

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
tese será disponibilizado
somente a partir de 18/12/2026.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Francielen Furieri Rigo

**Expressão de microRNAs em biópsias
de pacientes com Doença Celíaca**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Lígia Yukie Sasaki

Coorientadoras: Profa. Dra. Ana Elisa Valencise Quaglio
Profa. Dra. Ellen Cristina Souza de Oliveira

Botucatu
2024

Francielen Furieri Rigo

Expressão de microRNAs em biópsias
de pacientes com Doença Celíaca

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutora em Fisiopatologia em Clínica
Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Lígia Yukie Sasaki
Coorientadoras: Profa. Dra. Ana Elisa Valencise Quaglio
Profa. Dra. Ellen Cristina Souza de Oliveira

Botucatu

2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Rigo, Francielen Furieri.

Expressão de microRNAs em biópsias de pacientes com doença
celíaca / Francielen Furieri Rigo. - Botucatu, 2024

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista
(UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Lígia Yukie Sasaki

Coorientador: Ana Elisa Valencise Quaglio

Coorientador: Ellen Cristina Souza de Oliveira

Capes: 40101118

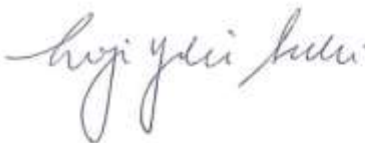
1. Dieta livre de glúten. 2. Doença celíaca. 3. MicroRNAs.
4. Expressão gênica.

Palavras-chave: Dieta isenta de glúten; Doença celíaca;
microRNA.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE FRANCIEN FURIERI RIGO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 18 dias do mês de dezembro do ano de 2024, às 09:00 horas, no(a) Auditório do Depto. de Clínica Médica - FM/Botucatu - Unesp, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de FRANCIEN FURIERI RIGO, intitulada **Expressão de microRNAs em Biópsias de Pacientes com Doença Celíaca**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. LIGIA YUKIE SASSAKI (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. MARCELLO IMBRIZI RABELLO (Participação Presencial) do(a) FCM/Campinas - Unicamp, Profa. Dra. DANIELA OLIVEIRA MAGRO (Participação Presencial) do(a) Depto. de Cirurgia / FCM/Campinas - Unicamp. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovada. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. LIGIA YUKIE SASSAKI



Resumo

Introdução: A doença celíaca (DC) é uma enteropatia imunomediada prevalente, caracterizada por uma resposta imune inadequada ao glúten da dieta em indivíduos geneticamente predispostos. Esta resposta patológica leva à inflamação crônica e subsequente dano à mucosa duodenal. As manifestações clínicas da DC são altamente variáveis, desde sintomas discretos até desconforto gastrointestinal grave. O diagnóstico é estabelecido por meio de uma abordagem multifacetada que inclui avaliação de fatores de risco, apresentação clínica, marcadores sorológicos, achados endoscópicos e análise histopatológica de biópsias duodenais. Atualmente, o único tratamento eficaz para a DC é a adesão estrita a uma dieta sem glúten (DSG). A etiologia precisa da DC permanece incompletamente compreendida e não estão disponíveis testes diagnósticos específicos ou tratamentos farmacológicos. Pesquisas recentes concentraram-se no potencial dos microRNAs (miRNAs) na patogênese da DC. Apesar da crescente literatura sobre os miRNAs em doenças imunomediadas, os dados relativos ao seu papel na DC permanecem limitados. Este estudo tem como objetivo identificar a expressão de miRNAs intracelulares em pacientes celíacos com mucosa lesada durante a ingestão de glúten e nos mesmos pacientes após DSG e remissão da doença e analisar se os miRNAs poderiam futuramente ser utilizados como potenciais biomarcadores para o diagnóstico de DC e terapias baseadas em modulação genética. **Métodos:** Foi realizada uma coorte retrospectiva. Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de DC atendidos no Ambulatório de Gastroenterologia do HC-FMB de 2002 a 2012. A análise de miRNA foi realizada em amostras de biópsia duodenal obtidas por endoscopia digestiva alta realizada no momento do diagnóstico e após adesão a uma dieta sem glúten, uma vez que os pacientes alcançaram remissão clínica e laboratorial. **Resultados:** A coorte inicial foi composta por 20 pacientes com idade média ao diagnóstico de 45 ± 12 anos, 95% do sexo feminino, 10% apresentavam histórico familiar para DC e os principais sintomas ao diagnóstico foram diarreia (65%) e distensão abdominal (45%). Apenas 6 pacientes aderiram à DSG e apresentaram melhora sorológica e histológica. Os miR-31-5p e miR-215-5p tiveram expressão significativamente aumentada após a DSG ao comparar o mesmo grupo de pacientes durante sua avaliação durante o diagnóstico ($p < 0,05$). **Conclusão:** A expressão do miR-31-5p e do miR-215-5p parece ser um biomarcador de melhora sorológica e histológica após dieta isenta de glúten em

pacientes com DC. Evidências emergentes sugerem que tanto os miRNAs circulantes quanto os específicos de tecidos podem servir como potenciais biomarcadores para o diagnóstico de DC e oferecer novas oportunidades para intervenções terapêuticas baseadas em genes.

Keywords: MicroRNAs, Doença celíaca, Dieta isenta de glúten

Abstract

Introduction: Celiac disease (CD) is a prevalent immune-mediated enteropathy characterized by an inappropriate immune response to dietary gluten in genetically predisposed individuals. This pathological response leads to chronic inflammation and subsequent damage to the duodenal mucosa. The clinical manifestations of CD are highly variable, ranging from mild symptoms to severe gastrointestinal discomfort. Diagnosis is established through a multifaceted approach, including the evaluation of risk factors, clinical presentation, serological markers, endoscopic findings, and histopathological analysis of duodenal biopsies. Currently, the only effective treatment for CD is strict adherence to a gluten-free diet (GFD). The precise etiology of CD remains incompletely understood, and no specific diagnostic tests or pharmacological treatments are available. Recent research has focused on the potential of microRNAs (miRNAs) in the pathogenesis of CD. Despite the growing literature on miRNAs in immune-mediated diseases, data regarding their role in CD remain limited. This study aims to identify the expression of intracellular miRNAs in celiac patients with mucosal damage during gluten ingestion and in the same patients after GFD and disease remission, and to analyze whether miRNAs could potentially be used as biomarkers for the diagnosis of CD and therapies based on genetic modulation. **Methods:** A retrospective cohort study was conducted. All patients diagnosed with CD and attended at the Gastroenterology Outpatient Clinic of HC-FMB from 2002 to 2012 were included. The miRNA analysis was performed on duodenal biopsy samples obtained by upper gastrointestinal endoscopy at the time of diagnosis and after adherence to a gluten-free diet, once patients had achieved clinical and laboratory remission. **Results:** The initial cohort consisted of 20 patients with a mean age at diagnosis of 45 ± 12 years, 95% female, 10% with a family history of CD, and the main symptoms at diagnosis were diarrhea (65%) and abdominal distension (45%). Only 6 patients adhered to the GFD and showed improvement in serological and histological findings. The miR-31-5p and miR-215-5p expressions were significantly increased after GFD when comparing the same group of patients during their diagnostic evaluation ($p < 0.05$). **Conclusion:** The expression of miR-31-5p and miR-215-5p appears to be a biomarker of serological and histological improvement following a gluten-free diet in CD patients. Emerging evidence suggests that both circulating and tissue-specific miRNAs may serve as potential biomarkers for the diagnosis of CD and offer new opportunities for gene-based therapeutic interventions.

Keywords: MicroRNAs, Celiac disease, Gluten-free diet

SUMÁRIO

1. Introdução	2
2. Justificativa.....	5
3. Hipótese	5
4. Objetivos.....	5
5. Aspectos éticos.....	5
6. Metodologia.....	5
7. Resultados - Artigo 1.....	9
8. Conclusões.....	26
9. Referencias.....	27
10. Anexos - Artigo 2.....	29

1. Introdução

A doença celíaca (DC) é a enteropatia mais prevalente no mundo (1), com prevalências que ficam em torno de 1% na maioria das populações (2). Atualmente, a DC é reconhecida globalmente e pode ocorrer em qualquer idade, mas é aproximadamente duas vezes mais comum em crianças do que em adultos, e em qualquer gênero, mas é 1,5 vez mais comum em mulheres do que em homens (3,4,5). Uma revisão sistemática da prevalência global da doença celíaca encontrou uma taxa de soroprevalência de 1,4%, com taxas variando por continente de 1,3% na América do Sul a 1,8% na Ásia, e uma taxa de prevalência de 0,7% com base na histopatologia (5). No Brasil esse valor ainda não está bem estabelecido e as taxas de prevalência baseadas em biópsia variam de e 0,15-1,94% (6).

A prevalência da doença aumentou e se espalhou pelo mundo nas últimas décadas, de 0,6% entre 1991-2000 para 0,8% em 2001-2016 (5), e esse aumento foi atribuído ao aumento na conscientização e no número de testes realizados (7).

A maioria dos pacientes foi diagnosticada em países desenvolvidos e, possivelmente, um número ainda maior de pessoas com DC ainda permanece sem diagnóstico, especialmente em países em desenvolvimento (5,8). Os fatores responsáveis por essa diferença geográfica provavelmente são genéticos, ambientais, incluindo padrões de consumo de trigo, idade de introdução do trigo, práticas de alimentação infantil, infecções gastrointestinais, uso de antibióticos e inibidores da bomba de prótons e taxas de cesariana, e socioeconômicos, como disponibilidade de endoscopia que pode ser um obstáculo que aumenta a diferença entre a soroprevalência e a prevalência da doença com base na biópsia, porque os soropositivos ou não fizeram endoscopia com biópsia ou menos de 50% fizeram (5,9).

Em indivíduos geneticamente susceptíveis, a ingestão de glúten induz uma resposta imunomediada que resulta em inflamação e dano da mucosa do intestino delgado. Quase todos os pacientes com DC carregam os haplótipos de antígeno leucocitário humano (HLA)-DQ2 e DQ8 de risco genético, que ocorrem em pelo menos 90-95% e 5-10% dos indivíduos celíacos, respectivamente, mas mais de 40 loci não HLA CD foram identificados por estudos de associação do genoma (10,11). As moléculas HLA-DQ2/-DQ8 são necessárias, mas não suficientes para o desenvolvimento da doença, uma vez que o HLADQ2, por exemplo, é encontrado em aproximadamente um terço dos caucasianos (1).

O glúten é a fração proteica de reserva presente nos grãos de trigo, centeio e cevada e inclui dois tipos principais de proteínas, as gliadinas e as gluteninas, que são resistentes à proteólise enzimática gastrointestinal. Portanto, os peptídeos da gliadina atravessam o epitélio para a lâmina própria e sofrem deaminação pela transglutaminase tecidual (tTG) de modo que se torna rico em resíduos de glutamato carregados negativamente, com afinidade aumentada, e reforça a apresentação dos peptídeos do glúten pelas células dendríticas às células T CD4+ HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 (1,12). As células apresentadoras de antígenos (APC) apresentam os peptídeos de gliadina desaminados para CD4+ e produzem interferon (IFN)- α . As células T CD4+ específicas do glúten ativadas produzem citocinas pró-inflamatórias, dominadas por IFN- γ e interleucina (IL)-17A e IL-21, induzindo assim uma resposta Th1 (1). Células natural killer e células T CD8+, deslocam-se para o compartimento intraepitelial e, ao induzirem citotoxicidade e apoptose, com a participação da IL-15 e do fator de crescimento transformador de citocinas (TGF)- β , destroem a estrutura vilosa do intestino delgado. Por outro lado, as citocinas Th2 impulsionam a ativação e a expansão clonal das células B com subsequente produção de anticorpos do tipo imunoglobulina A contra a transglutaminase tecidual (tTGA), a marca sorológica da DC. (1,12).

Clinicamente, a doença apresenta um amplo espectro de sintomas que resulta em um distúrbio multissistêmico em vez de uma doença intestinal isolada, como diarreia, dor abdominal, perda de peso involuntária, inchaço, fadiga, anemia, níveis elevados de transaminases, deficiências de vitaminas, infertilidade, etc. O diagnóstico da DC baseia-se então na combinação da análise de fatores de risco, manifestações clínicas, anticorpos circulantes no soro, achados endoscópicos e histopatológicos.

Testes sorológicos podem ser realizados no ambiente clínico e um resultado positivo dá suporte ao diagnóstico, mas nenhum teste é 100% específico para DC, e a precisão diagnóstica varia consideravelmente entre os laboratórios (4,16). O teste sorológico para DC deve consistir na medição de tTGA durante uma dieta regular contendo glúten e, se o paciente não tiver sido previamente testado para deficiência de IgA, medição simultânea de IgA total. Pacientes com nível elevado de tTGA devem realizar endoscopia digestiva alta com biópsia duodenal (16).

A biópsia intestinal tem sido um exame central para confirmar o diagnóstico de DC desde o final da década de 1950 (17) pela demonstração de alterações histológicas associadas à doença, como aumento de linfócitos intraepiteliais, atrofia vilosa e hiperplasia de criptas, classificadas de acordo com March (18) ou Classificação

simplificada de Corazza (19). As alterações histológicas são primordiais para o diagnóstico, mas também são uma das barreiras para a avaliação adequada, pois essas alterações não estão presentes apenas nessa condição podendo haver diversos outros diagnósticos diferenciais em indivíduos soronegativos (infecção crônica pelo *H. pylori*, giardíase, medicamentos, supercrescimento bacteriano, dentre outros) (4), e a endoscopia digestiva alta, procedimento que leva a amostra duodenal para avaliação histopatológica, tem alto custo, baixa disponibilidade e é um método invasivo.

Embora várias drogas tenham sido estudadas, até o momento, o único tratamento disponível para a DC é a adesão por toda a vida a uma dieta isenta de glúten, que geralmente reverte os sintomas, as alterações sorológicas e, em algumas ocasiões, as intestinais. Uma revisão sistemática apoia o papel da estrita adesão à dieta sem glúten para controlar os sintomas, melhorar a qualidade de vida e diminuir o risco de complicações (16,20). No entanto, a dieta sem glúten é difícil de seguir, pode ter efeitos metabólicos adversos e a qualidade de vida do paciente geralmente é prejudicada por essa dieta ser bastante restritiva.

A melhor compreensão dos mecanismos patogênicos da DC abriu novas perspectivas terapêuticas que oferecem uma alternativa à dieta isenta de glúten. A desregulação do sistema imunológico pode envolver alterações na expressão de proteínas, seja no nível transcricional ou pós-transcricional. Nesse caso, um papel fundamental pode ser desempenhado pelos microRNAs (miRNA).

MiRNA são uma classe de pequenas moléculas de ácidos ribonucleicos (RNA) não codificantes de fita simples de ~ 19-24 nucleotídeos capazes de inibir a tradução de múltiplos RNAs mensageiros (mRNA), silenciando assim seus genes-alvo e respondem por cerca de 30% da regulação da expressão gênica (13).

Em suma, a causa da DC não foi estabelecida exatamente, não há testes específicos para o diagnóstico adequado e, até o momento, não há medicamentos disponíveis para tratar essa condição. Nesse sentido, vários estudos têm investigado o envolvimento de microRNAs (miRNA) em sua patogênese. Recentemente, miRNAs circulantes e intracelulares foram propostos como biomarcadores para o diagnóstico de DC e podem ter aplicação como terapias baseadas em genes. No entanto, os papéis das funções e as abordagens ainda não são totalmente compreendidos. Apesar do crescente número de estudos sobre o papel dos miRNAs nas doenças imunomediadas, os dados sobre miRNAs e DC são escassos.

References

1. Di Sabatino, A., Lenti, M. V., Giuffrida, P., Vanoli, A., & Corazza, G. R. (2015). New insights into immune mechanisms underlying autoimmune diseases of the gastrointestinal tract. *Autoimmunity reviews*, 14(12), 1161–1169. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.08.004>
2. Lebwohl, B., & Rubio-Tapia, A. (2021). Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*, 160(1), 63–75. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.098>
3. Domsa, E. M., Berindan-Neagoe, I., Para, I., Munteanu, L., Matei, D., & Andreica, V. (2020). Celiac disease: a multi-faceted medical condition. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*, 71(1), 10.26402/jpp.2020.1.01. <https://doi.org/10.26402/jpp.2020.1.01>
4. Ricaño-Ponce, I., Gutierrez-Achury, J., Costa, A. F., Deelen, P., Kurilshikov, A., Zorro, M. M., Platteel, M., van der Graaf, A., Consortium for the study of genetic associations of celiac disease in Latin-America, Sanna, S., Daffra, O., Zhernakova, A., Fu, J., Trynka, G., Smecuol, E., Niveloni, S. I., Bai, J. C., Kumar, V., & Wijmenga, C. (2020). ImmunoChip meta-analysis in European and Argentinian populations identifies two novel genetic loci associated with celiac disease. *European journal of human genetics: EJHG*, 28(3), 313–323. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0520-4>
5. Bascuñán-Gamboa, K. A., Araya-Quezada, M., & Pérez-Bravo, F. (2014). MicroRNAs: an epigenetic tool to study celiac disease. *Revista española de enfermedades digestivas*, 106(5), 325–333.
6. Caio, G., Volta, U., Sapone, A., Leffler, D. A., De Giorgio, R., Catassi, C., & Fasano, A. (2019). Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC medicine*, 17(1), 142. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>
7. Paolini, A., Sarshar, M., Felli, C., Bruno, S. P., Rostami-Nejad, M., Ferretti, F., Masotti, A., & Baldassarre, A. (2022). Biomarkers to Monitor Adherence to Gluten-Free Diet by Celiac Disease Patients: Gluten Immunogenic Peptides and Urinary miRNAs. *Foods (Basel, Switzerland)*, 11(10), 1380. <https://doi.org/10.3390/foods11101380>
8. Fuchs, V., Kurppa, K., Huhtala, H., Laurila, K., Mäki, M., Collin, P., Salmi, T., Luostarinen, L., Saavalainen, P., & Kaukinen, K. (2019). Serology-based criteria for adult coeliac disease have excellent accuracy across the range of pre-test

probabilities. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 49(3), 277–284. <https://doi.org/10.1111/apt.15109>

9. Singh, P., Arora, A., Strand, T. A., Leffler, D. A., Catassi, C., Green, P. H., Kelly, C. P., Ahuja, V., & Makharia, G. K. (2018). Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 16(6), 823–836.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>

10. Marsh M. N. (1992). Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*, 102(1), 330–354.

11. Corazza, G. R., Villanacci, V., Zambelli, C., Milione, M., Luinetti, O., Vindigni, C., Chioda, C., Albarello, L., Bartolini, D., & Donato, F. (2007). Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 5(7), 838–843. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.03.019>

12. Bastos MD. Pesquisa de polimorfismo HLA e não HLA em pessoas com diabetes mellitus e doença celíaca. Tese (Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente. Porto Alegre. 2016.

13. Dieckman T, Koning F, Bouma G. Celiac disease: New therapies on the horizon. *Curr Opin Pharmacol*. 2022 Oct;66:102268. doi: 10.1016/j.coph.2022.102268. Epub 2022 Jul 31. PMID: 35921776.

14. Felli, C., Baldassarre, A., & Masotti, A. (2017). Intestinal and Circulating MicroRNAs in Coeliac Disease. *International journal of molecular sciences*, 18(9), 1907. <https://doi.org/10.3390/ijms18091907>

15. Bascuñán, K. A., Pérez-Bravo, F., Gaudioso, G., Vaira, V., Roncoroni, L., Elli, L., Monguzzi, E., & Araya, M. (2020). A miRNA-Based Blood and Mucosal Approach for Detecting and Monitoring Celiac Disease. *Digestive diseases and sciences*, 65(7), 1982–1991. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05966-z>

16. Murray, J. A., Van Dyke, C., Plevak, M. F., Dierkhising, R. A., Zinsmeister, A. R., & Melton, L. J., 3rd (2003). Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American*

Gastroenterological Association, 1(1), 19–27.
<https://doi.org/10.1053/jcgh.2003.50004>

17. Vaira, V., Roncoroni, L., Barisani, D., Gaudioso, G., Bosari, S., Bulfamante, G., Doneda, L., Conte, D., Tomba, C., Bardella, M. T., Ferrero, S., Locatelli, M., & Elli, L. (2014). microRNA profiles in coeliac patients distinguish different clinical phenotypes and are modulated by gliadin peptides in primary duodenal fibroblasts. *Clinical science (London, England: 1979)*, 126(6), 417–423. <https://doi.org/10.1042/CS20130248>

18. Ravikumara, M., Nootigattu, V. K., & Sandhu, B. K. (2007). Ninety percent of coeliac disease is being missed. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 45(4), 497–499. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31812e5710>

19. Magni, S., Buoli Comani, G., Elli, L., Vanessi, S., Ballarini, E., Nicolini, G., Rusconi, M., Castoldi, M., Meneveri, R., Muckenthaler, M. U., Bardella, M. T., & Barisani, D. (2014). miRNAs affect the expression of innate and adaptive immunity proteins in coeliac disease. *The American journal of gastroenterology*, 109(10), 1662–1674. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.203>

20. Rigo, F. F., Oliveira, E. C. S., Quaglio, A. E. V., Moutinho, B. D., Di Stasi, L. C., & Sasaki, L. Y. (2024). Expression of MicroRNAs in Adults with Coeliac Disease: A Narrative Review. *International journal of molecular sciences*, 25(17), 9412. <https://doi.org/10.3390/ijms25179412>

21. Di Sabatino, A., Vanoli, A., Giuffrida, P., Luinetti, O., Solcia, E., & Corazza, G. R. (2012). The function of tissue transglutaminase in coeliac disease. *Autoimmunity reviews*, 11(10), 746–753. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.01.007>

22. Al-Toma, A., Volta, U., Auricchio, R., Castillejo, G., Sanders, D. S., Cellier, C., Mulder, C. J., & Lundin, K. E. A. (2019). European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European gastroenterology journal*, 7(5), 583–613. <https://doi.org/10.1177/2050640619844125>

23. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, Lebwohl B. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Coeliac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2023 Jan 1;118(1):59-76. doi: 10.14309/ajg.0000000000002075. Epub 2022 Sep 21. Erratum in: *Am J Gastroenterol*.2024 Jul 1;119(7):1441. doi: 10.14309/ajg.0000000000002210.

24. miRWalk. (n.d.). A comprehensive resource for miRNA-target interactions. Retrieved from <http://mirwalk.umh.uni-heidelberg.de/>
25. Green PHR, Stavropoulos, S. N., Panagi, S. G., Goldstein, S. L., McMahon, D. J., Absan, H., & Neugut, A. I. (2001). Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *The American journal of gastroenterology*, 96(1), 126–131. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03462.x>
26. Lebwohl, B., Tennyson, C. A., Holub, J. L., Lieberman, D. A., Neugut, A. I., & Green, P. H. (2012). Sex and racial disparities in duodenal biopsy to evaluate for celiac disease. *Gastrointestinal endoscopy*, 76(4), 779–785. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.05.011>
27. Ludvigsson, J. F., Card, T., Ciclitira, P. J., Swift, G. L., Nasr, I., Sanders, D. S., & Ciacci, C. (2015). Support for patients with celiac disease: A literature review. *United European gastroenterology journal*, 3(2), 146–159. <https://doi.org/10.1177/2050640614562599>
28. Aggarwal, S., Lebwohl, B., & Green, P. H. (2012). Screening for celiac disease in average-risk and high-risk populations. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 5(1), 37–47. <https://doi.org/10.1177/1756283X11417038>
29. Nellikkal, S. S., Hafed, Y., Larson, J. J., Murray, J. A., & Absah, I. (2019). High Prevalence of Celiac Disease Among Screened First-Degree Relatives. *Mayo Clinic proceedings*, 94(9), 1807–1813. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.03.027>
30. Camarca, M. E., Mozzillo, E., Nugnes, R., Zito, E., Falco, M., Fattorusso, V., Mobilia, S., Buono, P., Valerio, G., Troncone, R., & Franzese, A. (2012). Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Italian journal of pediatrics*, 38, 10. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-38-10>
31. Ashok, T., Patni, N., Fatima, M., Lamis, A., & Siddiqui, S. W. (2022). Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease: The Two Peas in a Pod. *Cureus*, 14(6), e26243. <https://doi.org/10.7759/cureus.26243>
32. Haines, M. L., Anderson, R. P., & Gibson, P. R. (2008). Systematic review: The evidence base for long-term management of coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 28(9), 1042–1066. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03820.x>

33. Hall, N. J., Rubin, G., & Charnock, A. (2009). Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 30(4), 315–330. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04053.x>
34. Burke B. (2004). The role of matrix metalloproteinase 7 in innate immunity. *Immunobiology*, 209(1-2), 51–56. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2004.04.005>
35. Buoli Comani, G., Panceri, R., Dinelli, M., Biondi, A., Mancuso, C., Meneveri, R., & Barisani, D. (2015). miRNA-regulated gene expression differs in celiac disease patients according to the age of presentation. *Genes & nutrition*, 10(5), 482. <https://doi.org/10.1007/s12263-015-0482-2>
36. Liang, Linhui;He, Xianghuo. A narrative review of microRNA therapeutics: understanding the future of microRNA research. *Precision cancer medicine.*, 30 Dec 2021, Vol. 4, pages 33 – 33. <https://doi.org/10.21037/pcm-21-28>

8. Conclusões

- A expressão do miR-31-5p e do miR-215-5p parece ser um biomarcador de melhora sorológica e histológica após dieta isenta de glúten em pacientes com DC.

9. Referências

1. Di Sabatino A, Lenti MV, Giuffrida P, Vanoli A, Corazza GR. New insights into immune mechanisms underlying autoimmune diseases of the gastrointestinal tract. *Autoimmun Rev.* 2015;14:1161–1169.
2. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2021;160(1):63–75.
3. Domsa, E.M.; Berindan-Neagoe, I.; Para, I.; Munteanu, L.; Matei, D.; Andreica, V. Celiac disease: A multi-faceted medical condition. *J. Physiol. Pharmacol.* 2020, 71, 3–14.
4. Al-Toma, A.; Volta, U.; Auricchio, R.; Castillejo, G.; Sanders, D.S.; Cellier, C.; Mulder, C.J.; Lundin, K.E. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2019, 7, 583–613.
5. Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:823–836.
6. Bastos MD. Pesquisa de polimorfismo HLA e não HLA em pessoas com diabetes mellitus e doença celíaca. Tese (Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente. Porto Alegre. 2016.
7. Murray JA, Dyke CV, Plevak MF, et al. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1(1):19–27
8. Ravikumara M, Nootigattu VKT, Sandhu BK. Ninety percent of celiac disease is being missed. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:497–499.
9. Lebwohl B, Murray JA. Gluten introduction, breastfeeding, and celiac disease: back to the drawing board. *Am J Gastroenterol* 2016;111:12–14.
10. Ricaño-Ponce, I.; Gutierrez-Achury, J.; Costa, A.F.; Deelen, P.; Kurilshikov, A.; Zorro, M.M.; Platteel, M.; van der Graaf, A.; Sugai, E.; Moreno, M.L.; et al. ImmunoChip meta-analysis in European and Argentinian populations identifies two novel genetic loci associated with celiac disease. *Eur. J. Hum. Genet.* 2020, 28, 313–323.
11. Trynka, G.; Hunt, K.A.; Bockett, N.A.; Romanos, J.; Mistry, V.; Szperl, A.; Bakker, S.F.; Bardella, M.T.; Bhaw-Rosun, L.; Castillejo, G.; et al. Dense genotyping

identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat. Genet.* 2011, 43, 1193–1201.

12. Di Sabatino A, Vanoli A, Giuffrida P, Luinetti O, Solcia E, Corazza GR. The function of tissue transglutaminase in celiac disease. *Autoimmun Rev* 2012;11:746–53.

13. Magni S, Buoli Comani G, Elli L, Vanessi S, Ballarini E, Nicolini G, Rusconi M, Castoldi M, Meneveri R, Muckenthaler MU, Bardella MT, Barisani D. miRNAs affect the expression of innate and adaptive immunity proteins in celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2014 Oct;109(10):1662-74.

14. Felli C, Baldassarre A, Masotti A. Intestinal and Circulating MicroRNAs in Coeliac Disease. *Int J Mol Sci.* 2017 Sep 6;18(9):1907.

15. Vaira, V.; Roncoroni, L.; Barisani, D.; Gaudio, G.; Bosari, S.; Bulfamante, G.; Doneda, L.; Conte, D.; Tomba, C.; Bardella, M.T.; et al. MicroRNA profiles in coeliac patients distinguish different clinical phenotypes and are modulated by gliadin peptides in primary duodenal fibroblasts. *Clin. Sci.* 2014,126, 417–423.

16. Rubio-Tapia, Alberto MD¹; Hill, Ivor D. MD²; Semrad, Carol MD³; Kelly, Ciarán P. MD⁴; Lebwohl, Benjamin MD, MS⁵. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *The American Journal of Gastroenterology* 118(1):p 59-76, January 2023.

17. Shiner M. Small intestinal biopsy: Diagnostic and research value. *J R Soc Med* 1959;52(1):10–4.

18. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. *Gastroenterology* 1992;102(1):330–54.

19. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(7):838–43.

20. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review The evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(9)1042–66.

10. Anexos – Artigo de Revisão Publicado

Rigo, F.F.; Oliveira, E.C.S.d.; Quaglio, A.E.V.; Moutinho, B.D.; Di Stasi, L.C.; Sasaki, L.Y. Expression of MicroRNAs in Adults with Celiac Disease: A Narrative Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 9412. <https://doi.org/10.3390/ijms25179412>