

NUOVE TERAPIE PER LA CELIACHIA: DOVE SIAMO?

Sono vari gli ambiti di ricerca e i trial in corso. Vediamo le terapie più promettenti, ma ulteriori novità potrebbero emergere nel prossimo futuro



Di Roberta Mandile e Riccardo Troncone
DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE
TRASLAZIONALI E CENTRO "LABORATORIO
EUROPEO PER LO STUDIO DELLE MALATTIE
INDOTTE DA ALIMENTI (ELFID)", UNIVERSITÀ
FEDERICO II, NAPOLI

La celiachia (MC) è una malattia autoimmune che colpisce soggetti geneticamente predisposti, nei quali l'ingestione di glutine innesca una risposta immunitaria in grado di indurre la distruzione della mucosa intestinale e il conseguente malassorbimento. Un ruolo molto importante nei meccanismi della malattia è giocato dalle cellule T specifiche per il glutine. Infatti, a differenza delle altre malattie autoimmuni ad oggi note, nella MC è noto l'agente causante l'attivazione della risposta immune. La rimozione dei peptidi immunogeni dalla dieta attraverso una dieta priva di glutine (DSG) rappresenta una terapia sicura ed efficace. Tuttavia la DSG non è priva di problemi. Il glutine è molto presente nella nostra dieta e ciò comporta da un lato un elevatissimo rischio di contaminazioni, dall'altro un notevole impatto sulla vita sociale e sulla qualità di vita. Inoltre vanno ricordati quei casi, soprattutto tra gli adulti, nei quali la risposta alla dieta è insoddisfacente in termini di guarigione clinica ed istologica.

Negli ultimi decenni, notevoli sforzi sono stati rivolti allo sviluppo di terapie farmacologiche alternative o complementari alla DSG. Il progresso delle conoscenze dei meccanismi della malattia ha permesso di sviluppare due

Farmaci che evitano il contatto tra glutine e cellule T glutine specifiche site nella mucosa intestinale

- Molecole che sequestrano il glutine nel lume intestinale
- Enzimi che degradano il glutine
- Molecole che riducono la permeabilità intestinale

Farmaci che interferiscono con la risposta immune ristabilendo una condizione di tolleranza

- Inibitori della transglutaminasi tissutale
- Vaccino terapeutico con peptidi immunogeni del glutine
- Inibitori di citochine proinfiammatorie

principali aree di intervento: la prima tende ad evitare il contatto tra glutine e cellule T specifiche, la seconda ad interferire con l'attivazione di queste cellule fino al ristabilimento di una condizione di tolleranza (vedi tabella a pagina seguente).

Alla prima area di intervento appartengono tre principali tipi di farmaci: quelli che hanno l'obiettivo di sequestrare il glutine nel lume intestinale impedendone l'assorbimento, quelli che facilitano la sua completa digestione grazie all'azione di preparazione enzimatiche specifiche, infine quelli che interferiscono con il suo passaggio attraverso la barriera intestinale.

La strategia di sequestrare il glutine nel lume intestinale si avvale di due principali preparazioni: AGY, un anticorpo policlonale anti-gliadina, e BL-7010, un copolimero ad alto peso molecolare non assorbibile di idrossietil-metacrilato e stirene solfonato. Entrambi i prodotti hanno dimostrato la loro efficacia *in vitro* ma mancano dati definitivi da studi *in vivo* sui pazienti,

Più promettente risulta invece la somministrazione di enzimi esogeni che degradano il glutine. Quest'ultimo infatti, essendo ricco in proline e glutammine, risulta particolarmente resistente alla digestione da parte di enzimi gastrointestinali umani. Ciò fa sì che lunghi peptidi indigeriti vengano in contatto con le cellule T specifiche innescando la malattia. Diversi microrganismi esprimono protil-endopeptidasi che si sono dimostrate in grado sia *in vitro* che *in vivo* di degradare le proteine del glutine. La glutenasi fi-

nora più studiata per la celiachia è la Latiglutenasi, formalmente denominata ALV003. Nel 2010, uno studio pilota che ha visto la Latiglutenasi somministrata per via orale a 20 pazienti celiaci, che assumevano 16 grammi al dì di glutine per 3 giorni, ha dimostrato la protezione dal danno mucosale indotto dal glutine. Successivamente, due studi randomizzati e controllati di fase 2 condotti su 41 e 43 pazienti affetti da MC, che assumevano 2 grammi di glutine al giorno per 6 settimane, hanno confermato questi dati. Più recentemente, TAK-62, una glutenasi sintetica efficace *in vitro*, ha dimostrato di essere ben tollerata e capace di degradare il 97% del glutine negli aspirati gastrici di pazienti con malattia celiaca dopo un pasto con glutine.

Il terzo approccio si basa sul rafforzamento della barriera intestinale. Si è cercato di raggiungere questo obiettivo interferendo con l'azione della zonulina. Questa è una proteina che regola la permeabilità intestinale aprendo le giunzioni serrate tra le cellule epiteliali dell'intestino tenue e permettendo quindi il passaggio di sostanze dal lume intestinale nel flusso sanguigno. Il larazotide acetato si è rivelato agire da inibitore della zonulina diminuendo quindi la permeabilità intestinale. Tuttavia uno studio che valutava il suo utilizzo nella celiachia non completamente responsiva alla DSG come aggiunta alla dieta stessa è stato interrotto per la scarsità dei risultati.

Per quanto riguarda la seconda area di intervento, ossia l'interferenza diretta con l'attivazione delle cellule T

glutine specifiche, sono state testate tre diverse strategie. La prima consiste nel bloccare l'attività dell'enzima transglutaminasi. Quest'ultimo, infatti, modifica i peptidi del glutine aumentando considerevolmente il loro legame con le molecole HLA e promuovendo dunque l'attivazione delle cellule T glutine specifiche. Uno studio recentemente pubblicato sulla prestigiosa rivista *New England Journal of Medicine* ha dimostrato che ZED1227 (un inibitore selettivo dell'enzima), somministrato a dosi crescenti in 160 celiaci che assumevano glutine (3 g/die), li proteggeva dal danno intestinale, ne migliorava i sintomi e la qualità della vita, senza indurre contestualmente significativi effetti avversi.

Un ulteriore ambizioso approccio consiste nel convertire la risposta T cellulare glutine specifica da tipo proinfiammatorio in tipo regolatorio. L'idea di base è quella di somministrare peptidi del glutine in una modalità capace di indurre cellule T regolatorie con funzione anti-infiammatoria. Il Nexvax2, un mix di tre peptidi immunogeni del glutine, è nato come vaccino terapeutico volto a rendere le cellule T glutine specifiche non responsive. Tuttavia, dopo un iniziale entusiastico successo, uno studio di fase 2 è stato interrotto a seguito di una analisi che ne dimostrava l'inefficacia. Questo non ha fermato nuovi tentativi. Quelli più recenti sfruttano preparazioni speciali di glutine (es. nanoparticelle) che hanno ugualmente lo scopo ultimo di stimolare cellule T regolatorie: tali studi non hanno ancora tuttavia condotto

L'OBIETTIVO DEVE ESSERE LA PROTEZIONE DAL DANNO ISTOLOGICO DELLA MUCOSA INTESTINALE, PIÙ CHE IL CONTROLLO DEI SINTOMI



a risultati univoci.

In ultimo, sono stati progettati tentativi di bloccare i mediatori dell'infiammazione mucosale, in particolare l'interleuchina 15. Tale citochina svolge un ruolo chiave nei meccanismi della malattia favorendo l'infiltrazione linfocitaria della mucosa. Può avere un ruolo importante nella terapia della celiachia refrattaria, una condizione grave per fortuna piuttosto rara. Uno studio randomizzato controllato in pazienti non responsivi alla DSG dovrebbe da poco essersi concluso, ma i risultati non sono tuttavia ancora disponibili.

Come risulta evidente, la valutazione dell'efficacia dei nuovi farmaci rappresenta un ambito di ricerca particolarmente complesso, anche in relazione al fatto che esistono situa-

zioni diverse con obiettivi diversi in cui testare questi farmaci. L'obiettivo più ambizioso risulta, come in tutte le malattie ad elevata prevalenza, quello della prevenzione primaria: prevenire la malattia, ad esempio, in bambini ad altissimo rischio (come le bambine nate in famiglie con già un caso di celiachia, omozigoti DQ: hanno il 40% di rischio di sviluppare la malattia!). In questo senso, sono in corso trial clinici volti a valutare due principali tipologie di intervento: la riduzione della quantità di glutine nei primi anni di vita e l'utilizzo dei probiotici. Interventi di prevenzione secondaria possono essere intrapresi in pazienti con celiachia potenziale (autoanticorpi positivi ma mucosa indenne) per bloccare l'evoluzione verso l'atrofia: non esistono al momento tentativi in corso, ma ri-

sulterebbe teoricamente possibile l'utilizzo di anticorpi anti-CD3, in analogia a quanto fatto nel prediabete per bloccare l'evoluzione a diabete franco. I principali trial finora eseguiti, quelli che hanno visto l'impiego dei farmaci descritti in precedenza, si sono concentrati su soggetti (specie adulti) che non guariscono completamente in termini di ripristino della mucosa intestinale a DSG. Anche soggetti completamente guariti a DSG, ma che vogliono essere protetti da inavvertite o volontarie occasionali assunzioni di glutine, sono candidati a trial che valutino l'efficacia protettiva dei farmaci descritti. Più ambizioso ma per ora piuttosto teorico l'obiettivo di identificare farmaci che sostituiscano completamente e in maniera definitiva la DSG. Ciascuno di questi scenari prevede un obiettivo da raggiungere. Misurabile, che testimoni il successo del tentativo. Sicuramente il principale resta la dimostrazione istologica della protezione dal danno, più che il controllo dei sintomi. Nella celiachia manca una stretta corrispondenza tra sintomi e stato della mucosa intestinale, e molti farmaci si sono dimostrati in grado di bloccare i sintomi senza tuttavia garantire un ripristino completo della mucosa intestinale. Va infine notato come in questo ambito non siano ancora stati realizzati studi su bambini, pure importanti per valutare la sicurezza dell'approccio e la posologia in età pediatrica. Essi sono comunque gravati da ulteriori problematiche di natura logistica ed etica. Per concludere, l'identificazione di strategie farmaceutiche alternative alla DSG risulta un ambito di ricerca ancora in piena attività. Ad oggi, le terapie più promettenti sembrano essere quelle derivanti dall'uso di glutenasi esogene, ma ulteriori novità potrebbero emergere nel prossimo futuro dai numerosi trial ancora in corso. ♦