

REVIEW ARTICLE



Unlocking the secrets of celiac disease: the crucial role of HLA genes in diagnosis, symptoms, and prognosis

Nada BOUTRID^{1,2}, Hakim RAHMOUNE^{2,3}

1. Pédiatrie, EHS El Eulma, Algérie
2. Faculté de Médecine, Université Sétif-1, Algérie
3. Pédiatrie, CHU Sétif, Algérie

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is a systemic autoimmune disorder triggered by gluten ingestion in genetically predisposed individuals, primarily manifesting as gastrointestinal symptoms. The primary environmental factor is gluten, (the soluble alcohol fraction of proteins found in certain cereals such as wheat, rye, and barley ; but genetic predisposition is crucial, localized on chromosome 6 within the major histocompatibility complex known as Human Leukocytes Antigens (HLA) in humans : over 90% of celiac patients express HLA DQ2, and the remaining patients express almost all HLA DQ8. We discuss the implications of these HLA genes in predisposition, diagnosis, symptomatology, and prognosis of CD.

ARTICLE HISTORY

Received 07 May 2024
Accepted 28 Jun 2024

KEYWORDS

Celiac disease, HLA, diagnosis

CORRESPONDING AUTHOR

Hakim RAHMOUNE
rahmounehakim@gmail.com

1. INTRODUCTION

La maladie cœliaque (MC) est une maladie auto-immune systémique, caractérisée par des symptômes classiquement digestifs, qui est déclenchée par l'ingestion de gluten (retrouvé notamment dans le blé, le seigle et l'orge) chez des patients génétiquement prédisposés (1). Ses manifestations réalisent un spectre large, véritable continuum allant des formes silencieuses à celles cliniquement symptomatiques, réalisant le désormais fameux Iceberg de Catassi (2,3).

Elle est de plus en plus reconnue comme un problème croissant de santé publique, tant par sa prévalence (estimée entre 1 et 2 % en Amérique du Nord et en Europe Occidentale, et oscillant au Maghreb de 0,9 % jusqu'à 5,6 % chez les réfugiés Sahraouis à Tindouf), que par ses conséquences cliniques (régime contraignant et onéreux, risque auto-immun, risque oncogène) et par son impact sur le système de santé (multiplicité des atteintes, hospitalisations, morbidité, coûts direct et indirect...etc.) (4,5).

Si le facteur environnemental principal, déclenchant la cascade auto-immune, est le gluten, la prédisposition génétique est primordiale, localisée sur le chromosome 6 au sein du complexe majeur d'histocompatibilité appelé chez l'Homme « HLA » (Human Leukocytes Antigens). En effet, plus de 90 % des malades cœliaques expriment le HLA DQ2 et le reste des malades exprime presque tous le HLA DQ8 (6,7).

2. MALADIE COELIAQUE ET GENETIQUE

La MC est considérée actuellement comme la maladie auto-immune génétique la plus fréquente au monde, affectant 0,5 % à 2 % de la population générale (8). Le fondement génétique de la maladie est démontré notamment par la fréquence intrafamiliale élevée et par l'association remarquablement étroite avec le locus du gène de l'antigène leucocytaire humain (HLA) DR3-DQ2 et / ou DR4-DQ8. : en effet, plus de 99 % des

personnes atteintes de la MC ont un HLA DR3-DQ2 et/ou DR4-DQ8, contre environ 40 % de la population générale (9).

Cela a été clairement démontré dans une étude prospective multinationale d'enfants atteints de HLA DR3-DQ2 ou DR4-DQ8 suivis depuis la naissance : à l'âge de cinq ans, 26 % des homozygotes DR3-DQ2 avaient développé une auto-immunité cœliaque persistante et 11 % avaient développé une authentique MC ; les patients homozygotes pour DR3-DQ2 sont les plus à risque de MC, qui se développe chez environ 10 % des individus avec ce génotype à l'âge de 5 ans (10).

Les gènes HLA-DQA1 et HLA-DQB1 sont les principaux déterminants de la susceptibilité génétique, dénommés CELIAC1 par le Human Genome Organisation (HUGO) Gene Nomenclature Committee (<http://www.genenames.org>) et codant pour les molécules HLA-DQ2 et HLA-DQ8, porté par presque tous les patients présentant une MC (11,12). Mais bien que la présence du génotype HLA-DQ2 ou DQ8 soit essentielle à l'apparition de la MC, elle n'est pas en soi suffisante, et d'autres gènes dans des loci non HLA doivent également participer, en plus des facteurs environnementaux (13,14).

Outre les gènes du système HLA, la MC a été associée à de nombreux autres gènes non-HLA impliqués dans les fonctions des lymphocytes T et B, telles que la présentation antigénique et la synthèse de plusieurs cytokines. Ces gènes sont impliqués dans la différenciation (RUNX3, THEMIS, ETS1, SH2B3, IL12A, IL18R1, IL18RAP, IL1RL1, IL1RL2), la survie (FASLG, TNFSF18), la migration (RGS1) et l'activation (CTLA4, ICOS, CD28, CD80, PTPN 2, IL2, FASLG, CD247, SH2B3, UBASH3A, PRKCQ, TAGAP, ARHGAP31) des cellules T ou en présentation d'antigène (CD80, TNFSF4, CIITA, ELM01, NFIA) (15,16).

D'autres gènes sont également incriminés, associés à l'activation et à la migration des lymphocytes T tels que MAP3K7, IL-21, CCR9 et RGS1 et des gènes associés à l'activation et à la maturation des lymphocytes B tels que ICOSLG, RGS1, BACH2, POU2AF1, TNFAIP3 et ZFP36L1 (15,16).

En conséquence, avec l'implication de cytokines comme IFN- γ et IL-21 dans les lésions tissulaires, les polymorphismes dans les gènes impliqués dans la synthèse de ces cytokines ont également été associés à la MC (STAT4, TNFRSF9, RUNX3, SOCS1, PTPN2 pour la synthèse d'IFN- γ ; IRF4 et ICOS pour la synthèse d'IL-21) (15). A ce jour, il existe 13 régions chromosomiques de susceptibilité à la MC répertoriées sur la base OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man[®], Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, USA) : la première, dite CELIAC 1 est celle relative au système HLA (OMIM # 212750, CELIAC 1) alors que la région chromosomique non HLA la plus incriminée est 5q31-33 (OMIM # 609754, dénommée CELIAC 2) (17).

Ces traits génétiques – notamment pour les gènes HLA – expliquent en partie les différentes associations pathologiques

de la MC dans les groupes dits à risque, comme le DT1 ou la thyroïdite auto-immune.

3. RESULTATS

Le système immunogénétique Human Leukocyte Antigen (HLA) fait partie d'un ensemble génétique complexe, nommé complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), localisé chez l'Homme sur le bras court du chromosome 6 (exactement à la bande 6p21.3).

Il s'agit d'un système caractérisé par son polygénisme et son polymorphisme, qui sont à l'origine de nombreuses études réalisées dans le cadre des transplantations ou de l'auto-immunité.

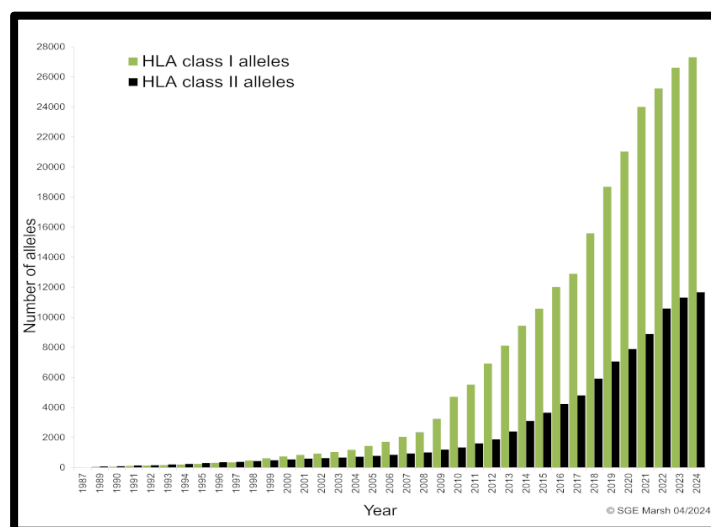


Figure 1. Nombre croissant et exponentiel des allèles HLA identifiés, mise à jour Mai 2024 (18). Source : HLA Nomenclature. <http://hla.alleles.org/nomenclature/index.html> [accédé le 06/05/2024]. Figure reproduite par libre accès, sous Creative Commons Attribution License.

Le système HLA joue un rôle crucial dans la réponse immunitaire grâce à ses nombreuses molécules. La diversité structurale et le polymorphisme de ces molécules sont vecteurs de la multiplicité fonctionnelle et de la richesse des implications cliniques de ses gènes. Ce système est essentiel à la différenciation du soi et du non-soi, ce qui explique son rôle en greffe d'organes et/ou de cellules souches, ainsi que dans le développement d'une réponse immunitaire vis-à-vis des éléments peptidiques immunogènes comme le gluten au cours de la MC. Ainsi, les molécules HLA jouent donc un rôle important en tant que facteurs génétiques de susceptibilité (ou de résistance) à de nombreuses maladies, et dans la veille immunitaire antitumorale (19,20).

4. IMPLICATION ET ROLES DU SYSTEME HLA DANS LA MC

Le typage des gènes HLA devrait être effectué chez les patients avec un diagnostic incertain de MC: cette catégorie comprend les patients avec une sérologie négative et des modifications infiltrantes légères (stade 1-2 de Marsh) dans les échantillons de biopsie intestinale, ainsi que pour renforcer le diagnostic en présence de symptômes cliniques référés à la MC et à une sérologie positive (taux d'IgA anti-TG2 supérieurs à 10 fois le seuil limite supérieur, et IgA anti-endomysium positives); cas où la biopsie intestinale peut être omise.

Aussi, chez les patients asymptomatiques à risque de développer une MC, le typage HLA pourrait être utilisé pour sélectionner ceux qui auront besoin d'un suivi strict basé sur des tests d'anticorps périodiques (généralement annuels).

Nous abordons ici les rôles des gènes HLA au cours de la MC: la prédisposition génétique; le diagnostic et la sévérité de la symptomatologie au cours de la MC.

Rôle des gènes HLA dans la prédisposition à la MC

Les gènes HLA-DQA1 et HLA-DQB1 sont les principaux déterminants de la susceptibilité génétique, appelés CELIAC1 par le HUGO Gene Nomenclature Committee (<http://www.genenames.org>) et codant pour les molécules HLA-DQ2 et HLA-DQ8, portées par la quasi-totalité des patients présentant une MC. En effet, près de 95% des patients atteints de MC expriment HLA-DQ2 et les autres portent généralement l'hétérodimère HLA-DQ8, codé par les allèles DQA1 * 0301-DQB1 * 0201 (21,22). Les hétérodimères HLA-DQ2 sont codés par les allèles DQA1 * 05 et DQB1 * 02, qui sont impliqués respectivement dans la formation des chaînes α et β de l'hétérodimère. Ils sont hérités dans une des deux configurations différentes: DQ2.5 en position "cis", sur le même chromosome ou DQ2.5 en position "trans", où chaque allèle est codé sur l'un des deux chromosomes homologues, un chromosome de chaque parent. Le DQ2.5 cis apparaît très fréquemment en déséquilibre de liaison avec l'allèle DRB1 * 03: 01, associé déjà au risque de MC (6).

Cependant, il faut noter que la présence de ces allèles HLA est nécessaire mais insuffisante en soi pour le développement de la maladie: en fait, bien que l'allèle HLA-DQ2 soit commun dans la population blanche (30% de la population Caucasienne en est porteuses), seuls 3% d'entre eux développent une MC (9, dix). Le risque de développer une MC pour les personnes porteuses des allèles à risque est donc estimé entre 36 et 53% (23). A l'inverse, la négativité DQ2 suggère un risque extrêmement faible de développer une MC (24).

De plus, le risque de développer une MC dépend de la « dose de gène », démontrée essentiellement pour HLA-DQ2: les individus homozygotes (2 allèles identiques) ont un risque au moins 5 fois plus élevé que les individus hétérozygotes.

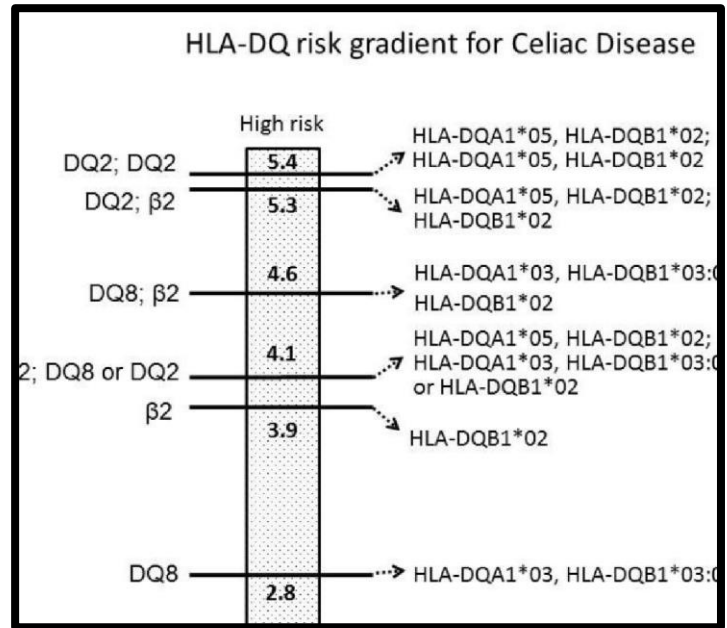


Figure 2. Risque relatif de développer un MC selon les gènes et allèles HLA DQ (25). Source: Wolters VM, Wijmenga C. Am J Gastroenterol 2008. Figure reproduite par libre accès, sous Creative Commons Attribution License.

Aussi, preuve de l'hérédité mendélienne, une atteinte intra-familiale a été retrouvée chez 5 à 15% des patients, ainsi qu'un taux de concordance plus élevé de la MC chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes: 83-86% vs 11% (25,26).

L'influence du HLA sur la sensibilité à développer une MC décrit, comme cité précédemment, un « effet dose ». Le risque de MC peut donc être classé en fonction du nombre d'allèles DQA1 * 05 et DQB1 * 02 portés par l'individu. L'homozygotie pour DQ2.5 cis et l'hétérozygotie pour DQ2.5 cis avec un chromosome possédant un deuxième allèle DQB1 * 02 (DQ2.2) confèrent le risque le plus élevé de développer une MC. L'hétérozygotie pour DQ2.5 cis chez les individus avec une seule copie de DQB1 * 02 (non-DQ2.2) ou la présence de DQ2.5 trans confèrent un risque intermédiaire. (24)

Ainsi, les hétérodimères HLA-DQ2 et HLA-DQ8 expliquent près de 40% de l'héritabilité de la MC, et on estime que les 60% restants sont partagés entre un nombre inconnu (de plus en plus mis en évidence) de gènes non HLA. Et bien que leur contribution à l'apparition de la MC soit faible (estimée à 15%), il a été démontré qu'ils pourraient contribuer à mieux cibler les personnes à risque élevé de MC (27,28).

Fait génomique intéressant, il semble que la présence de l'haplotype 8.1 (dit « Ancestral Haplotype ») pourrait constituer un facteur de risque supplémentaire pour la MC. Avec l'autre haplotype « ancestral » 18.2, ces 2 « haplotypes ancestraux » sont constitués d'allèles DQA1 * 05, DQB1 * 02 et DRB1 * 03: 01. Ces allèles peuvent cependant être retrouvés au sein de nombreuses combinaisons alléliques non spécifiques et

constituer d'autres haplotypes moins fréquents. Ainsi, les haplotypes DRB1 * 03: 01 ont été associés à de nombreuses pathologies dysimmunitaires : le diabète de type 1, la sclérose en plaques ou le déficit en IgA... (12).

L'haplotype HLA 8.1 jette donc comme un regard plus aiguisé sur la susceptibilité génétique tant à la MC qu'à d'autres maladies auto-immunes associées.

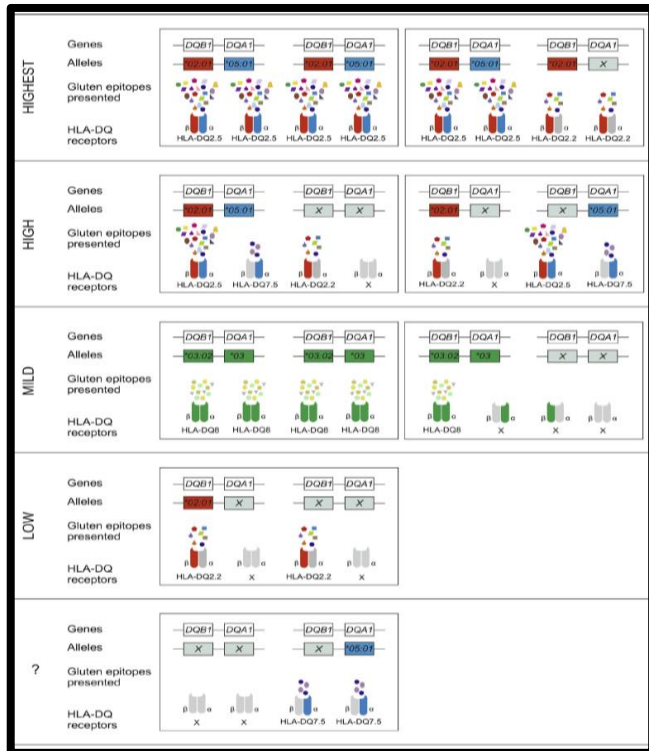


Figure 3. Effet "dose" des gènes et allèles HLA DQ sur la MC (29). Source : Capittini C et al. Medicina. 2019. Figure reproduite par libre accès, sous Creative Commons Attribution License.

Rôle des gènes HLA dans le diagnostic de la MC

Les connaissances acquises concernant le système HLA, développées précédemment, permettent d'utiliser le génotypage HLA-DQ dans la stratégie diagnostique de la MC. Il peut s'avérer utile dans certains cas particuliers, notamment dans les enquêtes chez les sujets à risque, dans les cas douteux avec discordance histo-sérologique ainsi que pour les patients déjà astreints au RSG mais chez qui le diagnostic n'a pas été posé avec certitude.

Mais si sa valeur prédictive négative (VPN) avoisine les 100 % permet d'exclure le diagnostic de MC, sa faible valeur prédictive positive (VPP) = 2–3 % ne lui permet pas de remplacer les sérologies ou l'histologie pour asseoir le diagnostic de MC (19).

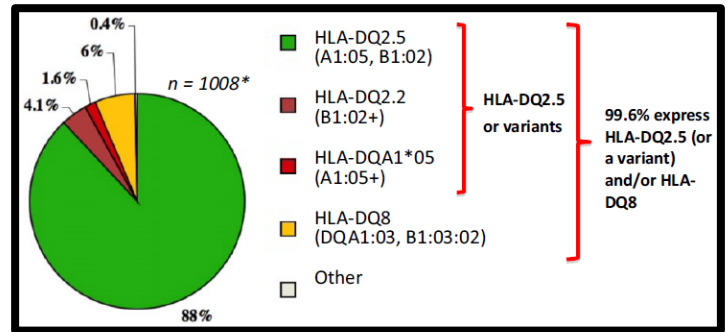


Figure 4. Association HLA-DQ et MC : intérêt de la valeur prédictive négative (30). Source : Taylor AK et al. Celiac Disease. [Updated 2019 Jan 31]. GeneReviews® [Internet]. Figure reproduite par libre accès, sous Creative Commons Attribution License.

Dans un article paru en 2012, le groupe de travail sur les critères diagnostiques de la MC de l'ESPGHAN a précisé que ce typage HLA était incorporé au sein des nouvelles recommandations de diagnostic de la MC visant à simplifier la démarche diagnostique et à diminuer le recours à la biopsie intestinale. Elles reposent sur l'utilisation des IgA Anti-TG2 et Anti-Endomysium mais aussi sur la présence des allèles HLA DQ2 et DQ8. Ainsi, si la sérologie anti-TG2 est > 10 fois la limite supérieure avec des IgA Anti-Endomysium positives et une présence des HLA DQ8 et/ou DQ2, le diagnostic de MC peut être porté sans recours systématique à la biopsie intestinale (31).

Pour d'autres experts (30), le diagnostic de maladie cœliaque est établi chez un individu dont le test sérologique cœliaque est positif (taux élevé des IgA anti-TG2 IgA anti-gliadine désamidée et IgA anti-endomysium) avec 2 autres items:

Histopathologie caractéristique (atrophie villositaire partielle à totale, hyperplasie des cryptes et augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux) identifiée sur quatre à six biopsies duodénales, chez un individu sous régime contenant du gluten pendant au moins deux semaines

ET

HLA DQ2 et/ou DQ8, tel que déterminé par des tests de génétique moléculaire (HLA-DQA1 et HLA-DQB1) confirmant le terrain génétique.

Enfin, d'autres spécialistes (32), recommandent ce typage HLA en cas de : patients présentant une discordance entre la sérologie et l'histologie, patients qui refusent l'endoscopie digestive, patients suivant un régime sans gluten avec sérologie cœliaque de départ négative, patients avec suspicion de MC réfractaire, dont le diagnostic initial incertain.

En pratique, 2 situations justifient toujours un typage HLA à visée diagnostique (33–35) : patients à risque : pour évaluer les HLA DQ2 et DQ8 comme dépistage initial, ceux qui sont testés positifs pour HLA-DQ2 ou DQ8 sont à risque et devraient subir un dépistage sérologique périodique.

Ceux dont le test est négatif pour HLA-DQ2 et DQ8 ne sont pas à risque ne nécessitent pas de démarche diagnostique ultérieure, patients sous régime sans gluten avec une sérologie négative et une MC qui n'est pas exclue : le test HLA-DQ2 / DQ8 est réalisé pour déterminer si le patient est génétiquement prédisposé à la MC

Puis, selon le typage HLA :

- les résultats sont négatifs, la MC est quasiment exclue
- le patient est positif pour HLA-DQ2 et/ou DQ8, alors un test de charge au gluten devrait être effectué.

Bien que l'absence de gène à risque exclut effectivement un diagnostic de MC, il est important de pouvoir identifier les hétérodimères HLA DQ2 chez les sujets porteurs de la moitié de la molécule DQ2, en particulier de DQB1 * 02, ce qui confère toujours un surrisque de MC par rapport à la population générale (36).

Enfin, une équipe australienne a publié en Juillet 2020 un score de risque génomique en utilisant des génotypes de risque HLA pour améliorer la prédiction de la MC et guider les critères d'exclusion diagnostique de MC. Des génotypes HLA utilisés dans cinq études européennes GWAS (Genome-Wide Association Studies) de MC (n > 15000) ont été utilisés pour valider un modèle de risque interprétable basé sur le système HLA nommé HDQ15, qui a permis d'améliorer les performances de prédiction de la MC.

En utilisant les informations de ce modèle pour guider les critères d'exclusion, les auteurs ont constaté que la valeur prédictive positive du dépistage de la MC dans les populations à haut risque peut être augmentée de 55 % (de 17,5 à 27,1 %) tout en maintenant une valeur prédictive négative supérieure à 99 %.

Les auteurs suggèrent que le typage HLA est actuellement sous-évalué dans l'évaluation diagnostique de la MC (37).

Le typage HLA est donc suggéré pour renforcer le diagnostic (car la maladie cœliaque serait effectivement exclue chez tout patient qui n'a pas de types HLA DQ2 ou DQ8) mais il n'est pas forcément nécessaire (car la valeur diagnostique supplémentaire de ce typage HLA semble minime, sauf si typage avec score génomique) (38,39).

Rôle des gènes HLA dans la symptomatologie et le pronostic de la MC

Plusieurs données expérimentales suggèrent que la dose du gène HLA-DQ2 a un fort impact tant sur les manifestations cliniques que sur la gravité potentielle de la MC. En se basant sur cet « effet-dose » des gènes et allèles HLA DQ, notamment DQ2, une myriade d'études internationales a démontré une étroite relation génotype-phénotype dans la MC.

Ainsi, en 2019, une étude rétrospective espagnole sur 463 patients avec MC prouvée histologiquement a exploré l'influence du HLA sur les caractéristiques cliniques et analytiques de la MC

pédiatrique. Il s'avère que chez les patients dépourvus de parents au premier degré atteints de MC, le HLA-DQ2.5 avec une double dose de HLA-DQB1 * 02 semble être associé à une présentation clinique classique (digestive) et à des lésions histologiques plus graves (40).

Une récente méta-analyse avec revue systématique a été publiée avec 24 études sur l'association entre les doses de gène HLA-DQB1 * 02 et les caractéristiques cliniques et histologiques de la MC (la présentation clinique, l'histologie, l'âge au moment du diagnostic et les comorbidités).

La MC classique (forme digestive) était plus fréquente avec une dose double HLA-DQB1 * 02 versus un allèle unique (Odds Ratio, OR = 1,758). Ceci est plus marqué dans la population pédiatrique : double dose versus dose unique : OR = 2,082, double dose versus zéro allèle : OR = 3,139. Aussi, l'atrophie villositaire était plus fréquente avec une dose double versus zéro allèle (OR = 2,626)

Une double dose de gène HLA-DQB1 * 02 semble donc prédisposer les patients à développer une MC classique, digestive, avec plus d'atrophie villositaire (41).

Aussi, une étude menée dans la population sahraouie (où est rapportée la plus grande prévalence de MC au Monde= 5.6%) a démontré comment les gènes situés dans l'haplotype B8 / DR3 / DQ2 (haplotype HLA 8.1) pouvaient également être liés à des manifestations cliniques spécifiques de la MC (42). Enfin, les complications tardives, notamment malignes, surviennent plus fréquemment chez les patients homozygotes en HLA DQ2 et ne respectant pas un RSG strict (2,43).

Cela pourrait donc constituer une aubaine pour l'usage du typage HLA-DQ2 dans la pratique courante: non seulement comme un facteur de risque prédictif, mais aussi comme un facteur de gravité permettant de prévoir les manifestations cliniques ou même les complications futures de la MC (21). Ainsi, la stratification des risques par dose des HLA-DQB1 * 02 nécessite de plus amples études dans le futur, en intriquant plusieurs autres facteurs notamment environnementaux (gluten, microbiote intestinal) et génétiques (gènes non-HLA).

5. CONCLUSION

Le typage des gènes HLA DQ de prédisposition à la MC constitue un outil très appréciable d'appui diagnostique, de confirmation ou surtout d'exclusion de la MC dans les cas conflictuels ou douteux. Ce test génétique permet également de stratifier les patients selon le risque de développer une MC et donc de guider leur surveillance ultérieure dans le cadre d'une médecine moderne, personnalisée et prédictive, permettant un suivi individualisé des patients cœliaques.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interest.

Remerciements : les auteurs sont membres du laboratoire de recherche LIRSSEI, soutenu par la Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique (DGRSDT), MESRS, Algérie.

REFERENCES

1. Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007 Oct 25;357(17):1731–43.
2. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019 23;17(1):142.
3. Catassi C, Ratsch I, Rossini M, Fabiani E, Sgattoni C, Bordicchia F, et al. Celiac Disease 2000-Uncovering an iceberg. *Riv Ital Pediatr-Ital J Pediatr*. 1992 Oct 1;18(5):594–6.
4. Ludvigsson JF, Murray JA. Epidemiology of Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):1–18.
5. Barada K. Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: A new burden? *World J Gastroenterol*. 2010;16(12):1449.
6. Megiorni F, Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *J Biomed Sci*. 2012;19(1):88.
7. Malamut Georgia, Cellier C. Maladie cœliaque. In: *Traité de médecine AKOS*. Elsevier Masson SAS; 2016. p. 1–5.
8. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S47–51.
9. Hadithi M, von Blomberg BME, Crusius JBA, Bloemena E, Kostense PJ, Meijer JWR, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med*. 2007 Sep 4;147(5):294–302.
10. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, Hagopian WA, Koletzko S, Rewers MJ, et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med*. 2014 Jul 3;371(1):42–9.
11. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*. 2003 Apr;64(4):469–77.
12. Martina S, Fabiola F, Federica G, Chiara B, Gioacchino L, Francesco DM, et al. Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? *Acta Bio Medica Atenei Parm*. 2018;89(Suppl 9):17–21.
13. Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2012 Nov 14;18(42):6036–59.
14. Green PHR, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet Lond Engl*. 2003 Aug 2;362(9381):383–91.
15. Meresse B, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Celiac disease: an immunological jigsaw. *Immunity*. 2012 Jun 29;36(6):907–19.
16. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:493–525.
17. OMIM Entry Search - "CELIAC DISEASE, SUSCEPTIBILITY TO" [Internet]. [cited 2020 Sep 10]. Available from: https://omim.org/search?index=entry&search=%22CELIAC+DISEASE%2C+SUSCEPTIBILITY+TO%22&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&start=1&limit=100
18. HLA Nomenclature @ hla.alleles.org [Internet]. [cited 2024 May 06]. Available from: <http://hla.alleles.org/nomenclature/index.html>
19. Roujon P, Guidicelli G, Moreau JF, Taupin JL. Immunogénétique de la maladie cœliaque. *Pathol Biol*. 2013 Apr;61(2):e5–11.
20. Moalic V. Comment est réalisé un typage HLA ? *Réanimation*. 2008 Jun;17(4):407–11.
21. Martina S, Fabiola F, Federica G, Chiara B, Gioacchino L, Francesco DM, et al. Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? *Acta Bio Medica Atenei Parm*. 2018;89(Suppl 9):17–21.
22. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*. 2003 Apr;64(4):469–77.
23. Petronzelli F, Bonamico M, Ferrante P, Grillo R, Mora B, Mariani P, et al. Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of coeliac disease. *Ann Hum Genet*. 1997 Jul;61(4):307–17.
24. Dieli-Crimi R, Cénit MC, Núñez C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *J Autoimmun*. 2015 Nov;64:26–41.
25. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic Background of Celiac Disease and Its Clinical Implications. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jan;103(1):190–5.
26. Mearin ML, Biemond I, Pena AS, Polanco I, Vazquez C, Schreuder GT, et al. HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. *Gut*. 1983 Jun 1;24(6):532–7.
27. Xavier RJ, Rioux JD. Genome-wide association studies: a new window into immune-mediated diseases. *Nat Rev Immunol*. 2008 Aug;8(8):631–43.
28. Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, Trynka G, Zhernakova A, Fu J, et al. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology*. 2009 Sep;137(3):834–40, 840.e1–3.
29. Capittini C, De Silvestri A, Rebuffi C, Tinelli C, Poddighe D. Relevance of HLA-DQB1*02 Allele in the Genetic Predisposition of Children with Celiac Disease: Additional Cues from a Meta-Analysis. *Medicina (Mex)*. 2019 May 22;55(5):190.
30. Taylor AK, Lebowitz B, Snyder CL, Green PH. GeneReviews®. 1993 [cited 2020 Oct 6]. Celiac Disease. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1727/>
31. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jan;54(1):136–60.
32. Hill ID, Li B, Hoppin A. Diagnosis of celiac disease in children. 2020 [cited 2020 May 15]. Diagnosis of celiac disease in children. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-celiac-disease-in-children>
33. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141–56.
34. Crowe SE. In the clinic. Celiac disease. *Ann Intern Med*. 2011 May 3;154(9):ITC5-1-ITC5-15; quiz ITC5-16.
35. Murch S, Jenkins H, Auth M, Bremner R, Butt A, France S, et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child*. 2013 Oct;98(10):806–11.
36. Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019 Mar;48(1):19–37.
37. Erlichster M, Bedo J, Skafidas E, Kwan P, Kowalczyk A, Goudey B. Improved HLA-based prediction of coeliac disease identifies two novel genetic interactions. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2020 Jul 30 [cited 2020 Oct 5]; Available from: <http://www.nature.com/articles/s41431-020-0700-2>
38. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Jan;70(1):141–56.
39. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig

- G, et al. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology*. 2017;153(4):924–35.
40. 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 Jun 13;19(1):91.
41. Bajor J, Szakács Z, Farkas N, Hegyi P, Illés A, Solymár 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.
42. López-Vázquez A, Fuentes D, Rodrigo L, González S, Moreno M, Fernández E, et al. MHC class I region plays a role in the development of diverse clinical forms of celiac disease in a Saharawi population. *Am J Gastroenterol*. 2004 Apr;99(4):662–7.
43. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JWR, Peña AS, Crusius JBA, Mulder CJJ. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2006 Mar;4(3):315–9.