasında farklı gen ve allellerin bulunduğu düşünülmektedir. NCBI veri tabanı ile entegre olan "Genetic Testing Registry (GTR, www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr)" veri tabanı kullanılarak çölyak hastalığı tanısı, mutasyon varlığının tespiti, risk değerlendirmesi ve genotiplendirme amacıyla yapılan klinik testler Tablo 1'de verilmiştir. Klinik açıdan bakıldığında; çölyak hastalarının %99'undan fazlasında *HLA-DQ2* veya *DQ8* pozitif olmasına rağmen *HLA-DQ2* veya *DQ8* pozitif olan bireylerin yalnızca yaklaşık %3'ünde çölyak tespit edilmiştir.^{17,18} Hastalığın tanısına yönelik yapılan araştırmalara göre kullanılan moleküler yöntemlerde en sık taranan gen bölgeleri *HLA-DQA1/DQB1*, *HLA-DRB1*, *HLA-DRA*, *CTLA4* ve *MYO9B* olarak bilinmektedir.

■ ***HLA-DQA1 (CELIAC1 ve HLA-DQA)* ve *HLA-DQB1 (CELIAC1 ve HLA-DQB)***: *HLA-DQA1* ve *HLA-DQB1* genlerinin her ikisi de 6p21.32 kromozom lokusuna sahip olup, *HLA* sınıf II zinciri paraloglarından olan bir alfa (*DQA*) ve bir beta zincirinden (*DQB*) oluşan heterodimerlerdir. Sınıf II molekülleri lenfositler, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi antijen sunan hücrelerde eksprese edilir. Hücre dışı proteinlerden türetilen peptidleri sunarak bağışıklık sisteminde merkezi bir rol oynarlar. Bu polimorfizmler, rutin olarak kemik iliği naklinde kullanılmaktadır.

■ ***HLA-DRB1 (SS1, HLA-DRB ve HLA-DRIB)***: Kromozom lokusu 6p21.32 olup, *HLA* sınıf II beta zinciri paraloglarına aittir. Sınıf II molekülü, her ikisi de zara gömülü olan bir alfa (*DRA*) ve bir beta zincirinden (*DRB*) oluşan heterodimerdir. *DR* molekülündeki beta zincirleri tarafından peptid bağlanma özellikleri belirlenmektedir. Hücre dışı proteinlerden türetilen peptidleri sunarak bağışıklık sisteminde merkezi bir rol oynar. Bu şekilde, yüzlerce *DRB1* gen polimorfizmleri tanımlanmıştır. *DRB1-1302* polimorfizminin akut veya kronik hepatit B gibi

TABLO 1: Çölyak hastalığında moleküler tanı testleri ve HLA tiplendirmesi.

Test adı (GTR ID)	Numune	Kullanılan yöntem	Gen bölgesi
Çölyak hastalığı HLA-DQ genotiplenmesi HLACELIAC (GTR000597271.1)	Periferik kan	PCR (Sequence analysis of the entire coding region)	HLA-DQA1 HLA-DQB1
Çölyak hastalığı HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 (GTR000500745.5)	Bukkal sürüntü, tükürük, izole DNA, periferik kan	MLPA yöntemi (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, Targeted variant analysis)	HLA-DQA1 HLA-DQB1
Çölyak hastalığı: Tam gen dizileme paneli (GTR000568034.1)	Kuru kan lekesi, izole DNA, periferik kan, tükürük	Yeni nesil dizileme (Next-Generation sequencing) yöntemiyle tüm kodlama bölgesinin dizi analizi	CTLA4 HLA-DQA1 HLA-DQB1 MYO9B
Çölyak hastalığı (HLA-DQA1*05, HLA-DQB1*02, HLA-DQB1*03:02) genotiplendirmesi (GTR000519583.4)	Amniyotik sıvı, kuru kan lekesi, taze/donmuş doku, izole DNA, kemik iliği, periferik kan, tükürük, serum, plazma ve hücre kültürü	Sanger dizi analizi yöntemiyle seçilmiş ekzonların dizi analizi	HLA-DQA1 HLA-DQB1
Çölyak hastalığı HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genotiplendirmesi (GTR000592338.1)	Periferik kan	Kantitatif PCR yöntemiyle hedeflenen varyant analizi (Targeted variant analysis)	HLA-DQA1 HLA-DQB1
Çölyak hastalığı için HLA-DQ2/DQ8 (GTR000569875.1)	Periferik kan	Sekansa spesifik oligonükleotid prob (SSOP, SSO) yöntemiyle hedeflenen varyant analizi	HLA-DRB1
Çölyak hastalığı için HLA tiplemesi (GTR000575365.1)	Periferik kan	Allel spesifik hibridizasyonlu PCR yöntemiyle hedeflenen varyant analizi	HLA-DQ
Çölyak hastalığı (GTR000592399.1)	Bukkal sürüntü	Yeni nesil dizileme (Next-Generation sequencing) yöntemiyle hedeflenen varyant analizi	HLA-DQA1 HLA-DQB1 HLA-DRA

HLA: İnsan lökosit antijeni; PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu.

viral hastalıklarda bağışıklık durumlarıyla da ilişkili olduğu bulunmuştur.

■ **HLA-DRA (HLA-DRA1):** Kromozom lokusu 6p21.32 olup, *HLA* sınıf II alfa zinciri paraloglarından biri olan, her ikisi de zara gömülü alfa ve beta zincirinden oluşan bir heterodimerdir. B lenfositleri, dendritik hücreler ve monositler/makrofajlar gibi çeşitli antijen sunan hücrelerin yüzeyinde ekspres edilir ve immün sisteminde merkezî bir rol oynar. Peptid bağlama bölgelerinde polimorfizmlere sahip değildir.

■ **CTLA4 (GSE, GRD4, ALPS5, CD152, CTLA-4, IDDM12 ve CELIAC3):** Kromozom lokusu 2q33.2 olup, immünooglobulin süper ailesinin bir üyesi olan bu gen tarafından, T lenfositlerine inhibi-

tör etkili sinyal ileten bir protein kodlanmaktadır. Farklı izoformları karakterize edilen genin membrana gömülü izoformu bir homodimer olarak ve çözünür izoformu bir monomer işlev görür. Bu gendeki mutasyonlar çölyak hastalığı, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, insüline bağımlı diabetes mellitus, sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir.

■ **MYO9B (MYR5 ve CELIAC4):** Kromozom lokusu 19p13.11 olan bu gen, aktin bazlı moleküler motor ağır zincir proteinlerinin miyozin ailesinin bir üyesini kodlamaktadır ve rho-GTPaz aktivitesine sahiptir. Bu gendeki polimorfizmler, çölyak hastalığı ve ülseratif kolit duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir.¹⁹⁻²¹

FARMAKOLOJİK TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Çölyak hastalığında kullanım potansiyeli olan ilaç tedavilerinin etki mekanizmaları ve güncel faz çalışmaları derlenmiştir (Şekil 1, Tablo 2).

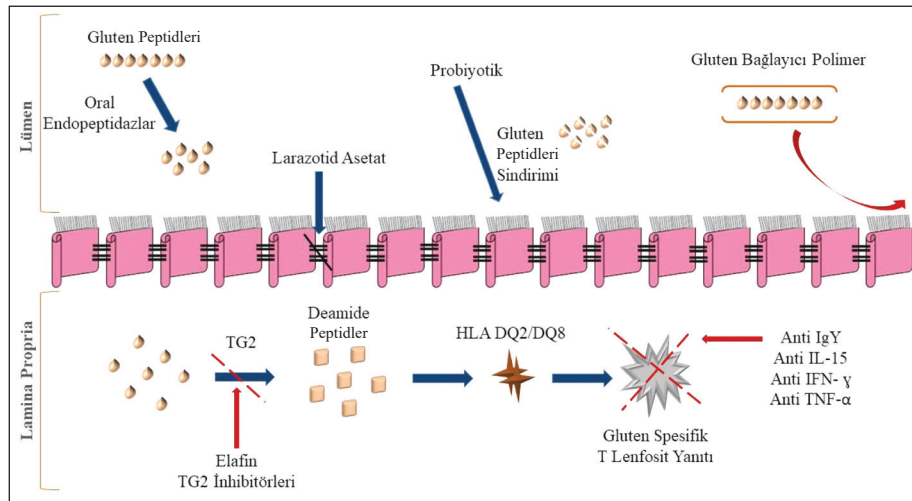
ORAL ENDOPEPTİDAZLAR

Gluten proteinleri, sulu alkol içinde çözünürlüklerine göre gliadin (çözünür form) ve glutenin (çözünmeyen form) olarak 2'ye ayrılır. Her iki protein de yüksek prolin içeriği nedeniyle insanda bulunan sindirim enzimlerine karşı direnç gösterdiğinden, yüksek moleküler ağırlığına sahip oligopeptidler, ince bağırsak lümeninde kalarak çölyak hastalarında patojenik kaskadı indükler. Bu durum, çölyak hastalığında oral endopeptidazların kullanımı, patojenik kaskadı inhibe edilebileceğini düşündürmüştür. Bu hipotez ile endopeptidazların bağırsak epitelini geçmeden ve lamina propriaya ulaşmadan önce bağırsak lümeninde bulunan immünojenik gliadin peptidlerini inaktive etmesi hedeflenmiştir.²² Bu amaçla çalışılan endopeptidaz, *Aspergillus niger*'den elde edilen prolin endoproteaz olan AN-PEP; sıkı diyet uygulanan çölyak hastalarında yapılan çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada, antikor düzeyini normal seviyeye getirdiği ve mukozal iyileşme sağladığı bildirilmiştir.²³

Çölyak tedavisinde araştırmaları devam eden glutene spesifik bir proteaz olan ve ALV003 olarak

da bilinen latiglutenazın (IMGX-003) oral olarak uygulanan sistein proteaz (EP-B2) ile prolin endopeptidazın bir kombinasyonu olduğu ve her iki proteazın da *in vitro* çalışmalarda gluteni inaktive ettiği gösterilmiştir. Çölyak hastalarında yapılan pre-klinik ve klinik çalışmalarda, IMGX-003'ün uygulanmasının ince bağırsakta sıkı bağlantıları kapatarak glutenin mukozal bariyeri geçmesini engellediği bildirilmiştir.²⁴

Tye-Din ve ark.nın yaptığı çalışmada, çölyak hastalarında ALV003 tedavisinin immünolojik parametreler üzerindeki etkileri araştırılmış, ALV003'ün plasebo grubuna kıyasla glutene özgü T lenfosit aktivasyonunu önemli ölçüde azalttığı, bu nedenle ALV003 kullanımının çölyak hastalığında terapötik bir ajan olabileceği bildirilmiştir.²⁵ Farklı bir çalışmanın Faz II denemelerinde ise ALV003'ün, 6 hafta gluten yüklemesi uygulanan çölyak hastalarında oluşan ince bağırsak mukozal hasarını hafiflettiği gösterilmiştir.²⁶ 2019 yılında seropozitif çölyak hastalarında yapılan bir çalışmaya göre oral uygulanan ALV003'ün, gluten kaynaklı çok sayıda semptomu ve çapraz kontaminasyonla gluten tüketimine bağlı yaşam kalitesini iyileştirmedeki etkinliği değerlendirilmiş, çalışmanın sonuçlarına göre ALV003'ün sağladığı yararın kesin olmamakla birlikte, yemeklerle birlikte alımında semptomlar ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir.²⁷



ŞEKİL 1: Potansiyel tedavi yöntemlerinin etki mekanizması.

TABLO 2: Çölyak hastalığında güncel klinik ilaç denemeleri.

İlaç klinik ID	Etki mekanizması	Faz-yılı	Çalışma adı
TAK-101 NCT04530123	Sistemik immün toleransın indüklemesi	Faz II-2022	Dose-Ranging Study of the Efficacy and Safety of TAK-101 for Prevention of Gluten-Specific T Cell Activation in Participants With Celiac Disease on a Gluten-Free Diet
AN-PEP NCT04788797	Gliadinin luminal sindirimi	Faz IV-2021	AN-PEP on Gluten Exposure in Celiacs
AT-1001 NCT03569007	Sıkı bağlantı modülatörü	Faz III-2021	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Larazotide Acetate for the Relief of CeD Symptoms
PTG-100 NCT04524221	$\alpha\beta 7$ antagonisti	Faz Ib-2020	PTG-100 for Patients with Celiac Disease
IMGX-003 NCT04243551	Gliadinin luminal sindirimi	Faz IIb- 2020	Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study in Symptomatic CD Patients
ZED122 2017-002241-30	Transglutaminaz 2 inhibitörü	Faz II-2020	A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease
KAN-101 NCT04248855	Glutene spesifik antikor yanıtı engelleyen T lenfosit modülasyonu	Faz I-2020	Assessment of KAN-101 in Celiac Disease (ACeD)
PRV-015 NCT04424927	Anti-interlökin-15 monoklonal antikor	Faz IIb- 2020	PRV-015 in Gluten-free Diet Non-responsive Celiac Disease
AGY 101 NCT03707730	Anti-gliadin antikor IgY	Faz II-2019	A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Crossover Trial to Evaluate Safety and Efficacy of AGY in Celiac Disease
TIMP-GLIA NCT03486990	Sistemik immün toleransın indüklenmesi	Faz I-2018	Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of TIMP-GLIA in Subjects with Celiac Disease
PVP001/ PVP002/PVP003 NCT03701555	Gliadinin luminal sindirimi	Faz I-2018	A Study of PVP001, PVP002, and PVP003 in Healthy Adults and PVP001 and PVP002 in Adults with Celiac Disease
RO5459072 NCT02679014	Katepsin S inhibitörü	Faz I-2016	A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamic Effects, Safety and Tolerability of Repeated Dosing of RO5459072 in Volunteers with Celiac Disease
BL-7010 NCT01990885	Gliadinin intraluminal bağlanması	Faz I/II- 2013	Safety and Systemic Exposure Study of BL-7010 in Well-Controlled Celiac Patients

Washington Üniversitesi tarafından geliştirilen gliadin peptidlerini parçalayan bir gliadin peptidaz olan Kuma030 uygulamasının, gliadin kaynaklı T lenfosit aktivasyonunu azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca laboratuvarında simüle edilen mide koşullarında, Kuma030'un immünolojik gliadinin yaklaşık %99'unu toksik olmayan bir düzeye indirgeyebildiği gösterilmiştir.²⁸ Kuma062 olarak da bilinen TAK-062, glutene karşı bağışıklık tepkisini önlemek, çölyak hastalığı semptomlarını ve oluşan bağırsak hasarını ortadan kaldırmak amacıyla glutenin immün reaktif kısımlarını mideden çıkmadan önce parçalamak için tasarlanmış güçlü bir endopeptidazdır. Yapılan *in vivo* ve *in vitro* araştırmalarda, TAK-062 sıvı formülasyonunun simüle edilmiş gastrik koşullar altında gluteni hızlı ve etkili bir şekilde parçalayabildiği gösterilmiştir. Ayrıca diğer glutenazlara kıyasla

TAK-062, gelişmiş bir katalitik aktivite göstermiştir. Yapılan Faz I denemelerinde TAK-062 uygulamasının, sağlıklı erişkinlerin mide boşluğunda glutenin neredeyse tamamen bozulmasına yol açtığı bildirilmiş ve Faz II denemelerinin yapılması planlanmıştır.^{29,30}

TRANSGLUTAMİNAZ İNHİBİTÖRLERİ

Çölyak patogeneğinde yer alan transglutaminaz 2 (TG2) enzimi, gliadin peptitlerindeki spesifik glutamin kalıntılarını deamide eder. Deamidasyon sonucunda artan afiniteyle birlikte *HLA-DQ2* ve *HLA-DQ8*'e bağlanan epitoplara, çölyak hastalığına özgü TG2 hedefli otoantikorların oluşmasını ve T lenfosit stimülasyonunu uyarmaktadır.³¹ TG2 inhibitörleri kullanılarak, gliadin peptid deaminasyonunun inhibisyonu ve böylelikle bunların *HLA-DQ2* ve

HLA-DQ8'e bağlanmasının engellenmesi ve dolayısıyla T-hücre stimülasyonunun azaltılması düşünülmüştür.³²

TG2 inhibitörleri; R281 ve R283'ün gliadinin toksik etkilerini önleyip önleyemediğini araştıran bir çalışmada, TG2 inhibitörlerinin, *in vitro* ve *ex vivo* yanıtlarla gliadin kaynaklı toksik etkilere karşı koruyucu olduğu kanıtlanmıştır.³¹ Fakat kullanılan transglutaminaz inhibitörlerinin, TG2'ye spesifik olmamaları araştırmaların sınırlayıcı özelliklerinden biridir. Bu bağlamda, son yıllarda intestinal transglutaminaza karşı yaklaşık 200 kat daha spesifik olan yeni nesil TG2 inhibitörleri geliştirilmiştir.^{32,33} Falk Pharma ve Zedira tarafından bir oral TG2 inhibitörü olan ZED1227 geliştirilmiştir. ZED1227'nin pre-klinik fare modellerinde tTG-2 aktivitesini engellediği ve bağırsak mukozasında oluşan inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. ZED1227'nin klinik denemelerde ise sağlıklı gönüllülerde güvenilirlik aşamasını geçtiği ve 2021 yılı itibarıyla Faz IIa klinik denemelerinin başarıyla tamamlandığı bildirilmiştir. ZED1227'nin 6 haftalık gluten yüklemesi sırasında duodenal mukozaya üzerinde önemli bir koruyucu etkisi olduğu gösterilmiş ve Faz IIb çalışmalarına başlanmıştır.^{18,34} Çölyak hastalığının tedavisinde TG2 inhibitörleri potansiyel bir farmasötik ajan olabilir. Ancak uygulanan inhibitörlerin transglutaminaz ailesinin diğer üyeleri ile çapraz inhibisyona neden olabilir, bu yüzden TG2 inhibitörlerin spesifik etkilerinin seçici ve lokal olması gerekir.

GLUKOKORTİKOİDLER

Son yıllarda yapılan *in vitro* çalışmalar, steroidler B ve T lenfosit proliferasyonunda inhibitör etkileri sayesinde çölyak hastalığının tedavisinde ele alınmıştır. Glutensiz diyetle birlikte kısa süreli prednizolon uygulamasının apoptotik yollar üzerindeki etkileri araştırılmış ve başlangıç ile karşılaştırıldığında, prednizolon uygulamasının hastalardaki apoptotik belirteçlerin ekspresyonlarını azalttığı ve prednizolon uygulamasının bırakılmasından 4 hafta sonra tüm apoptotik belirteçlerin ekspresyonlarının arttığı bildirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre kısa süreli prednizolon uygulamasının apoptotik yolları hızlı bir şekilde inhibe ettiği, ancak epitelyal rejenerasyonunda baskılanmanın söz konusu olduğu gösteril-

miştir. Bu nedenle çölyak hastalarında prednizolon uygulamasının kısa süreli olması gerektiği özellikle vurgulanmıştır.³⁵

Budesonid, düşük sistemik biyoyararlanımı ve bağırsakta göstermiş olduğu yüksek etkinliği nedeniyle çölyak hastalığında kullanılabilir potansiyel bir steroid ajandır. Ciacci ve ark. tarafından çölyak hastalarında 4 hafta boyunca oral yolla budesonid uygulamasının etkileri araştırılmış ve tek başına glutensiz diyetle kıyasla budesonid uygulamasının dışkı sıklığını önemli ölçüde azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı bildirilmiştir. Aynı zamanda, budesonidin *in vitro* olarak gliadine maruz kalan çölyak hastalarının bağırsak epitel hücreleri üzerindeki etkisi incelenmiş ve budesonidin inflamatuvar belirteçlerin (ICAM-1, COX-2 ve HLA-DR) ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.³⁶ Diğer bir araştırma sonuçlarına göre oral yolla budesonid uygulamasının, gluten maruziyetine bağlı olarak oluşan ishal, karın ağrısı ve bulantı gibi gastrointestinal semptomları hastaların %67'sinde azalttığı bildirilmiştir.³⁷ Mukewar ve ark., refrakter çölyak hastası olan 57 kişide yaptıkları bir çalışmada, oral yolla uygulanan budesonid tedavisinin %92 oranında klinik ve %89 oranında histolojik iyileşme gösterdiğini bildirmişlerdir.³⁸

MİKROBİYOTA TEDAVİLERİ

Glutensiz beslenmenin tam ve dengeli bir diyet olmadığı, gluten içermeyen besinler özellikle mineral (kalsiyum, demir, magnezyum ve çinko), vitamin (B₁₂ vitamini, folat ve D vitamini) ve liflerden yoksun olduğu için mikro ve makro besin eksikliklerine yol açmaktadır. Glutensiz diyet sonrasında bağırsak mikrobiyotası üzerinde değişiklikler olduğu, glutensiz diyetle bağlı olarak *Bifidobakter* ve *Lactobacillus* seviyelerinin ve diğer bakteri çeşitliliğinin azaldığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir.³⁹ Çölyak hastalığında bağırsak mikrobiyotasının; gluten peptidlerinin sindirimine, mukozal epitelin olgunlaşmasına, zonulin salınımına ve bağırsak geçirgenliğine etki ederek hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir.⁴⁰ Galipeau ve ark. tarafından yapılan çalışmada, fırsatçı patojenler içeren bir mikrobiyotaya sahip farelerin, fırsatçı patojenlerden yoksun ve iyi huylu mikrobiyotaya sahip farelerle karşılaştırıldığında gluten kaynaklı patolojik hasarın

daha şiddetli olduğu gösterilmiştir.⁴¹ Deney hayvanlarıyla yapılan araştırmalarda, probiyotiklerin doğuştan gelen veya sonradan kazanılan bağışıklığı modüle edebildiği, ayrıca gliadin kaynaklı inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir.^{42,43}

Probiyotiklerden *Lactobacillus fermentum* veya *Bifidobacterium lactis*'in bağırsak hücre kültürü koşullarında (Caco-2) gliadinin toksik etkilerini inhibe edip edemeyeceği araştırılmış ve *B. lactis*'in, gliadin kaynaklı epitel geçirgenliğini inhibe ettiği ve gliadin epitoplalarının toksik etkilerine karşı kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.⁴⁴ İmmün kompetan özelliğe sahip olan Balb-C farelerinde yapılan gluten duyarlılığı modelinde, *Saccharomyces boulardii* KK1 suşunun, gliadinin toksik peptidlerini hidrolize ederek pro-inflamatuar sitokin üretimini baskıladığı ve oluşan enteropati ve histolojik hasarı azalttığı gösterilmiştir.⁴⁵

Glutensiz diyet alan çölyak hastası çocuklarda, *Bifidobacterium breve* suşları olan BR03 ve B632 uygulamasından sonra tümör nekrozis faktör alfa ekspresyon seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir.⁴⁶ İrritabl bağırsak sendromu (IBS) semptomlarına sahip çölyak hastalarında yapılan geniş kapsamlı bir araştırmada ise hastalar; probiyotiklerden olan *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, *Bifidobacterium breve BL10* (LMG P-17500) ve *Bifidobacterium breve Bbr8* (LMG P-17501) ile randomize edilmiştir. İncelenen probiyotik karışımın yüksek bir tedavi başarısı göstererek IBS semptomlarının şiddetini azalttığı bildirilmiştir.⁴⁷

HELMİNT TEDAVİSİ: NECATOR AMERICANUS

Parazitik helmintler, memeli bağışıklık sisteminde binlerce yıldır evrimleşmiş olan etkili modülatörlerdir. İmmün aktivasyonu modüle etme yetenekleri nedeniyle aşırı inflammatuar tepkilerin kontrol edilmesine yardımcı olabilirler. Bu nedenle helmint tedavisi, insanlarda otoimmün ve diğer inflammatuar bozukluklar için olası bir tedavi yöntemi olarak önerilmiştir.⁴⁸ Birkaç çalışmada, glutene karşı *in vitro* ve *in vivo* olarak bağışıklık tepkilerini azalttığı bildirilmiştir.^{49,50} 2015 yılında *Necator americanus* ile aşılanmış 12 çölyak hastasıyla yapılan bir klinik çalışmada, helmint tedavisinin yaşam kalitesini iyileştirdiği, T len-

fosit stimülasyonunu azaltarak toleransı desteklediği ve gluten toksisite indekslerini stabilize ettiği gösterilmiştir.⁵¹

GLUTEN BAĞLAYICI POLİMERLER

BL-7010, hidroksietil metakrilat ile stiren sülfatın sentetik, emilmeyen bir kopolimeridir. Bu polimerin a-gliadin peptidlerine yüksek afinite gösterdiği ve gliadini intralümenal olarak bağlayarak ince bağırsakta gliadin türevli peptidlerin oluşumunu engellediği bildirilmiştir. BL-7010'un, hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, gliadinin emilimini sınırlandırdığı ve gliadin kaynaklı mukozal toksisiteyi bloke ettiği gösterilmiştir.^{52,53} BL-7010 uygulamasının güvenilirliği ve sistemik maruziyetini değerlendirmek için çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir Faz I/II çalışması yapılmıştır, ancak sonuçları henüz yayımlanmamıştır.⁵⁴ Gluten bağlayıcı polimerler, minimum düzeyde alınan gluten maruziyetini tedavi etmede veya glutensiz diyet ek olarak destekleyici tedavide kullanılabilir.

TOLEROJENİK İMMÜNOMODÜLATÖR PEPTİDLER

Tolerogenik immünomodülatör peptidler (TIMP), sistemik immün toleransı indüklemek için peptid epitoplalarını intravenöz olarak kullanılabilen nanopartiküllerdir. Kapsüllenmiş gliadin proteinleri olan TIMP-GLIA'nın gliadine duyarlı farelere uygulanması sonucunda, inflamasyon ve enteropati belirteçlerinin azaldığı, ayrıca gliadine spesifik immün yanıtın ortaya çıkmadığı gösterilmiştir.⁵⁵ On dört gün gluten tüketimini takiben TIMP-GLIA ve plasebo infüzyonları alan çölyak hastalarında yapılan Faz II denemesi sonuçlarına göre TIMP-GLIA ile tedavi edilen hastaların, plasebo grubundaki hastalara gliadine özgü T lenfosit stimülasyonunun 6 kat daha az olduğu ve ince bağırsak mukozal hasarının hafiflediği bildirilmiştir.⁵⁶ Çölyak hastalarında TIMP-GLIA infüzyonunda optimal dozu ve terapötik potansiyelini araştıran çalışmalar (NCT03486990) devam etmektedir.⁵⁷

LARAZOTİD ASETAT (AT-1001)

Larazotid asetat, *Vibrio cholera*'nın *zona occludens* toksininden elde edilen bir sıkı bağlantı modülatörüdür.⁵⁸ Gliadin kaynaklı bağırsak geçirgenliğini önleyerek bağırsak epiteli boyunca gluten taşınmasını

azaltıp ve böylece ince bağırsaktaki inflamasyonu önlediği bildirilmiştir.⁵⁹ Larazotid asetatın çölyak hastalarında kullanımının güvenli olduğu ve semptomları azalttığı bildirilmiştir. Yapılan çift kör ve plasebo kontrollü Faz I denemeleri, larazotid asetat kullanımının gluten maruziyeti sonrası ishali azalttığı gösterilmiştir.⁶⁰ Plasebo kontrollü Faz II denemelerinde ise larazotid asetatın gluten yüklemesinin neden olduğu gastrointestinal semptomların artmasını önlediği gösterilmiştir.⁶¹ Çölyak hastalarında yapılan ve 2015 yılında tamamlanmış olan başka bir Faz II denemesinde ise günde 3 kez 0,5 mg larazotid asetat alımının, semptomları tek başına bir glutensiz diyetten daha iyi azalttığı gösterilmiştir.⁶²

ANTİ-GLİADİN ANTİKORU İGY

Gliadin peptidlerini etkisizleştirmek için tasarlanmış oral antikorların, gliadin ile indüklenen sitotoksik ve proinflamatuvar tepkilerin inhibisyonuna neden olacağı düşünülmüştür. İgY (AGY olarak da adlandırılır), gliadine karşı süper bağışıklı hâle getirilmiş tavukların yumurta sarısından elde edilen bir anti-gliadin antikorudur.⁶³ İgY içeren yumurta sarısı tozu, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından güvenli gıda bileşeni olarak onaylanmıştır. Oral yolla uygulanan İgY içeren bağışıklık komplekslerinin, bağışıklık tepkisini aktive etmediği, ayrıca kullanılan memeli antikorlarına göre daha kolay elde edilebilir ve uygun maliyetli olması açısından pasif immünoterapi için ideal bir yöntem olduğu düşünülmektedir.⁶⁴ Pre-klinik çalışmalar, gliadine karşı İgY antikoronun, çapraz reaktivitesi nedeniyle simüle edilen gastrointestinal sıvıda gliadini etkili bir şekilde nötralize ettiğini göstermiştir.⁶⁵ Yapılan klinik bir çalışmada ise glutensiz diyetle rağmen semptomları devam eden çölyak hastalarında, AGY uygulamasının gliadini ince bağırsaktan emilmeden nötralize ettiği ve bu nedenle yorgunluk, baş ağrısı ve şişkinlik gibi semptomları tedavi süresi boyunca azalttığı gösterilmiştir.⁶³

PRO-İNFLAMATUAR SİTOKİNLERİN SPESİFİK İNHİBİSYONU

Antijen sunan hücreler ve epitel hücreleri tarafından ince bağırsakta üretilen interlökin-15 (IL-15), intraepitelyal lenfosit aktivasyonu ve proliferasyonu için gerekli bir faktör olarak bilinmektedir. IL-15, ente-

rosit apoptozunu indüklenmesi nedeniyle mukozal hasar ve villöz atrofi ile ilişkili olarak çölyak hastalığı patogeneğinde rol oynamaktadır. IL-15 spesifik inhibitörü olan PRV-015 (AMG714 olarak da bilinir), IL-15'e ilişkili proinflamatuvar yanıtları inhibe etmektedir.⁶⁶ Çölyak hastalığının nadir bir alt tipi olan refrakter çölyak hastalarında yapılan çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir Faz II çalışmada (NCT02633020), PRV-015 uygulamasının hastalığın semptomlarını azalttığı bildirilmiştir.⁶⁷

ELAFİN

Elafin, proteinaz-3'e karşı güçlü bir inhibitör kapasiteye sahip bir doku kaynaklı bir elastaz inhibitörüdür. Gastrointestinal sistemin epiteli boyunca ekspresyon edilir ve inflamatuvar durumlarda ekspresyonu ve indüksiyonu azalır.⁶⁸ Aktif çölyak hastalarında glutensiz diyetten 1 yıl sonra elafin ekspresyonunun azaldığı ve elafin takviyesinin çölyak hastalarında sindirime dirençli gliadin peptidinin deamidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca elafinin, bir rekombinant *Lactococcus lactis* vektörü aracılığıyla glutene duyarlı farelere uygulandığında ince bağırsakta paraselüler geçirgenliği ve inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir.⁶⁹

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Münevver Nazlıcan Zengin, Hande Yüce; **Tasarım:** Münevver Nazlıcan Zengin, Yasemin Şahin; **Denetleme/Danışmanlık:** Yasemin Şahin, Osman Çiftçi; **Analiz ve/veya Yorum:** Münevver Nazlıcan Zengin, Yasemin Şahin, Osman Çiftçi; **Kaynak Taraması:** Münevver Nazlıcan Zengin, Yasemin Şahin, Osman Çiftçi; **Makalenin Yazımı:** Münevver Nazlıcan Zengin, Yasemin Şahin, Hande Yüce; **Eleştirel İnceleme:** Osman Çiftçi.

KAYNAKLAR

- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Sahin Y. Celiac disease in children: a review of the literature. *World J Clin Pediatr*. 2021;10(4):53-71. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823-36.e2. [Crossref] [PubMed]
- Tunçer E, Yabancı Ayhan N. Çölyak hastalığında mikro besin öğeleri [Micronutrients deficiencies and nutritional recommendations in celiac disease]. *Bandırma Onyedü Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*. 2021;3(1). [Crossref]
- King JA, Jeong J, Underwood FE, Quan J, Panaccione N, Windsor JW, et al. Incidence of celiac disease is increasing over time: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(4):507-25. [Crossref] [PubMed]
- Yıldırım H, Öngün Yılmaz H. Çölyak hastalığı ile tamamlayıcı beslenme, anne sütü ve emzirme ilişkisi [The relationship between celiac disease and complementary feeding, breast milk and breastfeeding]. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*. 2021;4(3):85-98. [Crossref]
- Shewry PR, Halford NG, Belton PS, Tatham AS. The structure and properties of gluten: an elastic protein from wheat grain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2002;357(1418):133-42. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Guandalini S, Discepolo V. Celiac disease. In: Guandalini S, Dhawan A, Branski D, eds. *Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: A Comprehensive Guide to Practice*. 1st ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2016. p.425-69.
- Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity: a review. *JAMA*. 2017;318(7):647-56. [Crossref] [PubMed]
- Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, Cheng J, Defelice AR, Kazlow P, et al. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(5):528-31. [Crossref] [PubMed]
- Baydoun A, Maakaron JE, Halawi H, Abou Rahal J, Taher AT. Hematological manifestations of celiac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(12):1401-11. [Crossref] [PubMed]
- Kamycheva E, Goto T, Camargo CA Jr. Celiac disease is associated with reduced bone mineral density and increased FRAX scores in the US National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int*. 2017;28(3):781-90. [Crossref] [PubMed]
- Torres MI, Palomeque T, Lorite P. Celiac disease and other autoimmune disorders. In: Torres MI, Lorite P, eds. *Autoimmunity- Pathogenesis, Clinical Aspects and Therapy of Specific Autoimmune Diseases*. InTech; 2015. [Crossref]
- Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019;17(1):142. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Rashtak S, Murray JA. Review article: coeliac disease, new approaches to therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(7):768-81. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Lee AR, Wolf RL, Lebwohl B, Ciaccio EJ, Green PHR. Persistent economic burden of the gluten free diet. *Nutrients*. 2019;11(2):399. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Parkes M, Cortes A, van Heel DA, Brown MA. Genetic insights into common pathways and complex relationships among immune-mediated diseases. *Nat Rev Genet*. 2013;14(9):661-73. [Crossref] [PubMed]
- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. 1997;3(7):797-801. [Crossref] [PubMed]
- Malheiro AJ, Dean LC, Hoepfner MA, Lyoshin V, Gu B, Chen C, et al. How the NIH Genetic Testing Registry and Medical Genetics Summaries can help oncologists adopt pharmacogenetics guidelines. 2020;38(15 Suppl):e14141. [Crossref]
- Ronquillo JG, Weng C, Lester WT. Assessing the readiness of precision medicine interoperability: an exploratory study of the National Institutes of Health genetic testing registry. *J Innov Health Inform*. 2017;24(4):918. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Rubinstein WS, Maglott DR, Lee JM, Kattman BL, Malheiro AJ, Ovetsky M, et al. The NIH genetic testing registry: a new, centralized database of genetic tests to enable access to comprehensive information and improve transparency. *Nucleic Acids Res*. 2013;41(Database issue):D925-35. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Vanga RR, Kelly CP. Novel therapeutic approaches for celiac disease. *Discov Med*. 2014;17(95):285-93. [PubMed]
- Tack GJ, van de Water JM, Bruins MJ, Kooy-Winkelaar EM, van Bergen J, Bonnet P, et al. Consumption of gluten with gluten-degrading enzyme by celiac patients: a pilot-study. *World J Gastroenterol*. 2013;19(35):5837-47. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gottlieb K, Dawson J, Hussain F, Murray JA. Development of drugs for celiac disease: review of endpoints for Phase 2 and 3 trials. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2015;3(2):91-102. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Tye-Din JA, Galipeau HJ, Agardh D. Celiac disease: a review of current concepts in pathogenesis, prevention, and novel therapies. *Front Pediatr*. 2018;6:350. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, Vuotikka P, Koivurova OP, Kärjä-Lahdensuu T, et al. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1649-58. [Crossref] [PubMed]
- 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. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wolf C, Siegel JB, Tinberg C, Camarca A, Gianfrani C, Paski S, et al. Engineering of Kuma030: a gliadin peptidase that rapidly degrades immunogenic gliadin peptides in gastric conditions. *J Am Chem Soc*. 2015;137(40):13106-13. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Pultz IS, Hill M, Vitanza JM, Wolf C, Saaby L, Liu T, et al. Gluten degradation, pharmacokinetics, safety, and tolerability of tak-062, an engineered enzyme to treat celiac disease. *Gastroenterology*. 2021;161(1):81-93.e3. [Crossref] [PubMed]
- Pultz IS, Leffler D, Liu T, Winkle P, Vitanza J, Hill M. 1125 KUMA062 effectively digests gluten in the human stomach: results of a phase 1 study. *Gastroenterology*. 2020;158(6):S-218. [Crossref]
- Rauhavirta T, Oittinen M, Kivistö R, Männistö PT, Garcia-Horsman JA, Wang Z, et al. Are transglutaminase 2 inhibitors able to reduce gliadin-induced toxicity related to celiac disease? A proof-of-concept study. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):134-42. [Crossref] [PubMed]
- Cengiz C. Çölyak hastalığında yeni terapötik yaklaşımlar [New therapeutic approaches in celiac disease]. *Güncel Gastroenteroloji*. 2010;14(4):198-201.
- Alhassan E, Yadav A, Kelly CP, Mukherjee R. Novel nondietary therapies for celiac disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;8(3):335-45. [Crossref] [PubMed] [PMC]

34. Ventura MAE, Sajko K, Hills M, Pasternack R, Greinwald R, Tewes B, et al. Su1161-the oral transglutaminase 2 (TG2) inhibitor Zed1227 blocks TG2 activity in a mouse model of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2018;154(6):S-490. [[Crossref](#)]
35. Shalimar, Das P, Sreenivas V, Datta Gupta S, Panda SK, Makharia GK. Effect of addition of short course of prednisolone to gluten-free diet on mucosal epithelial cell regeneration and apoptosis in celiac disease: a pilot randomized controlled trial. *Dig Dis Sci*. 2012;57(12):3116-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Ciacci C, Maiuri L, Russo I, Tortora R, Bucci C, Cappello C, et al. Efficacy of budesonide therapy in the early phase of treatment of adult coeliac disease patients with malabsorption: an in vivo/in vitro pilot study. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009;36(12):1170-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Therrien A, Silvester JA, Leffler DA, Kelly CP. Efficacy of enteric-release oral budesonide in treatment of acute reactions to gluten in patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):254-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Mukewar SS, Sharma A, Rubio-Tapia A, Wu TT, Jabri B, Murray JA. Open-capsule budesonide for refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(6):959-67. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Marasco G, Ciotta GG, Rossini B, Lungaro L, Di Biase AR, Colecchia A, et al. Probiotics, prebiotics and other dietary supplements for gut microbiota modulation in celiac disease patients. *Nutrients*. 2020;12(9):2674. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Cristofori F, Indrio F, Miniello VL, De Angelis M, Francavilla R. Probiotics in celiac disease. *Nutrients*. 2018;10(12):1824. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Galipeau H, McCarville JL, Moeller S, Murray JA, Alaedini A, Jabri B, et al. Tu1749 Gluten-Induced Responses in NOD/DQ8 Mice Are Influenced by Bacterial Colonization. *Gastroenterology*. 2014;5 Supplement 1(146):S-833. [[Crossref](#)]
42. D'Arienzo R, Maurano F, Luongo D, Mazzarella G, Stefanile R, Troncone R, et al. Adjuvant effect of *Lactobacillus casei* in a mouse model of gluten sensitivity. *Immunol Lett*. 2008;119(1-2):78-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. D'Arienzo R, Stefanile R, Maurano F, Mazzarella G, Ricca E, Troncone R, et al. Immunomodulatory effects of *Lactobacillus casei* administration in a mouse model of gliadin-sensitive enteropathy. *Scand J Immunol*. 2011;74(4):335-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Lindfors K, Blomqvist T, Juuti-Uusitalo K, Stenman S, Venäläinen J, Mäki M, et al. 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Papista C, Gerakopoulos V, Kourelis A, Sounidakis M, Kontana A, Berthelot L, et al. Gluten induces coeliac-like disease in sensitised mice involving IgA, CD71 and transglutaminase 2 interactions that are prevented by probiotics. *Lab Invest*. 2012;92(4):625-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Klemenak M, Dolinšek J, Langerholc T, Di Gioia D, Mičetič-Turk D. Administration of *Bifidobacterium breve* decreases the production of TNF- α in children with celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2015;60(11):3386-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. 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: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(3):e117-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Helmbj H. Human helminth therapy to treat inflammatory disorders-where do we stand? *BMC Immunol*. 2015;16:12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Croese J, Gaze ST, Loukas A. Changed gluten immunity in celiac disease by *Necator americanus* provides new insights into autoimmunity. *Int J Parasitol*. 2013;43(3-4):275-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. McSorley HJ, Gaze S, Daveson J, Jones D, Anderson RP, Clouston A, et al. Suppression of inflammatory immune responses in celiac disease by experimental hookworm infection. *PLoS One*. 2011;6(9):e24092. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
51. Croese J, Giacomini P, Navarro S, Clouston A, McCann L, Dougall A, et al. Experimental hookworm infection and gluten microchallenge promote tolerance in celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):508-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Pinier M, Fuhrmann G, Galipeau HJ, Rivard N, Murray JA, David CS, et al. 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. McCarville JL, Nisemblat Y, Galipeau HJ, Jury J, Tabakman R, Cohen A, et al. BL-7010 demonstrates specific binding to gliadin and reduces gluten-associated pathology in a chronic mouse model of gliadin sensitivity. *PLoS One*. 2014;9(11):e109972. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. ClinicalTrials.gov [Internet]. [Cited: April 6, 2022]. Safety and Systemic Exposure Study of BL-7010 in Well-Controlled Celiac Patients.-Full Text View. Available from: [[Link](#)]
55. Freitag TL, Podojil JR, Pearson RM, Fokta FJ, Sahl C, Messing M, et al. Gliadin nanoparticles induce immune tolerance to gliadin in mouse models of celiac disease. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1667-81.e12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. Kelly C, Murray J, Leffler DA, Bledsoe A, Smithson G, Podojil JR, et al. CNP-101 Prevents Gluten Challenge Induced Immune Activation in Adults with Celiac Disease. *United European Gastroenterology Journal*. 2019;7 Issue 8(Supplement). [[Link](#)]
57. ClinicalTrials.gov [Internet]. [Cited: April 6, 2022]. Search of: NCT03486990-List Results. Available from: [[Link](#)]
58. Castillo NE, Leffler DA. Celiac disease as a model disorder for testing novel autoimmune therapeutics. *The Value of BCG and TNF in Autoimmunity*. 1st ed. Cambridge, Massachusetts: Academic Press; 2014. p.126-39. [[Crossref](#)]
59. Gopalakrishnan S, Tripathi A, Tamiz AP, Alkan SS, Pandey NB. Larazotide acetate promotes tight junction assembly in epithelial cells. *Peptides*. 2012;35(1):95-101. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Paterson BM, Lammers KM, Arrieta MC, Fasano A, Meddings JB. The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: a proof of concept study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(5):757-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Leffler DA, Kelly CP, Abdallah HZ, Colatrella AM, Harris LA, Leon F, et al. A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1554-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
62. Leffler DA, Kelly CP, Green PH, Fedorak RN, DiMarino A, Perrow W, et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1311-9.e6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
63. Sample DA, Sunwoo HH, Huynh HQ, Rylance HL, Robert CL, Xu BW, et al. AGY, a novel egg yolk-derived anti-gliadin antibody, is safe for patients with celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2017;62(5):1277-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Palaniyappan A, Das D, Kammila S, Suresh MR, Sunwoo HH. Diagnostics of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) nucleocapsid antigen using chicken immunoglobulin Y. *Poult Sci*. 2012;91(3):636-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
65. Gujral N, Löbenberg R, Suresh M, Sunwoo H. In-vitro and in-vivo binding activity of chicken egg yolk immunoglobulin Y (IgY) against gliadin in food matrix. *J Agric Food Chem*. 2012;60(12):3166-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

66. Lähdeaho ML, Scheinin M, Vuotikka P, Taavela J, Popp A, Laukkarinen J, et al. Safety and efficacy of AMG 714 in adults with coeliac disease exposed to gluten challenge: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(12):948-59. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
67. Cellier C, Bouma G, van Gils T, Khater S, Malamut G, Crespo L, et al; RCD-II Study Group Investigators. 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):960-970. [[PubMed](#)]
68. Motta JP, Bermúdez-Humarán LG, Deraison C, Martin L, Rolland C, Rousset P, et al. Food-grade bacteria expressing elafin protect against inflammation and restore colon homeostasis. *Sci Transl Med*. 2012;4(158):158ra144. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Galipeau HJ, Wiepjes M, Motta JP, Schulz JD, Jury J, Natividad JM, et al. Novel role of the serine protease inhibitor elafin in gluten-related disorders. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(5):748-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]