



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**Estrategias galénicas en síndromes de malabsorción
oral: enfermedad celíaca.**

Autor: Javier Cerezo Garreta

Fecha: Mayo 2019 (Convocatoria Junio 2019)

Tutor: Damián Córdoba Díaz

Índice

1. Resumen
2. Introducción
 - 2.1 El intestino en condiciones fisiológicas y patológicas.
 - 2.2 Intestino delgado en condiciones patológicas: enfermedad celíaca.
 - 2.3 Formas farmacéuticas de administración oral de medicamentos.
3. Objetivos
4. Materiales y Métodos
5. Resultados y discusión
 - 5.1 Gluten
 - 5.1.1 Terapia enzimática
 - 5.1.2 Disminución de la permeabilidad intestinal a los péptidos derivados de gluten
 - 5.1.3 Polímeros “secuestrantes” de gluten
 - 5.2 Sistema inmune
 - 5.2.1 Bloqueo de HLA DQ2
 - 5.2.2 Inmunomodulación para inducir tolerancia al gluten mediante vacuna
 - 5.3 Mediadores de la inflamación
 - 5.3.1 Corticoides
 - 5.3.2 Terapia anti-citoquinas
 - 5.3.2.1 Anti interferón γ (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α)
 - 5.3.2.2 Anti IL-15
 - 5.3.2.3 IL-10
 - 5.4 Enzima transglutaminasa
 - 5.5 Cuadro resumen terapias principales
6. Conclusiones
7. Bibliografía

1. RESUMEN:

La enfermedad celíaca es una patología inflamatoria intestinal que afecta a un elevado número de individuos y para la cual actualmente solo existe como tratamiento la dieta estricta sin gluten. Se están llevando a cabo multitud de ensayos clínicos con el fin de encontrar una cura para la enfermedad. Estos ensayos tienen como dianas de tratamiento: el gluten, el sistema inmune del enfermo, los mediadores de la inflamación y la enzima transglutaminasa. En este trabajo se recopila información sobre el estado de desarrollo de estos fármacos, sus características galénicas y sus ventajas e inconvenientes para el tratamiento de la enfermedad.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. El intestino en condiciones fisiológicas y patológicas.

El intestino es una región que forma parte del aparato digestivo. El intestino es el encargado de descomponer a través de enzimas y los jugos gástricos las macromoléculas de la dieta en moléculas más sencillas (digestión) que tras absorberse se usarán para formar moléculas propias del organismo (membranas celulares, hormonas, tejidos...). El lumen intestinal es rugoso, lo que facilita el incremento de la superficie a través de la cual se pueden absorber nutrientes. Se distinguen 4 capas: serosa (epitelio y tejido conectivo), muscular externa (con músculo longitudinal y circular), submucosa (tejidos conectivo y vascular) y mucosa que a su vez se subdivide en muscular, lámina propia y epitelio [1].

El epitelio intestinal se recubre de moco (mucus), que es una sustancia de secreción compuesta principalmente por agua (95%) y unas glicoproteínas llamadas mucinas. El mucus actúa como barrera física entre el lumen y el epitelio.

La gran superficie de absorción del intestino se debe a sus adaptaciones anatómicas [1]:

- Pliegues de Kerckring (o pliegues circulares): pliegues de varios milímetros presentes en las capas mucosa y submucosa.
- Vellosidades (villi): son apéndices que salen del epitelio intestinal al lumen. Están irrigados con sus propios vasos sanguíneos y linfáticos.
- Microvellosidades (microvilli): estructuras microscópicas y sin irrigación que incrementan la superficie de la vellosidad.

2.2. Intestino delgado en condiciones patológicas: enfermedad celíaca.

La principal función de las vellosidades intestinales es la absorción de macro y micronutrientes [2]. La atrofia de estas microvellosidades conlleva que se vuelvan afuncionales y se produzca lo que se conoce como síndrome de malabsorción oral [3,4]. Existen diferentes tipos de patologías inflamatorias intestinales que pueden afectar a la capacidad de absorción del intestino. Las de mayor prevalencia son la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la enfermedad celíaca. En la tabla 1 se recogen las principales diferencias de estas patologías [5]

La enfermedad celíaca se define como una intolerancia permanente que un individuo desarrolla frente a un grupo de proteínas que se engloban bajo el término gluten. Cuando un individuo celíaco consume un alimento con gluten desarrolla la enfermedad celíaca, que anatómicamente viene marcada por una atrofia de las microvellosidades del intestino delgado a consecuencia de una reacción inflamatoria de base inmune [4,5].

	Localización	Prevalencia	Clínica característica	Diagnóstico	Tratamiento actual
I	Mucosa del colon distal de forma <u>continua</u>	2/ 100.000	- <u>Diarrea</u> líquida y sanguinolenta -Dolor tipo cólico - <u>Malabsorción</u>	Observación por ileonoscoopia	<u>Corticoides</u> , antibióticos, Aminosalizilatos y <u>cirugía</u>
II	Cualquier segmento de la boca al ano de forma <u>discontinua</u>	4,5/ 100.000	-Comienzo silente e insidioso -Dolor abdominal - <u>Diarrea</u> - <u>Malabsorción</u>	Observación por ileonoscoopia	Corticoides, antibióticos, Aminosalizilatos y <u>cirugía</u>
III	Intestino delgado <u>generalizado</u>	1/ 100	-Pérdida de peso y apetito - <u>Diarrea</u> - <u>Malabsorción</u>	Biopsia duodenal	Dieta sin gluten, y <u>tratamientos experimentales</u>

Tabla 1: características de las enfermedades inflamatorias intestinales: colitis ulcerosa (I), enfermedad de Crohn (II) y enfermedad celíaca (III)

Para hacerse una idea del impacto que tiene la enfermedad celíaca se puede comentar su cada vez mayor prevalencia, estimada en un 1-1,5% de la población europea [3,5]. También es importante destacar que es una enfermedad que tiene un nivel de infradiagnóstico importante que ronda el 75% de los individuos realmente enfermos, aunque este dato haya mejorado notablemente de forma reciente gracias a la concienciación del personal médico [3].

Al hablar de la enfermedad celíaca se hace necesario conocer con precisión el término gluten, que es el agente causal de la enfermedad. Gluten es un concepto usado para la agrupación de una serie de proteínas que se encuentran contenidas en la mayoría de cereales y ligadas al almidón de los mismos [3]. Entre los cereales que la contienen destacamos el trigo (gliadina), la avena (avenina), la cebada (hordeina) y el centeno (secalina) [6]. Aunque el gluten está compuesto de dos proteínas principalmente (las gluteninas y la gliadina), el proteoma del mismo es muy complejo [5]. Actualmente el gluten se encuentra presente en la gran mayoría de los alimentos procesados de occidente (se habla de un 75-80%) [3,6] por sus interesantes características culinarias (viscosidad y textura), esto ayuda a entender la dimensión del problema de la celiaquía.

La celiaquía es un tipo de enfermedad que se puede presentar de diferentes maneras [3,4]:

- Forma silente: El paciente no presenta la sintomatología de la enfermedad, sin embargo al llevar a cabo las pruebas están dan positivas. Es importante detectar a estos individuos pues presentan riesgo de padecer síntomas graves a largo plazo.
- Forma latente: Pacientes celíacos que en un momento de su vida consumen gluten y no presentan alteración en las microvellosidades de la mucosa (observable en biopsia). Se da en dos casos, el paciente es normal y desarrolla la intolerancia al gluten con el tiempo, o el paciente es intolerante y desarrolla más tarde tolerancia.
- Forma clásica o sintomática: la ingestión de gluten con la dieta provoca la sintomatología característica de la enfermedad celíaca en el individuo.

El mecanismo por el cual se produce el daño en la mucosa intestinal que provoca la atrofia en las vellosidades es eminentemente autoinmune, esto quiere decir que son los agentes del sistema inmune de la persona celíaca los que causan el daño en su propio intestino. Dentro del sistema

inmune se diferencian dos tipos de inmunidad: la inespecífica o innata (una primera barrera de defensa) y la específica (o a largo plazo).

Es precisamente la inmunidad innata la que se encuentra alterada en los individuos celíacos y dentro de esta, los linfocitos Th1 (CD4+) son los agentes causales de la atrofia. Estos actúan activando otras células como las células dendríticas (CD), o liberando citoquinas proinflamatorias como la interleucina-15 (fundamental para activar CD) y el interferón- α [7]. Al componente autoinmune de la enfermedad se le añade el factor de que la microbiota presente en el intestino delgado del paciente puede ser determinante para el desarrollo o no de la enfermedad [7] e incluso para su tratamiento (como ya se ha planteado en la enfermedad de Crohn) [8]. La presencia de una flora anómala es conocida como “disbiosis”, y puede estar producida por múltiples factores tanto genéticos como ambientales. Los partos por cesárea o una dieta excesivamente rica en proteínas de origen animal, pueden favorecer el desarrollo de bacterias del género *proteobacteria* que están relacionadas con patologías intestinales (tanto inflamatorias como neoplásicas). Al mismo tiempo, una dieta rica en ácidos grasos de cadena corta se muestra positiva para el desarrollo de microorganismos beneficiosos como *Escherichia Coli*. Sin embargo, aún no queda claro si en los pacientes celíacos la disbiosis es causa o consecuencia de la enfermedad [7]. En definitiva, la reacción autoinmune da lugar a un daño importante a nivel de la mucosa intestinal provocando un acortamiento y atrofia de las vellosidades (reduciendo la superficie de absorción intestinal), así como un ensanchamiento de las criptas que se encuentran en el epitelio intestinal. Esto provoca que la capacidad de absorción de nutrientes y de fármacos se vea reducida, causando por tanto la sintomatología que se asocia a la enfermedad.

La sintomatología de la enfermedad se divide en a corto plazo y a largo plazo. Entre los síntomas que aparecen a corto plazo encontramos: pérdida de peso y de apetito, diarrea continua, abombamiento del vientre, distensión abdominal. También hay otros síntomas derivados de la falta de nutrientes asociados a la malabsorción: anemia, retraso en el peso o en la talla de niños y alteración del carácter [4-6]. A largo plazo, se pueden desarrollar neoplasias intestinales, linfoma no Hodgkin o infertilidad [3,5].

Las lesiones intestinales son clasificables según el sistema Marsh, que utiliza el grado de atrofia y de funcionalidad intestinal como criterio para ver el daño a la mucosa [4,5].

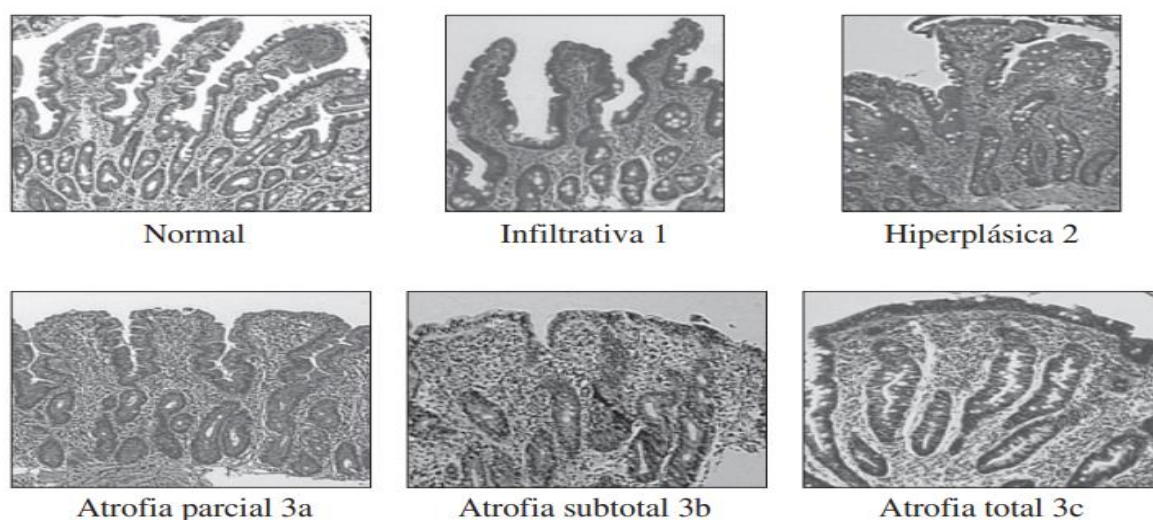


Ilustración 1: escala Marsh de daño intestinal para la enfermedad celíaca [4]

A nivel genético se ha puesto de manifiesto que presencia de determinados genes predispone a la persona a padecer la enfermedad, sin embargo se necesita de la aparición de otros factores (ya vistos). Entre los componentes genéticos detectados destacan 6 *loci* que corresponden al complejo principal de histocompatibilidad (CMH) y hasta 39 *loci* no-CMH [9]. Junto con estos, se encuentran los antígenos leucocitarios humanos (HLA), concretamente el HLA-DQ2 y el HLA-DQ8 que se encuentran presentes en el 97% de personas celíacas [4]. El problema está en que del total de la población (considerado grupo control), hasta un 20% de población sana tiene también estos alelos [5].

En cuanto al diagnóstico de la enfermedad, la prueba más sencilla (de cribado) consiste en la detección de anticuerpos en sangre mediante técnicas inmunológicas como ELISA, cuya principal diana suele ser los anticuerpos anti transglutaminasa [8]. La transglutaminasa es una enzima presente en el intestino humano y que interactúa con las glutaminas del gluten. Los anticuerpos frente a esta enzima sin embargo solo los desarrollan los individuos celíacos que toman gluten. La prueba definitiva para el diagnóstico de la enfermedad es la biopsia duodenal mediante endoscopia. En esta biopsia se observa el estado de las microvellosidades y de las criptas, detectando o no la atrofia [3,6].

Finalmente, el enfoque terapéutico de la enfermedad continúa siendo objeto de estudio. Entre los ensayos realizados destacan el uso de glucocorticoides (budesonida) a bajas dosis, aplicándose estos directamente en la mucosa intestinal afectada, proteasas por vía oral, polímeros “secuestrantes” de gluten o probióticos [8]. Sin embargo a día de hoy, el único tratamiento efectivo es la dieta estricta sin gluten. La dieta en sí es compleja por la ya comentada elevada presencia de gluten en la dieta y en los alimentos procesados. Otro gran impedimento es el elevadísimo precio de los productos sin gluten (la harina sin gluten es 23 veces más cara que la harina con gluten) [6]. La dieta sin gluten no es 100% efectiva para todos los pacientes, y que aunque la sigan el síndrome de malabsorción puede persistir hasta 2 años en adultos hasta la normalización del intestino [4].

2.3. Formas farmacéuticas de administración oral de medicamentos.

La Real Farmacopea Española (RFE) [10], clasifica los medicamentos que se administran por la vía oral en dos grandes grupos diferenciados: las formas farmacéuticas de liberación convencional (FFLC) que dependen únicamente de las propiedades intrínsecas de solubilidad de la sustancia que se administra (cristalinidad, tamaño de partícula...) y las formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM) en las que la velocidad de liberación del fármaco o su lugar de liberación se alteran respecto a una FFLC mediante una formulación concreta o un método de fabricación especial, lo que les confiere las siguientes ventajas [3,4]:

- ✓ Permite alcanzar las concentraciones terapéuticas de fármaco durante un período mayor a las FFLC. Esto permite tratar durante un tiempo prolongado una patología reduciendo el número de tomas de medicamento y mejorando por tanto la adherencia al tratamiento.
- ✓ Disminución de efectos adversos relacionados con la fluctuación de niveles plasmáticos derivados de la administración de dosis sucesivas de FFLC.
- ✓ Reducción de costes sanitarios por el mejor tratamiento de las patologías. Esto se produce a pesar de que estos fármacos suelen ser más caros por su complejidad.

La utilización de estos sistemas presenta limitaciones [11,12]:

- × Variabilidad interindividual (pH, actividad enzimática, patologías intestinales...).
- × Retención del sistema en algún lugar del intestino. Este hecho no altera los niveles plasmáticos del fármaco, pero sí las concentraciones locales del mismo que pueden verse incrementados hasta causar daños en la zona en que ha quedado retenido.

- × Dificultad para programar la liberación de aquellos fármacos de vida media de 30 minutos o menor (la dosis requerida sería muy grande y por tanto peligrosa). Las FFLM siempre serán más peligrosas que las convencionales en ese sentido.
- × Riesgo de liberación masiva del fármaco (“*dose dumping*”) como consecuencia del colapso del sistema.

Existen distintos mecanismos de liberación del fármaco desde una FFLM [12]:

Liberación por difusión: la velocidad de liberación del fármaco según la ley de Fick, depende de las características de la membrana que ha de atravesar para abandonar el sistema y de las concentraciones del fármaco a ambos lados de esta membrana. El problema que presenta este tipo de liberación es que no todos los polímeros siguen la Ley de Fick.

Liberación por degradación o erosión: similar al proceso de difusión, este tipo de liberación se basa en la presencia del fármaco en el interior de una membrana que se va deteriorando y permitiendo de esta forma la liberación del fármaco. La forma en que se produce la erosión va a condicionar de forma determinante la liberación del fármaco.

Liberación por activación: dentro de esta variante de FFLM destacan los sistemas osmóticos. En los que el agua accede al núcleo de la forma farmacéutica a través de una membrana semipermeable provocando la salida del fármaco disuelto o suspendido conforme a una cinética de orden 0. Hay otras alternativas de activación que utilizan: fuerzas magnéticas, pH o presión de vapor.

En definitiva, la utilización de estos sistemas resulta de un interés máximo para la industria farmacéutica en general, y para nuestro estudio en particular. Se ha pensado en usar de forma preferente la administración de FFLM por vía oral en pacientes con síndrome de malabsorción en vez de utilizar otras vías de administración, por todas las ventajas que supone administrar fármacos sólidos por vía oral [11], ya que es la vía más cómoda y segura para administrar fármacos al emular la entrada natural de nutrientes al organismo, son formas farmacéuticas más estables en comparación con formas líquida y con menor riesgo de crecimiento microbiano, facilidad para la administración de dosis exactas, manejo fácil y versátil (aceptación por parte del paciente) y por ser las formas farmacéuticas más baratas cuando se producen a gran escala.

3. OBJETIVOS:

- ✓ Determinación de los caracteres anatomofisiológicos de interés biofarmacéutico en la enfermedad celíaca.
- ✓ Estudio de los tratamientos que se encuentran en investigación para la enfermedad celíaca, análisis del estado de desarrollo en que se encuentran en la actualidad y de los recursos galénicos actuales que ayuden a su administración.
- ✓ Análisis de las ventajas e inconvenientes de estos tratamientos para el paciente celíaco.

4. MATERIALES Y MÉTODOS:

- ✓ Libros de texto de tecnología farmacéutica obtenidos en la biblioteca del Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria de la UCM.
- ✓ Consulta de patentes en *Google Patents*.
- ✓ Artículos, revistas y libros de divulgación científica obtenidos de Google Scholar, Pubmed, CIMA y Science Direct empleando como palabras clave, enfermedad celíaca (celiac disease), tratamiento experimental (investigational therapies), forma farmacéutica (pharmaceutical dosage form), estrategias terapéuticas (therapeutic strategies), ensayo clínico (clinical trial), proteasas (proteases), polímeros (polymers), glucocorticoides (glucocorticoids) y probióticos (probiotics).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN: NUEVAS TERAPIAS PRESENTES Y FUTURAS EN LA ENFERMEDAD CELÍACA.

La dieta sin gluten es el tratamiento más efectivo que se conoce, pero tiene una serie de limitaciones a nivel social, nutricional y económico (en algunos países estos alimentos se encuentran restringidos). Otra limitación son las conocidas formas refractarias, que suponen hasta un 5% de pacientes celíacos con sintomatología pese a seguir una estricta dieta sin gluten [13]. Por estos motivos se continúan investigando alternativas asequibles a la dieta. El objetivo de los nuevos tratamientos es que sean razonablemente eficaces, económicos y seguros. Su orientación muchas veces será la de complementar la dieta sin gluten protegiendo al celíaco de pequeñas cantidades de gluten que pueda ingerir accidentalmente.

La agrupación de los diferentes tratamientos novedosos se hará según la diana. [14-18]

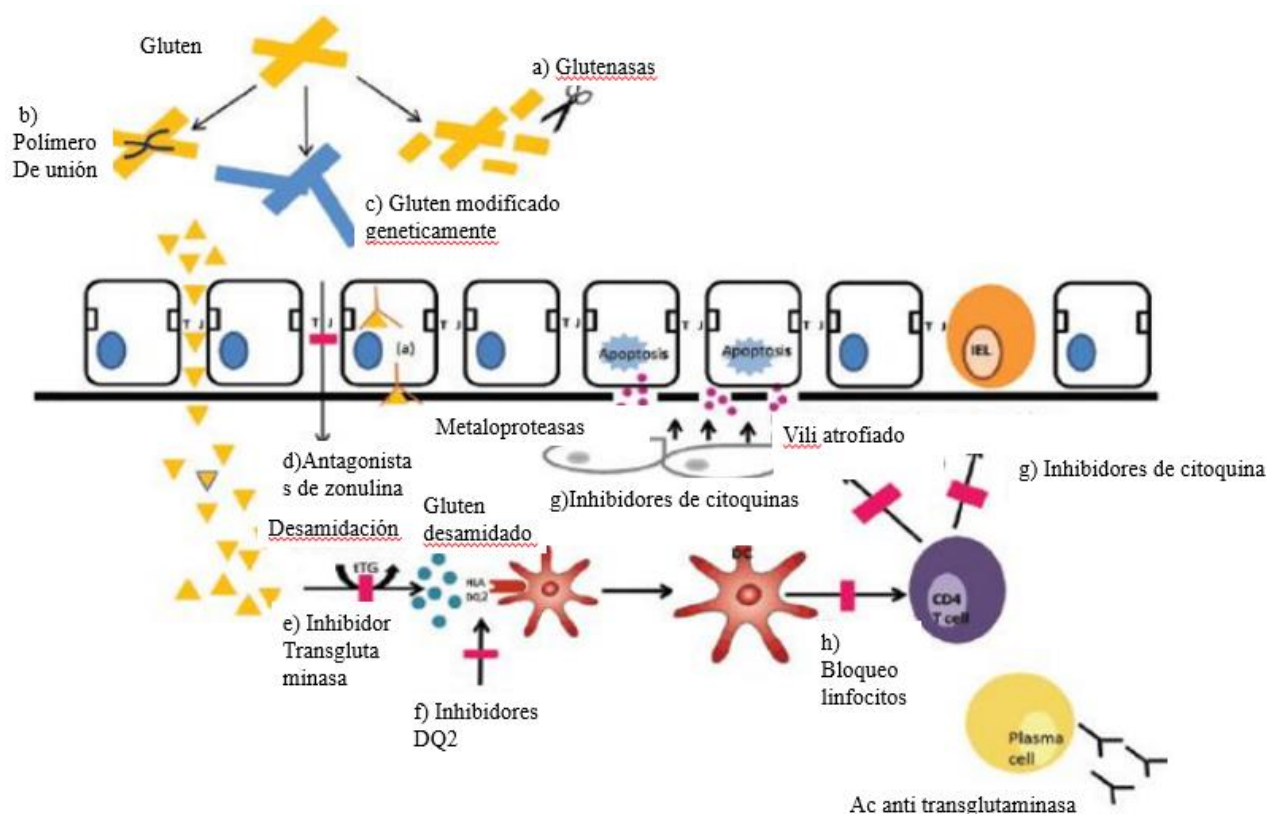


Ilustración 2: esquema de las dianas de la enfermedad celíaca adaptada de [19].

4.1 Gluten:

4.1.1 Terapia enzimática:

El gluten es un conjunto de proteínas que son digeridas solo parcialmente originando péptidos ricos en prolina y glutamina que no pueden digerirse al carecer los humanos de una enzima capaz de escindir las uniones entre prolina y glutamina. Esta digestión parcial es la que origina los péptidos con capacidad inmunogénica que causan el daño en el intestino de las personas celíacas al activar de forma innecesaria los linfocitos. De esta manera, si se administran enzimas exógenas que consigan escindir estos péptidos se consigue reducir su capacidad inmunogénica y mejorar la clínica de la enfermedad. Estas enzimas son conocidas como prolil endopeptidasas (PEP). La forma de obtener estas enzimas es sencilla, ya que se conocen microorganismos que son capaces de producirla como *Flavobacterium meningosepticum*, *Sphingomonas capsulae* o *Myxococcus xanthus* [14,15].

Uno de los principales inconvenientes que plantea la administración de estos compuestos por vía oral es que las enzimas también son proteínas y por tanto son susceptibles a degradarse en el intestino. Sin embargo, esto ocurre con múltiples fármacos y es un obstáculo salvable gracias a la existencia de formas farmacéuticas gastroresistentes. De esta forma, la efectividad de las PEPs depende ya solo del pH (siendo los pH neutros los más favorables) y de la longitud de los péptidos sustrato de su acción (a mayor longitud menor efectividad) [15].

Un ejemplo de este tipo de tratamiento es el fármaco experimental ALV003 de Alvine Pharmaceuticals [14,15] en FFLC y FFLM. La liberación desde la FFLM es pulsátil una liberación inmediata y otra liberación sostenida tras 20 minutos-1h [20]. Como sustancia activa incorpora dos glutenasas complementarias, una cisteín endoproteasa encargada de degradar las proteínas de gluten y de una PEP de *Sphingomonas capsulata* que degrada el gluten actuando en los enlaces de la prolina. En cuanto a los excipientes, las diferentes formulaciones de ALV003 evaluadas incorporan manitol (agente osmótico, diluyente), TRIS (estabilizante), sucrosa (agente osmótico), EDTA (captador de iones), cloruro sódico (agente osmótico), ácido cítrico (pH), bisulfito sódico (antioxidante), cistina (estabilizante), monotioglicerol (estabilizante) y carbonato cálcico (regulador del pH). Se llevan a cabo estudios *in vitro* en los cuales se simula medio ácido gástrico y la efectividad de la enzima fue buena. Estos estudios *in vitro* utilizaron harina con 70mg/mL de gluten y una solución de 3mg/mL de ALV003, todo esto en un medio buffer con acetato a 34-40° (simulando temperatura corporal). Tras 60 minutos, la solución se calentó a 75-85° durante 20 minutos para inactivar las enzimas del fármaco. Se observa la concentración decreciente de gluten gracias a técnicas HPLC en fase reversa [21].

ALV003 se somete a un ensayo clínico doble ciego en que los pacientes celíacos seleccionados toman gluten (16 g/día, equivalente a la cantidad diaria promedio de gluten) de forma simultánea primero con placebo y después con una dosis de fármaco vía oral variable de 150mg a 3g por día, durante 2 semanas. A nivel clínico como cabe a esperar no hay mejoras (2 semanas es un tiempo insuficiente) pero a nivel histológico se observan mejoras en las biopsias. Otros marcadores diagnósticos también mejoran (disminuye la respuesta de linfocitos T en sangre periférica), esto nos indica que el fármaco está ayudando a controlar la respuesta inmune del paciente mediante la destrucción de péptidos inmunogénicos. En este ensayo además se aprueba el perfil de seguridad del fármaco, ya que se observan efectos adversos como náuseas, vómitos o dolor abdominal, pero estos se asocian a la ingesta de la dieta con gluten en pacientes celíacos (la frecuencia es igual en el control y en el tratado con el fármaco) [21]. La principal ventaja que presenta este fármaco es su perfil de seguridad demostrado en ensayo clínico, la fácil administración (oral) y la mejora histológica e inmune observadas en los pacientes. El principal inconveniente es que no es suficiente la administración de este fármaco a dosis seguras para evitar la aparición de síntomas clínicos a corto y largo plazo. Además, no todos los “cocktail”

enzimáticos usados como tratamiento son seguros de forma demostrada ya que algunos dañan la mucosa intestinal o afectan a la digestión [16].

Se concluye que el tratamiento enzimático encuentra su utilidad en ayudar a digerir el gluten residual ingerido de forma accidental durante la dieta sin gluten evitando así que éste pueda causar atrofia en las vellosidades intestinales (con la pequeña cantidad de 50mg/día ya sería suficiente, siendo 13g/día la ingesta media) [15]. Otros estudios incluso plantean la posibilidad de tratar la comida sin gluten con estas enzimas de forma previa a su ingestión [22].

4.1.2 Disminución de la permeabilidad intestinal a los péptidos derivados de gluten:

El gluten es una molécula que en el lumen intestinal es inerte pero que resulta peligrosa cuando tras su digestión parcial se transforma en péptidos. Estos péptidos ya más pequeños son capaces de atravesar las células del lumen intestinal a través de las uniones estrechas (transporte paracelular) y de llegar a la lámina propia donde llevan a cabo la activación de los mediadores celulares (LT CD4+, LB y CPA) a través de los cuales se produce la reacción autoinmune [15,23]. Es por esto que reducir la permeabilidad de estas uniones estrechas para evitar la activación del sistema inmune se contempla como una posibilidad terapéutica. La regulación de la permeabilidad de las uniones estrechas corre a cargo de diversas proteínas transmembrana citoesqueléticas y citoplasmáticas (zonulinas). Estas regulan sus niveles para evitar que antígenos peligrosos o bacterias sean capaces de entrar al organismo. Las zonulinas son precursores de haptoglobulinas, cuyos niveles en mucosa se encuentran incrementados en los pacientes con enfermedad celíaca. Estos incrementos se deben a la unión de moléculas de gliadina al receptor CXCR3 y este es el motivo por el cual se produce la mayor permeabilidad [24]. Disminuir los elevados niveles de la zonulina se plantea por tanto como una posibilidad terapéutica. Un ejemplo de antagonista de zonulina es el acetato de larazotida o AT-1001 de Alba Therapeutics. El AT-1001 es un octapéptido que antagoniza la acción de la zonulina por unión a su receptor (CXCR3) que se encuentra en la superficie apical del enterocito. El AT-1001 se pretende usar por tanto para reducir la permeabilidad intestinal y disminuir por tanto la posibilidad de que ocurra la reacción autoinmune y su severidad. El estatus actual de esta molécula es de medicamento en ensayo clínico [14,15]. El AT-1001 es una proteína procariótica que es secretada por el Vibrio cholerae y que también es conocida como ZOT (toxina oclusiva de zónula). Cuando fue descubierto el potencial terapéutico de esta molécula se hicieron ensayos en animales en los que se observó que el efecto de la molécula variaba con su vía de administración [25]:

- Intranasal: demostró utilidad para prevenir las respuestas inmunes dependientes de ZOT (toxina oclusiva de zónula) inducidas por anticuerpos desconocidos.
- Oral: mitiga la expresión de la diabetes tipo I en ratas y la expresión de la inmunidad humoral (de interés en enfermedades autoinmunes).

El AT-1001 se usó por la vía oral en los primeros ensayos clínicos. El objetivo de estos ensayos clínicos era demostrar la seguridad, tolerancia, farmacocinética y farmacodinamia de dosis de hasta 12mg de AT-1001 por la vía oral administrados junto con 2,5 g de gluten 30 minutos más tarde. La forma farmacéutica oral de elección fueron cápsulas en cuyo interior había pellets con una cubierta gastrorresistente, con el objetivo de evitar la degradación del péptido activo por las proteasas y los ácidos gástricos. Además, se cuantificó también el grado de permeabilidad intestinal mediante la administración de una solución de lactulosa y manitol 1h y media después de la administración del gluten [25]. Con este ensayo se puso de manifiesto que el acetato de larazotida es un medicamento seguro (perfil similar al placebo) tanto en personas sanas como celíacas, al no detectarse efectos adversos serios. A nivel farmacocinético no se pudieron detectar concentraciones plasmáticas del fármaco, lo que indica que no se absorbe de forma significativa y que por tanto tiene efectos locales y no sistémicos. Además, se demuestra

también que hay una clara mejoría en la sintomatología de los pacientes que toman el *AT-1001* y gluten (2,5g) con respecto a los que toman el placebo y el gluten. En cuanto a la permeabilidad intestinal el fármaco reducía hasta en un 65% la permeabilidad intestinal en los pacientes en que lo tomaban, confirmándose por tanto la efectividad del mismo. Sin embargo, los marcadores inflamatorios de la enfermedad no demostraron tener diferencias significativas estadísticamente entre ambos grupos [14,17,25]. El *AT-1001* presenta la principal ventaja de ser seguro, de poderse administrar por la vía oral de forma relativamente sencilla (formas gastrorresistentes) y de no tener efectos sistémicos. Su principal inconveniente es que a día de hoy tiene una efectividad muy limitada y que todavía no está completamente desarrollado. Todo esto hace que a día de hoy el *AT-1001* sea una opción de futuro atractiva para el tratamiento de la enfermedad celíaca (solo o combinado) más allá de la dieta sin gluten [15,25].

4.1.3 Polímeros “secuestrantes” de gluten:

La utilización de sustancias poliméricas que se unan al gluten e impidan su digestión parcial y su posterior paso a la lamina propia es una alternativa terapéutica interesante. Con la administración del polímero, el gluten se une al mismo y éste será inabsorbible, transcurriendo a través del intestino para ser finalmente eliminado por las heces. Un ejemplo es el $[P(\text{HEMAco-SS})]$, un polímero que se une con buena selectividad a las α -gliadinas dificultando así que estas moléculas ejerzan su toxicidad activando las células pro inflamatorias en la lamina propia. El polímero recibe su nombre de la estructura que forma: sulfonato de hidroxietil metacrilato co-estireno. La adición del metacrilato al SS se hizo tras comprobar en estudios *in vitro* que el SS por sí mismo causaba la muerte de las células intestinales que lo absorbían. Moléculas como la $[P(\text{HEMAco-SS})]$ buscan llevar a cabo interacciones que den lugar a complejos, coágulos o precipitados, que ayuden a reducir la inmunogenicidad de proteínas como las gliadinas del gluten. Las interacciones dependen del pH, la concentración de la proteína y de la fuerza iónica [14,15,26].

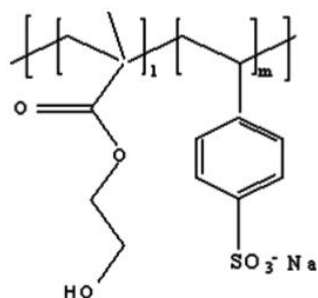


Ilustración 3: estructura química del $[P(\text{HMEAco-SS})]$ [26].

En cuanto al mecanismo de acción concreto del $[P(\text{HEMAco-SS})]$ a día de hoy es incierto, pero se cree que altera estructura de la α -gliadina perdiendo su poder inmunogénico. Actualmente esta estrategia se ha probado en estudios *in vitro* en que las muestras se prepararon en medios en que las gliadinas se disolvían (70% etanol o 0,06M de HCl). Se agregó el polímero y tras 2-3h se analizaron sus espectros de las muestras con gliadinas en el medio con y sin polímero. El resultado fue que las gliadinas disminuían sus hélices α e incrementaban los giros β conforme se incrementaban las concentraciones de polímero [26]. Se debe tener en cuenta el potencial iónico del polímero y de la gliadina ya que al estar las moléculas cargadas por signos complementarios la repulsión entre ambas moléculas es mínima, sin embargo si la concentración de polímero es demasiado alta se pueden producir repulsiones entre las propias moléculas del polímero disminuyendo el efecto del mismo sobre la gliadina. Queda por tanto la dosis posible de polímero restringida a la 50mg/L [27].

Estudios in vivo en ratones demuestran que la administración del polímero en ratones intolerantes al gluten ayuda a disminuir la disfunción intestinal y mejora los niveles de linfocitos y de macrófagos, confirmando así el potencial para el tratamiento en individuos celíacos. Actualmente hay dos sistemas llamados PSH1 y PSH2 que se diferencian en la cantidad de sulfonato co-estireno (SS), siendo el PSH1 una cantidad menor (9%) que en PSH2 (26%). PSH1 ha demostrado ser más eficaz a la hora de secuestrar gliadinas que PSH2 como se había previsto [27].

El punto positivo que ha planteado esta investigación es la capacidad de administrar polímeros inocuos. Sin embargo se ha de considerar que al igual que se unen al gluten también se pueden unir al resto de proteínas y otros nutrientes presentes en el alimento modificando su perfil nutricional. Además, en grandes cantidades interactúan con ellos mismos perdiendo efectividad. Todo esto hace que a día de hoy solo se contemple la utilización de polímeros como tratamiento complementario.

4.2 Sistema inmune:

4.2.1 Bloqueo de HLA DQ2.

Un 97% de pacientes celíacos expresa los genes que corresponden a los antígenos leucocitarios HLA-DQ2 y HLA-DQ8 [3]. Estos genes codifican moléculas que se encuentran en la superficie de las células presentadoras de antígenos y que permiten que el péptido inmunogénico derivado de gluten sea presentado a los mediadores celulares inflamatorios (linfocitos T CD4+) dando lugar a la reacción autoinmune. El bloqueo de este proceso es una forma interesante de frenar la reacción autoinmune y controlar la enfermedad [14-17,28].

El decapeptido QQPQDAVQPF obtenido a partir del trigo o de péptidos de gluten con alteración de la función aldehído [14], es capaz de unirse al receptor de forma reversible y con alta afinidad ayudando a disminuir los niveles de citoquinas proinflamatorias como el IFN- γ [15]. Dicho decapeptido, también conocido como 1157 por su peso molecular y fue ensayada in vitro con muestras procedentes de endoscopias de pacientes con diagnóstico positivo. En estos estudios además de la molécula 1157 se usó una fracción proteica del trigo como “endotoxina” a la que se llamó GLP. Se llevó a cabo la desamidación ambas moléculas en medios a 37°C con transglutaminasa de cerdo y una concentración de cloruro cálcico 2mM. Una vez preparadas se incubaron en las muestras de tejido. Los resultados fueron claros, a los 4 días mientras que en las muestras con GLP la actividad linfocitaria se incrementaba, en las muestras con el 1157 se abolía casi por completo. Las citoquinas proinflamatorias tuvieron resultados similares experimentando fuertes bajadas en presencia del antagonista. Los niveles de IL-10 como cabía a esperar aumentaron en presencia del antagonista suponiendo esto un factor de protección. La ausencia de procesos apoptóticos en las muestras demuestran en cierto modo la seguridad del péptido antagonista [29]. La principal ventaja de esta alternativa radica en que es una diana específica y prometedora. En este caso son muchos los inconvenientes: posibilidad de reacciones de hipersensibilidad, alteración de los procesos globales de presentación antigénica (inmunocompetencia alterada) y muy difícil administración ya que es un péptido que debe llegar intacto a la lamina propia atravesando las uniones estrechas resistiendo los jugos gástricos y las enzimas proteolíticas [16,17].

4.2.2 Inmunomodulación para inducir tolerancia al gluten mediante vacuna.

La inmunomodulación se basa en la utilización de una terapia proteica para restaurar la tolerancia del paciente al gluten [14,15]. Esta alternativa terapéutica es esperanzadora ya que sin ningún tratamiento se calcula que un 20% de celíacos en la niñez que siguen dieta sin gluten terminan desarrollando tolerancia al gluten en su etapa adulta [30]. La inducción de tolerancia se plantea como en otras muchas enfermedades mediante la vacunación. Actualmente la vacuna

más prometedora es la NexVax2 de ImmusanT. Esta vacuna ha sido desarrollada a partir de un conjunto de péptidos derivados de gluten, y está destinada a todos aquellos pacientes celíacos que expresan los genes de HLA-DQ2 [4,14,17]. Lo que busca la vacuna es exponer a los linfocitos T-CD4+ al epítipo que sus receptores reconocen como antígeno, para terminar volviéndose insensibles a una mayor estimulación antigénica y terminar muriéndose o adaptando propiedades regulatorias [31]. La vacuna es de administración intradérmica y consta de 3 péptidos de entre 15 y 16 aminoácidos con epítipos reconocidos por los linfocitos T-CD4+: NPL001, NPL002 y NPL003. Ensayos clínicos en fase I ya han asegurado la seguridad en la administración de esta vacuna así como su tolerabilidad, potencial terapéutico y bioactividad. En el ensayo clínico los pacientes ingirieron gluten y fueron previamente vacunados con dosis de 9µg en la semana inicial hasta los 900µg en la semana final de algunos grupos. La dosis total administrada varió de 2742µg a 9642µg. El escalado de la dosis se hace con el fin de mejorar el perfil de seguridad de las vacunas de forma similar al escalado de la vacuna de la alergia [31].

La composición exacta de cada vial de cada vacuna es NPL001, NPL002 y NPL003 en equimolaridad con cloruro sódico al 0.9% como excipiente. La concentración total de péptido fue de 1,5mg/mL en estos viales. Las jeringas con las dosis correspondientes (9-900µg) fueron preparadas teniendo un volumen final de 0.1mL. Los placebos tenían únicamente el cloruro sódico. La técnica de inyección fue al estilo Mantoux [31]. Los resultados de los estudios realizados con NexVax2 demostraron que es más importante a nivel de seguridad la dosis inicial (3-30µg) que la dosis final (300-900µg) administrada. Estos además también demuestran que la vacuna es segura ya que los perfiles de reacciones adversas fueron similares en los individuos tratados y en los que fueron administrados con placebo. Las alteraciones vistas en los niveles de citoquinas y linfocitos T confirmaron que el efecto de la vacuna no es solo a nivel local y sanguíneo sino también a nivel intestinal, confirmando una excelente biodisponibilidad. Otra mejora observada con respecto a otros estudios previos fue que el escalado de dosis hace que no se observen procesos de atrofia en la mucosa gástrica, siendo esto un importante avance en el tratamiento de la enfermedad [31]. Todo esto hace que a día de hoy se esté llevando a cabo un ensayo clínico en fase II para que una vez comprobada la seguridad se compruebe la efectividad del tratamiento.

Ventajas: es un fármaco ya demostrado totalmente seguro aún a altas dosis (900µg), con buenos niveles de biodisponibilidad, y que cuya administración permitiría llevar una dieta con gluten. Además, a largo plazo podría restaurar la tolerancia de forma indefinida (abaratamiento de costes) y mejorar la condición social del paciente celíaco. Inconvenientes: a medio-largo plazo (comenzando la fase II), vía de administración incómoda y solo para pacientes HLA-DQ2 (deja fuera a un 5% de pacientes) y posibilidad de reactivación de la intolerancia [32].

4.3 Mediadores de la inflamación:

4.3.1 Corticoides

Los corticoides son un grupo de sustancias hormonales que se dividen en 2 en función de su acción: glucocorticoides (reguladores del metabolismo de la glucosa y del sistema inmune) y mineral corticoides (reguladores de la presión arterial). Es precisamente por la capacidad de regulación de la respuesta inmune que se usan en trastornos autoinmunes como la enfermedad celíaca. Sin embargo, la gran cantidad de efectos secundarios sistémicos que estos originan limitan su acción únicamente a las crisis celíacas o para enfermedad celíaca refractaria [14].

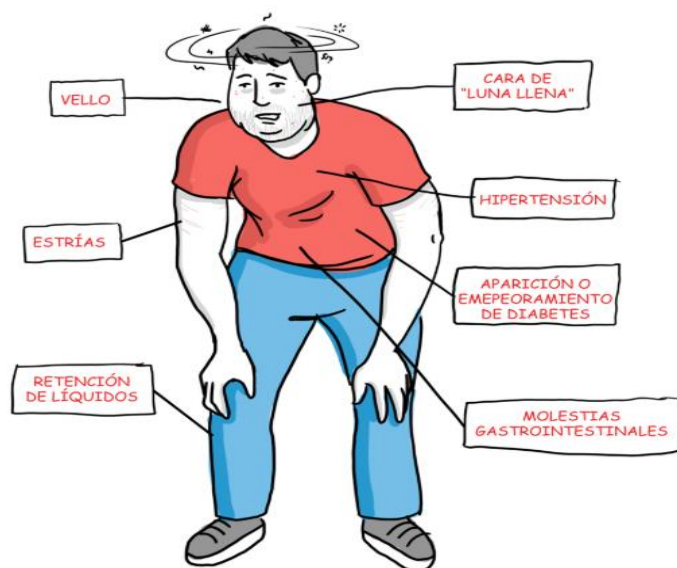


Ilustración 4: efectos secundarios sistémicos de glucocorticoides [33]

El mecanismo por el cual producen una mejoría en la enfermedad es la inhibición en la acción linfocitaria tanto en los linfocitos B como T. Descartados los glucocorticoides de acción sistémica (por sus efectos adversos), las alternativas son los de acción local entre los que por ejemplo encontramos la budesonida [15]. Los modelos en los cuales se consigue una mayor efectividad son en los que a la terapia con corticoides se suma la dieta sin gluten. Es por esto que más que una alternativa para el tratamiento crónico de la enfermedad, se puedan utilizar como tratamiento de soporte junto con la dieta sin gluten para después de ser diagnosticado el paciente, se recupere antes de la atrofia intestinal con mayor velocidad [34]. Los glucocorticoides también destacan como alternativa para el tratamiento combinado con azatioprina para el tratamiento de aquellos pacientes refractarios al tratamiento con dieta sin gluten. Estos se caracterizan por tener una peor prognosis (la esperanza de vida es mucho más reducida). Lo interesante de esta combinación es que el uso de ambos fármacos de forma combinada contrarresta en cierto modo los múltiples efectos adversos que tienen estos cuando son usados por separado.

Se llevó a cabo un ensayo clínico en que se administró a pacientes con enfermedad celíaca refractaria una dosis de 40mg de prednisona durante las primeras 6 semanas para después bajarla a 10mg las 6 semanas posteriores. Finalmente se administraría una dosis de 2.5-0mg en función de la clínica de cada paciente. Al mismo tiempo, se administran 2mg/Kg de azatioprina a cada paciente a lo largo del estudio. Los resultados del ensayo clínico fueron medidos en función de la histología de la biopsia (escala de Marsh), técnicas de citometría de flujo para el recuento de linfocitos y de parámetros clínicos, serológicos y bioquímicos (índice de masa corporal, hemoglobina, anticuerpos antitransglutaminasa entre otros). Los resultados finales que arrojó el ensayo clínico fueron muy positivos por varios aspectos:

- Ausencia de efectos adversos por parte de los pacientes a la medicación.
- La mayoría mejoró el estatus histológico de su mucosa intestinal.
- La mayoría de pacientes mostró tener policlonalidad de sus linfocitos en vez de monoclonalidad.
- Los pacientes que iniciaron el tratamiento en estados deficitarios (anemia, malabsorción, diarrea, fatiga...), demostraron una mejora clara de estos síntomas y un aumento en su peso.

La conclusión fue que este puede ser un tratamiento interesante para los pacientes con enfermedad celíaca refractaria, al presentar mejora en la mayoría de los casos (llegando incluso a normalizarse la mucosa de algunos pacientes). El principal inconveniente que presenta el tratamiento es que si el paciente tiene una variante genética de la enfermedad celíaca refractaria que tiende a formar linfomas, el tratamiento está contraindicado por exacerbar las complicaciones de dicha variante de la enfermedad [35].

Ventajas: probada efectividad a bajas dosis de glucocorticoides como la prednisolona y como tratamiento agresivo para control de crisis. Inconvenientes: el uso de corticoides a largo plazo compromete la capacidad de regeneración del tejido intestinal afectado (efecto secundario a nivel local) [14]. Efectos adversos a nivel sistémico y tópico, y dificultad para el diseño de formas farmacéuticas que permitan la liberación en el intestino delgado distal y el colon [17].

4.3.2 Terapia anti-citoquinas:

4.3.2.1 Anti interferón γ (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α):

La ingestión de gluten produce en el paciente celíaco una activación de los linfocitos T CD4+, que a su vez producen un incremento en los niveles de las citoquinas pro-inflamatorias entre las que encontramos el IFN- γ y el TNF- α . Estas dos moléculas activan las metaloproteasas que posteriormente degradan la mucosa intestinal y causan la atrofia. El bloqueo de las citoquinas impide la activación de las proteasas y previene por tanto del daño intestinal y de las manifestaciones clínicas.

Actualmente la terapia con anticuerpos monoclonales que bloquean el IFN- γ (infiximab) ya se utiliza para el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Crohn. Se han utilizado también para el tratamiento de la enfermedad celíaca refractaria pero nunca como tratamiento para la enfermedad celíaca normal. Bloquear estas moléculas es especialmente interesante para la enfermedad celíaca porque además de inactivar las metaloproteasas también disminuyen la entrada de péptidos derivados de gliadina a la lamina propia (por mecanismos que desconocemos) [14,17]. Constantino y cols. (2007) presentaron un caso clínico en el que el paciente tratado con infiximab para enfermedad celíaca refractaria de tipo II (con tendencia a la formación de linfomas) y tras fracasar el tratamiento con corticoides se probó con el tratamiento anti IFN- γ . El tratamiento consistió en la administración de infiximab en combinación con azatioprina de forma parenteral que tras un periodo de inducción en que se administró a las 0,2 y 6 semanas, se mantuvo de forma constante cada 8 semanas una dosis de 5mg/Kg de infiximab y de 2mg/Kg de azatioprina. Las biopsias semestrales y la clínica del paciente mostraron una clara y continua mejora en la sintomatología de la enfermedad. Tras el primer año el tratamiento fue espaciado a 12 semanas para finalmente terminar con la administración del infiximab y mantener únicamente la azatioprina [36].

La principal ventaja en la utilización de este tipo de terapia es que permite tratar formas refractarias de la enfermedad cuando otros tratamientos no funcionan y que se trata de fármacos relativamente seguros ya usados en otras enfermedades como la enfermedad de Crohn. El principal inconveniente es la falta de información al respecto por falta de ensayos, de casos documentados y de efectos adversos (apoptosis de tejido intestinal in vivo e in vitro).

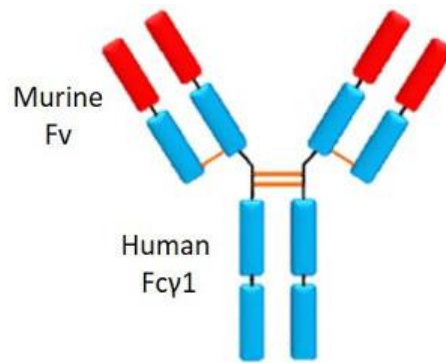


Ilustración 5: Anticuerpo monoclonal como infliximab [37].

4.3.2.2 Anti IL-15:

La interleucina 15 juega un papel fundamental en el proceso inflamatorio de la enfermedad celíaca al inducir sustancias conocidas como MICA que interactúan con receptores linfocitarios. La unión del MICA al receptor es un estímulo favorecedor para la proliferación de linfocitos T citotóxicos, que serán los que a continuación favorezcan los procesos apoptóticos de la mucosa intestinal típicos de la enfermedad celíaca refractaria y asociadas con futuras malignificaciones del tejido.

Estudios en animales demuestran que el bloqueo de la interleucina 15 favorece la reversión del daño en la mucosa intestinal y disminuye los procesos apoptóticos que se puedan dar en la misma. Este bloqueo se consigue gracias a la utilización de anticuerpos monoclonales. Actualmente existen ensayos clínicos en que los bloqueantes de la interleucina 15 se prueban en pacientes con artritis reumatoide. Y aunque los resultados son esperanzadores actualmente no hay ningún ensayo con estas moléculas en pacientes con enfermedad celíaca [14,17].

4.3.2.3 IL-10:

La interleucina 10 es una citoquina que es secretada por los linfocitos TH1 que se encarga de regular a la baja la respuesta inmune en el tejido en que se encuentra presente. Niveles elevados de esta citoquina ayudan a disminuir la actividad inflamatoria intestinal en pacientes con enfermedad celíaca. Esto la hace candidata al tratamiento de estas enfermedades.

En la actualidad, los ensayos que utilizan la interleucina 10 como modulador inflamatorio se encuentran en fase de ensayo clínico para pacientes con enfermedad de Crohn. La forma que se tiene de administrar esta citoquina es mediante el uso de bacterias transgénicas que la sobre expresen. Hasta el momento, estos estudios han demostrado tener poca eficacia [17].

4.4 Enzima transglutaminasa:

La transglutaminasa es una enzima presente en la mucosa intestinal de los mamíferos cuya función es el metabolismo de los péptidos derivados de gluten que contienen glutamina y lisina. Su función es llevar a cabo una ruptura del enlace amida que une la lisina y la glutamina en la cadena de aminoácidos. Al desamidar los residuos de glutamina del gluten se generan péptidos inmunogénicos que son reconocidos por los linfocitos T y que producen su activación (dando lugar a la reacción autoinmune) [14,38]. La inhibición de la enzima transglutaminasa como forma de disminuir la inmunogenicidad del gluten ha sido ya probada en ensayos biológicos con éxito. Actualmente, los estudios ex vivo que se han llevado a cabo no han tenido efectividad con sustancias inhibitoras o bloqueantes de dicha enzima. Sin embargo, es cierto que el bloqueo de la enzima puede reducir en cierto modo la respuesta proliferativa de los linfocitos T. Se ha

evaluado la capacidad de diferentes sustancias para inhibir la formación de los compuestos que se reconocen por el receptor DQ2 producidos por la transglutaminasa [17,38].

Un ejemplo sería la cistamina, que induce un cambio estructural reversible en el centro catalítico de la enzima inhibiendo su acción de forma no competitiva y disminuyendo la reactividad de las células T. En el ensayo clínico in vitro de esta molécula se demostró como los cultivos de pacientes celíacos no mostraron diferencias en el crecimiento cuando fueron tratadas con cistamina (1mM) y gluten (0,5mg/mL) con respecto de las que hacían de blanco (sin cistamina ni gluten). La cistamina es activa a concentraciones de 1mM las cuales son consideradas como seguras por no detectarse lesiones epiteliales en estudios in vitro [38].

Una sustancia que actualmente se encuentra en estudio es la molécula L682777, un inhibidor de imidazolina que previene de la reactividad cruzada que presentan los péptidos derivados de gluten y moléculas endógenas. Además, este estudio previene de la activación de linfocitos T (al haber frenado la desamidación de los péptidos). Esto prueba que si se lleva a cabo una inhibición irreversible de la enzima se puede prevenir en cierto modo la activación y proliferación de linfocitos T.

Otros estudios [37] hacen referencia al uso de otras sustancias entre las que encontramos el R283, el CUB 7402 o la 6B9. En este caso se trata de diferentes anticuerpos que son utilizados en cultivos de nuevo con el fin de inhibir la acción de la transglutaminasa. Estos estudios de nuevo fueron capaces de demostrar como la inhibición de esta enzima consigue controlar la respuesta inmune mediada por los linfocitos T y que es dependiente de gliadina (por los péptidos que origina). Para llevar a cabo estos ensayos fueron utilizadas células de pacientes celíacos y las concentraciones de los anticuerpos R283, CUB 7402 y 6B9 fueron de 5-20µg/mL. En estos ensayos se vio que cada molécula al inhibir la transglutaminasa tenía efectos diferentes. Un ejemplo sería la molécula 6B9 que fue eficaz en controlar la infiltración intraepitelial de los linfocitos T CD8+ y el daño en la mucosa intestinal, aunque no de inhibir la actividad enzimática en sí de la enzima.

4.5 Cuadro resumen principales terapias:

Fármaco	Fase ensayo clínico	Vía de administración	Principal ventaja	Principal inconveniente
<i>ALV-003</i>	Fase II (terminada) Fase III (inicio)	Oral y nasogástrica	Avanzado estado de desarrollo y fácil administración	Tratamiento solo complementario a dieta
<i>AT-1001</i>	Fase II (desarrollo)	Oral	No actúa a nivel sistémico (seguro)	Efectividad muy reducida
<i>NexVax2</i>	Fase I (terminada) Fase II (inicio)	Parenteral subcutánea	Comodidad del tratamiento (menor número de dosis)	Excluye al 5% de paciente HLA-DQ2 negativos
<i>Corticoides</i>	Fase II (desarrollo)	Oral y parenteral	Tratamiento de la enfermedad celíaca refractaria	No tratamiento de base por efectos adversos sistémicos graves
<i>Anti-citoquinas</i>	Estudios en casos individuales	Parenteral	Como alternativa en pacientes refractarios	Falta de ensayos clínicos hasta el momento

6. CONCLUSIONES:

La enfermedad celíaca en la actualidad y a corto plazo no tiene tratamiento terapéutico. A medio y largo plazo se están desarrollando fármacos que aprovechando avances galénicos y farmacológicos pretenden conseguir tratar la enfermedad o al menos paliar sus síntomas asociados. La mayoría de estos fármacos se encuentran ya en la fase de ensayo clínico obteniendo los perfiles de seguridad y eficacia de sus formulaciones.

A medio plazo los laboratorios intentan desarrollar formulaciones que administradas de forma oral crónica permiten la ingesta de pequeñas cantidades de gluten, permitiendo controlar por ejemplo la contaminación de la dieta sin gluten de sus pacientes. Este sería el caso de las terapias enzimáticas, de polímeros, disminuidoras de la permeabilidad o con inhibidores de la enzima transglutaminasa.

A largo plazo los laboratorios se plantean tratar la enfermedad permitiendo que el celíaco abandone la dieta sin gluten y lleve a cabo una vida con dieta normal sin desarrollar los síntomas propios de su enfermedad. En este caso la administración de los fármacos puede ya no ser crónica y se acepta por tanto el uso de otras vías de administración como la parenteral. En este caso las dos opciones más prometedoras son las de la inmunomodulación con vacuna o la administración de inhibidores del interferón.

Finalmente, a una escala mucho menor (muchas veces individual) se trabaja para llevar a cabo el tratamiento del paciente celíaco refractario a la dieta sin gluten. En este caso se usan tratamientos que se administran por vías tanto oral como parenteral y de forma aguda (exacerbación celíaca) y crónica. Este sería el caso del resto de inhibidores de citoquinas o de los corticoides.

Este trabajo demuestra que los avances galénicos en este campo son limitados debido al estatus de medicamento en ensayo clínico que tienen la mayoría de los fármacos estudiados. La prioridad actualmente es estudiar la farmacocinética, la farmacodinamia y la seguridad de estas moléculas.

7. BIBLIOGRAFÍA:

- [1] Alderborn G. Gastrointestinal tract physiology and drug absorption. The design and manufacture of medicines. Aulton E. M. (Ed.) Churchill Livingstone Elsevier 3rd edition London (2007) 270-285.
- [2] Instituto Tomás Pascual, FACE. Cuaderno de la Enfermedad Celíaca. IM&C (2009).
- [3] Polanco I., Ribes C. Enfermedad Celíaca. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Asociación Española de Pediatría. Argón SA (2010) 37-46.
- [4] Stammaes J., Sollid L.M. Celiac disease: Autoimmunity in response to food antigen. Seminars in Immunology 27 (2015) 343-352.
- [5] Medina Benítez E., Fuentes Lugo D., Suarez Cortina L., et al. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Asociación Española de Pediatría. Argón SA (2010) 151-160.
- [6] Bolinaga Moral I., Ferrer García E., Ros Mar L., et al. Guía práctica del celíaco. Gobierno de Aragón, Departamento de Salud y Consumo (2004).
- [7] Sangman Michael K., Toufic M., Bana J. Innate immunity: Actuating the gears of celiac disease pathogenesis. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 29 (2015) 425-435.

- [8] Plugis M. N., Khosla C. Therapeutic approaches for celiac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 29 (2015) 503-521.
- [9] Dieli-Crimi R., Cénit M. C., Núñez C. The genetics of the celiac disease: a comprehensive review of clinical implications. *Journal of Autoimmunity* (2015) 64 26-41.
- [10] Real Farmacopea Española consultado en 2019.02.15 <https://extranet.boe.es/farmacopea/>.
- [11] Alderborn G., Tablets and compactation. The design and manufacture of medicines. Aulton E. M. (Ed.) Churchill Livingstone Elsevier 3rd edition London (2007) 441-483.
- [12] Barata Coelho P., Santos D., Control de la liberación de fármacos. Lozano M., Córdoba Díaz D., Córdoba Díaz M., Manual de Tecnología Farmacéutica. Elsevier (2012) 181-191.
- [13] Rodrigo L., Garrote J.A., Vivas S. Enfermedad Celíaca. *Medicina Clínica* (2008) 264-270.
- [14] Makharia G.K. Current and emerging therapy for celiac disease. *Frontiers in medicine* (2014). 1 (6):1-11.
- [15] Schuppan D., Junker Y., Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology* (2009). 137(6):1912-1933.
- [16] Sollid M.L., Khosla C. Future therapeutic options for celiac disease. *Nature clinical practice: gastroenterology & hepatology* (2005). 2 (3):140-147.
- [17] Rashtak S., Murray A.J. Coeliac disease, new approaches to therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics (AP&T)* (2012). 35:768-781.
- [18] Sollid LM., Lundin KEA. Diagnosis and treatment of celiac disease. *Mucosal Immunology* (2009). 2 (1): 3-7.
- [19] Ilustración 3: Dr.ssa Raffaella Pulitanò. Celiachia: nuove prospettive. SC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, ASO Santa Croce e Carle (Cuneo). Consulente Scientifico AIC. Congreso regionales abato 21 marzo (2015). <https://www.aicpiemonte.it/wp-content/uploads/2015/11/congresso-2015-relazione-Pulitan%C3%B2.pdf> Página 4.
- [20] Patente WO-2013/016427-A1 (16.04.2019): <https://patentimages.storage.googleapis.com/14/50/6c/7ffa1870e9c59a/WO2013016427A1.pdf>
- [21] Tye-Din J.A., Anderson R.P., French R.A., et al. The effects of ALV003 pre-digestion of gluten on immune response and symptoms in celiac disease in vivo. *Clinical immunology* (2010). 14, 289-295.
- [22] Pyle G.G., Paaso B., Anderson B.E., et al. Effect of pretreatment of gluten with prolyl endopeptidase on gluten-induced malabsorption in celiac sprue. *Clinical gastroenterology and hepatology* (2005). 3:687-694.
- [23] Green P., Cellier C. Celiac Disease. *The New England Journal of Medicine* (2007). 1731-1743.
- [24] Fasano A., Not T., Wang W., et al. Zonulin, a newly discovered modulator of the intestinal permeability, and its expresion in coeliac disease. *Lancet* (2000). 355:1518-9.
- [25] Paterson B.M., Lammers K.M., Arrieta M.C., et al. The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: a proof of concept study. *Alba Therapeutics Corporation Journal compilation* (2007). 757-766.
- [26] Liang L., Pinier M., Leroux J-C., et al. Interaction of α -gliadin with [P(HEMAco-SS)]: structural characterization and biological implication. *Biopolymers* (2008). 91 (2): 169-177.

- [27] Liang L., Pinier M., Leroux J-C., et al. Interaction of α -gliadin with polyanions: design considerations for sequestrants used in supportive treatment of celiac disease. *Biopolymers* (2009). 93 (5): 418-428.
- [28] Ellis H.J., Pollok E.L., Engel W., et al. Investigation of the putative immunodominant T cell epitopes in coeliac disease. *Gut* (2003). 52:212-217.
- [29] Silano M., Di Benedetto R., Trecca A., et al. A decapeptide from durum wheat prevents celiac peripheral blood lymphocytes from activations by gliadin peptides. *Pediatric research* (2007). 61 (1): 67-71.
- [30] Matysiak-Budnik T., Malamut G., de Serre NP., et al. Long term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. *Gut* (2007). 56:1379-1386.
- [31] M. Davesson A.J., Ee H.C., Andrews J.M., et al. Epitope-Specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in celiac disease: safety, pharmacokinetics, and effects on intestinal histology and plasma cytokines with escalating dose regimens of Nexvax2 in a randomized, double blind, placebo-controlled phase 1 study. *EBioMedicine* 26 (2017): 78-90.
- [32] “NEXVAX2 RESEARCH UPDATE” (consultado 2019.04.07): <https://www.coeliac.org.nz/announcement/nexvax2-research-update>
- [33] Ilustración 5: “¿Cuáles son los fármacos específicos para el tratamiento de la EII utilizados comúnmente para controlar la enfermedad?” (Consultado 2019.07.04). <https://www.educainflamatoria.com/corticoides>
- [34] Ciacci C., Maiuri L., Russo I. Efficacy of budesonide therapy in the early phase of treatment of adult coeliac disease patients with malabsorption: an in vivo/in vitro pilot study. *Clinical Experimental Pharmacology Physiology* (2009). 36:1170-1176.
- [35] Goerres M.S., Meijer J.W.R., Wahab J.P. Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease. *Aliment Pharmacology Therapy* (2003). 18:387-494.
- [36] Constantino G., Della Torre A., Lo Presti M.A., et al. Treatment of life-threatening type I refractory coeliac disease with long-term infliximab. *Digestive and Liver Disease* (2007). 1-4.
- [37] Ilustración 6: “Infliximab (Remicade)”. <https://ki.se/en/cns/infliximab-remicade> (Consultado 2019.04.7).
- [38] Maiuru L., Ciacci C., Ricciardelli I., et al. Unexpected role of surface transglutaminase type II in celiac disease. *Gastroenterology* (2005). 129:1400-1413.