



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Nuevas terapias sustitutivas de la dieta sin gluten en la enfermedad celíaca

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2024

Autor: Pilar Prieto Payá

Modalidad: Revisión bibliográfica/Artículos científicos SCI

Tutor/es: Enrique Barrajon Catalán

Tabla de contenido

Resumen:	3
Abstract:	3
Introducción:	4
Objetivos:	13
Material y métodos:	13
Resultados:	16
A. Digestión de péptidos:	16
a. ALV003 (latiglutinasa)	16
b. AN-PEP	18
c. TAK-062:	18
B. Probióticos:	19
C. Sensibilización al gluten:	21
a. Nexvax2:	21
b. TIMP-GLIA O TAK-101:	22
c. <i>Necator americanus</i> :	23
d. KAN-101:.....	24
D. Modulación de la unión estrecha:	24
a. Acetato de larazotide o AT1001:	25
E. Desamidación:	27
a. ZED1227:.....	27
F. Secuestro de gluten:	28
a. AGY:	28
b. BL-7010:.....	29
G. Objetivos inmunes:	30
a. AMG714:	30
Discusión:	33
Digestión de péptidos:	33
Probióticos:	33
Sensibilización al gluten:	34
Modulación de la unión estrecha:	35
Desamidación:	35
Secuestro del gluten:	35
Objetivos inmunes:	35
Conclusiones y perspectivas futuras:	36
Bibliografía:	37

Resumen:

La enfermedad celiaca (EC) se trata de una patología de carácter autoinmune y crónico que afecta al intestino delgado provocando inflamación crónica, atrofia y malabsorción debido a la ingesta de proteínas del gluten. Además, se trata de una enfermedad que afecta a individuos susceptibles genéticamente.

Actualmente el único tratamiento disponible es la dieta sin gluten de por vida. Esta dieta es segura y efectiva siempre que se realice adecuadamente, sin embargo, surgen múltiples inconvenientes actualmente.

Debido a este problema a lo largo de estos últimos años se ha tratado de estudiar diferentes estrategias terapéuticas en base al proceso patológico de la enfermedad.

La presente revisión sistemática pretende organizar y resumir los diferentes tratamientos que se investigan actualmente con el fin de encontrar en qué punto se sitúan estas investigaciones a día de hoy y qué futuro tienen.

Abstract:

Celiac disease (CD) is a chronic autoimmune disease that affects the small intestine causing chronic inflammation, atrophy and malabsorption due to the ingestion of gluten proteins. In addition, it is a disease that affects genetically susceptible individuals.

Currently, the only treatment available is a lifelong gluten-free diet. This diet is safe and effective as long as it is carried out properly. However, there are multiple drawbacks.

Due to this problem, over the last few years we have tried to study different therapeutic strategies based on the pathological process of the disease.

This systematic review aims to organize and summarize the different treatments that are currently being investigated in order to find out where these investigations stand today and what their future holds.

Introducción:

Hoy en día la enfermedad celíaca (EC) o celiacía es conocida en todo el mundo. Se trata de un trastorno sistémico, de carácter autoinmune y crónico desencadenado por la ingestión de gluten. Esta afecta principalmente al tubo digestivo centrándose en el intestino delgado y provocando una inflamación crónica de la mucosa del intestino delgado lo que conlleva atrofia de las vellosidades intestinales, lo que posteriormente provoca una malabsorción de los nutrientes. Se trata de una enfermedad que tiene cierta predisposición genética y puede desarrollarse y producir manifestaciones a cualquier edad (1).

A pesar de ser una enfermedad de prevalencia mundial, se encuentra principalmente en pacientes de ascendencia europea pero también en personas de ascendencia del Medio Oriente, India, Sudamérica y África del Norte, siendo poco frecuente en asiáticos (1). La EC presenta una prevalencia en los países desarrollados de alrededor un 1% de la población, sin embargo, hay una proporción de pacientes que no están correctamente diagnosticados debido a los procedimientos utilizados para su diagnóstico (2).

Por su universalidad, está muy claro que la EC es un problema de salud a nivel mundial muy importante y es necesario un mayor conocimiento por parte de los médicos tanto generales como especialistas para que se diagnostique lo más precozmente posible. Además, se deben plantear que la dieta sin gluten tiene importantes problemas de adherencia en algunos países en desarrollo y el elevado coste que supone en países desarrollados (3).

La EC afecta a individuos susceptibles cuya base genética está localizada en una región del cromosoma 6 que codifica los antígenos leucocitarios tipo HLA de clase II y cuyos marcadores más habituales son el HLA-DQ2 en el 90% y el HLA-DQ8 en el 5-10%.

Estos son una condición suficiente, pero no necesaria, para tener la enfermedad, ya que muchas personas son negativas a éstos pero tienen la EC, esto puede deberse a la existencia de otros marcadores desconocidos en la actualidad (3).

Gluten y proceso patológico:

Como ya se ha dicho, el gluten es el desencadenante de este trastorno. Se trata de una proteína que se encuentra en alimentos como el trigo, el centeno y la cebada, por ello, está muy presente en la dieta occidental. El gluten es un conjunto de proteínas de pequeño tamaño que incluyen gliadinas (proteínas monoméricas) y gluteninas (proteínas poliméricas agregadas), ricas en péptidos de prolina y glutamina (1).

El proceso patológico que ocurre en la EC, se puede resumir de manera sencilla de la siguiente manera:

- 1) Tras la ingestión del gluten los péptidos cruzan la barrera epitelial y son desaminados por la enzima transglutaminasa tisular 2 (TGt2).
- 2) Posteriormente esos péptidos cargados negativamente se unen a las moléculas HLA-DQ2/8 en las células presentadoras de antígenos.
- 3) Esto desencadenará la activación de células T CD4 específicas del gluten y la lesión de la mucosa del intestino delgado mediada por:
 - a. interferón- γ (IFN- γ)
 - b. factor de necrosis tumoral α (TNF- α)
 - c. IL-2
 - d. IL-21
- 4) Lo que realizarán estas citocinas será mediar la lesión de la mucosa del intestino en colaboración con la IL-15, la cual es producida por las células epiteliales tras la inflamación.
- 5) Además, las células T CD8 intraepiteliales se activan y producen otras citocinas como la granenzima B (GZMB) y la IFN- γ que crea un círculo de inflamación (4).

Esas células T CD4 con memoria específica para el gluten están en guardia y responden después de las 6h de comer gluten liberando mediadores inflamatorios como la IL-2 y síntomas como náuseas y vómitos. A día de hoy hay cuestiones no resueltas sobre este proceso, ya que se desconoce qué puede ser lo que desencadena la pérdida de tolerancia a los péptidos de gluten, aunque se

piensa que puede tener un papel importante la microbiota y/o las infecciones virales o bacterianas (4).

Como ya se ha dicho, los péptidos gliadina y glutenina incluidos en el gluten son los desencadenantes de la respuesta innata en las células epiteliales y mononucleares intestinales en los individuos predispuestos. Por lo tanto, estas respuestas iniciales al gluten desencadenan una respuesta inmune inicial y aún más una respuesta adaptativa de las células T específica de la gliadina (1).

Una vez se produce el estímulo proinflamatorio, el aumento de producción de las citoquinas por parte de los enterocitos, macrófagos y células dendríticas conduce a la diferenciación de los linfocitos intraepiteliales a células TCD8+ citotóxicas que expresan el marcador de células asesinas naturales (NK) NK-G2D. Esta cascada inflamatoria daña la mucosa y produce la atrofia de las vellosidades intestinales y la hiperplasia de las criptas. Por otro lado, la respuesta inmune adaptativa a la gliadina involucra células presentadoras de antígenos que expresan moléculas del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II DQ2/DQ8 en sus superficies, estas interactúan con las células CD4+ Th1 específicas de gliadina y conducen a la producción de citoquinas inflamatorias adicionales (1).

Todo este proceso viene representado en la Figura 1, además se puede observar algunas nuevas terapias que pueden interferir en estos mecanismos de patogénesis de la enfermedad, ya que se deben centrar en estrategias dirigidas a la cascada inflamatoria.

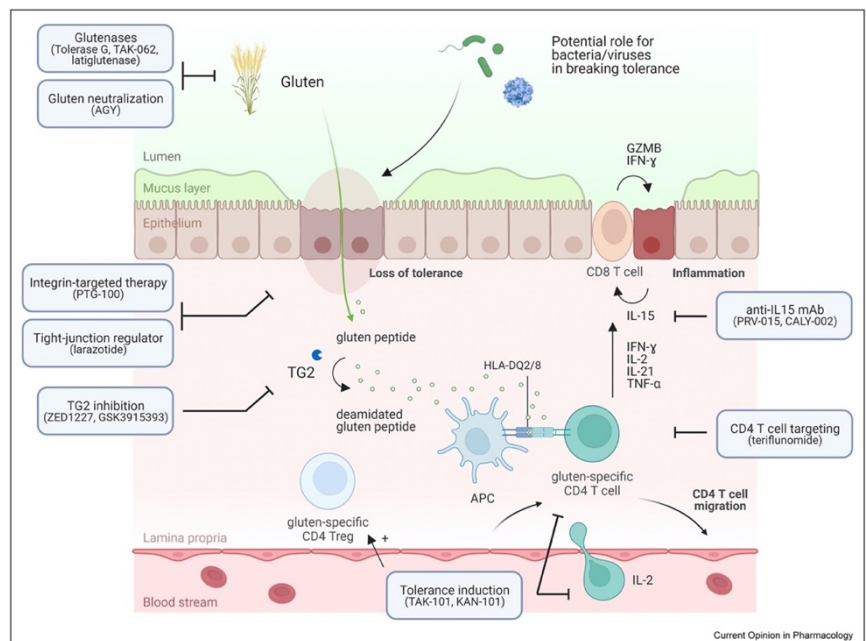


Figura 1: Mecanismo por el cual el gluten produce una respuesta inflamatoria en EC.(4)

Las manifestaciones clínicas pueden variar según la edad del paciente. En adultos, la sintomatología es más atípica y presentan anemia, osteoporosis precoz, distensión abdominal o alteraciones del tránsito intestinal, sin embargo, en la edad pediátrica predomina la diarrea, distensión abdominal y retraso del crecimiento (2).

Diagnóstico de la EC:

Como ya se ha dicho, es importante un diagnóstico temprano de la EC. Los principales criterios de diagnóstico se basan en la sintomatología clínica, los datos genéticos, las determinaciones serológicas, los hallazgos en biopsias duodenales y la respuesta a la dieta sin gluten. Todos estos aspectos constituyen la base fundamental para la confirmación (3).

El estudio analítico de los pacientes celíacos debe incluir un hemograma completo, con un estudio de coagulación donde pueden aparecer alteraciones y junto con una bioquímica completa incluyendo determinación de hierro, índice de saturación de transferrina y niveles séricos de ferritina, además de pruebas de función hepática completas (3).

Además, entre los marcadores serológicos encontramos la medición de los niveles circulantes de anti-TGt (auto-antígeno frente al que reaccionaban los anticuerpos anti-endomisio) mediante técnica de Elisa, este marcador presenta actualmente unos mejores resultados que otros empleados anteriormente como los anti-gliadina y anti-endomisio. Sin embargo, se ha comprobado que este marcador serológico baja notablemente su sensibilidad con el paso del tiempo en pacientes que no presentan atrofia vellositaria o la presentan en estado leve (3).

La determinación de la anti-TGt de la clase IgA, es el único marcador serológico que se utiliza actualmente en la práctica clínica tanto para el despistaje de celíacos como para el seguimiento y comprobación de la dieta sin gluten, a pesar de su baja sensibilidad y sus múltiples limitaciones. En individuos que presentan una inmunodeficiencia selectiva de tipo IgA, se recomienda repetir la

determinación empleando TGt de clase IgG, ya que los pacientes con déficit de IgA constituyen un grupo de riesgo de presentación de la EC (3).

Si los resultados serológicos son negativos, pero existe sospecha de EC, se realizaría una gastroscopia con toma de biopsias duodenales. De hecho, aunque la serología es un buen método auxiliar para el diagnóstico de EC, por sí sola puede carecer de valor. Por lo tanto, en casos de clínicas sospechosas sería necesario un estudio genético y una endoscopia. En cualquier caso, su determinación sí que sería de utilidad para el despistaje de la presencia de la celiaquía en la población general, así como estudios de cribado de tipo epidemiológico (3).

Además, como ya se ha comentado la respuesta a una dieta sin gluten estricta y rigurosa durante al menos 6 meses con una mejoría sin la toma de otra medicación sería un criterio de diagnóstico casi definitivo(3).

Los adultos habitualmente presentan una forma atípica de EC, por lo que para confirmar el diagnóstico se realizaría una segunda biopsia duodenal al cabo de 1-2 años con una dieta sin gluten. En ella se evalúa la mejoría o normalización de las alteraciones histológicas(3).

Por otro lado, para la confirmación diagnóstica en algunos casos dudosos existen varias estrategias que se emplean según las preferencias del paciente y/o familiares próximos. Estas serían: repetir periódicamente la analítica y serología buscando cambios manifiestos, realizar un estudio familiar, hacer una nueva endoscopia con tomas de biopsias múltiples duodenales al cabo de unos meses o hacer un tratamiento de prueba con una dieta sin gluten durante 6 meses monitorizando la respuesta clínica (cambios analíticos y serológicos)(3).

Por último, existe una prueba de provocación con gluten, sin embargo, esta no se considera necesaria para confirmar el diagnóstico de la EC en adultos y además puede llevar a inconvenientes graves (3).

Todo este proceso de diagnóstico se puede ver resumido en este algoritmo:

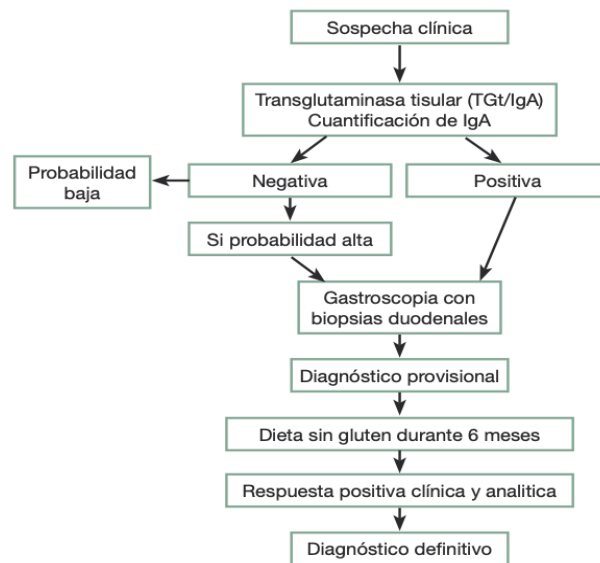


Figura 2: Algoritmo para la evaluación de pacientes con sospecha de EC(3).

La dieta sin gluten como terapia actual:

La dieta sin gluten sigue siendo un paradigma complejo en el tratamiento de la celiaquía y hay muchas razones por las que debería ser estricta.

Hay que resaltar que la ingestión de gluten en personas celíacas de forma voluntaria o no intencionada es la principal causa de síntomas persistentes o enteropatías. Por ello, una dieta sin gluten estricta es crucial para evitar complicaciones a largo plazo como anemia, osteoporosis y tumores malignos (5).

El estado nutricional de los pacientes con EC es importante ya que generalmente presentan malabsorción como resultado de anomalías de las vellosidades en el intestino delgado lo que puede conllevar a múltiples deficiencias nutricionales. Las deficiencias más frecuentes en niños y adultos en el momento del diagnóstico son: hierro, vitamina D, calcio, vitamina B12, folato y zinc, aunque la prevalencia de estas deficiencias es variable y depende de la edad, del diagnóstico tardío y de otros factores modificadores como el grado de inflamación, malabsorción y/o ingesta dietética. Esta falta de nutrientes puede conllevar un crecimiento deficiente, estatura baja, aumento deficiente de peso en niños y pérdida en adultos (5).

La anemia por deficiencia de hierro es otra de las manifestaciones extraintestinales más recurrente en niños y adultos en el diagnóstico. Su

prevalencia es mayor en adultos que en niños y la causa principal se debe a la atrofia de las vellosidades que se producen en el duodeno, el cual es el principal sitio de absorción de hierro (5).

En cuanto a otros micronutrientes relacionados con la anemia, la falta de vitamina B12 se encuentra en el 8-41% de las personas recién diagnosticadas, esto se debe a que esta se absorbe principalmente en el íleon distal. Aunque se desconoce la etiología de la deficiencia de esta vitamina, se han propuesto causas potenciales como disminución del ácido gástrico, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO), gastritis autoinmune o disfunción sutil del intestino delgado distal (5).

El folato se absorbe principalmente en el yeyuno y el 20% de las personas con EC tiene deficiencia de éste. Sin embargo, estudios recientes no han encontrado diferencias entre pacientes diagnosticados y pacientes que siguieron una dieta sin gluten (5).

La salud ósea también es importante en la enfermedad celiaca. La absorción del calcio, al igual que la vitamina D, se produce en el intestino delgado y mayoritariamente en duodeno por lo que también ésta se ve afectada. Aproximadamente el 75% de los celíacos que no respetan el tratamiento sufren una densidad mineral ósea baja y existe un mayor riesgo de fractura en las personas mayores. La enfermedad ósea metabólica puede ser la principal manifestación de la EC en pacientes que no presentan síntomas gastrointestinales (5).

La deficiencia de zinc se ha puede observar en un tercio de los niños en el momento del diagnóstico y en aproximadamente dos tercios de los pacientes con la enfermedad. Puede atribuirse a una pérdida endógena de zinc. A pesar de esto, este déficit no tiene una relevancia clínica clara.(5).

Junto al zinc otro micronutriente que puede verse afectado es el cobre, esta deficiencia está relacionada con la anemia y la trombocitopenia(5).

Como ya se ha adelantado, actualmente seguir una dieta sin gluten de por vida es el único tratamiento eficaz para la EC. Aunque parece simple, tiene muchas complejidades, ya que además de ser libre de gluten, como todas las dietas, debe ser equilibrada, energética y nutricional(5).

En comparación con una dieta con gluten, se han observado en varios estudios las diversas deficiencias nutricionales asociadas con el seguimiento de esta. La ingesta de fibra tanto en adultos como en niños es insuficiente. Además, los niños y adolescentes con la dieta consumen más azúcares refinados y grasas saturadas debido a la composición nutricional de los productos procesados sin gluten(5).

En general, las fuentes de alimentos crudos sin gluten tienen un menor contenido de minerales y el procesamiento industrial que sufren otros alimentos puede reducir el contenido de micronutrientes. Un ejemplo de esto sería las pastas sin gluten que utilizan harina de maíz y de arroz que tiene un menor contenido en folato en comparación con la harina de trigo (5).

Además, cabe destacar que los alimentos altamente procesados representan aproximadamente el 24% de la ingesta energética total en niños celiacos, hecho que se puede asociar con biomarcadores inflamatorios e incluso a la enfermedad del hígado graso no alcohólico(5).

Por todo esto, algunas personas con EC necesitan la ayuda de un dietista que garantice una dieta saludable y segura. Este asesoramiento promueve el uso de pseudocereales, que no contienen gluten (no son verdaderamente granos ya que son plantas distintas a las gramíneas) como sustitutos de los cereales que sí lo contienen. El amaranto y la quinoa son los dos mejores ejemplos, siendo ambos buenas fuentes de vitaminas. Otros ejemplos son el sorgo (el cual tiene un alto nivel de tiamina) y mijo (que es una fuente rica en carotenoides) (5).

Varios resultados respaldan que después de la dieta sin gluten se produce una mejora de los síntomas clínicos y a la normalización de los anticuerpos en la mayoría de las personas, sin embargo, las lesiones intestinales pueden persistir durante más tiempo. Además, la curación se ve afectada por otros factores como

la edad y el sexo, los niños se curan más rápidamente, al igual que los hombres, sin embargo, las mujeres son más sintomáticas. También pueden intervenir otros factores como las transgresiones ocasionales o la baja adherencia a la dieta sin gluten y la aparición de la enfermedad tardía con síntomas graves(5).

Una dieta sin gluten estricta alivia eficazmente los síntomas gastrointestinales clásicos en el primer año con esta, se describe una disminución del dolor abdominal y un alivio completo de la hinchazón en semanas o meses. A pesar de esto, el periodo de remisión del reflujo y la diarrea puede variar e incluso persistir después de un tratamiento prolongado. La diarrea persistente en algunos pacientes puede deberse a otras condiciones clínicas concomitantes, incluyendo colitis microscópica, intolerancia a la lactosa o fructosa o SIBO (5).

Por otro lado, el cumplimiento estricto de una dieta libre de gluten de por vida puede conllevar complicaciones financieras y sociales, ya que los productos sin gluten suelen tener un precio elevado. Además, la curación completa de la mucosa en algunas ocasiones no se alcanza. Por estas razones en los últimos años existe un interés cada vez más grande en opciones del tratamiento no dietéticas (4).

La restricción dietética ha demostrado ser una terapia segura y eficaz cuando el paciente la mantiene, sin embargo, no es ideal ni muy efectiva en la práctica. Los problemas que podemos encontrar son, por ejemplo, que en la Unión Europea y Estados Unidos en el etiquetado de productos sin gluten, se incluyen los productos con menos de 20ppm de gluten, mientras que el umbral para desencadenar sintomatología puede variar según los individuos. Otro problema que se ha observado en un estudio de Inglaterra es que el 40% de los celíacos están descontentos con la supresión dietética del gluten, debido a las restricciones sociales, mayores costes y en ocasiones a la disminución de la calidad en los sabores de los alimentos, en este estudio los participantes mostraron interés en otros tratamientos, considerando que una vacuna sería la estrategia preferida (2).

Por lo tanto, con las evidencias que se han observado en varios estudios, está claro que en la actualidad la sociedad pide una solución a esta enfermedad que les permita tener una vida cotidiana normal. Por ello, en el presente trabajo de fin de grado se abordan las alternativas actuales a la dieta sin gluten y se valora su evidencia científica con el fin de determinar si son realmente opciones de tratamiento futuras.

Objetivos:

Objetivo principal:

El principal objetivo de este trabajo es conocer los últimos avances que se están llevando a cabo en tratamientos distintos a una dieta sin gluten o tratamientos complementarios a esta para mejorar la calidad de vida de los pacientes con EC.

Objetivos secundarios:

De manera secundaria, este trabajo pretende también, descubrir los principales problemas o limitaciones que presenta algunos de los tratamientos en investigación y buscar tratamientos que bloqueen o modifiquen la patogenia de la EC para conseguir un buen resultado.

Material y métodos:

La revisión de los artículos se realizó desde octubre de 2023 hasta febrero de 2024 en la base de datos de Pubmed. Se realizaron un total de 6 búsquedas empleando diferentes palabras clave.

La primera búsqueda se realizó con los MeSH “celiac disease/drug therapy” y “diet, gluten-free”. La búsqueda se acotó utilizando 3 filtros, uno de ellos fue la limitación de los últimos 5 años, otro fue la selección de revisiones de artículos y, además, en el apartado de especies se seleccionó humanos. Con esta búsqueda se obtuvieron 8 resultados y se ordenaron de más recientes a menos para así poder seleccionar los que más se acercaban a la actualidad. Los dos primeros resultados, ambos de 2022 son los más interesantes y actuales, por esto y debido a que son los que más se ajustaban a la temática de este trabajo,

los demás fueron excluidos debido a que no cumplían los criterios de inclusión nombrados posteriormente. A partir de una de estas dos revisiones, se ha podido obtener las referencias de otros 13 estudios de distintos compuestos y tratamientos los cuales cumplen los criterios de inclusión y exclusión. Algunos de estos 13 estudios adicionales son de fecha anterior a 2019 pero se han añadido por su relevancia.

Se realizó una segunda búsqueda en Pubmed, en este caso empleando las palabras clave “celiac disease”, “novel treatment” y “non-dietary treatment”. Esta búsqueda se acotó con dos filtros que fueron “free full text” y limitándolos como en la anterior a los últimos 5 años.

Se encontró un total de 2 resultados, sin embargo, se centró en el más reciente de 2023 por ajustarse los criterios de inclusión marcados. Dentro de este artículo se ha podido encontrar 10 estudios sobre las distintas terapias actuales para la EC, de los cuales 8 eran iguales a los encontrados en la primera búsqueda y 2 eran nuevos.

Una tercera búsqueda en Pubmed con las palabras “enfermedad celiaca” y “dieta sin gluten”, acotándola desde 2018-2024 dio un total de 8 resultados de los cuales se eligió uno debido a que fue el único que hablaba de tratamientos para la EC y cumplía los criterios de inclusión marcados.

En otra búsqueda en Pubmed con las palabras “celiac disease”, “gut microbiota” y “probiotics”, acotándolo a los últimos 5 años se obtuvo un resultado de 23 artículos de los que se eligió uno por ser el más completo y el que se ajustaba a los criterios de inclusión.

Además de estas búsquedas, con el fin de conocer los aspectos generales de la enfermedad y realizar la introducción se buscó información sobre la EC en la web del Ministerio de Sanidad Español encontrándose un documento que ha dado bastante información para la introducción (3).

También para la introducción se han realizado búsquedas de información precisa como la dieta sin gluten, para ello en Pubmed se buscó “celiac disease”,

“dietitian”, acotando la búsqueda con los filtros de “free full text”, seleccionando los últimos 5 años y con la especie humana, y se encontró un total de 25 resultados, de los cuales solo se ha escogido uno por adaptarse a lo que se buscaba que era información sobre el papel de una dieta sin gluten en relación con los parámetros bioquímicos en humanos.

Para la selección final de los estudios a incluir en el apartado de resultados, los criterios de inclusión y exclusión que se han seguido para escoger los diferentes trabajos son los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Artículos basados en ensayos clínicos
- Artículos basados en estudios que midan los resultados
- Artículos basados en estudios que investiguen tratamientos alternativos a una dieta sin gluten
- Artículos basados en estudios que investiguen tratamientos complementarios a la dieta sin gluten

Criterios de exclusión:

- Artículos basados en investigaciones de tratamientos para pacientes con sensibilidad al gluten no celiaca.
- Artículos basados en investigaciones de fármacos con gluten.

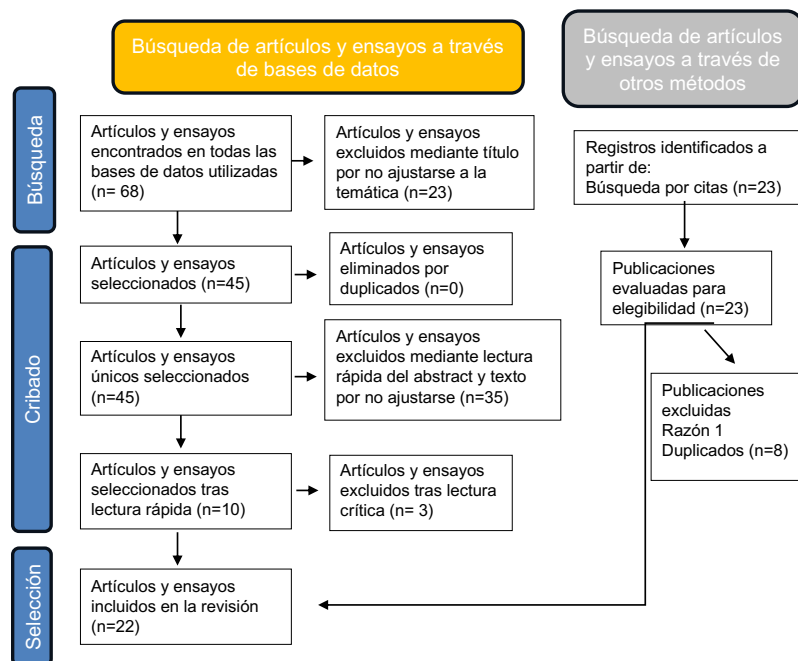


Figura 3: Diagrama de flujo

Resultados:

Tras la selección de trabajos detallada en el apartado de materiales y métodos, se seleccionaron un total de 21 trabajos. Tras su lectura detallada se identificaron los distintos tratamientos en investigación para la EC, los cuales se recogen en la Tabla 1 del final de este apartado.

En las siguientes secciones, se van a abordar de manera detallada cada uno de ellos agrupados por su mecanismo de acción.

A. Digestión de péptidos:

Un posible tratamiento es la inclusión de proteasas en las comidas las cuales ayudarían a romper los péptidos inmunogénicos y reducir así los síntomas de la EC. Las principales proteasas empleadas se describen a continuación:

a. ALV003 (latiglutinasa)

La ALV003 también conocida como latiglutinasa, es un suplemento enzimático, que incluye una mezcla de dos proteasas recombinantes: ALV001 (cisteína endoproteasa B-isoforma) y ALV002 (polil endopeptidasa).

Se ha administrado en dos ensayos clínicos de fase 1 en ayunas (estudio 1, donde n=28) y con una comida que contenía gluten (estudio 2, donde n=53). Todas las dosis fueron correctamente toleradas y no se notificaron reacciones adversas graves a ninguna dosis de ALV003 (100, 300, 900, 1800 mg) (6). Ambos ensayos fueron cruzados, simple ciego, controlados con placebo y de dosis única (7).

Por otro lado, en otro ensayo de fase 2, doble ciego y controlado con placebo, pacientes con EC bien controlados se sometieron a una prueba diaria de gluten de 2 gramos, en la cual 16 pacientes recibieron ALV003 y 18 placebo. Las personas con placebo presentaron lesión de la mucosa tras la exposición al gluten, sin embargo, no se observó deterioro de las mucosas en el grupo tratado con ALV003. Según los resultados observados, la glutenasa ALV003 parece atenuar la lesión de la mucosa del intestino delgado en el contexto del ensayo (8).

En un tercer estudio, de fase 2 de rango de dosis, doble ciego, controlado con placebo, se evaluó la eficacia y seguridad de la latiglutinas en 494 pacientes con EC que tenían síntomas moderados o graves. El estudio tuvo en primer lugar una fase de detección inicial de 4 semanas, seguidamente se realizó un periodo de 5 semanas en el que se registró los síntomas de estos, ya que eran pacientes con EC sintomática. Con los registros se clasificó a los pacientes y los que no alcanzaron un umbral predeterminado en relación a los síntomas se sometieron al estudio de 12 semanas. Estos pacientes fueron asignados aleatoriamente a grupos que recibieron placebo, 100, 300, 450, 600 o 900 mg de latiglutinas al día. Consecutivamente a estas 12 semanas hubo un periodo de agotamiento del placebo de 4 semanas. Por último, los primeros 120 pacientes que aceptaron continuar, se realizó el estudio de 24 semanas. Todo esto queda reflejado en la Figura 3 de manera esquemática (9).

El criterio de valoración principal fue un cambio en la relación altura de las vellosidades: profundidad de las criptas, además de otros criterios de valoración secundarios como el nº de linfocitos intraepiteliales, los resultados de las pruebas serológicas, la frecuencia de los síntomas y la seguridad. El estudio se diseñó para probar la hipótesis de que este medicamento mostraría una mejora en la medidas sintomáticas e histológicas de los pacientes con EC sin embargo, el resultado fue que no había mejora en comparación con el placebo por lo que no apoyaron la hipótesis original (9). Otro análisis del mismo ensayo mostró que los pacientes con EC seropositivos mostraron beneficios sintomáticos en la calidad de vida con esta (1).

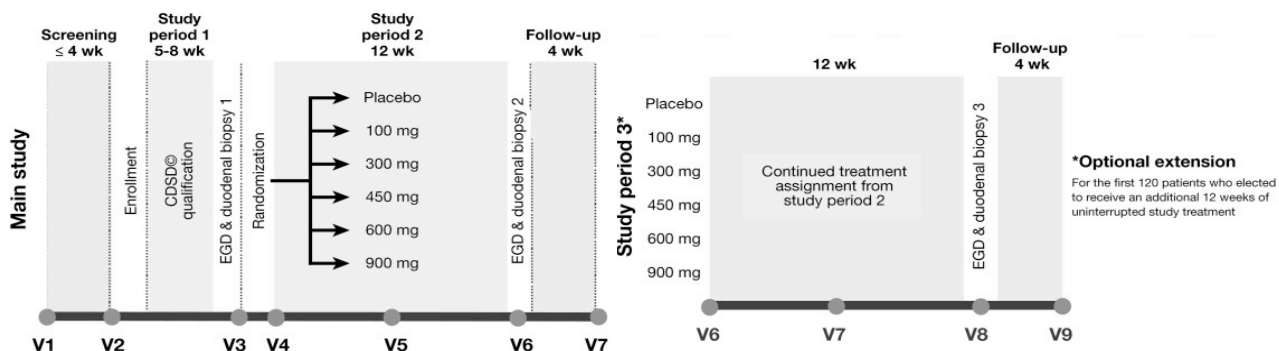


Figura 4: Diseño del estudio (9).

Un último estudio de fase IIb controlado con placebo y doble ciego, evaluó la eficacia y seguridad de una dosis de 1200mg de IMGX003 (también conocida como latiglutinas) en 21 pacientes con EC expuestos a 2g de gluten por día durante 6 semanas en comparación con 22 pacientes con placebo. El estudio demostró que la latiglutinas fue capaz de reducir el daño de la mucosa y la gravedad de los síntomas. Cabe destacar de este estudio que se utilizó un nuevo criterio de valoración, la detección de péptidos inmunogénicos del gluten en orina (6).

En cuanto a esta proteasa, actualmente encontramos un estudio cruzado de fase 2b, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con EC sintomática que intentan una dieta sin gluten durante al menos un año antes de la selección. El objetivo de este estudio en curso es evaluar la reducción de la gravedad de los síntomas como criterio de valoración principal en pacientes con EC (6).

b. AN-PEP

Se trata de una endopeptidasa derivada de *Aspergillus niger* que conduce a la desintoxicación luminal del gluten, y que se presenta en forma de complemento alimenticio.

Ensayos en fase I han demostrado que es bien tolerado y mejora la digestión del gluten. Es importante destacar que hay un ensayo en fase IV en curso con AN-PEP que será el primero en informar sobre la excreción de péptidos inmunogénicos de gluten en heces y orina, pero aún no hay resultados (1).

c. TAK-062:

La TAK-062 es una endopeptidasa muy potente diseñada computacionalmente a partir de la enzima bacteriana kumamolisin-As de *Alicyclobacillus sendaiensis*. Esta endopeptidasa se dirige a los dipéptidos de prolina-glutamina que se encuentran en todas las regiones inmunogénicas de la gliadina en el estómago con el rango de pH aproximado después de las comidas que este tiene (1).

La degradación del gluten por de TAK-062, se evaluó en condiciones gástricas simuladas in vitro y en un estudio de fase I de aumento de dosis en participantes sanos y con EC. In vitro degradó más del 99% de gluten en 10 minutos; en el estudio fue bien tolerada además de dar una degradación media del gluten que oscila entre el 97%-99% en comidas complejas que contenían de 1-6 g de gluten entre 20-65 minutos después de la dosis. Todo esto respalda el desarrollo de esta nueva enzima como terapéutico oral en pacientes con EC (10). Debido a este estudio tan prometedor actualmente hay estudios de fase 2 en desarrollo que se esperan que se completen en 2025 (6).

B. Probióticos:

La enfermedad celiaca se asocia con disbiosis y se plantea la hipótesis de que la administración de probióticos puede mejorarla (1).

En el intestino habitan billones de microorganismos que contribuyen a las funciones intestinales normales, incluida la regulación metabólica y la homeostasis inmune. La composición de la microbiota intestinal ocurre temprano y permanece en tolerancia simbiótica con el huésped; además sus componentes se clasifican principalmente en tres filos bacterianos: *Firmicutes*, *Bacteroides* y *Actinobacteria*. La disbiosis es el desequilibrio de los microbios protectores y patógenos en el huésped. Por lo general, es causada por exposiciones microbianas atípicas, cambios en la dieta, uso de antibióticos o medicamentos y genética del huésped (11).

Los probióticos son organismos vivos que cuando se ingieren en cantidades adecuadas proporcionan un beneficio para la salud del huésped. La disbiosis explicada anteriormente contribuye indirecta y/o directamente a la EC por lo que los probióticos pueden modular el perfil microbiano del duodeno y aumentar los microbios colonizadores beneficiosos que influyen en el pronóstico de la EC. Por todo esto se han realizado varios ensayos clínicos e in vitro para evaluar su uso. Los probióticos pueden influir en la EC mediante tres mecanismos potenciales: el primero es dirigiendo las proteínas del gluten en pequeños polipéptidos no inmunogénicos, eliminando y/o reduciendo el desencadenante de la EC o previniendo su aparición. El segundo es manteniendo la barrera intestinal

impidiendo el acceso de polipéptidos inmunogénicos a la lámina propia. El tercero y más interesante es el papel de estos en la homeostasis del microbioma intestinal y la regulación de los sistemas inmunológicos innato y adaptativo (11).

La mayoría de estos estudios utilizaron cepas de *Bifidobacterium*, mientras que algunos estudios utilizaron una mezcla de *Lactobacilli* spp y *Bifidobacterium* spp. Además, un estudio utilizó una preparación probiótica, la Formulación De Simone, que estaba compuesta de ácido láctico y bifidobacteria (11).

Varios estudios apoyan la adición de probióticos ricos en *Lactobacilli* spp ya sea para mitigar los efectos de la exposición accidental o contaminante al gluten o para obtener algunos beneficios adicionales (11).

De esta manera, estudios de la microbiota intestinal han revelado que los lactobacilos y bifidobacterias reducen los síntomas en pacientes con EC que llevan una dieta sin gluten. Estos estudios respaldan la adición de probióticos a una dieta sin gluten para obtener efectos beneficiosos o preventivos (11).

En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de 33 pacientes pediátricos con diagnóstico de EC reciente, se les administró *Bifidobacterium longum* (CECT 7347) durante 3 meses y se observó una reducción de la inflamación intestinal y disminución de IgA en muestra fecales en comparación con el placebo (11).

En otro estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con EC no tratados que tenían una dieta sin gluten, el tratamiento con *B. infantis* durante 3 semanas mejoró los síntomas gastrointestinales, pero no hubo efecto sobre la diarrea, permeabilidad intestinal o las citoquinas (11).

La Tabla 1 muestra los distintos estudios en adultos, sus resultados y sus conclusiones.

Table 2. Probiotics influence Celiac Disease development and treatment in adults.

Composition	Probiotics	Duration	Country	Trial Participants/Design	Outcome	Conclusions	Reference
<i>Bifido bacterium</i> natrien life start (NLS)		Three weeks—s2 week run-in, three weeks treatment, and follow up on day 50	Argentina	Placebo controlled, double blind study; 22 participants; 12 participants received the probiotic capsule, 10 placebo.	Effect of NLS on: (i) intestinal permeability; (ii) outcome of clinical symptoms by GSRS questionnaire; (iii) modification of immunologic indicators influenced by gluten.	Administration of NLS to untreated CeD patients does not modify protein abnormalities but might improve symptoms and produced some immunologic changes. Participant pool was small, more trials are needed.	Smecuol et al. 2013 [105]
A proprietary blend of 450 billion viable lyophilized bacteria (9 strains) known as the De Simone formulation, previously VSL#3.		12 weeks study	Australia	47 enrolments, final results were for 42 participants; equally divided in the active group that received the probiotics and 21 in the placebo group.	Primary outcome: microbial counts of and comparison between baseline and end of study of predominant, pathogenic and opportunistic bacteria. Secondary efficacy outcomes: urinary metabolomics and faecal lactoferrin	No significant change in the gastrointestinal microbial counts in CeD individuals with persistent symptoms over 12 weeks period. Future studies to increase the dosage of VSL#3 and duration of treatment.	Harnett et al. 2016 [109]
Yogurt with probiotic from PLA, Nova Petropolis-RS (undetermined microbial concentration)		30 days	Brazil	17 healthy and 14 patients with celiac disease	Faecal bifidobacteria concentration after consuming 100 g of yogurt in the morning.	Faecal bifidobacteria was higher in healthy patients compared to CeD patients. Probiotic yogurt consumption increased the bifidobacteria number in CeD patients, but could not reach the concentration in healthy participants.	Martinello et al. 2017 [113]
<i>Bifidobacterium infantis</i> Natrien Life Start super strain (NLS-SS)		Six weeks	Argentina	41 participants, in three groups: (i) n = 24, CeD active, no treatment; (ii) n=12, CeD active with NLS; (iii) n = 5; CeD 1 year GFD	Determine mucosal expression of innate immune markers: number of macrophages, Paneth cells and α -defensin-5 expression by immunohistochemistry in duodenal biopsies.	Duodenal biopsies revealed that <i>B. infantis</i> decreased all the three markers, macrophage counts, Paneth cell counts and α -defensin-5 in CeD patients. However, the decrease in macrophage counts was higher in gluten free diets. Future studies are needed to study methods to obtain synergistic effect of GFD and <i>B. infantis</i> supplementation.	Pinto-Sanchez et al. 2017 [110]
A product containing five strains: <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. Lacti, <i>B. breve</i> IBr8 LMG P-17501 and <i>B. breve</i> B110 LMG P-17500.		A six-week treatment period, precede by 2-week run in period followed by a 6 week follow up phase for a total of 14 weeks.	Italy	Prospective, double-blind, randomized placebo-controlled parallel group study. 109 participants were included in the study. 54 in the probiotic and 55 in the placebo group.	Primary outcome to determine if probiotics improve GI symptoms as assessed by Irritable Bowel syndrome severity scoring system (IBS-SSS). Five secondary outcomes including modification in gut microbiota and metabolic fecal profile.	Probiotics significantly decreased the IBS-SSS and GSRS scores compared to the placebo. Presumptive lactic acidbacteria, <i>Staphylococcus</i> and <i>Bifidobacterium</i> counts were also higher with probiotic treatment compared to the placebo group. Six-week Probiotic treatment was effective in managing IBS-type symptoms. Probiotics in CeD patients on strict GFD diet modified the gut microbiota positively by increasing the <i>Bifidobacteria</i> .	Francavilla et al. 2019 [112]

Tabla 1: Tratamientos con probióticos en la EC (11).

C. Sensibilización al gluten:

La tolerancia inmune al gluten en personas con EC puede ser una estrategia terapéutica alternativa interesante. Se podría restaurar la tolerancia fisiológica de las células T hacia antígenos específicos, evitando así la posterior cascada inflamatoria, sin alterar todo el sistema inmunológico o mediante la muerte celular inducida por estimulación del epitelio del intestino delgado (12).

a. Nexvax2:

Se trata de una inmunoterapia de antígeno específico destinada a restaurar la tolerancia al gluten en pacientes con HLA-DQ2 con EC. El componente bioactivo de Nexvax2 incluye tres péptidos relacionados con el gluten (Nex-01, Nex-02, Nex-03) que incluyen cinco epítomos restringidos a HLA-DQ2 reconocidos por las células T específicas del gluten. Tiene como objetivo inactivar las células T patógenas reactivas a los péptidos de gluten relevantes para la celiaquía después de la administración (1).

Se han realizado dos estudios de fase 1 aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 12 centros de Australia, Nueva Zelanda y EEUU. Los pacientes

eran HLA-DQ2 positivos de entre 18-70 años con la enfermedad celiaca que seguían una dieta sin gluten, estos fueron asignados a Nexvax2 o placebo. Dentro de este estudio se diferenciaron por un lado los que recibían 3 dosis y por otro los que recibirían 16 dosis. En el grupo que recibió 3 dosis, recibieron Nexvax2 en distintas dosis o placebo a lo largo de un periodo de 15 días. Por otro lado, en el grupo de 16 dosis, recibieron Nexvax2 en una concentración superior o placebo dos veces por semana durante 53 días. El objetivo de estos estudios era determinar la dosis máxima tolerada, que acabó estableciéndose en 150µg para la administración intradérmica dos veces por semana durante 8 semanas. Se obtuvo que la administración de este en su máxima dosis tolerada durante las 8 semanas modificó la capacidad de respuesta inmune a los péptidos de Nexvax2 sin deterioro de la histología duodenal. Estos hallazgos apoyan el desarrollo clínico continuo de este como una posible vacuna terapéutica (13).

En otro estudio de fase 2, se evaluó la eficacia de Nexvax2. Este estudio fue aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 41 centros de EEUU, Australia y Nueva Zelanda de pacientes con enfermedad celiaca de entre 18-70 años con una dieta sin gluten de al menos 1 año y con HLA-DQ2 positivo. Se evaluó el resultado primario de la protección contra los síntomas inducidos por el gluten y se pudo observar que el Nexvax2 no proporcionaba una protección estadísticamente significativa contra los síntomas producidos por el gluten y se detuvo (6).

b. TIMP-GLIA O TAK-101:

Se trata de una gliadina encapsulada en nanopartículas poliméricas cargadas negativamente, y que busca restaurar la tolerancia periférica al gluten. En ratones con sensibilidad a la gliadina, la inyección de esta molécula produjo la falta de respuesta a la gliadina y redujo la inflamación y la enteropatía (1).

En un estudio de fase 1 se administró una infusión intravenosa de 30 minutos con un aumento de dosis única progresiva o con dosis repetidas ascendentes. El criterio de valoración principal de este estudio fue una evaluación de la seguridad y tolerabilidad de esta gliadina y como valoración secundaria se observaron las características farmacocinéticas y el establecimiento de la mejor

dosis para la siguiente fase del estudio. De este estudio se determinó una buena tolerabilidad sin efectos secundarios graves, además, se estableció una dosis máxima fiable de 8mg/kg (14).

En otro estudio de fase 2a se administraron dos dosis intravenosas de placebo o TAK-101 mediante una infusión intravenosa de 30 minutos en los días 1 y 8 y posteriormente todos los pacientes se sometieron a una prueba de provocación oral con gluten durante 14 días, a partir del día 15 que consistía en 12g/d durante los 3 primeros días y 2g/d durante los siguientes 11 días. El criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio en la producción de IFN- γ mediada por células T y estimulada por gluten en células mononucleares de sangre periférica. El resultado fue que TAK-101 indujo una reducción del 88% en el marcaje de interferón de las zonas afectas con respecto al valor inicial en comparación con el placebo, a pesar de esto no se constató reducción de los síntomas de manera significativa (14).

Estos dos últimos estudios se pueden ver reflejados en la Figura 5 de manera resumida.

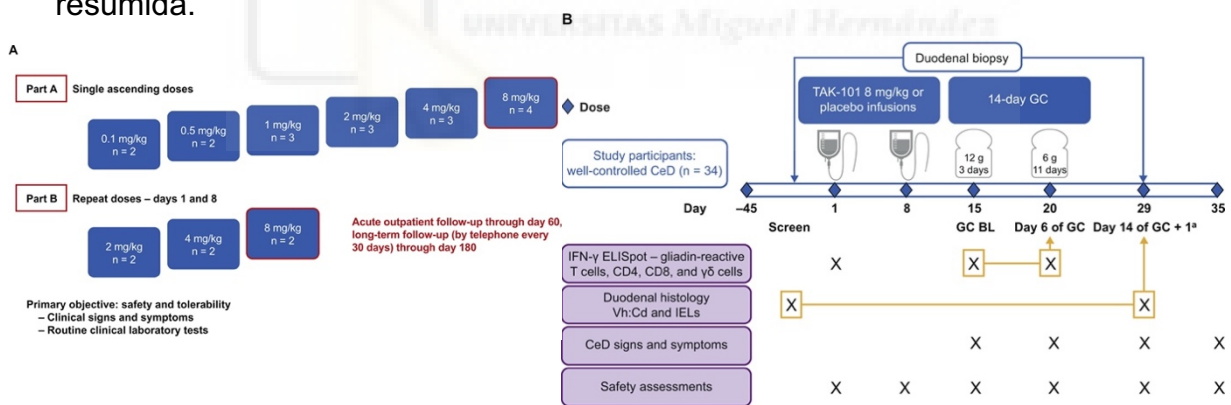


Figura 5: Diseño de estudio fase 1 y fase 2a (14).

c. *Necator americanus*:

Otra línea de investigación actual es el restablecimiento de la tolerancia al gluten por la infección por anquilostomiasis. Esta línea de trabajo es residual, y los estudios no estaban controlados con placebo. Los helmintos parásitos, incluido *Necator americanus* pueden tener un papel de moduladores de la inflamación de las mucosas. Como resultado se obtuvo que estos no restablecen la tolerancia al consumo moderado sostenido de gluten, sin embargo, se asoció con mejores

puntuaciones de síntomas después del consumo intermitente de dosis bajas o intermitentes de gluten (15).

d. KAN-101:

Se trata de un compuesto glicopolímero sintético dirigido al hígado que está conjugado con un péptido de gliadina. Su mecanismo se basa en aprovechar las vías tolerogénicas del hígado para reprogramar las células inmunes patógenas y que se vuelvan tolerantes a ciertos antígenos, está dirigido específicamente a las células inmunes que impulsan la EC y deja los componentes sanos del sistema inmunológico intactos (16).

En un estudio de fase I con pacientes con EC con el genotipo HLA-DQ2 confirmada por biopsia, se desarrollaron 2 partes. La parte A fue un estudio abierto de dosis única ascendente de KAN-101 intravenoso utilizando dosis centinela en la evaluación de las siguientes cohortes: 0,15mg/kg, 0,3mg/kg, 0,6mg/kg, 1,2mg/kg y 1,5mg/kg. Tras la revisión del comité de seguimiento de seguridad del nivel de dosis de 0,3mg/kg en la parte A, se inició la parte B que consistió en la administración de KAN-101 intravenoso o de placebo seguidas de una prueba de provocación oral con gluten durante 3 días, 1 semana después de completar la dosis. El criterio de valoración principal fue la incidencia y gravedad de los eventos adversos con dosis crecientes de KAN-101. En ambas partes se observaron efectos adversos como vómitos, náuseas, diarrea y dolor abdominal, sin embargo, ninguno fue de carácter grave. Como resultado KAN-101 tiene un perfil de seguridad aceptable en pacientes con EC sin toxicidades limitantes de la dosis y no se observó una dosis máxima tolerada, además, se observó una rápida eliminación sistemática de KAN-101 (16).

Un estudio futuro evaluará la seguridad y eficacia, incluidas las respuestas de biomarcadores con una prueba de gluten y de KAN-101 en pacientes con EC (6).

D. Modulación de la unión estrecha:

Los enterocitos están unidos por uniones estrechas, cuyas anomalías pueden provenir de la EC y esto permite que los fragmentos de gluten no digeribles alcancen la lámina propia y ejerzan una acción inmunoestimuladora (6). Lo que

ocurre es que la gliadina se une al receptor intestinal CXCR3, lo que conlleva una secreción exagerada de zonulina la cual es una proteína que se secreta por las células intestinales y desmonta las uniones estrechas, por lo tanto, permite que el gluten escape del intestino e interactúe con elementos sensibilizados del sistema inmunológico y cause daño intestinal (1).

a. Acetato de larazotide o AT1001:

Se trata de un nuevo péptido sintético de ocho aminoácidos, está estructuralmente relacionado con la toxina zónula occludens inicialmente aislada generada por la bacteria *Vibrio cholera*. Este péptido funciona como un inhibidor del receptor antizonulina para minimizar el aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal mediado por la zonulina (6).

En un ensayo de fase I, doble ciego, aleatorizado y controlados con placebo para determinar la seguridad, tolerabilidad y efectos farmacocinético y farmacodinámicos de dosis de 12mg de AT-1001 en sujetos en EC. Se planeó una cohorte de 24 sujetos con una aleatorización 2:1 (fármaco:placebo) para tratarlos en los días 1, 2 y 3. El día dos recibían una dosis de gluten oral de 2,5g de manera ciega. El estudio empezó el día 1 con la administración del compuesto o del placebo seguido de gluten simulado media hora más tarde, a continuación, el día dos después del tratamiento se le administro el gluten oral y el día 3 se realizó lo mismo que el día 1. Cada día se tomaron muestra de sangra para las posteriores evaluaciones y los pacientes regresaron el día 7 para más evaluaciones. Este proceso se puede ver resumido en la figura 5 (17).

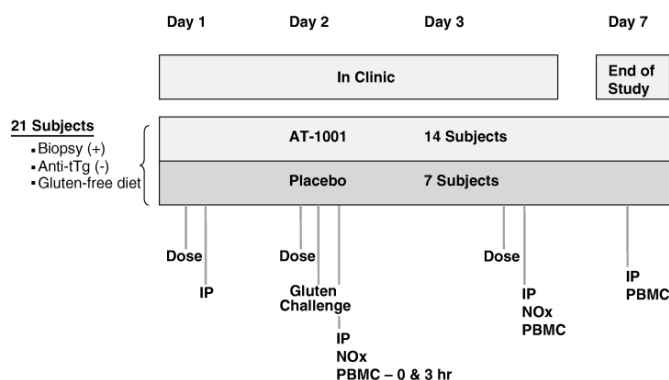


Figura 6: Diseño del estudio (17).

De este estudio, se llegó a la conclusión de que el compuesto es bien tolerado. Además, parece reducir la disfunción de la barrera intestinal, la producción de citocinas proinflamatorias y los síntomas gastrointestinales en EC después de la exposición al gluten (17).

En otro estudio controlado con placebo se evaluó el índice de excreción fraccional de lactulosa/manitol (LAMA) en orina para cuantificar los cambios en la permeabilidad intestinal. En pacientes con EC, la lesión de la mucosa conduce a una reducción simultánea en la absorción transmembrana de monosacáridos (ej. manitol) y un aumento en la absorción paracelular de disacáridos (ej. lactulosa) lo que resulta en un aumento en la proporción de LAMA. El diseño de este estudio fue el siguiente, se dividieron en 7 grupos a los pacientes, por un lado 4 recibieron gluten con dosis distintas del acetato. Por otro lado los 3 grupos restantes fueron grupos control, uno con la dosis más alta del compuesto y sin gluten, otro con placebo tanto del compuesto como de gluten y por último, otro con el fármaco placebo y gluten. En la figura 6 podemos ver esta división explicada visualmente (18).

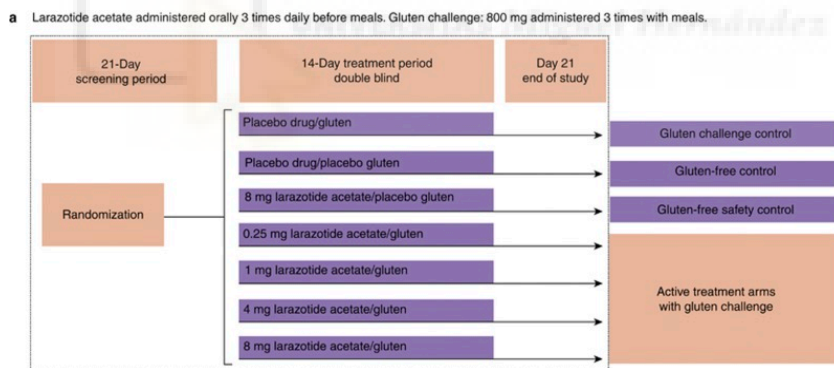


Figura 7: Diseño del estudio (18)

Como criterios de valoración secundarios incluyeron la gravedad de los síntomas gastrointestinales, las medidas de calidad de vida y los anticuerpos contra TGt. Como resultado se obtuvo que el aumento de LAMA asociado a la provocación de gluten no fue estadísticamente significativo por lo que este parámetro impidió una evaluación precisa del efecto del acetato de larazotida sobre la permeabilidad intestinal. Sin embargo, algunas dosis de éste sí que previnieron el aumento de la gravedad de los síntomas gastrointestinales por el gluten (18).

Por otro lado, en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se evaluó este compuesto en distintas dosis 3 veces al día para aliviar los síntomas continuos en adultos con EC. El criterio de valoración principal fue la diferencia en la puntuación promedio de la escala de calificación de síntomas gastrointestinales de la EC durante el tratamiento. Los resultados fueron que el acetato de larazotida redujo los signos y síntomas en pacientes con EC que llevan una dieta sin gluten mejor que llevando solo una dieta sin gluten (19).

E. Desamidación:

La transglutinasas 2 (TG2) se trata de una enzima expresada en la mucosa intestinal que se dirige a los péptidos de gliadina y desamida los residuos neutros de glutamina en ácido glutámico cargado negativamente (6). Esta modificación promueve la presentación del péptido del gluten por molécula HLA-DQ2 o HLA-DQ8 en las células presentadoras de antígeno de la mucosa y esto permite la activación y expansión de las células CD4+ TH1 específicas del gluten. Este proceso lleva a la activación, proliferación y producción de otros factores inmunológicos (1). Por lo tanto, el uso de inhibidores de esta enzima se plantea como otra de las estrategias prometedoras para el tratamiento de la EC. A continuación, se muestran los resultados más relevantes dentro de esta línea de trabajo.

a. ZED1227:

Se trata de un inhibidor de la transglutaminasa oral 2 (TG2).

En un ensayo doble ciego, controlado con placebo y de determinación de dosis, se administró distintas dosis de ZED1227 o placebo y a los 30 minutos se realizó un desafío con gluten por vía oral. El criterio de valoración principal fue la atenuación del daño mucoso inducido por el gluten que se media por la relación entre la altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas. Los criterios secundarios incluyeron la densidad de linfocitos intraepiteliales y la puntuación del índice de síntomas celíacos y del cuestionario de EC. Los resultados fueron que el compuesto atenuó el daño de la mucosa duodenal inducido por el gluten en pacientes con EC (20).

Dentro de este estudio se ha podido observar un resumen a modo de póster que deja muy claro el proceso y los resultados (Figura 8).

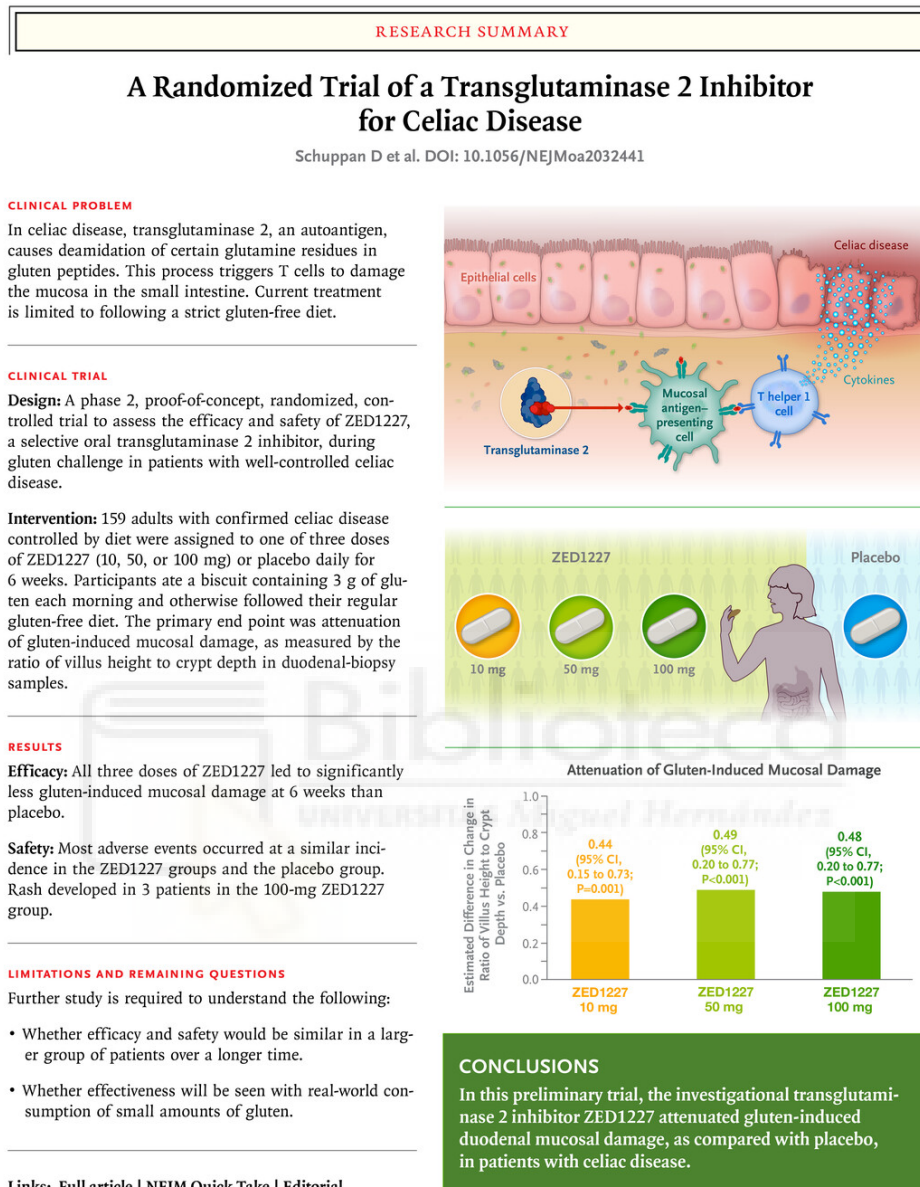


Figura 8: Resumen estudio (20).

F. Secuestro de gluten:

a. AGY:

Se trata de una inmunoglobulina (IgY) derivada de la yema de huevo de gallina, la cual es ideal para la inmunoterapia pasiva, ya que se puede obtener fácilmente en grandes cantidades a partir de la yema de huevo. Además, es más rentable, conveniente e higiénica que los anticuerpos de los mamíferos. También hay que

destacar que los complejos que contienen IgY no se absorben en la sangre cuando se administran por vía oral por lo que no provocan respuesta inmune (21).

El estudio de esta inmunoglobulina se realizó para caracterizar el perfil de seguridad de esta novedosa terapia cuando la toman personas con EC comprobada por biopsia que llevan una dieta sin gluten. Este estudio abierto de un solo brazo se realizó en 6 semanas con un periodo de tratamiento de 4, a los participantes se les indicó que tomaran 2 cápsulas de AGY antes de cada comida (dosis máxima diaria de 10 cápsulas). Como resultado, la mayoría de los pacientes tuvieron menos síntomas celíacos y una mejor calidad de vida. Por lo tanto, de este estudio se extrajo que es seguro y mejora los resultados con la EC. Sin embargo, es necesario realizar estudios más amplios para una mayor evaluación de la seguridad y la eficacia (21).

b. BL-7010:

Es un copolímero poli (metacrilato de hidroxietilo-co-estireno sulfonato), anteriormente llamado P(HEMA-co-SS) que se une con mayor eficacia a la gliadina intraluminalmente que a otras proteínas presentes en el intestino delgado, protegiéndola de la escisión enzimática por las enzimas digestivas evitando así efectos inmunogénicos (22).

En un estudio con este polímero se planteó el objetivo de investigar la eficacia de dos lotes de BL-7010 para interactuar con gliadina, vitaminas esenciales y enzimas digestivas no probadas previamente, además de evaluar la capacidad del copolímero para reducir la patología asociada al gluten utilizando el NOD-DQ8 de ratón. También se evaluó la seguridad y exposición sistémica de este in vivo e in vitro. La conclusión que se obtuvo de este estudio fue que, utilizando modelos animales complementarios y exposición crónica al gluten, la administración de BL-7010 es efectiva y segura. Además, es capaz de disminuir la patología asociada con la sensibilización a la gliadina, por lo que se puede progresar a ensayos de fase I (22).

G. Objetivos inmunes:

a. AMG714:

Se trata del primer anticuerpo monoclonal anti-IL-15 de inmunoglobulina humana que se investiga para el tratamiento de la EC (1).

Esta interleucina se sobre expresa en la EC en la mucosa intestinal, tanto en el epitelio intestinal como en la lámina propia, altera la homeostasis celular y activa e incrementa la proliferación de los linfocitos intraepiteliales. Estas células intraepiteliales destruyen las células epiteliales intestinales y causan atrofia de las vellosidades. Además de todo esto induce un aumento de la apoptosis de los enterocitos que se correlaciona con daño de la mucosa y atrofia de las vellosidades (1).

En el primer ensayo clínico de fase 2^a en pacientes con EC que llevan una dieta sin gluten, se administró mediante dos inyecciones subcutáneas cada 2 semanas durante 10 semanas. Los pacientes sin atrofia vellositaria grave al inicio del estudio recibieron una prueba de provocación con gluten durante las semanas 2-12. Como resultado se demostró que este anticuerpo no previno la lesión de la mucosa por la provocación con gluten en comparación con el grupo placebo (6).

En pacientes con EC refractaria, un ensayo clínico de fase 2 no encontró diferencia en el grupo AMG14 en términos de la reducción de linfocitos intraepiteliales aberrantes (6).

Para terminar este apartado se adjunta una tabla resumen de los distintos tratamientos (Tabla 2).

Table 1 Completed clinical trials evaluating novel celiac disease therapeutics and their results (where available)

Therapy	Mechanism	Clinical trial number (study phase)	Enrollment	Main findings
Digestion of peptides				
ALV003 (Lactiglutinase)	Peptidase therapy	NCT00669825 (I), NCT00669825	81 participants	Well-tolerated by patients with CeD and healthy individuals; degrades gluten in the stomach [56]
ALV003 (Lactiglutinase)	Peptidase therapy	NCT01255696 (II), NCT00959114	41 participants	Attenuate gluten-induced mucosal injury in CeD [37]
ALV003 (Lactiglutinase)	Peptidase therapy	NCT01917630 (II)	494 participants	No improvement in histology and symptom scores in symptomatic CeD, in comparison to placebo [58]
ALV003 (Lactiglutinase)	Peptidase therapy	NCT01917630 (II)	398 participants	In symptomatic seropositive patients with CeD, dose-dependent reduction in the severity and frequency of symptoms [60]
ALV003 (Lactiglutinase)	Peptidase therapy	NCT03585478 (II)	79 participants	No results reported, last updated December 2021
AN-PEP	Peptidase therapy	NCT00810654 (I)	16 participants	Well-tolerated by patients with CeD [62]
AN-PEP	Peptidase therapy	NCT02060864, NCT01335303 (not applicable)	12, 18 participants	Enhances gluten digestion in the stomach of healthy volunteers and gluten-sensitive patients [63, 64]
STAN-1	Peptidase therapy	NCT00962182 (II)	38 participants	No results reported, last updated March 2018
Gluten sensitization				
KAN-101	Antigen-specific immune tolerance	NCT04248855 (I)	41 participants	No results reported, last updated November 2021
Necator <i>amos</i> <i>icosas</i> inoculation	Gluten tolerization	NCT00671138 (II)	12 participants	Well-tolerated by patients with CeD, less mucosal deterioration, no rise in CeD serology after gluten challenge compared to controls [79]
Necator <i>amos</i> <i>icosas</i> inoculation	Gluten tolerization	NCT00671138 (II)	20 participants	No protection for duodenal mucosa during gluten challenge [35]
Necator <i>amos</i> <i>icosas</i> inoculation	Gluten tolerization	NCT02754609 (I)	54 participants	No results reported, last updated February 2020
Nervix 2	Gluten vaccine and tolerization	ACTRN12612000355875, NCT02528799 (I), ACTRN12613001331729	82, 36, 82 participants	Well-tolerated with stepwise dosing, initial elevation of serum IL-2 followed by reduced T cell response to Nex-vax2 peptide, no adverse effect on small-bowel histology [35, 71]
Nervix 2	Gluten vaccine and tolerization	NCT03644069 (II)	146 participants	Discontinued as protection from symptoms induced by gluten was not greater than by placebo [106]
TTMP-GLIA (CNP-101)	Gluten tolerization	NCT03738475 (IIa), NCT03486990	33 participants	Well-tolerated and prevented gluten-induced immune activation in CeD [76]
Tight junction modulation				
Larazotide (AT-1001)	Blocking of epithelial permeability	NCT009462856 (I)	21 participants	Well-tolerated by CeD patients during gluten challenge [86]
Larazotide (AT-1001)	Blocking of epithelial permeability	NCT02528799 (II)	86, 184, 342 participants	No effect on intestinal permeability but low doses had beneficial effects on symptoms [35]
Deamidation and sequestration				
AGY	Gluten sequestration	2007L009R (I)	10 participants	Safe for patients with CeD [107]

Tabla 2: Nuevas terapias para la EC (1)

A Pipeline Review of Drugs in Celiac Disease

Therapy	Mechanism	Clinical trial number (study phase)	Enrollment	Main findings
TAK-062	Gluten degradation	NCT03701555 (I)	43 participants	Well tolerated, rapidly and effectively degrades large amounts of gluten [68]
BL-7010	Gluten sequestration	NCT01990885 (I)	40 participants	No results reported, last updated August 2017
Immune targets AMG 714	Anti-IL-15 therapy	NCT02637141, BadraCT, 2015-003667-19 (II)	64 participants	No effect on gluten-induced mucosal damage, diarrhea improved, no serious adverse effects [57]
AMG 714	Anti-IL-15 therapy	NCT02637141, BadraCT, 2015-003667-19 (II)	28 participants	In refractory CeD II, no effect on number of IELs, diarrhea improved [103]
Hu-Milk-Beta-1	Cytokine receptor antibodies	NCT01893775 (I)	5 participants	No results reported, last updated January 2020
RO549072	Cathepsin S inhibitor	NCT02679014 (I)	19 participants	No results reported, last updated August 2017

Correct as of June 29th, 2022, on clinicaltrials.gov
 CeD celiac disease, IEL intraepithelial lymphocytes, IL interleukin

Tabla 2 (continuación): Nuevas terapias para la EC (1)

Discusión:

Digestión de péptidos:

Actualmente se están investigando 3 fármacos centrados en este mecanismo que consisten en proteasas que se ingieren junto con las comidas para ayudar a romper los péptidos inmunogénicos.

La latiglutenasa tiene varios estudios y además en fases avanzadas, sin embargo, parece que solo es capaz de reducir la sintomatología en pacientes con serología positiva.

La segunda proteasa bajo estudio es AN-PEP. Se trata realmente de un complemento alimenticio que, en estudios iniciales se ha visto que es bien tolerado, sin embargo, hay un estudio en fase IV que esperamos proporcione resultados para poder clarificar su utilidad para la EC.

La tercera es la TAK-062, esta gliadina ha demostrado tener una buena tolerabilidad y seguridad en estudios iniciales, sin embargo, en un estudio fase 2ª se observó que esta molécula no mostró una reducción significativa de los síntomas.

A pesar de que todas estas terapias están en estudio, parecen tratamientos que se podrían convertir en herramientas complementarias a la dieta sin gluten.

El uso de peptidasas puede ayudar a prevenir la ingesta accidental de gluten y despreocupar a las personas con EC y sus limitaciones sociales a la hora de comer fuera de casa.

Probióticos:

Como ya se ha comentado es muy conocida la disbiosis intestinal en pacientes con EC con aumento de algunos organismos y disminución de otros. Además, la dieta sin gluten que se instaura en los pacientes con EC cuando se diagnostican no consigue, en ocasiones, restaurar la microbiota, es por ello que se ha intentado complementarla para mejorar la microbiota de estos.

En diversos estudios se ha visto que géneros como lactobacilos o bifidobacterias han podido reducir síntomas intestinales. Sin embargo, a pesar de estos estudios

hay escasez de estos en la EC y es difícil determinar el papel que pueden hacer en el tratamiento de la EC. Además, no pueden demostrar de manera exacta que mejoren la función de la barrera intestinal, por lo que se necesita más trabajo para comprender mejor el papel de los probióticos en la EC (11).

Por todo esto hoy en día las guías no recomiendan el uso de probióticos en pacientes con EC y se necesita investigación en este campo en el futuro (6).

Por ello los probióticos son una opción que debe seguir estudiándose ya que no se dispone de los suficientes datos para determinar su eficacia, además actualmente también hay una discusión sobre si estos cambios en la microbiota son debidos a un efecto de la enfermedad o son causa de ésta.

Sensibilización al gluten:

La tolerancia al gluten es una estrategia terapéutica bastante prometedora actualmente.

El primer tratamiento del que se ha hablado en esta estrategia es el Nexvax2 cuyo objetivo es inactivar las células patógenas reactivas al gluten.

Este tratamiento tuvo resultados buenos en fases iniciales, sin embargo, en un estudio de fase 2 no se observó protección y se detuvo el estudio. Por ello a pesar de ser un tratamiento que prometía, se debe buscar una nueva estrategia para volver a realizar estudios.

Otro tratamiento sería TAK-101, el cual ha presentado buenos resultados en estudios de fase 1 y fase 2a, sin embargo, no se ha constatado reducción de síntomas en este tratamiento por vía intravenosa. Parece ser un tratamiento con futuro, sin embargo, faltan más estudios y más avances en esta rama.

El uso de *Necator americanus* obtuvo unos resultados decepcionantes y no parece ser una buena estrategia de futuro.

Por último, KAN-101, el cual está dirigido a las células inmunes que producen la EC, ha demostrado tener un perfil de seguridad aceptable además de una rápida eliminación. Sin embargo, faltan estudios futuros que evalúen las respuestas de biomarcadores con pruebas con gluten.

Modulación de la unión estrecha:

Dentro de esta categoría se encuentra el acetato de larazotida, éste actúa regulando las uniones estrechas entre las células epiteliales del intestino. En los distintos estudios que se han llevado a cabo con este compuesto se ha observado que tenía efecto en cuanto a reducción de signos y síntomas.

Desamidación:

La diana de estos tratamientos es la transglutaminasa oral 2, ZED1227 es un tratamiento cuyo objetivo es inhibirla. En un ensayo este tratamiento ha demostrado una atenuación de la mucosa duodenal por lo que parece tener buenos resultados tomándose antes de las comidas con gluten.

Secuestro del gluten:

AGY se trata de un anticuerpo oral antigliadina que proviene de la yema del huevo, en un estudio bastante limitado y sin grupo placebo no se observaron problemas de seguridad, por tanto, este estudio se podría decir que ha abierto las puertas a una mayor investigación de este anticuerpo en nuevos estudios.

Otro tratamiento sería el BL-7010. Éste ha demostrado en estudios iniciales anteriores a fase 1 en modelos animales unos resultados prometedores, que dan lugar a seguir avanzando en estudios mayores.

Objetivos inmunes:

AMG714 es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina que en un estudio de fase 2a no previno la lesión de la mucosa causada por el gluten. A pesar de esto parece ser un tratamiento con futuro.

Para finalizar este apartado, se podría decir que la estrategia terapéutica que más futuro parece tener es la digestión de péptidos, debido a que tiene ensayos bastante avanzados y muy prometedores que han demostrado una mejora sintomática e histológica en pacientes y pocos efectos adversos.

En un futuro, a esperar cercano alguno de estos tratamientos podrá ayudar a las personas con EC a llevar una vida mucho más fácil ya que la EC es una enfermedad muy olvidada en cuanto a tratamientos farmacológicos, la población

se ha conformado con una dieta sin gluten cuando vistas estas investigaciones, se pueden encontrar tratamientos muy prometedores.

También hay que hablar de las limitaciones que se han observado en algunos estudios. Por un lado, debido a la complejidad de medir los resultados, se hace difícil comparar los estudios, ya que como se ha visto no hay una manera común de medirlos, si no que cada estudio mide unos parámetros distintos. Por otro lado, resulta complejo encontrar pacientes con la enfermedad a los que se les pueda someter a pruebas de provocación con gluten y que hayan sido diagnosticados adecuadamente.

Además, otro problema que puede presentarse es que estas terapias podrían no funcionar igualitariamente en los pacientes con la enfermedad debido a la variedad de presentaciones clínicas que tiene esta.

Todo esto provoca grandes limitaciones por las que probablemente no se tiene hoy en día un tratamiento alternativo a la dieta sin gluten.

Conclusiones y perspectivas futuras:

Aunque en los últimos 10 años se ha acelerado la investigación de fármacos, una vez revisado todos los posibles tratamientos que hoy en día están en estudio para la EC, podemos decir que estos se sitúan bastante lejos de sustituir una dieta sin gluten. Ahora bien, estos avances están orientados a terapias complementarias a la dieta o para situaciones donde se ingiere gluten por error y en cantidades mínimas.

Este trabajo ha realizado un barrido de todos estos últimos avances que hoy en día siguen estudiándose. Como se ha visto, se pueden encontrar multitud de líneas de tratamientos que actúan en las distintas partes de la patogenia de la EC con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes. De manera breve se puede decir que estas líneas se han centrado en la digestión de péptidos, los probióticos como complementos alimenticios, la sensibilización al gluten, la modulación de la unión estrecha para impedir la interacción del gluten con el sistema inmunológico, la desamidación, el secuestro de gluten o algunos objetivos inmunes.

Por otro lado, hay que destacar las importantes limitaciones que se han encontrado como la falta de homogeneidad en la medida de estos estudios y la complejidad de encontrar a los pacientes para someterles a estos estudios. Cabe esperar que estas limitaciones se solucionen en un futuro para poder conseguir unos resultados válidos y seguros.

Finalmente hay que recalcar que es necesario sustituir o complementar la dieta estricta sin gluten y dar más opciones a los pacientes con EC que hoy en día se encuentran con problemas para llevar una vida social adecuada o simplemente para tener una buena calidad de vida.

Bibliografía:

1. Varma S, Krishnareddy S. Novel Drug Therapeutics in Celiac Disease: A Pipeline Review. *Drugs* 2022 82:15 [Internet]. 2022 Oct 17 [cited 2024 Jan 17];82(15):1515–26. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-022-01784-2>
2. Vaquero L, Rodríguez-Martín L, León F, Jorquera F, Vivas S. Nuevas terapias en la enfermedad celiaca y sus complicaciones. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Jan 21];41(3):191–204. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210570518300013>
3. Sáez Rodríguez E. celiaca. *Enfermedad celiaca. Inf Ter Sist Nac Salud.* 2010;34:49–59.
4. Dieckman T, Koning F, Bouma G. Celiac disease: New therapies on the horizon. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jan 21];2022:102268. Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
5. Simón E, Molero-Luis M, Fueyo-Díaz R, Costas-Batlle C, Crespo-Escobar P, Montoro-Huguet MA. The Gluten-Free Diet for Celiac Disease: Critical Insights to Better Understand Clinical Outcomes. *Nutrients* [Internet]. 2023 Sep 16;15(18). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37764795>

6. Crepaldi M, Palo M, Maniero D, Bertin L, Savarino EV, Anderson RP, et al. Emerging Pharmaceutical Therapies to Address the Inadequacy of a Gluten-Free Diet for Celiac Disease. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2023 Dec 20;17(1):4. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/17/1/4>
7. Siegel M, Garber ME, Spencer AG, Botwick W, Kumar P, Williams RN, et al. Safety, Tolerability, and Activity of ALV003: Results from Two Phase 1 Single, Escalating-Dose Clinical Trials. [cited 2024 Feb 12]; Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>
8. Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, Vuotikka P, Koivurova OP, Kärjä-Lahdensuu T, et al. Glutenase ALV003 Attenuates Gluten-Induced Mucosal Injury in Patients With Celiac Disease. 2014 [cited 2024 Feb 13]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.031>
9. Murray JA, Kelly CP, Green PHR, Marcantonio A, Wu TT, Mäki M, et al. No Difference Between Latiglutenase and Placebo in Reducing Villous Atrophy or Improving Symptoms in Patients With Symptomatic Celiac Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Feb 14];152(4):787-798.e2. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S001650851635346X/fulltext>
10. Pultz IS, Hill M, Vitanza JM, Wolf C, Saaby L, Liu T, et al. Gluten Degradation, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of TAK-062, an Engineered Enzyme to Treat Celiac Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Feb 16];161(1):81-93.e3. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508521005278/fulltext>
11. Chibbar, Dieleman. The Gut Microbiota in Celiac Disease and probiotics. *Nutrients* [Internet]. 2019 Oct 5 [cited 2024 Feb 18];11(10):2375. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/10/2375>
12. Di Sabatino A, Lenti M V., Corazza GR, Gianfrani C. Vaccine Immunotherapy for Celiac Disease. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2018 Jun 26 [cited 2024 Feb 19];5:187. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2018.00187/full>
13. Goel G, King T, Daveson AJ, Andrews JM, Krishnarajah J, Krause R, et al. Epitope-specific immunotherapy targeting CD4+ T cells in celiac disease:

- evaluation in randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1 studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2024 Feb 20];2(7):479. Available from: [/pmc/articles/PMC5676538/](#)
14. Kelly CP, Murray JA, Leffler DA, Getts DR, Bledsoe AC, Smithson G, et al. TAK-101 Nanoparticles Induce Gluten-Specific Tolerance in Celiac Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 Jul [cited 2024 Feb 9];161(1):66-80.e8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508521005217>
 15. Croese J, Miller GC, Marquart L, Llewellyn S, Gupta R, Becker L, et al. Randomized, Placebo Controlled Trial of Experimental Hookworm Infection for Improving Gluten Tolerance in Celiac Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020 Dec 1;11(12):e00274.
 16. Murray JA, Wassaf D, Dunn K, Arora S, Winkle P, Stacey H, et al. Safety and tolerability of KAN-101, a liver-targeted immune tolerance therapy, in patients with coeliac disease (ACeD): a phase 1 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Apr 22];8(8):735–47. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2468125323001073/fulltext>
 17. PATERSON BM, LAMMERS KM, ARRIETA MC, FASANO A, MEDDINGS JB. The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: a proof of concept study. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2007 Sep 19 [cited 2024 Feb 29];26(5):757–66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2007.03413.x>
 18. Leffler DA, Kelly CP, Abdallah HZ, Colatrella AM, Harris LA, Leon F, et al. A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2012 Oct;107(10):1554–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22825365>
 19. Leffler DA, Kelly CP, Green PHR, Fedorak RN, Dimarino A, Perrow W, et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: A randomized controlled trial. *Gastroenterology* [Internet].

- 2015 Jun 1 [cited 2024 Mar 1];148(7):1311-1319.e6. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508515001997/fulltext>
20. Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA, Isola J, Friesing-Sosnik T, Taavela J, et al. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Mar 2];385(1):35–45. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2032441>
21. Sample DA, Sunwoo HH, Huynh HQ, Rylance HL, Robert CL, Xu BW, et al. AGY, a Novel Egg Yolk-Derived Anti-gliadin Antibody, Is Safe for Patients with Celiac Disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2024 Mar 6];62(5):1277–85. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-016-4426-5>
22. McCarville JL, Nisemblat Y, Galipeau HJ, Jury J, Tabakman R, Cohen A, et al. BL-7010 Demonstrates Specific Binding to Gliadin and Reduces Gluten-Associated Pathology in a Chronic Mouse Model of Gliadin Sensitivity. D'Auria S, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Nov 3 [cited 2024 Mar 6];9(11):e109972. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0109972>