



**Laguna de conocimiento: Avances terapéuticos en la enfermedad celiaca**

**Autor: Dr. David Bernardo Ordiz**

**1. INTRODUCCIÓN**

La enfermedad celiaca (EC) es una sensibilidad al gluten de la dieta mediada por factores inmunológicos que afecta, de media, al 1% de la población occidental. Su diagnóstico se basa en una combinación de factores tales como la presencia de una clínica compatible con la enfermedad, acompañada de la presencia de una genética de riesgo (HLA-DQ2 o HLA-DQ8), una serología compatible (IgA-TG2) y una atrofia vellositaria (determinada por anatomía patológica tras realizar una endoscopia). Su único tratamiento es el seguimiento de una dieta estricta sin gluten (DSG) de por vida, tras lo que se induce una mejoría clínica seguida de una negativización de la serología. Es por ello que, actualmente, se habla de la regla 4 de 5 ya que un paciente ha de cumplir 4 de los 5 factores (clínica, genética, serología y atrofia compatible junto una recuperación clínica e histológica tras la dieta), para tener un correcto diagnóstico.

Adicionalmente, el diagnóstico se puede complementar con diversas pruebas inmunológicas tales como la presencia de un linfograma epitelial compatible, la presencia de depósitos de IgA-TG2 en la mucosa intestinal, o la presencia de linfocitos T productores de IFN $\gamma$  en presencia a un estímulo ex-vivo con péptidos del gluten. Estas últimas pruebas, son de hecho de gran valor en aquellos pacientes con un diagnóstico complicado o que no cumplen la regla 4 de 5.

Si bien la mayoría de los pacientes responden de forma satisfactoria a la DSG, existe sin embargo un pequeño porcentaje de pacientes (en torno al 1%) que no responden. Esto es lo que se denomina EC refractaria (ECR), la cuál puede degenerar en un linfoma intestinal.

En este sentido, el sistema inmune del intestino consigue mantener el delicado equilibrio entre inmunidad frente a patógenos invasores y tolerancia frente a la flora comensal y los nutrientes de la dieta. Sin embargo, en los pacientes con EC este balance se rompe debido a una



acumulación de factores genéticos, ambientales, microbianos e inmunológicos que hace que el sistema inmune “se equivoque”. Esto dará lugar a la generación de linfocitos Th1 pro-inflamatorios productores de IFN $\gamma$  que orquestrarán el desarrollo de la respuesta inmune que, en última instancia, conducirá a la presencia de una linfocitosis intraepitelial, una hiperplasia de las criptas y una atrofia vellositaria que favorecerá el desarrollo de la patología.

Si bien el seguimiento de la DSG es el único tratamiento disponible, y que además conduce a una mejoría clínica, endoscópica e inmunológica de los pacientes, ésta no siempre es fácil de seguir por los pacientes. De echo, se estima que el 50% de los pacientes no la sigue correctamente y comete transgresiones, ya sean voluntarias o involuntarias debido a la amplia presencia del consumo de cereales en nuestro entorno. Esto hace que al 40% de los pacientes con EC les gustaría disponer de terapias alternativas a la DSG, ya sea de forma curativa o paliativa, sin olvidar el hecho de que los pacientes con EC refractaria necesitan de tratamiento farmacológico. En las siguientes páginas, desgranaremos las diversas alternativas que se están desarrollando y que son complementarias o alternativas a la DSG y que incluyen diversas opciones tales como i) modificación del gluten; ii) terapias intraluminales; iii) inducción de la tolerancia inmune; iv) modulación de la permeabilidad intestinal; v) modulación de la respuesta inmune adaptiva; o bien vi) reposicionamiento de fármacos desde la Enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

## **2. MODIFICACIÓN DEL GLUTEN**

Este abordaje se basa en el uso de cereales modificados genéticamente con poco o nulo contenido en gluten. Para ello, se pueden utilizar diversos abordajes como selección clásica con cruces dirigidos o, más recientemente, el uso de técnicas genéticas tales como realización de transgénesis, uso de la herramienta CRISP-Cas9, edición con RNAi, etc. Alternativamente, se pueden utilizar harinas clásicas de cereales con gluten que serán tratadas con diversos probióticos y/o proteasas que degradarán el gluten.



El resultado, en cualquiera de los casos, es la obtención de harinas libres de gluten. Si bien obviamente esto no eliminará la necesidad de los pacientes de seguir una DSG, sí que permitirá sin embargo desarrollar productos con unas propiedades organolépticas mejoradas y más similares a los productos con gluten. Esto es una queja recurrente de echo de los pacientes diagnosticados en la edad adulta al iniciar la DSG, lo que les facilitaría la transición y la aceptación de su nuevo estilo de vida.

### **3. TERAPIAS INTRALUMINALES**

El uso de terapias intraluminales buscan eliminar la toxicidad del consumo de gluten en la dieta. Al igual que los pacientes con intolerancia a la lactosa pueden consumir una pastilla de lactasa cuando desean o necesitan transgredir la dieta, estos abordajes siguen el mismo fundamento. No constituyen por tanto una curación de la enfermedad, pero permitirá la realización de transgresiones voluntarias y controladas en eventos sociales o laborables.

Para ello, existen diversos abordajes tales como el consumo de diversos enzimas con actividad proteolítica post-prolina. El gluten está enriquecido en dicho aminoácido, lo que dificulta su digestión y permite que algunos péptidos lleguen en estado cuasi-nativo al intestino donde dispararán la respuesta inmune en los pacientes con EC. Para ello, se encuentra en estudio el uso de diversas prolyl-endopeptidasas con capacidad de degradar el gluten de la dieta antes de que alcance el intestino.

Otra alternativa se basa en el consumo de diversos polímeros que secuestran al gluten de la dieta. Sin embargo, esta neutralización no es específica por lo que podría bloquear también la absorción de otras proteínas afectando por tanto a la calidad nutricional de los alimentos.

Finalmente, el consumo de anticuerpos neutralizantes de gluten sí que sería específico, de forma que se bloquearían dichos péptidos y no podrían ser absorbidos sin afectar por el contrario la absorción de otros péptidos inocuos por los pacientes con EC



#### **4. INDUCCIÓN DE LA TOLERANCIA INMUNE**

Estos abordajes se centran en inducir una curación de la sensibilidad al gluten en los pacientes con EC. Es decir, sería una “curación” real de la enfermedad. Sin embargo, se desconoce lo que duraría la inducción de la tolerancia por lo que son necesarios varios estudios para que, una vez se demuestre que funcionan, se establezca si se a una inducido una tolerancia de por vida o temporal, de forma que, en el último caso, habría que tratar de forma recurrente a los pacientes como si de dosis de refuerzo de una vacuna se tratase.

La primera opción está basada en la hipótesis de la higiene, y sugiere el uso de una terapia con helmintos en el tracto gastrointestinal. Estos parásitos, inducirían una diferenciación de la respuesta inmune hacia un perfil más Th2, bloqueándose por tanto el establecimiento de la respuesta inmune frente al gluten.

Alternativamente, otros abordajes buscar inducir una tolerancia en la mucosa, ya sea media la inmunización con gliadina vía nasal, o mediante la administración intravenosa de gliadina conjugada a un polímero biodegradable. El fundamento de ambos abordajes es el mismo que el de la administración de antígenos en personas alérgicas, tratando de inducir una desensibilización o tolerancia al gluten de la dieta.

Finalmente, existen otros abordajes basados en el desarrollo de una vacuna que busque educar al sistema inmune e inducir tolerancia. Si bien la vacuna Nexvax2 era la más avanzada al respecto, falló sin embargo en un fase II, por lo que actualmente se están tratando de desarrollar nuevos abordajes similares.

#### **5. MODULACIÓN DE LA PERMEABILIDAD INTESTINAL**

Uno de las características que presentan los pacientes con EC es que presentan una permeabilidad aumentada en su tracto gastrointestinal. Esto favorece la absorción de los péptidos del gluten, manteniéndose esta permeabilidad aumentada incluso tras DSG o en



familiares de primer grado no celíacos, lo que sugiere que es un factor que predispone al desarrollo de la enfermedad. En este contexto, existen diversos fármacos que buscan modular las tight-junctions entre los enterocitos para ayudar a “sellar” la barrera intestinal y el paso transepitelial de los péptidos de gluten.

Este abordaje, sin embargo, no sería una cura en tanto que se asume que los pacientes deberían estar consumiendo dicho fármaco al menos una vez al día. Sin embargo, el mantenimiento de la integridad epitelial podría permitir la realización de transgresiones o incluso el consumo de pequeñas cantidades de gluten todos los días sin desarrollar la enfermedad.

#### **6. MODULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA**

La EC se desencadena al establecerse la diferenciación de linfocitos Th1 productores de IFN $\gamma$ . En este contexto, existen diferentes abordajes para bloquear el proceso. Una opción es el uso de inhibidores de la TG2. De esta forma, se eliminaría la desaminación de los péptidos del gluten. Esto les impediría adquirir carga negativa y por tanto no se acoplarían a la hendidura HLA-DQ2, limitándose por tanto la presentación antigénica. De la misma forma, el uso de péptidos antagonistas de la hendidura HLA-DQ2 haría que los péptidos el gluten no pudiesen ser acomodados, por lo que también se limitaría la presentación antigénica.

Estos abordajes, por tanto, evitarían la activación de los linfocitos Th1 en respuesta al gluten de la dieta. Dicho esto, se trata de acciones puntuales que frenarían la respuesta inmune pero no inducirían una curación por lo que sería necesario su uso continuado o, por el contrario, su administración cuando se va a consumir gluten.

#### **7. RESPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS DESDE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA EII**

Finalmente, la última estrategia terapéutica se basa en el reposicionamiento de fármacos actualmente en uso en la EII tales como inhibidores del anti-TNF- $\alpha$  (infliximab, adalimumab,



etc.), anti  $\alpha 4\beta 7$  (vedolizumab), inhibidores de la p-40 (ustekinumab) o inhibidores de la ruta JAK-STAT (tofacitinib), además otros fármacos tales como bloqueantes de la IL-15.

Al igual que en la EII, estos abordajes podrían mantener la mucosa en estado de no inflamación incluso en presencia del gluten, aunque sin embargo necesitarían de un uso continuado y no se podría descartar la presencia de brotes inflamatorios al igual que sucede en la EII.

## **8. CONCLUSIONES**

El seguimiento de una DSG puede tener un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, especialmente aquellos diagnosticados en la edad adulta. Además, dicha dieta puede ser difícil de seguir dado su elevado coste, así como a la reducción de las cualidades organolépticas de estos alimentos. Si bien en la mayoría de los casos estos abordajes no serán tan coste-efectivos como el seguimiento de una DSG, sí que son necesarias sin embargo para los pacientes afectados de ECR. Por el contrario, para los pacientes con EC clásica (la inmensa mayoría) estas terapias sí que se antojan como una gran ayuda en momentos puntuales tales como es el diagnóstico al acelerar la recuperación mucosa y, sobre todo, al permitirles relajar al DSG en ocasiones puntuales (viajes, eventos sociales, etc.) lo que se traduciría en una mejoría de la calidad de vida de los pacientes. En cualquier caso, y si bien la curación de la EC se antoja complicada, seguramente en un futuro cercano dispondremos de alguno de estos abordajes puntuales descritos anteriormente que permitan realizar transgresiones de la dieta, ya sea de forma puntual o continua.

## **7. REFERENCIAS**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31311347/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20670718/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26603490/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25925911/>