

# Nuevos avances en el tratamiento de la enfermedad celíaca

ISABEL POLANCO-ALLUÉ<sup>a</sup> Y EDUARDO ARRANZ-SANZ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

<sup>b</sup>Áreas de Pediatría e Inmunología. Instituto de Biología y Genética Molecular. Universidad de Valladolid. Valladolid. España.  
ipolanco.hulp@salud.madrid.org; earranz@med.uva.es



## Puntos clave

● Los linfocitos T CD4+ de la mucosa reconocen péptidos de gliadinas deaminados por la transglutaminasa 2 (TG2), junto a moléculas HLA-DQ2/DQ8, y liberan citocinas que controlan la respuesta inflamatoria en el intestino.

● La dieta sin gluten es un tratamiento seguro y eficaz. Sin embargo, el uso esporádico de tratamientos complementarios podría mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedad celíaca.

● Se puede obtener variedades de trigo con bajo contenido en fragmentos tóxicos, aunque cada vez es mayor el número de secuencias inmunoestimuladoras conocidas y algunas no requieren la TG2.

● La utilización de la enzima prolinendopeptidasa (PEP) para hidrolizar los péptidos tóxicos de las gliadinas ha generado grandes expectativas, aunque hay que confirmar la seguridad y la dosis óptima para su administración oral.

● Un conocimiento mejor de la patogenia molecular permitirá desarrollar estrategias para controlar los linfocitos T efectores, reinducir la tolerancia al gluten y bloquear los mediadores de la inflamación.

La causa de la enfermedad celiaca (EC) es una respuesta inmune anormal frente a las prolaminas de trigo y otros cereales, afecta a personas genéticamente susceptibles y se manifiesta por una lesión intestinal con pérdida de vellosidades, hiperplasia de criptas e infiltrado celular. El elemento central de la patogenia son las células T CD4+ de la lámina propia, que reconocen péptidos de gliadina modificados por la enzima de la transglutaminasa 2 (TG2), con restricción HLA-DQ2/DQ8, y liberan citocinas que controlan la inflamación y el desarrollo de las alteraciones histológicas<sup>1-3</sup>. Además, la inmunidad innata también podría desempeñar un papel importante en la inflamación inicial<sup>4,5</sup>.

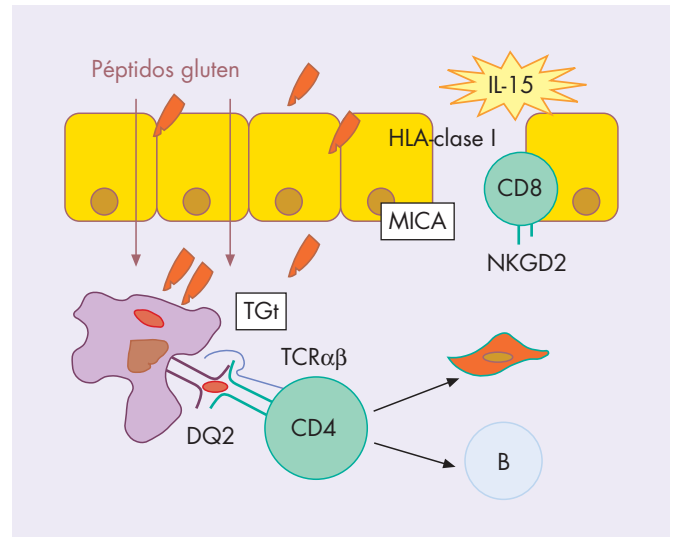
## Posibles estrategias de utilidad terapéutica

Hasta el momento, el único tratamiento de la EC es la dieta sin gluten que, en la mayoría de los casos, conlleva la recuperación histológica de la mucosa intestinal, la remisión de los síntomas y la normalización de los marcadores serológicos. El incumplimiento de la dieta puede deberse a la ingestión inadvertida de gluten, por errores en la identificación de los productos adecuados y, especialmente, a las transgresiones voluntarias, más frecuentes en los pacientes adultos con escasa o nula sintomatología, o en los diagnosticados mediante estudios de cribado<sup>6</sup>. Los tratamientos complementarios, que deben utilizarse esporádicamente cuando la dieta sin gluten sea difícil de llevar con garantías (viajes, etc.), podrían mejorar la calidad de vida de los pacientes<sup>7</sup>, además de servir como tratamiento de elección en los pacientes con EC refractaria.

Siguiendo la hipótesis patogénica más extendida (fig. 1), pueden proponerse estrategias terapéuticas centradas en el agente desencadenante (gluten), aunque cada vez el número de secuencias inmunoestimuladoras identificadas en gliadinas y gluteninas<sup>8-10</sup> es mayor, además de la reactividad de los péptidos de hordeínas (cebada) y secalinas (centeno)<sup>11</sup>; o en el bloqueo y/o manipulación de la respuesta inmune frente al gluten. El nuevo tratamiento deberá ser capaz de inducir una buena tolerancia local (y sistémica), no presentar antigenicidad, ni efectos secundarios, y permitir la administración dirigida al intestino<sup>7</sup>. Antes de que puedan ser utilizados en la práctica clínica, estos tratamientos deberán demostrar su eficacia y seguridad respecto a la dieta sin gluten, aunque, por el momento, la ausencia de un modelo animal de EC lo dificulta.

### Modificación o detoxificación del agente desencadenante (tabla 1)

La obtención de trigo exento de fragmentos tóxicos parece complejo, aunque se pueden seleccionar variedades de trigo con bajo contenido en prolaminas tóxicas, eliminar las secuencias inmunoestimuladoras mediante la tecnología de los transgénicos o introducir genes no tóxicos de gliadinas y gluteninas en otros vegetales (maíz, arroz), y mantener las propiedades físico-químicas del gluten<sup>11,12</sup>. Las mayores expectativas se han generado con la enzima prolinendopeptidasa (PEP), capaz de hidrolizar los péptidos tóxicos de las gliadinas<sup>9,13</sup>. La acción proteolítica de la PEP se ha confirmado en cultivo, y se ha observado una reducción en la capacidad estimuladora de los péptidos tóxicos sobre líneas celulares T de pacientes con EC<sup>14</sup>. Para que la administración oral de la PEP pueda servir



**Figura 1.** El gluten puede desencadenar 2 tipos de respuestas inmunológicas en el intestino: a) una de tipo tardío mediada por linfocitos T específicos que reconocen péptidos de gliadina modificados por la enzima transglutaminasa 2 (TG2) en el contexto de moléculas HLA-DQ2/DQ8, y b) otra inmediata por acción directa sobre el epitelio, donde se producen fenómenos de citotoxicidad, que está mediada por la interleucina-15. IFN: interferón.

como tratamiento útil, conviene tener en cuenta que su actividad enzimática no es elevada, y que desconocemos la dosis necesaria para la degradación efectiva del gluten ingerido.

### Bloqueo de la presentación de antígeno

La inhibición de la actividad de la enzima TG2, que causa la deamidación selectiva de residuos de glutamina<sup>15</sup>, reduciría la formación de péptidos de alta afinidad por las moléculas HLA-DQ2/DQ8 y, por tanto, su capacidad de estimular linfocitos T. Sin embargo, esta estrategia podría tener efectos secundarios.

**Tabla 1.** Posibles puntos de intervención terapéutica basados en la manipulación del agente desencadenante (gluten), la presentación de antígeno, los linfocitos T reactivos y los mediadores de la inflamación

#### I. Agente desencadenante (gluten)

Modificación o detoxificación del gluten  
Hidrólisis de los fragmentos tóxicos

#### II. Presentación de antígeno

Inactivación de la enzima TG2  
Bloqueo de la molécula HLA-DQ

#### III. Linfocitos T reactivos

Inmunomodulación de linfocitos T CD4+  
Reinducción de la tolerancia al gluten

#### IV. Mediadores de la inflamación

Bloqueo de citocinas (IL-15)  
Bloqueo de la citotoxicidad epitelial

TG2: transglutaminasa 2; IL: interleucina.



darios a causa de la inhibición de TG2 en otras zonas, fuera del intestino delgado. Además, hay péptidos tóxicos que no requieren deamidación y que podrían ser suficientes para mantener o iniciar la respuesta inflamatoria<sup>8</sup>.

El bloqueo del punto de unión de la molécula HLA-DQ2 con los péptidos tóxicos se puede conseguir por competición con péptidos análogos (sintéticos) no estimuladores, que llevaría a la inactivación funcional (anergia) de los linfocitos T reactivos. Esto se ha utilizado en otras enfermedades asociadas al sistema HLA<sup>16</sup>. Otra vía para inducir la apoptosis de los linfocitos T específicos es la utilización de complejos solubles formados por moléculas HLA-DQ2/péptido de gliadinas<sup>17</sup>. La gran heterogeneidad de péptidos tóxicos, y la síntesis continua de las moléculas HLA por las células presentadoras de antígeno, son algunas de las dificultades de esta estrategia<sup>2</sup>.

### Modulación de los linfocitos T reactivos. Reinducción de la tolerancia

En el intestino de los pacientes con EC, se observa una polarización TH1<sup>1</sup>, con predominio de interferón (IFN)  $\gamma$ , y disminución de la expresión de factor del crecimiento transformador (TGF $\beta$ ). El tratamiento biológico mediante citocinas, como la interleucina 10 (IL-10), tendría como finalidad inducir la expansión de los linfocitos T reguladores (Tr1) para suprimir la diferenciación de las células T reactivas, y las respuestas de TH1, mediante la secreción de IL-10 y TGF $\beta$ <sup>18</sup>. En un modelo de cultivo de intestino fetal humano, se ha observado que la IL-10 recombinante humana reduce la activación de los linfocitos T específicos, al alterar la función de las células dendríticas, y disminuir los valores de IFN $\gamma$  e IL-2, y la migración de linfocitos T al epitelio<sup>19</sup>. También se puede inhibir selectivamente la migración al epitelio de células T activadas y efectoras de citotoxicidad, mediante antagonistas de la integrina  $\alpha_4\beta_7$ <sup>7</sup>. Los mecanismos de inducción de tolerancia por administración oral (o nasal) de antígenos explotan la generación de mecanismos reguladores específicos de antígeno, principalmente, deleción y anergia clonal de linfocitos T, o aumento de la producción de IL-10 y TGF $\beta$ . Estos mecanismos son complejos y difíciles de evaluar *in vivo*, y sólo disponemos de referencias indirectas<sup>20</sup>. Al utilizar un modelo de ratón transgénico que expresa HLA-DQ8, se ha observado que la administración intranasal de  $\alpha$ -gliadina recombinante reduce profundamente la producción de IFN $\gamma$  en ensayos *in vitro*<sup>21</sup>. Es necesario correlacionar los datos *in vitro* con lo que sucede en el intestino, y verificar su equivalencia en humanos, además de identificar los antígenos tolerogénicos más apropiados, y establecer protocolos de inducción de tolerancia (dosis y vía de administración).

### Bloqueo de los mediadores de la inflamación

Algunos péptidos de gliadinas activan respuestas de la inmunidad innata, asociadas a la expresión de IL-15, ciclooxigenasa-2 (COX-2), y marcadores de activación en linfocitos T (CD25) y células dendríticas (CD83) de la lámina propia<sup>4</sup>. La IL-15 favorecería la activación y la proliferación de linfocitos intraepiteliales, e induciría la expresión de receptores NKG2D por estas células, y de moléculas HLA-no clásicas (MIC) por los entero-

citos, lo que convierte al epitelio en objetivo de los fenómenos de citotoxicidad<sup>5,22</sup>. Los anticuerpos neutralizantes de IL-15 reducirían la apoptosis de los enterocitos, al impedir la expresión epitelial de FAS (miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral)<sup>23</sup>, además de inducir la expresión de la cadena  $\alpha$  del receptor de IL-15 que bloquea su función<sup>4</sup>. Las moléculas antagonistas del receptor NKG2D tendrían un efecto similar al bloquear la apoptosis de los enterocitos<sup>5,24</sup>.

Además del complejo sistema de las citocinas, en la mucosa intestinal de los pacientes con EC en actividad aumenta la expresión de metaloproteinasas (MMP), MMP-1, MMP-12 e inhibidor tisular de los MMP/metaloproteinasas (TIMP-1), así como una disminución de MMP-2 (prevalente en la mucosa normal). Las MMP causan el mantenimiento y la renovación de la estructura mucosa, y en situaciones de inflamación provocan la lesión que conduce al síndrome de malabsorción. La expresión de MMP-12 en la EC se correlaciona con los valores de IFN $\gamma$  y con el grado de lesión<sup>25</sup>. Por tanto, los inhibidores de las MMP podrían considerarse como posibles candidatos de efecto terapéutico.

Todos los avances en el conocimiento de las bases moleculares y celulares de la EC deben tener como objetivo algún beneficio para el paciente. La falta de un modelo animal para probar la eficacia de estas posibles intervenciones terapéuticas, especialmente de la inmunomodulación, hace que el paso del laboratorio a la clínica sea lento y difícil. En todo caso, cualquier tratamiento nuevo debería demostrar sus ventajas y su seguridad respecto al tratamiento actual de la dieta sin gluten para el paciente con EC.

## Bibliografía



● Importante    ●● Muy importante

1. Nilsen EM, Jahnsen FL, Lundin KE, et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology*. 1998;115:551-63.
2. ●● Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nature Rev*. 2002;2:647-55.
3. Forsberg G, Hernell O, Melgar S, et al. Paradoxical coexpression of proinflammatory and down-regulatory cytokines in intestinal T cells in childhood celiac disease. *Gastroenterology*. 2002;123:667-78.
4. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in celiac disease. *Lancet*. 2003;362:30-7.
5. ● Hue S, Mention JJ, Monteiro RC, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity*. 2004;21:367-77.
6. Pietzak MM. Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology*. 2005;128:S135-41.
7. ●● Sollid LM, Khosla C. Future therapeutic options for coeliac disease. *Nat Clin Pract*. 2005;2:140-7.
8. Vader W, Kooy Y, Van Veelen P, et al. The gluten response in children with celiac disease is directed toward multiple gliadin and glutenin peptides. *Gastroenterology*. 2002;122:1729-37.
9. ● Shan L, Molberg O, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002;297:2275-9.
10. Qiao SW, Bergseng E, Molberg O, et al. Antigen presentation to celiac lesion-derived T cells of a 33-mer gliadin peptide naturally formed by gastrointestinal digestion. *J Immunol*. 2004;173:1757-62.
11. Vader LW, Stepniak DT, Bunnik EM, et al. Characterization of cereal toxicity for celiac disease patients based on protein homology in grains. *Gastroenterology*. 2003;125:1105-13.
12. Molberg O, Uhlen AK, Jensen T, et al. Mapping of gluten T cell epitopes in the bread wheat ancestors; implications for celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128:393-401.
13. Hausch F, Shan L, Santiago NA, et al. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;283:G996-1003.

14. Marti T, Molberg O, Li Q, et al. Prolyl endopeptidase-mediated destruction of T cell epitopes in whole gluten: chemical and immunological characterization. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;312:19-26.
15. Molberg O, McAdam SN, Korner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med.* 1998;4:713-7.
16. Sette A, O'Sullivan D, Krieger JI, et al. MHC-antigen-T cell activations: an overview. *Semin Immunol.* 1991;3:195-202.
17. Appel H, Seth NP, Gauthier L, et al. Anergy induction by dimeric TCR ligands. *J Immunol.* 2001;166:5279-85.
18. Roncarolo MG, Battaglia M, Gregori S. The role of interleukin-10 in the control of autoimmunity. *J Autoimmun.* 2003;20:269-72.
19. Salvati VM, Mazzarella G, Gianfrani C, et al. Recombinant human interleukin 10 suppresses gliadin dependent T cell activation in ex vivo cultured coeliac intestinal mucosa. *Gut.* 2005;54:46-53.
20. ●● Mowat AMcI. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nature Rev Immunol.* 2003;3:331-41.
21. Senger S, Luongo D, Maurano F, et al. Intranasal administration of a recombinant alpha-gliadin down-regulates the immune response to wheat gliadin in DQ8 transgenic mice. *Immunol Lett.* 2003;5;88:127-34.
22. Maiuri L, Ciacci C, Auricchio S, et al. Interleukin-15 mediates epithelial changes in celiac disease. *Gastroenterology.* 2000;119:996-1006.
23. Giovannini C, Matarrese P, Scanzocchio B, et al. Wheat gliadin induces apoptosis of intestinal cells via an autocrine mechanism involving Fas-Fas ligand pathway. *FEBS Lett.* 2003;540:117-24.
24. Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, et al. Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signalling pathway converts CTL into Lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity.* 2004;21:357-66.
25. Cicciocioppo R, Di Sabatino A, Bauer M, et al. Matrix metalloproteinase pattern in celiac duodenal mucosa. *Lab Invest.* 2005;85:397-407.

## Bibliografía recomendada

**Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder.** *Nature Rev.* 2002;2:647-55.

*Puesta al día completa sobre las bases moleculares de la inmunopatogenia de la enfermedad celíaca: respuesta inmune mediada por linfocitos T específicos frente a diversos péptidos de gliadinas y gluteninas, y susceptibilidad genética representada por la expresión diferencial de moléculas HLA-DQ2/DQ8, elemento de restricción en la presentación de antígeno.*

**Sollid LM, Khosla C. Future therapeutic options for coeliac disease.** *Nat Clin Pract.* 2005;2:140-7.

*Revisión muy reciente sobre algunas opciones terapéuticas en la enfermedad celíaca, como suplementos enzimáticos, modo de acción, estudios farmacodinámicos y de seguridad necesarios para su administración oral, etc. También estrategias de modulación de la respuesta inmune local según tratamientos ensayados en otras enfermedades inflamatorias intestinales. Se sugieren criterios a cumplir por los nuevos tratamientos posibles, tras evaluación en modelos animales y ensayos clínicos.*

**Shan L, Molberg O, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue.** *Science.* 2002;297:2275-9.

*Identificación de un péptido de 33 aminoácidos derivado de la  $\alpha$ -gliadina, que es resistente a la proteólisis inducida por enzimas digestivas en el varón y que contiene varios fragmentos tóxicos (epitopos T). La enzima prolyl-endopeptidasa, de origen bacteriano, puede hidrolizar este péptido y disminuir su capacidad para estimular los linfocitos T reactivos del intestino.*

**Mowat AMcI. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens.** *Nature Rev Immunol.* 2003;3:331-41.

*Revisión completa y actualizada de los complejos mecanismos que explican la respuesta inmune (y tolerancia) en el intestino, basados en modelos animales, difíciles de evaluar in vivo, y con escasas referencias en humanos. Interés para diseñar protocolos de inactivación de linfocitos T efectores o expansión de células T reguladoras (sintetizan IL-10 y TGF $\beta$ ) como posible tratamiento en la enfermedad celíaca.*

**Hue S, Mention JJ, Monteiro RC, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease.** *Immunity.* 2004;21:367-77.

*Describe un mecanismo importante de lesión en la patogenia de la enfermedad celíaca, la destrucción del epitelio por citotoxicidad, determinada por la interacción entre el receptor NKG2D y su ligando MICA/B (expresados por linfocitos intraepiteliales y enterocitos, respectivamente), que es regulada por la IL-15. Los anticuerpos neutralizantes de IL-15 bloquean la expresión de MICA, que correlaciona con la gravedad de la enfermedad.*