

# TRANSGLUTAMINASI BATTERICHE: QUALE RUOLO?

**La trasformazione della gliadina ad opera di questi enzimi potrebbe portare a interessanti risultati nel mondo della celiachia**

Di **Luisa Novellino**  
UFFICIO SCIENTIFICO AIC

Recentemente si sta molto parlando delle transglutaminasi batteriche in merito alla celiachia, nel bene e nel male. Ma di cosa si tratta?

Le transglutaminasi rappresentano una famiglia di enzimi, cioè catalizzatori biologici, presenti tanto nell'uomo quanto in altre specie, che mediano una serie di particolari reazioni sulle proteine. Nel caso del glutine, la trasformazione della gliadina mediata dalla transglutaminasi intestinale nel soggetto con celiachia porta come effetto finale alla reazione immunitaria e infiammatoria alla base della malattia, e al corrispondente danno della mucosa intestinale.

Le transglutaminasi estratte dai batteri hanno trovato un sempre maggiore utilizzo nel campo tecnologico alimentare generale, per migliorare alcune proprietà di prodotti alimentari conservati e preconfezionati. Analogamente, le transglutaminasi batteriche sono impiegate anche nell'industria alimentare per la produzione di alimenti dedicati alle persone con celiachia, per gli stessi motivi di ottimizzazione di alcune proprietà del prodotto finito. L'affinità biologica delle transglutaminasi batteriche con le transglutaminasi umane ha sollevato qualche perplessità nell'utilizzo delle prime nell'industria alimentare dedicata ai celiaci. Si tratta tuttavia di timori infondati anche dal punto di vista scientifico, come descritto nell'articolo della Dott.ssa Carmen Gianfrani dell'Istituto CNR di Napoli. Ad oggi i prodotti per celiaci ottenuti anche con trattamento con transglutaminasi batteriche sono ritenuti sicuri, questi enzimi possono essere tranquillamente utilizzati nei prodotti per celiaci e, secondo la norma, non vanno dichiarati in etichetta.

Non solo. Le transglutaminasi batteriche stanno trovando spazio anche nella ricerca scientifica dedicata alla definizione di nuove strategie terapeutiche per i pazienti con celiachia. Diversi studi in vitro e sui modelli animali stanno ormai dimostrando che il trattamento del glutine con transglutaminasi batteriche porta a derivati che non solo sembrerebbero perdere l'immunotossicità rispetto al glutine originario, ma che addirittura contrasterebbero con la risposta immunitaria che porta al danno della mucosa intestinale prodotta dal glutine. Ce ne parla la Dott.ssa Lucia Treppiccione del CNR di Avellino, che ha ricevuto un finanziamento Grant 2018 da AIC per un progetto dedicato proprio allo studio degli effetti del trattamento del glutine con transglutaminasi batteriche nel modello murino. ♦



## TRANSGLUTAMINASI BATTERICHE, CI SONO RISCHI PER I CELIACI?

Di **Carmen Gianfrani**  
ISTITUTO DI BIOCHIMICA E BIOLOGIA CELLULARE (IBBC)  
CNR, NAPOLI

Le transglutaminasi rappresentano una famiglia di enzimi (cioè catalizzatori biologici) che tanto nell'uomo quanto in altre specie favoriscono una serie di reazioni sulle proteine e tra proteine, reazioni che nella mucosa intestinale del paziente celiaco portano alla risposta immunitaria specifica verso le proteine che costituiscono il glutine.

Analogamente, la transglutaminasi di origine microbica (generalmente dette transglutaminasi batteriche) è un enzima che catalizza le reazioni di deamidazione e di transamidazione delle proteine, incluse le proteine del glutine. Nell'industria alimentare questo processo è sfruttato per dare luogo a complessi reticolati formati, per l'appunto, da legami tra le proteine

A loro volta questi reticolati proteici sono dei miglioratori alimentari in certi tipi di alimenti, cioè aumentano alcune proprietà quali la compattezza, la maggiore conservabilità di prodotti da forno, dolciumi, salsicce, pesce, latticini, bevande e cibi pronti. Questa capacità migliorativa ha fatto sì che le transglutaminasi batteriche siano impiegate anche nell'industria del senza glutine per la preparazione degli alimenti per celiaci.

L'ampio uso di questo enzima batterico nel settore alimentare, così come di numerosi altri miglioratori e additivi, pone giustamente importanti domande sulla sicurezza per la salute umana in generale, e nel caso specifico per i pazienti celiaci. I ricercatori di un gruppo tedesco, nello studiare il potenziale allergizzante e immunogenico degli alimenti trattati con le transglutaminasi batteriche, avrebbero ipotizzato che in questi alimenti si formerebbero nuove porzioni proteiche in grado di stimolare una reazione infiammatoria. Tuttavia, si tratta di pubblicazioni effettuate solo da questo stesso gruppo di ricerca, non confermate da altri ricercatori (che al contrario non hanno trovato – sperimentalmente – alcuna allergenicità o tossicità), e soprattutto si tratta di pubblicazioni basate su pochi dati sperimentali, ma spesso su simulazioni al computer. E tutto questo ne riduce fortemente la valenza scientifica.

Inoltre, è necessario ricordare che nell'intestino umano le transglutaminasi batteriche sono già presenti, al di là dell'ingestione di alimenti con questo additivo, perché prodotte dai batteri che compongono il microbioma (o la flora) intestinale. Infatti, la cavità intraluminale è altamente colonizzata da batteri che producono e secernono transglutaminasi batteriche. Infine, per trattare 1 kg di prodotto alimentare, vengono utilizzati al di sotto di un grammo di transglutaminasi batteriche, quindi si tratta di dosi molto esigue in rapporto alle quantità di cibo consumate.

In conclusione, una rassegna della letteratura scientifica, quanto più aggiornata e imparziale possibile, ad oggi permette di escludere la pericolosità dei prodotti alimentari trattati con le transglutaminasi batteriche, sia per la popolazione generale che per i pazienti con celiachia. L'unica precauzione per la tutela della salute dei celiaci resta il consumo di alimenti lavorati industrialmente che garantiscano l'assenza di glutine. Infine, secondo la legge, l'uso delle transglutaminasi batteriche come additivo non va dichiarato in etichetta.

#### RIDOTTE QUANTITÀ

In un chilo di prodotto alimentare viene utilizzato al di sotto di 1 grammo di transglutaminasi batteriche, quindi si tratta di quantità molto esigue.



#### ALTRI UTILIZZI

Le transglutaminasi batteriche sono molto studiate anche come strumento per la detossificazione del glutine in diversi centri di ricerca, tra i quali anche quelli nel nostro Paese. Questo additivo alimentare, infatti, si sta rivelando efficace - in studi in vitro e preclinici - nel bloccare il potenziale immunotossico dei peptidi del glutine e quindi la capacità di attivare il sistema immunitario infiammatorio nei celiaci.



### INIBIZIONE DELLE PROPRIETÀ IMMUNOGENICHE E CITOTOSSICHE DELLA GLIADINA MEDIANTE TRANSAMIDAZIONE ENZIMATICA

Di **Lucia Treppiccione**

ISTITUTO DI SCIENZE DELL'ALIMENTAZIONE  
ISA-CNR, AVELLINO

La celiachia è una malattia autoimmune che si manifesta in soggetti geneticamente predisposti a seguito dell'ingestione del glutine presente nella maggior parte dei cereali (orzo, frumento, segale). La reazione immunitaria che si scatena, a livello del piccolo intestino (intestino tenue), genera un'infiammazione che causa la tipica atrofia dei villi, riscontrabile nei soggetti celiaci, e di conseguenza un'incapacità di assorbire i nutrienti. Attualmente l'unico trattamento possibile è una dieta priva di glutine.

In studi precedenti è stato dimostrato che la transamidazione enzimatica<sup>1</sup> è in grado di sopprimere la risposta infiammatoria del glutine mediata dai linfociti intestinali. In

particolare, studi condotti su di un modello murino in cui è stata indotta la sensibilità al glutine hanno suggerito che la gliadina transamidata, cioè trasformata dagli enzimi transglutaminasi, sembrerebbe diminuire e contrastare (effetto di modulazione) la risposta immunitaria del topo verso il glutine.

In questi studi la transamidazione è effettuata adoperando la transglutaminasi microbica o batterica, cioè un enzima *food grade* completamente innocuo per l'uomo e per i celiaci in particolare. Negli studi preliminari in vitro e nel topo sembrerebbe che grazie a questo trattamento preventivo del glutine la risposta infiammatoria della mucosa intestinale sia più blanda. Il valore aggiunto di questi studi è che da un punto di vista tecnologico alimentare il glutine modificato conserva le sue importanti proprietà tecnologiche e reologiche di elasticità e lavorabilità.

In questo scenario, l'obiettivo principale dello studio è stato quello di utilizzare le potenzialità immunomodulatorie della gliadina transamidata per stabilire una strategia preventiva o terapeutica a beneficio delle persone affette da celiachia. Il nostro studio si è focalizzato sia in vitro che su un modello murino.

I risultati ottenuti sia in vitro che nel topo hanno innanzitutto confermato la capacità della gliadina transamidata di contrastare la risposta infiammatoria della gliadina naturale. In particolare abbiamo dimostrato che la gliadina transamidata è in grado sia di modificare la risposta delle cellule T alla gliadina sia, allo stesso tempo, di inibire la risposta innata<sup>2</sup> nei topi sensibili al glutine. Possiamo quindi dire che la gliadina modificata (transamidata) induce una tolleranza immunitaria (in questo caso verso il glutine) nel soggetto che la assume, in questo caso il topo in studio.

Continuando quindi il nostro studio sul modello murino di sensibilità al glutine,

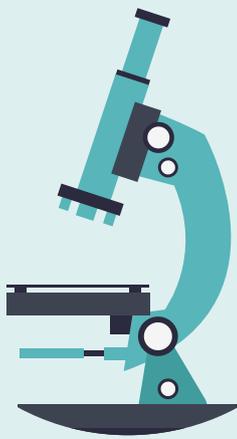
abbiamo poi analizzato diversi possibili protocolli di induzione della tolleranza verso il glutine prendendo in considerazione, ad esempio, diverse finestre temporali di età e diverse condizioni, come l'allattamento. Nel caso della somministrazione di gliadina transamidata nel topo sensibile al glutine durante l'allattamento, lo scopo era quello di verificare se tale induzione della tolleranza immunologica potesse essere trasmessa anche ai piccoli (che nel modello murino ereditano la sensibilità al glutine come la mamma). Purtroppo, i risultati ottenuti hanno mostrato che la somministrazione di gliadina transamidata durante la fase di allattamento non riesce a modificare la risposta immunitaria nella progenie. Più incoraggianti i risultati nel topo adulto, in quanto abbiamo dimostrato che il pre-

trattamento del topo sensibile al glutine con gliadina transamidata

porta alla forte diminuzione di marcatori dell'infiammazione, tra cui l'interferone gamma, a livello sistemico seppure non ancora a livello intestinale.

È ovviamente doveroso sottolineare che i meccanismi alla base della patogenesi della celiachia sono molto complessi e, ad oggi, ancora non ne abbiamo una totale conoscenza. I nostri risultati evidenziano importanti potenzialità di impiego della gliadina modificata ma occorreranno ulteriori studi e sperimentazioni per riuscire ad ottenere un protocollo efficace per indurre tolleranza alla gliadina anche a livello intestinale, prima nel topo e poi anche nel paziente affetto da celiachia.

In conclusione possiamo quindi dire che grazie alle conoscenze sempre in crescita dei meccanismi patogenetici della celiachia, insieme all'avanzamento delle strategie biotecnologiche attualmente disponibili, come quella qui esaminata di transamidazione della gliadina, la ricerca scientifica sta mettendo in luce promettenti soluzioni e terapie per i pazienti celiaci.



<sup>1</sup> La transamidazione è un processo chimico mediato da una famiglia di enzimi detti transglutaminasi (cioè catalizzatori biologici che tanto nell'uomo quanto in altre specie favoriscono una serie di reazioni sulle proteine e tra proteine)

<sup>2</sup> La risposta immunitaria è generalmente classificata in innata (rappresenta la prima linea di difesa dell'organismo) e adattativa (mediata soprattutto dalle cellule T o linfociti T)

## 5x1000 Una risorsa fondamentale per la ricerca

Anche questi studi, di cui parliamo in queste pagine, sono stati finanziati con i fondi 5x1000, grazie ai quali AIC, da oltre dieci anni, sostiene la migliore ricerca scientifica in Italia, valutata in modo imparziale dai ricercatori internazionali. Si tratta di un impegno cresciuto negli anni e che rispecchia ciò in cui crediamo: fornire un contributo costante e di qualità internazionale per migliorare la salute e la qualità di vita dei pazienti, diffondendo il più possibile i risultati degli studi presso la comunità scientifica italiana e internazionale, la classe medica e l'opinione pubblica.