



Doi: <https://doi.org/10.70577/asce.v5i1.626>

Recibido: 2025-12-01

Aceptado: 20225-12-30

Publicado: 2026-01-29

"Modificación genética del gluten y su efecto en enfermedad celiaca un estudio de revisión sistemática"

"Genetic modification of gluten and its effect on celiac disease: a systematic review study"

Autor

Solange de los Angeles Zambrano Masapanta¹

<https://orcid.org/0000-0002-5187-8695>

solangezambrano555@gmail.com

Universidad Técnica de Ambato

Ambato-Ecuador

Como citar:

Zambrano Masapanta, S. de los A. (2026). "Modificación genética del gluten y su efecto en enfermedad celiaca un estudio de revisión sistemática". *ASCE MAGAZINE*, 5(1), 945–968. <https://doi.org/10.70577/asce.v5i1.626>



Resumen

La enfermedad celíaca es principalmente un trastorno autoinmune desencadenado por el consumo de gluten en individuos genéticamente predispuestos. Actualmente no hay tratamiento, solo el mantenimiento de una dieta sin gluten, que es nutricionalmente desequilibrada y difícil de mantener. El objetivo de este estudio es efectuar una revisión sistemática de la literatura científica, analizando efectos de la alteración del gluten utilizando ingeniería genética, particularmente la tecnología CRISPR/Cas9 y otros enfoques genéticos, como un posible medio para mitigar la inmunogenicidad en pacientes con enfermedad celíaca.

El método fue un enfoque teórico-descriptivo, teniendo en cuenta los estudios publicados desde 2019 hasta 2024, en bases de datos científicas reconocidas. Se establecieron varios criterios de índole estricta para las inclusiones y exclusiones de estudios, nos enfocamos en varias investigaciones experimentales, analítica y clínicas que se encontraban en un acceso abierto. Dentro del análisis se objeto en el diseño del estudio, la técnica de edición genética y modificación del gluten inmunogénico más los efectos inmunológicos y técnicos del cambio en el gluten.

Mediante los resultados se llegó a la conjetura, de que las personas a pesar de seguir una dieta fuera de gluten tenían una actividad molecular presente en su enfermedad, además se pudo visualizar que la eliminación de gliadinas mediante CRISPR/Cas9 disminuyó de manera significativa su inmunotoxicidad de gluten, mejorando la capacidad de horneado de trigo

Por otro lado, se encontró variedades y genotipos con menor potencial inmunogénico como candidatos prometedores para programas de mejora genética, concluyendo que la modificación genética del gluten constituye un enfoque innovador y complementario al tratamiento dietético tradicional, con el potencial de mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedad celíaca.

Palabras clave: Celiaquía, CRISPR/Cas9, Gluten, Inmunogenicidad, Trigo.



Abstract

Celiac disease is considered a chronic autoimmune disorder triggered by gluten consumption in genetically susceptible individuals. Currently, there is no cure for this condition, and people with celiac disease must adhere to a gluten-free diet, which is significantly unbalanced and nutritionally restrictive. In this study, we conducted a systematic scientific analysis of the relationship between gluten and advancements in biotechnology, including wheat genome re-engineering and the use of CRISPR/Cas9 technology. We analyzed the results of these studies in relation to the immunogenic properties of gluten and concluded with their potential for clinical application.

The method was a theoretical-descriptive approach, considering studies published from 2019 to 2024 in recognized scientific databases. Several strict criteria were established for the inclusion and exclusion of studies. We focused on various experimental, analytical, and clinical investigations that were open access. The analysis focused on the study design, the gene-editing technique and modification of immunogenic gluten, as well as the immunological and technical effects of the gluten change.

Ultimately, the results obtained allow us to conclude that, despite a strict gluten-free diet, some patients still exhibit persistent molecular activity associated with the disease. Furthermore, the data show that replacing gliadins with CRISPR/Cas9 gene editing leads to a significant reduction in gluten immunotoxicity and, at the same time, improves wheat's baking attributes.

On the other hand, new varieties and genotypes with very low levels of immunogenicity were identified, presenting valuable options for future plant breeding projects. Taken together, these findings suggest that gluten gene editing is a novel and innovative strategy that, in theory, could complement dietary approaches and result in significant improvements in the quality of life for patients with celiac disease.

Keywords: Celiac disease, CRISPR/Cas9, Gluten, Immunogenicity, Wheat.



Introducción

La enfermedad celíaca es una afección del intestino delgado desencadenada por una reacción inmunitaria al gluten, una proteína presente en el trigo, la cebada y el centeno. Esta respuesta inmunitaria provoca daño en el revestimiento del intestino delgado, lo que puede manifestarse con síntomas digestivos como pérdida de peso, hinchazón abdominal, diarrea, vómitos o incluso estreñimiento. (Gaba et al., 2024).

En términos epidemiológicos, afecta aproximadamente al 1% de la población mundial, con una mayor prevalencia estimada por pruebas serológicas (1.4%) que por biopsia (0.7%), variando significativamente por región geográfica, siendo más común en poblaciones de ascendencia europea, Arabia Saudita y la etnia saharauí. El género femenino es diagnosticado con más frecuencia a esta enfermedad, se ha podido observar que prevalece en personas con enfermedades autoinmunes o familiares que padecen celiaquía, esto solo se presenta si el familiar se asocia en primer grado con la persona que posee el componente genético. En muchos de los casos los niños son diagnosticados en primera instancia debido a los síntomas de malabsorción que presentan, una diferencia entre el diagnóstico de los niños de las personas adultas son sus disparidades en su diagnósticos y seguimiento médico a plazos largos (Daley & Haseeb, 2025)

En el contexto latinoamericano, en los países de América Central y el Caribe, el cambio de dietas tradicionales basadas en maíz, arroz y frijoles hacia dietas que incluyen trigo podría incrementar la frecuencia de la enfermedad celíaca. A pesar de esto, la información disponible sobre la prevalencia se basa en reportes de casos, indicando una baja prevalencia aparente o un alto número de casos no diagnosticados. (Gatti et al., 2024)

A nivel nacional, según información oficial proporcionada por *Celíacos del Ecuador*, en el país aproximadamente dos de cada 256 personas padecen enfermedad celíaca. En el caso del IECED, entre 2019 y 2022 se atendió a un promedio de 59 pacientes, muchos de ellos remitidos desde otros centros de salud y provenientes de distintas regiones del país, lo que evidencia la dificultad para identificar oportunamente la causa subyacente de sus síntomas (Cubillo, 2023).

Desde el punto de vista nutricional y tecnológico el gluten es una proteína compleja que se encuentra naturalmente en cereales como el trigo, centeno y cebada, desempeñando un papel



fundamental en la tecnología alimentaria y constituyéndose en uno de los componentes dietéticos más consumidos globalmente. Su importancia radica en proporcionar forma, firmeza y textura a productos como panes, tortas y pastas. A lo largo del tiempo, el contenido de gluten en las variedades de trigo ha aumentado gradualmente, lo que ha provocado una propagación significativa de trastornos relacionados con su consumo (Rostami-Nejad, 2022)

En este contexto, una de las razones por las que la enfermedad celíaca es difícil de diagnosticar es que la naturaleza del gluten es compleja, ya que las proteínas del trigo, específicamente las gliadinas y gluteninas, son esenciales para las propiedades de panificación; sin embargo, ciertas secuencias de aminoácidos presentes en las gliadinas pueden activar la enfermedad celíaca (EC) en personas con predisposición genética. La probabilidad de desarrollar EC depende de la cantidad y el tiempo de exposición a estos fragmentos proteicos reactivos. Por lo tanto, disminuir la presencia de los fragmentos que más comúnmente provocan una fuerte respuesta inmunitaria en pacientes celíacos podría disminuir la incidencia de la enfermedad en la población general.

Mediante el uso de radiación gamma, se crearon modificaciones genéticas que eliminan las α -gliadinas en los tres genomas del trigo, identificadas como Δ gli-A2, Δ gli-B2 y Δ gli-D2, y registradas públicamente. Si bien las deleciones Δ gli-A2 y Δ gli-B2 tuvieron poco impacto en la calidad del pan, la deleción Δ gli-D2 incrementó notablemente la fuerza del gluten y mejoró la panificación sin afectar negativamente la elasticidad de la masa, la cantidad de proteína o la producción de grano. El mayor efecto de Δ gli-D2 se asocia con un incremento en la proporción de las gluteninas y ausencia de α -gliadinas las cuales contienen siete cisteínas, estas no están presentes en los genes GLI-A2 y GLI-B2. Se ha podido mostrar que las α -gliadinas con siete cisteínas se fusionan con la red de gluten, ahí tienen una gran probabilidad de inhibición en su crecimiento, lo que reduce su fuerza. Es por eso que la deleción Δ gli-D2 disminuye los fragmentos principales de gliadina en lo que desencadena la enfermedad celíaca.

Por lo tanto, la utilización de esta modificación genética Δ gli-D2, accesible para todos, presenta una oportunidad para mejorar simultáneamente la calidad del gluten del trigo y disminuir la carga de la enfermedad celíaca en la población. (Rottersman et al., 2025)



Por lo anterior la enfermedad celíaca es una condición compleja que se manifiesta en individuos con una predisposición genética, particularmente aquellos que portan los alelos HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Aunque la predisposición genética desarrolla un papel clave, muchas de las veces los factores ambientales y mecanismos epigenéticos son fundamentales para el desarrollo de esta enfermedad. Ahora bien, se ha señalado que la composición de microbioma intestinal influye en su progresión. Esta enfermedad, se manifiesta a través de una amplia variedad de síntomas digestivos como en el sistema gastrointestinal, en el cual requiere pruebas serológicas de anticuerpos y biopsias duodenales en donde su diagnóstico es preciso, especialmente en casos atípicos.

Aunque la dieta estricta sin gluten es el tratamiento actual, se están explorando enfoques futuros como enzimas degradadoras de gluten y terapias inmunomoduladoras para ofrecer soluciones más completas. (Álvarez-Cruz et al., 2024)

En este contexto la composición del gluten es un factor crítico que influye en la calidad de la harina de trigo, determinada principalmente por los tipos y proporciones de las proteínas del gluten presentes.

Los productos que contiene una mayor cantidad de gluten provienen principalmente de variedades específicas del trigo o es una mezcla de harinas, dentro de estos productos se destacan en diversa aplicaciones culinarias, especialmente en la elaboración de pastas y pan donde la principal función del gluten es mejorar la textura y elasticidad del producto elaborado, sus proteínas clave que constituyen al gluten son las gliadinas y gluteninas, cada una posee estructuras funcionales excepcionales. Las gliadinas representan un 50% de las proteínas del gluten, estas son monoméricas con pesos moleculares que están marcadas entre 28,000 y 55,000, siendo las responsables de la flexibilidad de la masa. Por otro lado, las gluteninas son proteínas que contienen un mayor tamaño y se encuentran como oligómeros y polímeros entrelazados por disulfuro, contribuyendo significativamente la elasticidad de la masa por sus pesos moleculares (Wieser et al., 2023).

En cuanto a las fuentes dietéticas del gluten, productos como cereales incluyen trigo, se puede apreciar el gluten de igual manera en el (pan, pasta o galletas), la cebada en cambio se puede



apreciar en la cerveza o malta y el centeno se utiliza en distintos panes y algunos whiskies. Si bien es cierto que la avena no contiene gluten, suele contaminarse durante su procesamiento, por lo cual es recomendable consumir avenas certificadas. Cabe mencionar que algunos aderezos, salsas y embutidos contiene gluten como también snacks y productos procesados tienen este componente en su composición (Leon the Baker, 2023).

Materiales y métodos

Diseño

El presente trabajo se enmarca dentro de los Estudios Teóricos, desarrollado bajo el enfoque de una revisión sistemática de la literatura científica publicada en los últimos cinco años. Su propósito fue recopilar, analizar y sintetizar información relacionada con la modificación genética del gluten y su efecto en la enfermedad celíaca.

Criterios para la selección de estudios

Se aplicó una serie de criterios de inclusión y exclusión para seleccionar los manuscritos y determinar los documentos relevantes para el tema de estudio (Tabla 1).

Tabla 1

Estrategia de búsqueda

| Nº | Criterios de inclusión | Criterios de exclusión |
|----|---|--|
| 1 | Estudios originales de tipo analítico y explicativo | Revisiones bibliográficas |
| 2 | Ensayos clínicos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> | Resúmenes de congresos |
| 3 | Ensayos experimentales | Capítulos de libros o documentos sin acceso completo |
| 4 | Artículos en revistas científicas de acceso abierto | |
| 5 | Sin restricción de idioma | |
| 6 | Acceso gratuito al texto completo | |

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo entre enero de 2019 y septiembre de 2024 en las siguientes bases de datos: Science Direct, PubMed, Redalyc, Mendeley, Biotechnology Source,



ProQuest–PRISMA, Springer Link, Wiley Online Library, Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Cambridge Core, Google Scholar y SciELO. Para el análisis y la discusión, se emplearon los resultados procedentes de Science Direct, PubMed, Redalyc y Springer Link.

Se usaron términos MeSH y palabras clave en inglés y español, combinadas mediante operadores booleanos “AND” y “OR”:

En español:

- “Enfermedad celíaca AND CRISPR”
- “Enfermedad celíaca OR intestino delgado AND ingeniería genética OR CRISPR”
- “Enfermedad celíaca AND CRISPR OR modificación genética AND gluten OR gliadina AND daño intestinal OR lesión intestinal”
- “Gluten AND CRISPR OR ingeniería genética AND enfermedad celíaca OR celíaco”

En inglés:

- “Celiac disease AND CRISPR”
- “Celiac disease OR small intestine AND genetic engineering OR CRISPR”
- “Celiac disease AND CRISPR OR genetic modification AND gluten OR gliadin AND intestinal damage OR intestinal injury”

- “Gluten AND CRISPR OR genetic engineering AND celiac disease OR celiac”

Flujograma estrategias de búsqueda y resultados de la búsqueda bibliográficas
Fuente: Referencia bibliográficas

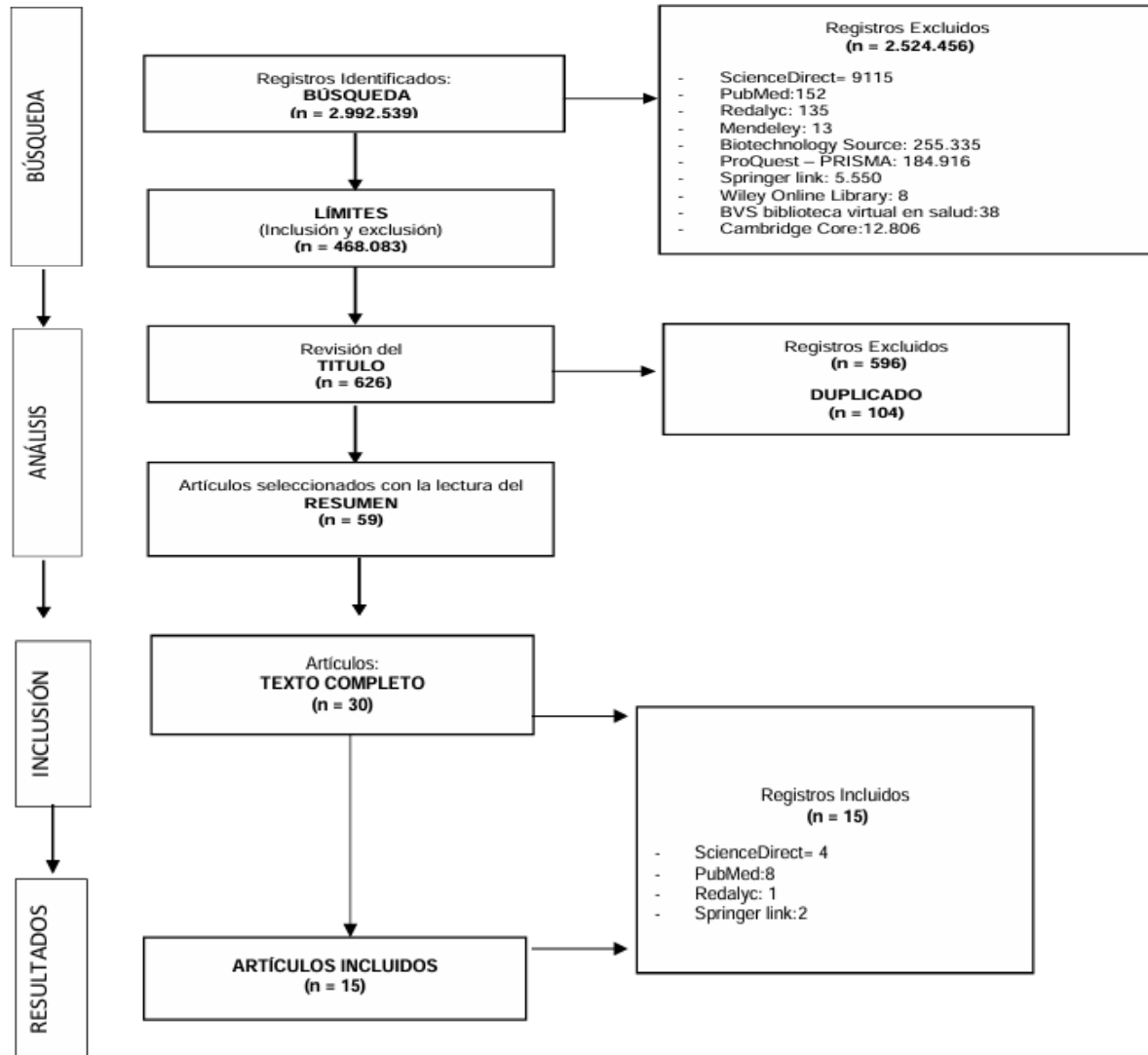


Ilustración 1: Flujograma estrategias de búsqueda



Análisis de los datos

El análisis se efectuó de manera descriptiva, considerando variables como año de publicación, tipo de estudio, metodología, organismo modificado, técnicas de edición genética y resultados relacionados con la respuesta inmunológica o intestinal.

Los datos se organizaron en Microsoft Excel 365 para facilitar la codificación y comparación. Además, los manuscritos seleccionados se gestionaron mediante el software Mendeley (Elsevier) para el control de referencias y citas bibliográficas.

Resultados

Dotsenko et al. (2021) en su estudio de caso clínico de análisis transcriptómico de todo el genoma de la mucosa intestinal en pacientes con enfermedad celíaca con una dieta sin gluten y desafío postgluten dio como resultado que incluso con una dieta estricta, los pacientes celíacos mantienen una actividad molecular de la enfermedad. Un hallazgo que se descubrió importante fue la baja expresión de genes los cuales son encargados del transporte en micronutrientes, lo que explica las variantes en deficiencias nutricionales que se observaron con frecuencia. A esta situación se atribuye la ingestión inadvertida de pequeñas cantidades de gluten, lo cual a nivel celular provocó una activación excesiva de la proteína Wnt, la cual es una molécula que transmite señales entre celular para asegurar su regular crecimiento.

Un hallazgo digno de mención es una baja expresión de genes implicados en el transporte de micro minerales, lo que contribuiría a explicar las deficiencias nutricionales que habitualmente se observan en los pacientes con CDH. Esta alteración ocurriría en muchos casos por la ingesta involuntaria de pequeñas dosis de gluten. A nivel celular, el gluten desencadena una activación desmesurada de la vía Wnt que, haciendo las veces de molécula que regula el ritmo de crecimiento, desarrollo y auto regeneración de las células, provoca una profundísima alteración del proceso de diferenciación secuencial de las células del intestino.



Además, el estudio destaca el potencial de la histomorfometría molecular como una herramienta objetiva para el diagnóstico, ya que la expresión genética puede predecir con alta precisión el daño intestinal.

De igual manera un estudio realizado por Kumar et al. (2024) identificaron las diferencias entre distintas variedades de cereales. Se evaluó su capacidad para causar una reacción antigénica en personas celíacas y cómo esto se relaciona con la cantidad de gliadina que contienen. El artículo indica que el contenido de gliadina varía entre las diferentes variedades de trigo y tiene una fuerte correlación con la antigenicidad de la gliadina asociada a la celiaquía. De esto se desprende que la cantidad de gliadina es el factor predominante que determina la antigenicidad del gluten.

Los resultados no muestran una correlación entre el año de lanzamiento granos de trigos y su antigenicidad, indicando que las mejoras modernas para producir este alimento no han tenido efectos en la reactividad inmunológica. En conclusión, la variabilidad en la gliadina se debe principalmente a factores de la variedad y del ambiente, no al desarrollo histórico.

Así mismo un estudio realizado por Singla et al. (2024) aborda los retos asociados al gluten en el trigo, se han explorado tecnologías novedosas como la proteólisis de péptidos de gluten y la modificación genética con CRISPR/Cas9. Estas técnicas buscan mejorar la tolerancia en pacientes con trastornos relacionados con el trigo, a pesar de que las dietas sin gluten actuales presentan sus propias desventajas funcionales y nutricionales.

El análisis destacó la importancia de continuar la investigación orientada, para mejorar y optimizar los productos sin gluten y minimizar los riesgos de contaminación cruzada mencionados con anterioridad. Cabe señalarlo, porque incluso con pequeñas dosis de gluten, las personas con la enfermedad podrían experimentar sus síntomas. Desde esta óptica, Noori et al. Enfatiza en la necesidad urgente de desarrollar nuevas opciones de tratamiento como alternativas terapéuticas para las personas con la enfermedad celíaca, dado que las existentes basan en la eliminación total del gluten del organismo lo que resulta limitante en un manejo de largo plazo. Los enfoques actuales buscan abordar directamente los mecanismos patógenos, como la degradación enzimática del gluten, la reducción de la permeabilidad de los intestinos,



la modulación de la respuesta inmunitaria y el bloqueo de la presentación de antígenos. Además, se están desarrollando terapias emergentes, como la nanotecnología y las células madre, que podrían convertirse en opciones terapéuticas en el futuro.

Además, Marín-sanze et al. 2023 buscaron cualquier variabilidad única que pudiera servir para identificar variedades de TMO y T con un potencial inmunogénico reducido que podría impartirse en el consumidor. El estudio se centró en la enfermedad celíaca y, en particular, en las gliadinas alfa y gamma, que son dos componentes principales responsables de la respuesta inmunitaria.

Los resultados indican que los genotipos de trigo harinero que contienen la translocación 1BL/1RS (un segmento del cromosoma de centeno) tienen un menor número de epítomos de gliadina que aquellos sin dicha translocación. Curiosamente, se encontró que los epítomos con mayor inmunogenicidad, como el 33-mer (fragmento de 33 aminoácidos que se encuentra en la gliadina, una proteína del gluten presente en el trigo.), se ubican predominantemente en el subgenoma D del trigo.

Asimismo, los autores del estudio encontraron una alta variabilidad en el potencial inmunogénico entre las distintas variedades de trigo harinero, siendo posible identificar genotipos con perfiles con un número de epítomos reducido que fueron comparables a los niveles de los rendimientos en trigo duro y tritordeum. Esto es relevante ya que muestra que no todas las variedades de trigo exponen un mismo nivel de riesgo inmunológico. En relación a lo anterior, concluyen que “tanto el trigo duro como el tritordeum son monocotiledóneas obtenidos a partir de híbridos entre trigo duro y una especie silvestre de cebada.

Presentan el número más bajo y la abundancia de epítomos, lo que los convierte en candidatos adecuados para programas de mejoramiento de precisión”. La translocación de centeno disminuye el número de epítomos, pero no se observa una disminución sustancial del potencial inmunogénico. En este contexto, se puede afirmar que el mejoramiento genético, ya sea convencional o con herramientas como CRISPR/Cas, es uno de los métodos más prometedores para crear variedades de trigos aptos para la enfermedad celíaca.



M. Ahmad (2023), por otro lado, sostiene que la tecnología CRISPR/Cas9 es un avance revolucionario en el campo del mejoramiento genético debido a su rapidez y precisión. Por supuesto, la desventaja obvia es que CRISPR/Cas9 se puede usar para modificar solo un mayor o incluso un número específico de genes del organismo, pero esta es una ventaja significativa en comparación con los métodos existentes, que son lentos y ofrecen poca eficiencia.. CRISPR/Cas9 ya ha mostrado buenos resultados en la producción de plantas con características agronómicas deseadas.

La rejilla y la cereza molida se cultivan con frutas que difieren en el tamaño del fruto y la arquitectura de la planta. Y, por supuesto, es relevante producir plantas resistentes al estrés abiótico, ya que para 2050, la producción de alimentos en su totalidad dependerá de la sostenibilidad de la agricultura.

A pesar de su potencial, la tecnología aún enfrenta desafíos. Uno de los principales es la limitación de la especificidad del reconocimiento de sitios, lo que ha llevado al desarrollo de nuevas variantes de Cas9 (es una enzima que corta el ADN en un punto específico indicado por una guía de ARN, lo que permite modificar genes mediante la eliminación, adición o corrección de fragmentos de ADN) que pueden reconocer más secuencias de ADN.

Es por eso que, la aplicación de la tecnología CRISPR enfrenta importantes barreras en el desarrollo de estos cultivos por obstáculos regulatorios. En algunos contextos, como en la Unión Europea, la normativa legislativa se refiere en torno al caso que, los organismos editados genéticamente deben contener criterios específicamente rigurosos. Es por eso que sigue siendo necesario construir la confianza en la población y opinión pública, para que las futuras investigaciones se consideren una evolución técnica de la CRISPR, equilibrando los riesgos y beneficios asociados con la técnica y desarrollo del proyecto. Finalmente, futuras investigaciones y desarrollos podrán abordar de manera más significativa nuevos desafíos que sostengan un potencial en técnica y pueda aprovecharse plenamente.

Desde la óptica, Sánchez-León et al. Pone en evidencia la viabilidad del uso de CRISPR para disminuir de manera significativa el contenido de gluten en el trigo. mediante la estrategia de deleciones dirigidas, en donde se introdujeron mutaciones en los genes que codifican las



gliadinas γ y ω , que, al integrarse con mutaciones en gliadinas α informadas en publicaciones anteriores, permitieron alcanzar una baja significativa de hasta 97,7% del gluten total. En relación con lo mencionado, mis experimentos revelaron que la edición genética da un patrón complejo de mutaciones, dominando principalmente deleciones que pueden afectar múltiples regiones del gen, lo que pone en manifiesto la naturaleza dinámica y variable de este tipo de intervenciones a nivel genómico.

Se observó que la disminución de las gliadinas fue compensada por un aumento en la fracción de glutenina, un fenómeno común en los cereales. Este avance es un paso crucial hacia el desarrollo de variedades de trigo "inmuneseguras" para personas con trastornos relacionados con el gluten, sin recurrir a productos completamente sin gluten, que a menudo carecen de los beneficios nutricionales y funcionales del trigo.

También Zitong Yu et al. (2023) demuestra un enfoque exitoso para reducir la inmunotoxicidad del trigo sin comprometer la calidad de la masa. Utilizando la edición multiplexada CRISPR-Cas9, se modificaron los genes de las gliadinas ω y γ en el cultivar Fielder. Este método se basó en el análisis de genomas de alta calidad para identificar y atacar específicamente los péptidos altamente inmunorreactivos.

Los hallazgos claves incluyen:

- Reducción de la inmunotoxicidad: La modificación genética resultó en una impresionante reducción de 47 veces en la inmunorreactividad del gluten, medida con anticuerpos específicos (G12 y R5). La obtención de este resultado se inició eliminando casi todas las copias del gen de la ω -gliadina y aproximadamente la mitad de las copias del gen de la γ -gliadina.
- Impacto en la calidad de la masa: Efecto en la calidad de la masa: al generar líneas previas que editaron las gliadinas α/β , comúnmente se observó una reducción en la calidad de la masa. En el herbecí de las líneas actuales en las líneas anteriores vimos una mejora en la cohesión y la fuerza de la masa, así como la proporción de los polímeros de glutenina al gliadina monómeros. Los cambios apuntan a una mejora en calidad de la



función del gluten, esto podría resultar apto para procesos en el campo de la panificación y el desempeño tecnológico que se ejercería en la masa.

- Edición de alta precisión: La edición genética que se realizó mediante un estudio confirmo que tiene un alto nivel de precisión, en donde se verifico mediante una secuenciación el genoma completo, es por esto que el análisis mostró que los genes que corresponden a la gliadina α/β no se alteraron ni se detectaron ediciones fuera de el objetivo. Entonces, los resultados comprobaron que la estrategia que se utilizo en el diseño ARN guio a una medición eficaz, lo cual fue relevante para encontrar mas recurso genómico de alta importancia en cuanto se trabaje con la modificación de familias multigénicas complejas, como fue el caso de genoma del trigo.

Dado que nuestros experimentos demuestran que es posible modificar la inmunogenicidad de trigo con gran precisión, se abren nuevas oportunidades para el desarrollo de variedades más seguras para los pacientes con sensibilidad a este cereal. No obstante, la calidad del cereal queda preservada.

A su vez el estudio acerca de los Avances de CRISPR/Cas9 en el desarrollo de trigo seguro para celíacos realizado por K. Verma et al. (2021) expone acerca de la enfermedad celíaca (EC) requiere una estricta dieta sin gluten de por vida, la cual presenta desafíos significativos debido a la dificultad de seguirla y a su impacto en la nutrición y la calidad de vida. Entre las alternativas que se han realizado en la investigación se ha explorado distintas estrategias de mejoras que se ha orientado en la creación de variedades del trigo de una manera segura.

Sin embargo, el avance en los cultivos que realizamos, suele mostrarse condicionados por las regulaciones estrictas que se aplican a los organismos genéticamente modificables, principalmente en las regiones situadas en Europa. Es aquí donde la comunidad científica ha redirigido sus abordajes profesionales a enfoques mas realizables desde un punto legal y normativo. Es por eso que la edición genética de CRISPR/Cas9 ha sido una brecha de oportunidades en donde se amplía las variables de enfrentar este genoma.



La diferencia fundamental de este enfoque con los transgénicos convencionales es que aquí no es necesario introducir ninguna molécula de ADN extraña en el genoma del trigo. En cambio, se insertan solamente cambios muy precisos y directos en su secuencia, lo que debería permitir introducirlos más fácilmente. A pesar de la alta complejidad del genoma hexaploide de trigo, se ha encontrado que el gen CRISPR/Cas9 es capaz de modificar muchos genes al mismo tiempo. Estudios recientes, como el de Sánchez-León et al. pudieron reducir sus genes de gliadinas en trigo blando y duro por un 82% de α -gliadinas y un 92% de gliadinas γ . En resumen, muestra que es posible hacer trigos menos inmunogénicos sin dejar de tener todas las características sensoriales y de cultivo necesarias.

Por otro lado Rottersman et al. (2025) se centró en la creación de trigo genéticamente modificado con el fin de reducir su toxicidad para las personas con enfermedad celíaca (EC). A través de la irradiación con rayos gamma, se generaron deleciones en los genes de las α -gliadinas en los tres genomas del trigo, obteniendo las líneas Δ gli-A2, Δ gli-B2 y Δ gli-D2.

El resultado más significativo fue la deleción Δ gli-D2, que no solo eliminó los epítomos inmunodominantes más potentes (los que provocan una respuesta inmune más fuerte) sino que también mejoró la calidad de la masa y la resistencia del gluten.

Esto se debe al hecho de que el genoma D contiene gliadinas cuya deleción promueve la formación de una red de gluten más elástica y tensa debido a una mayor regulación de su estructura. En otras palabras, la ausencia de estas proteínas hace que la estructura del gluten sea más ordenada y eficiente, mejorando sus propiedades tecnológicas. Lo mismo puede decirse de las otras deleciones, Δ gli-A2 y Δ gli-B2, aunque redujeron la toxicidad del gluten, sin embargo, no demostraron un efecto tan favorable sobre la calidad de la masa.

Es por esto que, en el contexto se han determinado varias deleciones como la combinación de Δ gli-A2 y Δ gli-D2, en donde se conservan varias características de denominación favorable en la composición de sus propiedades funcionales del trigo, esto permite su aparición en procesos de panificación, debido a esta su menor inmunogenicidad y propiedades tecnológicas.



El análisis concluye que, el trigo no es completamente seguro para todas las personas que padecen la enfermedad (celíaco) debido a que aún existen epítomos inmunogénicos en otras fracciones proteicas, la delección Δ gli-D2 constituye un gran progreso con relevancia en la reducción de la exposición del gluten en su nivel tóxico a escala poblacional, es por esto que, el avance se fusiona con una mejora significativa en la calidad del trigo para la industria de alimentos.

Incluso Mendoza et al. (2022) subraya que el sistema CRISPR/Cas es una de las herramientas de edición genética más versátiles y ampliamente utilizadas, adaptable a microorganismos como las levaduras. A pesar de sus ventajas, como la disponibilidad de diferentes plásmidos y estrategias de expresión, su implementación exitosa depende de la optimización específica para cada modelo de estudio. La clave del éxito reside en una profunda comprensión del funcionamiento de CRISPR/Cas *in vivo* en procariotas y en el conocimiento genético del organismo a modificar, incluyendo sus vías de reparación del ADN y los sitios PAM disponibles en su genoma. La combinación de esta investigación previa con la secuenciación de nueva generación ha permitido el desarrollo acelerado de herramientas CRISPR, impulsando el potencial biotecnológico de levaduras menos estudiadas.

También Packova et al. (2022) analizaron siete casos de cáncer en 190 pacientes con enfermedad celíaca (EC), se encontró que, aunque la incidencia general de cáncer no aumenta, sí existe un riesgo mayor de neoplasias malignas gastrointestinales como el adenocarcinoma de intestino delgado (el más frecuente en esta serie) y el linfoma de células T. El diagnóstico tardío o la falta de tratamiento de la EC y la atrofia vellositaria persistente son los principales factores de riesgo identificados. Dado que el pronóstico de estas complicaciones es precario, el artículo concluye que un mayor conocimiento de estos factores y un seguimiento cercano en los pacientes de alto riesgo son cruciales para un diagnóstico temprano y para mejorar significativamente los resultados de supervivencia.

Por otra parte, Gholmie et al. (2023) sostiene que la restricción excesiva que rige el gluten a las personas que padecen la enfermedad, puede afectar significativamente en su calidad de vida. Es por esto que los autores argumentan que los factores de un análisis reciente vienen con una carga de síntomas y determinados rasgos en la personalidad como es el caso de neuroticismo,



en función de estos datos se propone la herramienta CD-FAB como un recurso versátil y útil para los profesionales en nutrición, ayudándolos a identificar y seguir este tipo de dificultades en los diagnósticos.

Por otro lado, Liu et al. utilizan la tecnología CRISPR/Cas9 para identificar y modificar los genes de las γ -gliadinas, que son responsables de la calidad panadera y la patogénesis de este trastorno. A pesar de la complejidad de esta familia de genes, se observó que sólo dos de ellos, Gli- γ 1-1D y Gli- γ 2-1B, aportan la mayor cantidad de ellas. La eliminación de ambos permitió una importante reducción del contenido de epítomos celiacos y una mejora de la calidad tecnológica del trigo. Esto fue así debido a que la exclusión total de estas gliadinas promueve la polimerización del gluten, lo cual es adecuado para las propiedades tecnológicas finales de uso racional. Estos hallazgos sugieren que enfocarse en genes específicos es un enfoque más eficiente para reducir la toxicidad del trigo y mejorar sus propiedades sin afectar el rendimiento.

Discusión

Los resultados obtenidos en esta revisión sistemática evidencian que, a pesar del estricto seguimiento de la dieta sin gluten (DSG), considerada actualmente el único tratamiento eficaz para la enfermedad celíaca (EC), los pacientes continúan mostrando signos de actividad molecular de la enfermedad. El estudio de Dotsenko et al. (2021) demostró que incluso bajo una DSG estricta persisten alteraciones en la expresión génica intestinal, en especial una baja expresión de genes transportadores de micronutrientes, lo que explica las deficiencias nutricionales frecuentes en esta población.

En este sentido, los resultados de este estudio respaldan la idea de que el simple contacto involuntario con pequeñas trazas de gluten es suficiente para seguir cultivando la respuesta inflamatoria intestinal, lo que destaca qué tan limitado es el enfoque dietético actual en términos de estrategias terapéuticas. Por otro lado, no siempre es posible o práctico mantener una dieta 100% libre de gluten, de ahí la presencia de la actividad molecular de la enfermedad.



Por lo tanto, varias investigaciones se enfocaron en cómo las diferencias genéticas que caracterizan las variedades de trigo influirían en su potencial inmunogénico. En este contexto, Kumar et al. identificó que la detoxificación del aliado principal 33-mer se basa en las diferencias en la cantidad y el tipo de gliadinas, concluyendo que, aunque la detoxificación depende de factores varietales y ambientales, el mejoramiento genético moderno rara vez reduce el potencial retirado.

Se podría decir que la indicación vale la pena diferenciar entre los productores locales. Además, Marín-Sanz et al. encontraron que los genotipos con la translocación 1BL/1RS, así como el trigo duro y el tritordeum, tenían menos epítomos y péptidos en general, incluido el aliado principal 33-mer. Estos resultados indican que la creación de materiales que sean menos peligrosos para la cocción de alimentos esencialmente factible y comercialmente atractivo.

El avance de las biotecnologías, en especial atención de la edición genética CRISPR/Cas9, ha marcado un gran cambio y punto de inflexión en el estudio de la enfermedad, al igual que las estrategias que se orientan a modificar el gluten. En diversos trabajos y casos de estudio como los de Sánchez-León et al. (2024), Zitong Yu et al. (2023), Liu et al. (2023) y Verma et al. (2021) manifiestan que la tecnología ayudará a disminuir el contenido de las gliadinas en una reducción del 97%. Considerando, este estudio preservó las propiedades tanto tecnológicas de su masa como la mejora continua que reforzó una proximidad en los ámbitos productivos y científicos.

La evidencia en conjunto dieron como resultado algo relevante en el caso, pues al manifestar las disminución de las inmunotoxicidad del gluten se pudo comprobar las propiedades funcionales y tecnológicas del trigo, en este aspecto la clave fue la viabilidad comercial que ayude en el desarrollo y aceptación del consumidor, dado que en la industria alimenticia siempre se prioriza el uso de materias primas de calidad, y en cuanto a los consumidores, estos valoran mucho los productos que contiene atributos adecuados para el consumo.

En la opinión de, Ahmad, y Mendoza et al., la tecnología CRISPR/Cas9 contiene bastante ventajas ante los métodos de mejoras tradicionales, debido a que permiten introducir varias modificaciones controladas y puntuales en un alto grado de estabilidad. Pues, esta herramienta



aun asocia varios desafíos tanto en su desarrollo como en su identificación y control de sitios en donde se puedan editar, además de limitaciones de carácter normativo que se remarcan en la Unión Europea. es por esto que, estos aspectos condicionan de manera significativa la adopción a gran escala, pues los cultivos editados se condicionan por medidas políticas que impulsan la innovación y las estrategias de comunicación que facilitan el conocimiento público y aceptación ante la sociedad.

Por otro lado, Noori et al. (2024) y colaboradores subrayan la importancia de investigar tratamientos secundarios a la dieta sin gluten relacionados con los procesos patogénicos de la EC. Dentro de este marco, señalan los métodos de degradación enzimática del gluten, la modulación de la respuesta inmunitaria y la reducción de la permeabilidad intestinal. Los autores añaden que el uso de nanotecnologías y la terapia de células madre es otra posibilidad potencial que, combinada a largo plazo con la modificación genética, en el futuro probablemente permitirá crear sistemas más confiables y completos.

Por otro lado, Rottersman et al. (2025) y colaboradores demostraron que las deleciones inducidas por irradiación en los genes que codifican las α -gliadinas reducen específicamente los epítomos inmunodominantes más fuertes y, al mismo tiempo, mejoran las propiedades de la masa. Este resultado refuerza la posibilidad de integrar en el futuro enfoques genéticos y físicos en la creación de trigos más seguros. Al final, estas estrategias muestran que la manipulación consciente de ciertos genes puede reducir significativamente la inmunogenicidad del gluten a la vez que preserva las propiedades tecnológicas del cereal.

De igual manera, la evidencia que se indicó, mostro a la enfermedad celíaca como un simple repele al gluten, pues da lugar a varias complicaciones de gravedad sin o se remite de manera adecuada, causando varios conflictos internos a los pacientes que se enteran de su diagnóstico. Desde las posición de Packova et al. Muestra que habido un incremento considerable en las neoplasias gastrointestinales en pacientes celíacos que no manejan un tratamiento, lo cual comprueba que los pacientes que padecen esta enfermedad deben estar en constante seguimiento clínico.



De manera similar Gholmie et al. Señala que una dieta libre de gluten puede generar conductas en el ámbito alimenticio desadaptadas, es decir, tendría un impacto negativo dentro de la calidad de vida del paciente, sobre todo los primeros años posteriores al diagnóstico. Es por eso que, los diagnósticos siempre deben estar acompañados de ramas asociadas a la psicología y nutricionistas.

Es por esto que, los análisis de esta revisión siempre sostienen que una modificación genética de gluten representaría una alternativa alentadora y viable que complementaria a un tratamiento dietético estructural, pues al permitir una reducción del gen toxico del trigo, las personas que padecen de esta enfermedad podrían ingerir trigo sin complicaciones y ayudaría en su alimentación en con sus propiedades nutricionales y tecnológicas.

En función de lo planeado, esta integración se consideraría como una estrategia innovadora y confiable en el perfil de un desarrollo nutricional de cereales inmunológicos más seguros. Sin embargo, tales avances deberían ser respaldados por estudios clínicos que validen su seguridad para los seres humanos y un marco legislativo preciso para permitir su uso responsable. Por tanto, el desarrollo de trigo genéticamente editado para los celíacos es, en resumen, no solo una oportunidad científica, sino también un desafío ético y social crucial que debería ser analizado con sumo cuidado.

Conclusiones

La presente investigación permite concluir que la ausencia de gluten como un tratamiento estándar no es suficiente para poder dejar de controlar por completo la actividad de la enfermedad celíaca, sobre todo, por el hecho de que el consumo de trazas de gluten seguirá manteniendo la inflamación intestinal y las deficiencias en el transporte de micronutrientes. Con este panorama, la tecnología de edición de genes, como CRISPR/Cas9, se presenta como la opción más precisa y prometedora, dado que puede disminuir la inmunotoxicidad del gluten hasta en un 97.7% por eliminación de gliadinas inmunogénicas como el 33-mer.

Por otro lado, es completamente cierto que estos cambios biotecnológicos no disminuyen la calidad funcional del cereal. De hecho, ciertas modificaciones, como la delección Δ gli-D2 mejoran las propiedades reológicas de la masa, fortaleciendo y aumentando su elasticidad, lo que promete la viabilidad técnica de la industria de la panadería. Además, el hallazgo de genotipos con bajo potencial inmunogénico, como el tritordeum y las variedades de



translocación 1BL/1RS, proporciona una base genética más sólida para desarrollar cultivos alimentarios humanos naturalmente más seguros.

Adicionalmente podemos señalar que el éxito de estas variedades dependerá de cómo evolucionen los marcos regulatorios, sobre todo en áreas con regulaciones de mayores restricciones como la Unión Europea, y de una buena comunicación que logre aceptación social, sin duda la incorporación de la modificación genética, en el contexto de la terapia dietética, constituye un cambio de paradigma que puede impactar de manera positiva en la calidad de vida y en el estado nutricional de los pacientes celíacos.

Referencias Bibliográficas:

1. Rostami-Nejad, M. (2022). Introduction. En *Gluten-Related Disorders* (pp. 1–5). Elsevier.
2. Wieser, H., Koehler, P., & Scherf, K. A. (2023). Chemistry of wheat gluten proteins: Qualitative composition. *Cereal Chemistry*, 100(1), 23–35. <https://doi.org/10.1002/cche.10572>
3. Daley, S. F., & Haseeb, M. (2025, abril 2). Translate.google. https://www.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google/books/NBK441900/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc
4. Gaba, K., Malhotra, P., Kumar, A., Suneja, P., & Dang, A. S. (2024). Understanding the genetic basis of celiac disease: A comprehensive review. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 82(3), 1797–1808. <https://doi.org/10.1007/s12013-024-01371-0>
5. Leon the Baker. (2023, junio 23). *Qué es el gluten y cómo afecta al organismo*. Leonthebaker.com. <https://leonthebaker.com/blog/que-es-el-gluten-y-como-afecta-al-organismo/>
6. Rottersman, M. G., Zhang, W., Zhang, J., Grigorean, G., Burguener, G., Carter, C., Vang, T., Hegarty, J., Zhang, X., Finnie, S., & Dubcovsky, J. (2025). Deletion of wheat alpha-gliadins from chromosome 6D improves gluten strength and reduces immunodominant celiac disease epitopes. *Theoretical and Applied Genetics*, 138(5). <https://doi.org/10.1007/s00122-025-04882-3>
7. Álvarez-Cruz, M. Y., Carrasco-Avilés, D., Ortega-Flores, D. A., Rodríguez-Soto, S. J., & Lazalde, B. (2024). Genetic variants in the HLA-DQ2 and HLA-DQ8 genes and their involvement in the predisposition to celiac disease. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 29(2), 386–391. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2024.29.2.0444>
8. Cubillo, D. (2023, febrero 6). Ni alergia, ni intolerancia: Enfermedad Celíaca. IECED Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas; Instituto Ecuatoriano de



- Enfermedades Digestivas - IECED. <https://ieced.com.ec/ni-alergia-ni-intolerancia-enfermedad-celiaca/>
9. Gatti, S., Rubio-Tapia, A., Makharia, G., & Catassi, C. (2024). Patient and community health global burden in a world with more celiac disease. *Gastroenterology*. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.01.035>
 10. Abdelrahman, Mohamed Wei, Zheng Rohila, Jai S. Zhao, Kaijun. (2022, October 17). *Multiplex Genome-Editing Technologies for Revolutionizing Plant Biology and Crop Improvement*. Redalyc.org. <https://www.redalyc.org/journal/432/43275501026/>
 11. Ahmad, M. (2023). Plant breeding advancements with “CRISPR-Cas” genome editing technologies will assist future food security. *Frontiers in Plant Science*, 14, 1133036. <https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1133036>
 12. Deepika Singla un , Tanu Malik b , Ajay Singh un , Sheetal Thakur c , Pradyuman Kumar d. (2024, April 6). *Avances en la comprensión de los trastornos relacionados con el trigo: una revisión exhaustiva de los productos sin gluten con énfasis en la alergia al trigo y la sensibilidad al gluten celiaca y no celiaca*. Sciencedirect.com. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772753X24000236#sec0020>
 13. Dotsenko, V., Oittinen, M., Taavela, J., Popp, A., Peräaho, M., Staff, S., Sarin, J., Leon, F., Isola, J., Mäki, M., & Viiri, K. (2021). Genome-wide transcriptomic analysis of intestinal mucosa in celiac disease patients on a gluten-free diet and postgluten challenge. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 11(1), 13–32. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2020.07.010>
 14. Gholmie, Y., Lee, A. R., Satherley, R.-M., Schebendach, J., Zybert, P., Green, P. H. R., Lebwohl, B., & Wolf, R. (2023). Maladaptive food attitudes and behaviors in individuals with celiac disease and their association with quality of life. *Digestive Diseases and Sciences*, 68(7), 2899–2907. <https://doi.org/10.1007/s10620-023-07912-6>
 15. Liu, D., Yang, H., Zhang, Z., Chen, Q., Guo, W., Rossi, V., Xin, M., Du, J., Hu, Z., Liu, J., Peng, H., Ni, Z., Sun, Q., & Yao, Y. (2023). An elite γ -gliadin allele improves end-use quality in wheat. *The New Phytologist*, 239(1), 87–101. <https://doi.org/10.1111/nph.18722>
 16. Sánchez-León, S., Marín-Sanz, M., Guzmán-López, M. H., Gavilán-Camacho, M., Simón, E., & Barro, F. (2024). CRISPR/Cas9-mediated multiplex gene editing of gamma and omega gliadins: paving the way for gliadin-free wheat. *Journal of Experimental Botany*, 75(22), 7079–7095. <https://doi.org/10.1093/jxb/erae376>
 17. Noori, E., Hashemi, N., Rezaee, D., Maleki, R., Shams, F., Kazemi, B., Bandepour, M., & Rahimi, F. (2024). Potential therapeutic options for celiac Disease: An update on Current evidence from Gluten-Free diet to cell therapy. *International Immunopharmacology*, 133(112020), 112020. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112020>



18. Packova, B., Kohout, P., Dastyh, M., Prokesova, J., Grolich, T., & Kroupa, R. (2022). Malignant complications of celiac disease: a case series and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*, 16(1), 460. <https://doi.org/10.1186/s13256-022-03682-3>
19. Rottersman, M. G., Zhang, W., Zhang, J., Grigorean, G., Burguener, G., Carter, C., Vang, T., Hegarty, J., Zhang, X., Finnie, S., & Dubcovsky, J. (2025). Deletion of wheat alpha-gliadins from chromosome 6D improves gluten strength and reduces immunodominant celiac disease epitopes. *Theoretical and Applied Genetics*, 138(5), 94. <https://doi.org/10.1007/s00122-025-04882-3>
20. Sunil Kumar, Ankush, Sewa Ram, Arun Gupta, Om P Gupta, Vanita Pandey, Anuj Kumar, Gyanendra Singh. (2024, September 10). *Asociación entre el contenido de gliadina y la antigenicidad de la enfermedad celíaca mediante anticuerpos policlonales y monoclonales en cultivares de trigo indios*. Sciencedirect.com. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1018364724002477#s0045>
21. Verma, A. K., Mandal, S., Tiwari, A., Monachesi, C., Catassi, G. N., Srivastava, A., Gatti, S., Lionetti, E., & Catassi, C. (2021). Current status and perspectives on the application of CRISPR/Cas9 gene-editing system to develop a low-gluten, non-transgenic wheat variety. *Foods (Basel, Switzerland)*, 10(10), 2351. <https://doi.org/10.3390/foods10102351>
22. Yu, Z., Yunusbaev, U., Fritz, A., Tilley, M., Akhunova, A., Trick, H., & Akhunov, E. (2024). CRISPR-based editing of the ω - and γ -gliadin gene clusters reduces wheat immunoreactivity without affecting grain protein quality. *Plant Biotechnology Journal*, 22(4), 892–903. <https://doi.org/10.1111/pbi.14231>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

Los autores han realizado el presente artículo con autofinanciamiento.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.