



## MEMORIA ANUAL DE LOS GRUPOS DE TRABAJO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDAD CELIACA (SEEC)

<b>NOMBRE DEL GRUPO DE TRABAJO</b>
<b>Inmunología y Genética</b>
<b>RESUMEN Y OBJETIVOS</b>
<p>La enfermedad celíaca es una enfermedad mediada por el sistema inmunitario que se desarrolla en individuos genéticamente predispuestos. Por tanto, el estudio de ambas disciplinas, Inmunología y Genética, resulta clave tanto para entender los procesos que tienen lugar durante el desarrollo de esta enfermedad como para saber por qué se desencadena. El avance en estos aspectos puede ayudar a encontrar factores de susceptibilidad, prevención y terapia, así como nuevos biomarcadores que faciliten el diagnóstico o seguimiento.</p> <p>El grupo de trabajo de Inmunología y Genética está constituido por integrantes con un perfil investigador, docente y/o clínico que desarrollan su trabajo en estas áreas con los principales objetivos de: 1-mantenerse siempre actualizados en este campo y poder comentar y discutir entre ellos las principales novedades; 2- compartir los hechos más relevantes con el resto de grupos y 3- emplear los conocimientos adquiridos para enfocar y avanzar en sus investigaciones.</p>
<b>MIEMBROS DEL GRUPO</b>
<p><b>Coordinadores:</b> EDUARDO ARRANZ SANZ, Laboratorio de Inmunología de las mucosas, Unidad de Excelencia, Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM), Universidad de Valladolid-CSIC. CONCHITA NÚÑEZ PARDO DE VERA, Laboratorio de Investigación en Genética de enfermedades complejas del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos, Madrid.</p> <p><b>Otros miembros:</b> JOSÉ RAMÓN BILBAO, Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU) e Instituto de Investigación Sanitaria BiocrucesBizkaia, Leioa. NORA FERNÁNDEZ JIMÉNEZ, Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU) e Instituto de Investigación Sanitaria BiocrucesBizkaia, Leioa. AINARA CASTELLANOS RUBIO, Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU) e Instituto de Investigación Sanitaria BiocrucesBizkaia, Leioa. DAVID BERNARDO ORDIZ, Laboratorio de Inmunología de las mucosas, Unidad de Excelencia, Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM), Universidad de Valladolid-CSIC. NICOLÁS NAVASA MAYO, Departamento de Biología Molecular, Facultad de Ciencias Biológicas y ambientales, Universidad de León. GARBIÑE ROY ARIÑO, Servicio de Inmunología del Hospital Ramón y Cajal, Madrid. JUAN IGNACIO SERRANO VELA, Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten de Madrid. TERESA PERUCHO ALCALDE, VIVO Laboratorio (antigua GENYCA), Madrid.</p>

ALICIA GONZALO GOMEZ, VIVO Laboratorio (antigua GENYCA), Madrid.  
 FÉLIX SÁNCHEZ VALVERDE, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Navarra. Grupo de Estudio de Nutrición de Digestivo Infantil de NAVARRA (GENDINA), Centro de Investigación Médica NAVARRABIOMED, Facultad de Medicina, Universidad Pública de Navarra.  
 JUANA JIMÉNEZ, Servicio de Análisis Clínico y Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid.

#### ACCESO A INFRAESTRUCTURAS SINGULARES

- Cuartos de cultivo de seguridad biológica
- Citómetro espectral de 5 láseres y 67 detectores
- Citómetro tipo *sorter* espectral de 3 láseres
- Análisis de citometría computacional para paneles complejos de más de 40 marcadores
- Análisis de proteínas de 48- y 96-plex mediante tecnología PEA (equipo Olink Q100)
- Servidor para análisis de datos ómicos
- Secuenciador NGS Illumina-NovaSeq

#### PROYECTOS Y PUBLICACIONES (ÚLTIMOS 5 AÑOS)

##### PROYECTOS ACTIVOS

**Enfoque multifactorial frente al diagnóstico del amplio espectro de la enfermedad celíaca**  
 PI21/00271. Fondo de Investigaciones Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III (AES 2021)-Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)

IP: Conchita Núñez

Duración: 01/01/2022 a 31/12/2024

**Estudio prospectivo en enfermedad celíaca potencial: búsqueda de biomarcadores de evolución a atrofia vellositaria y respuesta a dieta sin gluten**

IV Premio FACE de Fomento a la Investigación

IP: Conchita Núñez

Duración: 01/06/2022 a 02/06/2024

**Caracterización de la enfermedad celíaca no HLA-DQ2.5**

XVIII Premio Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten de la Comunidad de Madrid

IP: Conchita Núñez

Duración: 01/01/2022 a 31/12/2023

**Enfermedad celíaca seronegativa: caracterización y búsqueda de biomarcadores. Aplicación al estudio de enfermedad inflamatoria intestinal**

PI18/00989. Fondo de Investigaciones Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III (AES 2018)-Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)

IP: Conchita Núñez

Duración: 01/01/2019 a 31/12/2021 (prorrogado a 30/06/2023)

**SalivaQTL: A multiomic framework for the prioritization of functional players and potential biomarkers in human common traits**

PID2019-106382RB-I00. MICINN-Programa Estatal de I+D+i Orientado a los Retos de la Sociedad

IP: José Ramón Bilbao

Duración: 01/06/2020 a 31/02/2024

**Validación de la expresión de *UBE2L3* en sangre como marcador diagnóstico de la enfermedad celíaca en ausencia de gluten**

SAN 2018111086 – Dpto. Salud – Gobierno Vasco

IP: Nora Fernández Jiménez

Duración: 01/01/2020 a 31/12/2023

**Afinando el diagnóstico de la enfermedad celiaca: marcadores de metilación del ADN específicos de tipo celular**

PI21/01491. Fondo de Investigaciones Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III (AES 2021)-Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)

IP: Nora Fernández Jiménez

Duración: 01/11/2021-30/10/2024

**PROYECTOS FINALIZADOS EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS**

**Epitranscriptoma, lncRNAs y variantes de riesgo: implicación en el desarrollo de enfermedades inflamatorias complejas**

PGC2018-097573-A-I00. MICINN- Programa Generación del Conocimiento

IP: Ainara Castellanos Rubio

Duración: 1/01/2019 a 31/12/2022

**Brainlinc: Deciphering the mechanisms of the functional homologs of multiple sclerosis associated lncRNA LOC339803 in the rat brain**

COLAB20/02 (UPV-EHU)

IP: Ainara Castellanos Rubio

Duración: 01/01/2020 a 31/12/2022

**Búsqueda de biomarcadores diagnósticos en enfermedad celíaca: estudio celular y molecular tras provocación con gluten**

I Premio FACE de Fomento a la Investigación

IPs: Conchita Núñez, IdISSC; y Fernando F Bañares, Hospital Universitari Mútua Terrassa

Duración: 01/01/2018 a 31/12/2019 (prorrogado hasta 01/12/2021)

**Desarrollo de un método no invasivo para el diagnóstico y prevención de la enfermedad celíaca**

SAN 2017111082– Dpto. Salud – Gobierno Vasco

IP: Ainara Castellanos Rubio

Duración: 31/12/2017 a 31/12/2019

**Influencia de la duración de la dieta sin gluten en los marcadores séricos y tisulares de la enfermedad celiaca**

Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (GRS 2232/A/2020)

IP: Luis Fernández Salazar

Duración: 01/01/2021-31/12/2021

**Reclutamiento de monocitos y posterior diferenciación a macrófagos en la mucosa intestinal de pacientes con enfermedad celiaca: implicación para el desarrollo de nuevas terapias**

III Premio FACE de Fomento a la Investigación

IP: David Bernardo

Duración: 01/01/2021-31/12/2022

**Análisis de los niveles de lnc13 y genes inflamatorios en saliva**

SAF2017-91873-EXP. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades: Explora Ciencia y Explora Tecnología y Asociación Celiacos y Sensibles al Gluten de Madrid

IP: Ainara Castellanos Rubio

Duración: 01/01/2018 a 31/12/2020

**Clarificando el papel de las variantes de riesgo en las enfermedades inflamatorias complejas. La enfermedad celíaca como modelo**

PI16/0258. Fondo de Investigaciones Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III

IP: José Ramón Bilbao

Duración: 01/01/2017 a 31/ 12/2019

**PUBLICACIONES DE LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS**

- Sánchez-Valverde F et al. Geographical distribution of risk genotypes in pediatric patients with celiac disease in Spain. *Human Immunology*. 2023. *Pendiente de publicación*.
- E Arribas-Rodríguez, L Fernández-Salazar, B de Andrés, E Arranz, JA Garrote, D Bernardo. Study and isolation of human intestinal dendritic cell and macrophage subsets. *Methods in Cell Biology*. 2023. *Pendiente de publicación*.
- Roy G, Fernández-Bañares F, Corzo M, Gómez-Aguililla S, García Hoz C and Núñez C. Intestinal and blood lymphograms as new diagnostic tests for celiac disease. *Front Immunol*. 2023; 13:1081955.
- Castellanos-Rubio A, Ghosh S. Functional Implications of Intergenic GWAS SNPs in Immune-Related lncRNAs. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1363:147-160. doi: 10.1007/978-3-030-92034-0\_8. PMID: 35220569.
- Olazagoitia-Garmendia A, Castellanos-Rubio A. Relative Quantification of Residue-Specific m6A RNA Methylation Using m6A-RT-QPCR. *Methods Mol Biol*. 2021;2298:185-195.
- Sebastian-delaCruz M, Olazagoitia-Garmendia A, Huerta Madrigal A, Garcia- Etxebarria K, Mendoza LM, Fernandez-Jimenez N, Garcia Casales Z, de la Calle Navarro E, Calvo AE, Legarda M, Tutau C, Irastorza I, Bujanda L, Bilbao JR, Castellanos-Rubio A. A Novel Noninvasive Method Based on Salivary Inflammatory Biomarkers for the Screening of Celiac Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;12(4):1511-1513.e2.
- Olazagoitia-Garmendia A, Sebastian-delaCruz M, Castellanos-Rubio A. Involvement of lncRNAs in celiac disease pathogenesis. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2021;358:241-264.
- García-Santisteban I, Romero-Garmendia I, Cilleros-Portet A, Bilbao JR, Fernandez-Jimenez N. Celiac disease susceptibility: The genome and beyond. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2021;358:1-45.
- Espino L, Núñez C. The HLA complex and coeliac disease. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2021;358:47-83.
- Olazagoitia-Garmendia A, Zhang L, Mera P, Godbout JK, Sebastian-DelaCruz M, Garcia-Santisteban I, Mendoza LM, Huerta A, Irastorza I, Bhagat G, Green PH, Herrero L, Serra D, Rodriguez JA, Verdu EF, He C, Bilbao JR, Castellanos-Rubio A. Gluten-induced RNA methylation changes regulate intestinal inflammation via allele-specific XPO1 translation in epithelial cells. *Gut*. 2022 Jan;71(1):68-76.
- Sebastian-delaCruz M, Gonzalez-Moro I, Olazagoitia-Garmendia A, Castellanos-Rubio A, Santin I. The Role of lncRNAs in Gene Expression Regulation through mRNA Stabilization. *Noncoding RNA*. 2021 Jan 5;7(1):3.
- Fernández-Bañares F, López-Palacios N, Corzo M, Arau B, Rubio M, Fernández-Prieto M, Tristán E, Pujals M, Farrais S, Horta S, Hernández JM, Gomez-Perosanz M, Reche PA, Esteve M, Núñez C. Activated gut-homing CD8+ T cells for coeliac disease diagnosis on a gluten-free diet. *BMC Med* 2021; 6;19(1):237.

- Núñez C, Fernández-Bañares F. Some considerations about  $\gamma\delta$  and CD8+ T-cell responses in blood after gluten challenge in treated celiac disease. *Mucosal Immunol.* 2021;14(5):1214-1215.
- A Cossarizza, et al. Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies (third edition). *Eur J Immunol*, 2021 Dec;51(12):2708-3145.
- Arranz E, De Prado Á, Fiz-López A, Arribas E, Garrote JA, Bernardo D. Human intestinal dendritic cell and macrophage subsets in coeliac disease. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2021;358(6):85-104.
- Escudero-Hernández C, Martín A, de Pedro R, Fernández-Salazar L, Garrote JA, Bernardo D, Arranz E. Circulating dendritic cells from celiac disease patients display a gut-homing profile and are differentially modulated by different gliadin-derived peptides. *Mol Nutr Food Res.* 2020; 1900989.
- Fernández-Bañares F, Núñez C, Montoro M, Roy G, Esteve M. Management of Small Bowel Villous Atrophy in Patients Seronegative for Celiac Disease: High Diagnostic Accuracy of Celiac Lymphogram. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(12):2110.
- Sebastian-delaCruz M, Olazagoitia-Garmendia A, Gonzalez-Moro I, Santin I, Garcia-Etxebarria K, Castellanos-Rubio A. Implication of m6A mRNA Methylation in Susceptibility to Inflammatory Bowel Disease. *Epigenomes.* 2020 Aug 3;4(3):16.
- García-Santisteban I, Cilleros-Portet A, Moyua-Ormazabal E, Kurilshikov A, Zhernakova A, Garcia-Etxebarria K, Fernandez-Jimenez N, Bilbao JR. A Two-Sample Mendelian Randomization Analysis Investigates Associations Between Gut Microbiota and Celiac Disease. *Nutrients.* 2020 May 14;12(5):1420.
- Fernández-Prieto M, Fernández-Aceñero MJ, López-Palacios N, Bodas A, Farrais S, Cuevas D, Pascual V, Cerón-Nieto MÁ, Horta-Herrera S, Espino-Paisán L, Salazar I, Núñez C. CX3CL1-CX3CR1 Axis: A New Player in Coeliac Disease Pathogenesis. *Nutrients.* 2019;11(11):2551.
- Martínez-Ojinaga E, Fernández-Prieto M, Molina M, Polanco I, Urcelay E, Núñez C. Influence of HLA on clinical and analytical features of pediatric celiac disease. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):91.
- Medrano LM, Pascual V, Bodas A, López-Palacios N, Salazar I, Espino-Paisán L, González-Pérez B, Urcelay E, Mendoza JL, Núñez C. Expression patterns common and unique to ulcerative colitis and celiac disease. *Ann Hum Genet.* 2019;83(2):86-94.
- Jauregi-Miguel A, Santin I, Garcia-Etxebarria K, Olazagoitia-Garmendia A, Romero-Garmendia I, Sebastian-delaCruz M, Irastorza I; Spanish Consortium for the Genetics of Celiac Disease; Castellanos-Rubio A, Bilbao JR. MAGI2 Gene Region and Celiac Disease. *Front Nutr.* 2019 Dec 19;6:187.
- Cielo D, Galatola M, Fernandez-Jimenez N, De Leo L, Garcia-Etxebarria K, Loganes C, Tommasini A, Not T, Auricchio R, Greco L, Bilbao JR. Combined Analysis of Methylation and Gene Expression Profiles in Separate Compartments of Small Bowel Mucosa Identified Celiac Disease Patients' Signatures. *Sci Rep.* 2019 Jul 10;9(1):10020.
- Fernandez-Jimenez N, Bilbao JR. Mendelian randomization analysis of celiac GWAS reveals a blood expression signature with diagnostic potential in absence of gluten consumption. *Hum Mol Genet.* 2019 Sep 15;28(18):3037-3042. doi: 10.1093/hmg/ddz113.
- Castellanos-Rubio A, Ghosh S. Disease-Associated SNPs in Inflammation-Related lncRNAs. *Front Immunol.* 2019 Mar 8;10:420.
- Fernandez-Jimenez N, Garcia-Etxebarria K, Plaza-Izurieta L, Romero-Garmendia I, Jauregi-Miguel A, Legarda M, Ecsedi S, Castellanos-Rubio A, Cahais V, Cuenin C, Degli Esposti D, Irastorza I, Hernandez-Vargas H, Herceg Z, Bilbao JR. The methylome of the celiac intestinal

epithelium harbours genotype-independent alterations in the HLA region. *Sci Rep.* 2019 Feb 4;9(1):1298.

- López-Palacios N, Pascual V, Castaño M, Bodas A, Fernández-Prieto M, Espino-Paisán L, Martínez-Ojinaga E, Salazar I, Martínez-Curiel R, Rey E, Estrada L, Molero-Abraham M, Reche PA, Dieli-Crimi R, Núñez C. Evaluation of T cells in blood after a short gluten challenge for coeliac disease diagnosis. *Dig Liver Dis.* 2018;50(11):1183-1188.

- Núñez C, Garrote JA, Arranz E, Bilbao JR, Fernández Bañares F, Jiménez J, Perucho T, Ruiz Casares E, Sánchez-Valverde F, Serrano JI. Recommendations to report and interpret HLA genetic findings in coeliac disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018;110(7):458-461.

- Martínez-Ojinaga E, Molina M, Polanco I, Urcelay E, Núñez C. HLA-DQ distribution and risk assessment of celiac disease in a Spanish center. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018;110(7):421-426.

- Márquez A, Kerick M, Zhernakova A, Gutierrez-Achury J, Chen WM, Onengut-Gumuscu S, González-Álvaro I, Rodríguez-Rodríguez L, Rios-Fernández R, González-Gay MA; Coeliac Disease Immunochip Consortium; Rheumatoid Arthritis Consortium International for Immunochip (RACI); International Scleroderma Group; Type 1 Diabetes Genetics Consortium; Mayes MD, Raychaudhuri S, Rich SS, Wijmenga C, Martín J. Meta-analysis of Immunochip data of four autoimmune diseases reveals novel single-disease and cross-phenotype associations. *Genome Med.* 2018 Dec 20;10(1):97.

- Olazagoitia-Garmendia A, Santin I, Castellanos-Rubio A. Functional implication of celiac disease associated lncRNAs in disease pathogenesis. *Comput Biol Med.* 2018 Nov 1;102:369-375. doi: 10.1016/j.compbimed.2018.08.013. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30126616.

- Romero-Garmendia I, Jauregi-Miguel A, Santin I, Bilbao JR, Castellanos-Rubio A. Subcellular Fractionation from Fresh and Frozen Gastrointestinal Specimens. *J Vis Exp.* 2018 Jul 15;(137):57740.

- Romero-Garmendia I, Garcia-Etxebarria K, Hernandez-Vargas H, Santin I, Jauregi-Miguel A, Plaza-Izurieta L, Cros MP, Legarda M, Irastorza I, Herceg Z, Fernandez-Jimenez N, Bilbao JR. Transcription Factor Binding Site Enrichment Analysis in Co-Expression Modules in Celiac Disease. *Genes (Basel).* 2018 May 10;9(5):245.

- Santin I, Jauregi-Miguel A, Velayos T, Castellanos-Rubio A, Garcia-Etxebarria K, Romero-Garmendia I, Fernandez-Jimenez N, Irastorza I, Castaño L, Bilbao JR. Celiac Disease-associated lncRNA Named HCG14 Regulates NOD1 Expression in Intestinal Cells. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Aug;67(2):225-231.

- Castellanos-Rubio A, Bilbao JR. Profiling Celiac Disease-Related Transcriptional Changes. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2018;336:149-174.