



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



SESIÓN 4: PREVENCIÓN Y TERAPIA

Pathophysiological targets and rationale for therapies in coeliac disease

Elena Verdú

Farncombe Family Digestive Health Research Institute and Division of Gastroenterology, McMaster University, Hamilton, Canadá

Introducción

El único tratamiento eficaz y universalmente aceptado en la enfermedad celíaca (EC) es llevar a cabo una dieta completamente libre de gluten (DLG) de por vida. La retirada del gluten de la dieta conduce a una mejora clínica e histológica del paciente celíaco¹. Sin embargo la DLG no es un tratamiento ideal por muchas razones. Para empezar, la eliminación completa del gluten de la dieta es complicada debido a la naturaleza ubicua de estas proteínas, la contaminación cruzada de alimentos y el etiquetado inadecuado de estos. Esto acarrea exposiciones inadvertidas del paciente celíaco al gluten ambiental². Además, este tratamiento puede tener un impacto negativo en la calidad de vida del paciente y producir deficiencias nutricionales si no se desarrolla bajo control médico y del nutricionista experto³. Finalmente, no todos los pacientes celíacos responden a la retirada del gluten de la dieta y la recuperación histológica es lenta⁴. Por tanto, aunque una DLG es segura y efectiva para la mayoría de los pacientes, las complicaciones citadas con anterioridad hacen necesaria la aparición de nuevos tratamientos innovadores para la EC. Estos tratamientos no están necesariamente concebidos a reemplazar la DLG, sino a suplementar el tratamiento para hacerlo más eficaz y para acelerar la recuperación histológica tras el diagnóstico. Varios grupos están trabajando en esta línea sobre la base de los conocimientos patofisiológicos actuales en EC⁵.

Terapias lumbales para reducir la exposición del sistema inmune al gluten

El incuestionable factor ambiental que desencadena la EC es la ingestión de gluten. La toxicidad del gluten radica en

la presencia en su secuencia aminoacídica de regiones ricas en glutamina y prolina, que le confieren resistencia a las enzimas digestivas humanas. Como consecuencia, péptidos inmunogénicos de gran tamaño como el 33-mer aparecen en el lumen intestinal⁶. La completa degradación de estos péptidos mediante el uso de proteasas (terapia enzimática oral) o bacterias (probióticos) en el tracto digestivo humano se ha propuesto como posible terapia en la EC. Varias enzimas con la capacidad de degradar gluten eficientemente tales como AN-PEP (aislada del hongo *Aspergillus niger*), ALV003 (una mezcla de 2 proteasas aisladas de *Sphingomonas capsulata* y de semillas de cebada) o STAN1 han sido propuestas⁷⁻⁹. Muchas de estas enzimas se han estudiado en ensayos clínicos con resultados alentadores, principalmente en las fases I-II. Sin embargo, un último estudio de ALV003 en fase III no reveló ventajas adicionales relacionadas con el tratamiento enzimático en pacientes que también realizaban DLG. Nuevas formulaciones enzimáticas con mayor potencia continúan siendo desarrolladas¹⁰. El uso de bacterias como *Lactobacillus* o *Bifidobacterias* (*B. infantis* NLS o *B. longum* CECT), así como de formulaciones probióticas tales como VSL#3, también podría ser de interés¹¹⁻¹³. Sin embargo, ninguna de las bacterias o proteasas propuestas son colonizadoras naturales del intestino delgado. Nuestro grupo ha trabajado con bacterias hospedadoras del duodeno en el metabolismo del gluten. Los datos obtenidos revelan que las bacterias intestinales son capaces de metabolizar el gluten incrementando o reduciendo su inmunogenicidad¹⁴. Por lo tanto, la formación de una comunidad microbiana colonizadora del intestino delgado que degrade completamente el gluten inmunogénico podría ser de interés en el futuro. Asimismo, el uso de inhibidores de proteasas, como la elafina¹⁵, podría ser utilizado para evitar la degradación del gluten por proteasas patógenas bacterianas así como

para reducir el incremento de actividad proteolítica que se ha relacionado frecuentemente con procesos de inflamación.

Los péptidos inmunogénicos de gluten tienen que translocar desde el lumen a la lámina propia para que se produzca la respuesta inmune característica de la EC. El secuestro de dichos péptidos del gluten en el lumen mediante polímeros como BL-7010 ha sido propuesto en el tratamiento de la EC. Tras la unión del polímero al gluten, las enzimas digestivas no pueden actuar, impidiendo la producción de péptidos inmunogénicos y evitando que sean absorbidos por el intestino. Esta terapia adyuvante ha demostrado efectos positivos tanto *in vitro* como *in vivo*, y hoy en día se está estudiando en ensayos clínicos de fase I¹⁶.

Reducción de la translocación de los péptidos inmunogénicos

Los pacientes celíacos presentan una permeabilidad intestinal alterada. La restauración de la permeabilidad puede reducir la llegada de los péptidos inmunogénicos del gluten a la lámina propia¹⁷. Existe controversia sobre los mecanismos mediante los cuales el gluten es translocado a la lámina propia, habiéndose descrito tanto un tránsito paracelular como transcelular. El acetato de larazotide, un modulador de la permeabilidad paracelular, ha sido propuesto y se encuentra actualmente en estudios clínicos de fase III. *In vitro*, esta molécula previene el desarme de las uniones estrechas o *tight junctions* por estímulos externos como el gluten y ha demostrado inhibir la translocación paracelular^{18,19}. En ensayos clínicos, el acetato de larazotide redujo síntomas gastrointestinales relacionados con el consumo de gluten y los valores de interferón gamma; pero solo en algunos ensayos demostró mejorar la permeabilidad intestinal²⁰⁻²². Por otro lado, aún no se han desarrollado fármacos para bloquear el tránsito transcelular de péptidos del gluten.

Reducción de la respuesta inmune innata

Además de por la respuesta adaptativa hacia los péptidos del gluten, la EC también se caracteriza por la activación de una respuesta inmune innata, la cual ha sido menos estudiada. La respuesta innata es liderada por la producción de interleucina 15 (IL-15), que produce un incremento de los linfocitos intraepiteliales y una desregulación de las células dendríticas que lleva a una pérdida de la tolerancia oral²³. Se han propuesto terapias de bloqueo de IL-15 –tales como los anticuerpos AMG714 (fase clínica II), CALY002 (preclínica) y Hu-Mik-b-1 (fase clínica I)– en EC refractaria y en otras complicaciones de la EC²⁴⁻²⁶.

Bloqueo de la respuesta inmune adaptativa

Los péptidos del gluten son deaminados por la transglutaminasa humana tisular-2, el autoantígeno de la EC, incrementando su afinidad con las células presentadoras de antígenos²⁷. Aunque no hay ensayos clínicos, se ha estudiado el efecto de diferentes inhibidores como ERW1041E, R281 y

R283 con el objetivo de reducir la respuesta inmunogénica del gluten^{28,29}. Estos péptidos deaminados son presentados a las células T CD4+ por las células presentadoras. La inhibición de esta presentación mediante bloqueadores del receptor DQ2 también ha sido explorada^{30,31}. Las células T CD4+ llevarán a cabo la respuesta adaptativa característica de la EC en la que, entre otras, se estimula la diferenciación y proliferación de células B productoras de anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa. El bloqueo de estos anticuerpos mediante anti-anticuerpos, como CD-20, también es de interés³².

Por último, se han propuesto terapias destinadas a la restauración de la tolerancia oral al gluten. El objetivo es el cambio de la respuesta proinflamatoria de las células T al gluten a una respuesta tolerogénica. Los datos más avanzados se relacionan con la vacuna NexVax2 (fase clínica I), que consiste en una mezcla de 3 péptidos inmunogénicos a los que son expuestos repetidas veces los pacientes con EC, mediante inyección intradermal, y que está cosechando resultados prometedores (ClinicalTrials.gov: NCT00879749). El uso de parásitos no patogénicos también se está investigando con el mismo objetivo de modificar la respuesta proinflamatoria (Th1) y restaurar la tolerancia oral al gluten³³.

Conclusiones

Las terapias alternativas contra la EC han avanzado enormemente en los últimos años. Sin embargo, muchas de ellas se encuentran en desarrollo clínico y preclínico y aún no están disponibles para su uso en la clínica diaria. Se espera que en los próximos años se lancen al mercado fármacos que puedan utilizarse no solo como tratamiento adyuvante a la DLG, sino también para tratar a pacientes celíacos con complicaciones y que no responden a la DLG.

Bibliografía

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62:43-52.
2. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, et al. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2016-21.
3. Theethira TG, Dennis M, Leffler DA. Nutritional consequences of celiac disease and the gluten-free diet. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8:123-9.
4. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, et al. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1412-20.
5. McCarville JL, Caminero A, Verdu EF. Pharmacological approaches in celiac disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;25:7-12.
6. Shan L, Molberg O, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002;297:2275-9.
7. Tack GJ, Van de Water JM, Bruins MJ, et al. Consumption of gluten with gluten-degrading enzyme by celiac patients: a pilot-study. *World J Gastroenterol*. 2013;19:5837-47.
8. Lahdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, et al. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology*. 2014;146:1649-58.
9. Bethune MT, Khosla C. Oral enzyme therapy for celiac sprue. *Methods Enzymol*. 2012;502:241-71.

10. Rey M, Yang M, Lee L, et al. Addressing proteolytic efficiency in enzymatic degradation therapy for celiac disease. *Sci Rep*. 2016;6:30980.
11. Olivares M, Castillejo G, Varea V, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *Br J Nutr*. 2014;112:30-40.
12. Smecuol E, Hwang HJ, Sugai E, et al. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of *Bifidobacterium infantis* naten life start strain super strain in active celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:139-47.
13. De Angelis M, Rizzello CG, Fasano A, et al. VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for celiac sprue. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1762:80-93.
14. Caminero A, Galipeau HJ, McCarville JL, et al. Duodenal bacteria from patients with celiac disease and healthy subjects distinctly affect gluten breakdown and immunogenicity. *Gastroenterology*. 2016;151:670-83.
15. Galipeau HJ, Wiepjes M, Motta JP, et al. Novel role of the serine protease inhibitor elafin in gluten-related disorders. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:748-56.
16. Pinier M, Fuhrmann G, Galipeau HJ, et al. The copolymer P(HEMA-co-SS) binds gluten and reduces immune response in gluten-sensitized mice and human tissues. *Gastroenterology*. 2012;142:316-25.e1-12.
17. Menard S, Lebreton C, Schumann M, et al. Paracellular versus transcellular intestinal permeability to gliadin peptides in active celiac disease. *Am J Pathol*. 2012;180:608-15.
18. Gopalakrishnan S, Durai M, Kitchens K, et al. Larazotide acetate regulates epithelial tight junctions in vitro and in vivo. *Peptides*. 2012;35:86-94.
19. Gopalakrishnan S, Tripathi A, Tamiz AP, et al. Larazotide acetate promotes tight junction assembly in epithelial cells. *Peptides*. 2012;35:95-101.
20. Leffler DA, Kelly CP, Green PH, et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;148:1311-9.e6.
21. Kelly CP, Green PH, Murray JA, et al. Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: a randomised placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:252-62.
22. Leffler DA, Kelly CP, Abdallah HZ, et al. A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1554-62.
23. Abadie V, Jabri B. IL-15: a central regulator of celiac disease immunopathology. *Immunol Rev*. 2014;260:221-34.
24. Waldmann TA, Conlon KC, Stewart DM, et al. Phase 1 trial of IL-15 trans presentation blockade using humanized Mikbeta1 mAb in patients with T-cell large granular lymphocytic leukemia. *Blood*. 2013;121:476-84.
25. Lebec H, Horner MJ, Gorski KS, et al. Homeostasis of human NK cells is not IL-15 dependent. *J Immunol*. 2013;191:5551-8.
26. Kurada S, Yadav A, Leffler DA. Current and novel therapeutic strategies in celiac disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9:1211-23.
27. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. 1997;3:797-801.
28. Rauhavirta T, Oittinen M, Kivisto R, et al. Are transglutaminase 2 inhibitors able to reduce gliadin-induced toxicity related to celiac disease? A proof-of-concept study. *J Clin Immunol*. 2013;33:134-42.
29. Dafik L, Albertelli M, Stammaes J, et al. Activation and inhibition of transglutaminase 2 in mice. *PLoS One*. 2012;7:e30642.
30. Xia J, Bergseng E, Fleckenstein B, et al. Cyclic and dimeric gluten peptide analogues inhibiting DQ2-mediated antigen presentation in celiac disease. *Bioorg Med Chem*. 2007;15:6565-73.
31. Kapoerchan VV, Wiesner M, Overhand M, et al. Design of azido-proline containing gluten peptides to suppress CD4+ T-cell responses associated with celiac disease. *Bioorg Med Chem*. 2008;16:2053-62.
32. Robak T, Robak E. New anti-CD20 monoclonal antibodies for the treatment of B-cell lymphoid malignancies. *BioDrugs*. 2011;25:13-25.
33. Croese J, Giacomini P, Navarro S, et al. Experimental hookworm infection and gluten microchallenge promote tolerance in celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:508-16.