

Mesa Redonda: Novedades en enfermedad celíaca

Nuevas estrategias terapéuticas

E. ARRANZ

Instituto de Biología y Genética Molecular. Universidad de Valladolid.

RESUMEN

La EC tiene una etiología multifactorial, con un factor desencadenante, que es el gluten de trigo y proteínas similares de los cereales cebada, centeno, y avena; y una predisposición genética asociada a genes de la región HLA-DQ en el cromosoma 6. La interacción entre factores ambientales y genéticos en el intestino lleva a la activación de una respuesta inmune específica mediada por linfocitos T CD4+ que reconocen fragmentos de gluten asociados a moléculas HLA-DQ2 o DQ8 en la membrana de células presentadoras de antígeno, con alteración de la inmunorregulación local y la pérdida de la tolerancia oral al gluten. La lesión intestinal, caracterizada por linfocitosis, hiperplasia de criptas y pérdida de vellosidades, determina un déficit de la absorción de los nutrientes, con repercusión clínica y funcional variable. Hasta el momento, el único tratamiento efectivo de la EC es la dieta sin gluten que, en la mayoría de los casos, lleva a la recuperación histológica de la mucosa intestinal, la remisión de los síntomas y la normalización de las pruebas serológicas.

En los últimos años, se ha avanzado mucho en el conocimiento de las bases moleculares y celulares de la enfermedad, lo que ha permitido plantear nuevas estrategias terapéuticas complementarias a la dieta sin gluten de utilidad en situaciones en las que sea difícil llevar la dieta con garantías (viajes, etc.), o cuando sea el tratamiento de elección, como en el caso de los pacientes con EC refractaria. Ninguna de estas estrategias está aún disponible en la práctica clínica, y antes deberán demostrar su eficacia y seguridad respecto a la dieta sin gluten, lo que por el momento se ve dificultado

por la falta de un modelo animal de EC. Estos son algunos ejemplos:

- a) Producción de cereales sin péptidos inmunogénicos de gluten: método tradicional (selección de semillas) o ingeniería genética (transgénicos).
- b) Detoxificación enzimática de gluten, por administración de enzimas que hidrolizan los péptidos inmunogénicos de las gliadinas en el intestino. Falta conocer la dosis necesaria para la degradación efectiva del gluten ingerido.
- c) Inhibición del enzima transglutaminasa tisular para reducir la formación de péptidos de alta afinidad por las moléculas DQ2/DQ8 y con ello su capacidad para estimular a los linfocitos T. Sin embargo, puede dar lugar a efectos indeseados por inhibición del enzima en otros sitios fuera el intestino.
- d) Bloqueo de la molécula HLA-DQ2/DQ8 mediante péptidos análogos (sintéticos) no estimuladores, que llevarían a la inactivación funcional (anergia) de los linfocitos T reactivos. Entre las dificultades está la gran heterogeneidad de péptidos inmunogénicos, y la síntesis continua de las moléculas HLA.
- e) Modulación de los linfocitos T reactivos. Terapia biológica mediante citocinas, como IL-10, para inducir la expansión de linfocitos Tr1 reguladores (Tr1) que suprimirían la diferenciación de las células T reactivas, y las respuestas patogénicas Th1. También podría inhibirse la migración selectiva al intestino de las células T efectoras, mediante antagonistas de la integrina $\alpha_4\beta_7$.
- f) Bloqueo de citocinas proinflamatorias responsables de remodelación de la mucosa, como IL-15, principal media-

dor de la inmunidad innata inducida por el gluten en el epitelio, o $IFN\gamma$, producida por linfocitos T reactivos al gluten.

- g) Re-inducción de tolerancia oral (vacuna). Las terapias específicas de antígeno están basadas en la utilización de epítomos T inmunodominantes de células T para restaurar la tolerancia oral. La principal dificultad es dise-

ñar los mejores péptidos para la inmunoterapia dado que las células T específicas de gluten de los pacientes son específicas para un amplio espectro de ellos. En un estudio realizado en Australia, se han identificado 3 fragmentos muy tóxicos, que utilizados en inmunoterapia de desensibilización han dado resultados prometedores en un grupo de pacientes voluntarios (HLA-DQ2 positivo).