الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

University Ferhat Abbas Setif 1

Faculty of natural and life sciences

Nature et de la Vie

جامعة فرحات عباس، سطيف1

كليةعلوم الطبيعة والحياة

DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY

N°...../SNV/**2023**

Master thesis

Presented by

✓ Bouchegroun Hadjer

✓ Bouchegroun Manar

For the fulfillment of requirements for the degree of

MASTER

Field**: Biology Sciences**

Specialty**: Applied Biochemistry**

Topic

A Comprehensive Review of Celiac Disease: Pathogenesis, Current Treatment Strategies, and the Therapeutic Potential of Medicinal Plants

Presented publicly in **29/06/ 2024**

JURY

President	**Mamache Walid**	**MCA. UFA Sétif 1**
Promotor	**Meziti Hichem**	**MCA. UFA Sétif 1**
Examinator	**Boutefaha Zineddine**	**MCB. UFA Sétif 1**

2024/2025

Laboratory of Applied Biochemistry

بسم الله الرحمن الرحيم

شكر وتقدير

أولاً وقبل كل شيء، نتوجه بخالص الشكر والحمد لله تعالى على توفيقه ومدّه لنا بالقوة والعزيمة لإتمام هذا العمل بنجاح.

نتقدم بأسمى عبارات الشكر والعرفان والامتنان إلى مشرفنا الكريم الدكتور مزيتي هشام، على ما قدمه لنا من توجيهات سديدة ونصائح قيمة، وعلى دعمه المستمر وتشجيعه لنا طيلة فترة إعداد هذا العمل. لقد كان لإشرافه دور كبير في إخراج هذا البحث بأفضل صورة ممكنة.

كما نتوجه بالشكر الجزيل إلى أعضاء لجنة المناقشة الدكتور معماش وليد والدكتور بوتفاحة زين الدين، الذين تشرّفنا بقبولهم مناقشة وتقييم عملنا.

ولا يفوتنا أن نتقدم بخالص الشكر والتقدير إلى جميع الأساتذة الذين ساهموا في تعليمنا وتكويننا، والذين لولا توجيهاتهم ومجهوداتهم لما وصلنا إلى هذه المرحلة. جزيل الشكر لكل من ساهم في إنجاح هذا المشوار العلمي..

إهداء

الحمد لله الذي علَّم بالقلم، علَّم الإنسان ما لم يعلم

الحمد لله الذي وفَّقنا ويسَّر لنا طريق العلم، ومنحنا القوة والثبات لنُتم هذه المرحلة من مسارنا العلمي

إلى نفسي، وإلى توأمي،شريكة الدرب والعلم،

التي كانت معي خطوة بخطوة،

في كل لحظة تعب وسهر جمعتنا،

.وفي كل لحظة فرح، فإن فرحتنا اليوم هي من نصيبنا معًا

إلى أمي الغالية... نبع الحب والدعاء،

وإلى أبي الحبيب... مصدر القوة والسند،

إلى أخي وأخواتي، وإلى أهلي جميعًا، شكرًا لدعمكم

إلى فلسطين.....

إلى غزة الصامدة، أرض العزة والصمود،

إلى شعبها الذي يتحدى أعداءه بثبات،

أهدي هذا العمل المتواضع وفاءً لنضالهم،

وإيمانًا بأن النصر حتمي بإذن الله

إلى أمتنا الإسلامية.....

.ديننا يحتاجنا، وأمتنا تنتظر أبناءها

.تحتاج إلى أوقاتنا، إلى جهودنا، إلى عقولٍ تفكر وقلوبٍ تُخلص

تحتاج أن يكون كل يوم من أيامنا لله،

.فما تنتصر هذه الأمة إلا بالشباب الذين أدركوا أن لهم ثغورًا لا ينبغي أن تُترك

.ومن كان بناءً لهذه الأمة، فعليه ألا يستريح

Table of content

شكر وتقدير.....

إهداء.....

Table of content.....

List of Abbreviations .....

List of figures.....

Liste of Tables .....

Introduction

Chapter One: An Overview of Celiac Disease

Definition of Celiac Disease **2**

1. Prevalence of celiac disease **3**

1.1. Contributing factors to celiac disease 3

1.1.1. Genetic Factors & Immune Factors 4

1.1.2. Environmental Factors 4

1.2. Pathophysiological mechanisms 5

1.2.1. Gluten Intake and Digestion..... 5

1.2.2. Zonulin and Intestinal Permeability 7

1.2.3. Immune Response 10

1.3. Diagnosis..... 17

1.3.1. Serological tests 17

1.3.2. Histology 18

1.3.3. Genetic analyses..... 18

Chapter Two: Current and Novel Therapeutic Strategies in Celiac Disease **19**

Introduction..... 20

1. Peptidase Therapy and TG2 Inhibitors **20**

1.1. AN-PEP (Aspergillus niger-derived prolyl endoprotease) 20

1.2. ALV003 (Latiglutenase) 20

1.3. AGA (Anti-gliadin Antibody)..... 21

1.4. TAK-062 21

1.5. ZED1227 (TG2 Inhibitor)..... 21

2. Immunotherapeutic Strategies and Intestinal Barrier Restoration **21**

2.1. AMG714 (Anti-IL-15 Monoclonal Antibody)..... 21

2.2. Larazotide Acetate (AT-1001) 22

3. Immune Tolerance Induction and Microbial Therapy **22**
3.1. A. Immune Tolerance Induction 22
3.2. B. Intestinal Microbial Therapy 22
4. Challenges and Limitations of Using Animal Models to Understand Celiac Disease **24**
Chapter Three: Medicinal Plants
Introduction **25**
1. Green Tea (Camellia sinensis) **25**
1.1. Effects of Green Tea Compounds on Celiac Disease 25
2. Cocoa (Theobroma cacao) **27**
2.1. Effects of Cocoa Compounds on Celiac Disease 28
.3 Turmeric as a Promising Therapeutic Option: A Proposed Perspective **28**
3.1. Turmeric (Curcuma longa) 28
3.2. Effects of Turmeric Compounds on Celiac Disease 29
Conclusion **31**
ملخص 37
Abstract 37

ملخص

يُعدّ مرض السيلياك (الداء البطني) اضطرابًا مزمنًا في الأمعاء بوساطة مناعية، يُحفَّز بتناول الغلوتين لدى الأفراد ذوي الاستعداد الوراثي، خاصةً الحاملين لأنماط HLA-DQ2 و HLA-DQ8. يتميز المرض بالتهاب الأمعاء الدقيقة، وضمور الزغابات المعوية، وتنوع واسع في الأعراض الهضمية وغير الهضمية. وعلى الرغم من أن الحمية الغذائية الخالية من الغلوتين تظل العلاج الأساسي، إلا أن الالتزام بها يمثل تحديًا كبيرًا بسبب وجود الغلوتين الخفي في الأغذية وتأثير ذلك على جودة الحياة. تُقدِّم هذه المذكرة مراجعة شاملة لآليات تطور مرض السيلياك، مع التركيز على الجوانب الجزيئية والمناعية، بما في ذلك دور ببتيدات الجليادين، ومسار الزونولين في زيادة نفاذية الأمعاء، والتفاعلات المناعية الفطرية والمكتسبة. كما تسلط الضوء على العلاجات الحديثة التي تتجاوز النظام الغذائي، مثل الإنزيمات المحللة للغلوتين، ومثبطات إنزيم الترانسغلوتاميناز 2(TG2) ، والعلاجات المناعية، ومعدلات الوصلات المحكمة، والعلاجات الميكروبية.

بالتوازي مع ذلك، تستعرض هذه الدراسة الاهتمام المتزايد بالنباتات الطبية كخيارات علاجية متممة أو بديلة. فقد أظهرت مركبات مستخلصة من الشاي الأخضر والكاكاو والكركم خصائص مضادة للالتهاب ومنظمة للمناعة، مع إمكانيات في الحفاظ على سلامة الحاجز المعوي، وتقليل إنتاج السيتوكينات الالتهابية، وتعديل الميكروبيوتا المعوية. ويبرز الكركمين، المركب النشط في الكركم، كمرشح واعد نظرًا لتأثيراته المتعددة على الآليات الرئيسية في مرض السيلياك. وعلى الرغم من النتائج المشجعة في الدراسات ما قبل السريرية، تبقى الحاجة إلى إجراء المزيد من التجارب السريرية لتأكيد الفعالية والسلامة. وتُبرز هذه المراجعة أهمية اتباع مقاربة علاجية تكاملية تجمع بين العلاجات التقليدية والعلاجات الطبيعية المبنية على الأدلة، بهدف تحسين النتائج الصحية ونوعية الحياة للمصابين بمرض السيلياك.

الكلمات المفتاحية: مرض السيلياك, زونولين, الوصلات الضيقة

Abstract

Celiac disease (CD) is a chronic, immune-mediated enteropathy triggered by gluten ingestion in genetically predisposed individuals, primarily involving the HLA-DQ2 and HLA-DQ8 haplotypes. The disease is characterized by intestinal inflammation, villous atrophy, and a wide spectrum of gastrointestinal and extraintestinal manifestations. While a strict lifelong gluten-free diet remains the cornerstone of therapy, it poses significant challenges related to dietary adherence, hidden gluten, and impact on quality of life.This thesis provides a comprehensive review of the pathogenesis of celiac disease, with a particular focus on the molecular and immunological mechanisms, including the role of gliadin peptides, zonulin-mediated intestinal permeability, and both innate and adaptive immune responses. Moreover, it outlines recent advances in therapeutic approaches beyond dietary restriction. These include enzyme-based gluten detoxification, transglutaminase 2 (TG2) inhibitors, immunomodulators, tight junction regulators, and probiotic and microbial therapies.In parallel, this work highlights the growing interest in medicinal plants as adjunct or alternative therapies. Notably, plant-derived compounds from green tea, cocoa, and turmeric demonstrate anti-inflammatory and immunomodulatory properties, with potential roles in preserving intestinal barrier integrity, reducing cytokine production, and modulating gut microbiota. Among them, curcumin stands out as a promising candidate due to its multifaceted biological activities targeting key mechanisms implicated in celiac disease pathogenesis.While these natural interventions show promise in preclinical studies, further clinical validation is necessary. This review underscores the importance of integrative approaches that combine conventional and evidence-based natural therapies to improve outcomes and quality of life for individuals with celiac disease.

Keywords : Celiac drsease (CD),Zonulin, Tight junction (TJ)

List of Abbreviations

APCs: Antigen-presenting cells;

AGA: Anti-Gliadin Antibodies;

AN-PEP: Aspergillus niger Prolyl Endopeptidase;

AMG 714: Anti–Interleukin 15 Monoclonal Antibody;

AT-1001: Larazotide acetate

Anti-CD3: Antibody Against Cluster of Differentiation 3;

CD: Celiac disease;

$CD4^+$ T cell: Cluster of Differentiation 4 positive T cell

$CD8^+$ T cell: Cluster of Differentiation 8 positive T cell

CD71: Cluster of Differentiation 71 (Transferrin Receptor 1)

CXCR3: CXC chemokine receptor type 3

CD94: Cluster of Differentiation 94

CCR9: C-C Chemokine Receptor Type 9

Caco-2: cells Human Colorectal Adenocarcinoma Cell Line

COX-2: Cyclooxygenase-2

DSC: Differential Scanning Calorimetry

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EGCG: Epigallocatechin gallate

ERK: Extracellular Signal–Regulated Kinase

JAMs: Junctional adhesion molecules

JAK/STAT: Janus Kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription

HLA-DQ2: Human Leukocyte Antigen-DQ2

HLA-DQ8: Human Leukocyte Antigen-DQ8

IFN-γ: Interferon-γ

IFN-α : Interferon-α

IL-15 : Interleukin15

IgA : Immunoglobulin A

IgG: Immunoglobulin G;

IELs: Intraepithelial lymphocytes

IgA-EMA: Immunoglobulin A – Anti-Endomysial Antibodies

IAP: Intestinal Alkaline Phosphatase;

GALT: Gut-associated lymphoid tissue;

GTP: Guanosine Triphosphate;

GDP: Guanosine Diphosphate;

GFD: Gluten-Free Diet;

GIPs: Gluten Immunogenic Peptides;

GTE: Green Tea Extract;

KAN101: Experimental liver-targeted glycosylated polymer linked to a deamidated gliadin peptide;

LPS: Lipopolysaccharide;

MyD88: Myeloid Differentiation Primary Response 88;

MICA: MHC Class I Polypeptide–Related Sequence A;

MMPs: Matrix Metalloproteinases; MMP-2: Matrix Metalloproteinase-2;

MMP-9: Matrix Metalloproteinase-9;

MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase;

MLCK: Myosin Light Chain Kinase;

NK cells: Natural killer cell; NKG2D: Natural Killer Group 2, member D;

NF-κB: Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells;

PAR-2: Protease-Activated Receptor 2

TG2: Transglutaminase

TJs: Tight junctions

TCRs: T-cell receptors;

TGAs: Tissue Transglutaminase Antibodies;

Th1: T Helper 1 Cell; Th2: T Helper 2 Cell;

Tm: melting temperature;

TGF-β: tumor growth factor-β;

TNBS colitis: Trinitrobenzene Sulfonic Acid–Induced Colitis;

TGF-β: Transforming Growth Factor Beta;

VSL#3: Commercial probiotic mixture containing multiple live bacterial strains;

Wnt/β-catenin: Wingless/Integrated and Beta-Catenin Signaling Pathway;

ZO-1: Zonula occludens-1

ZED1227: Zonulin Enteropeptidase Inhibitor 1227;

ZOT: Zonula occludens toxin