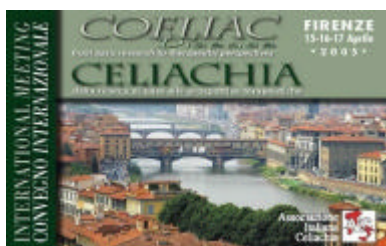


CONGRESO INTERNACIONAL SOBRE ENFERMEDAD CELÍACA:
De la investigación básica a las perspectivas terapéuticas.
Florenca. 15-17/04/2005



La Asociación de Celíacos de Madrid estuvo presente en el Congreso Internacional Sobre Enfermedad Celíaca celebrado en Florenca del 15-17/04/2005. Este evento fue organizado por la Asociación de Celíacos de Italia (AIC) y coordinado por el Dr. Antonio Calabró y el Dr. Carlo Catassi. La asistencia fue muy numerosa y el nivel de las ponencias altísimo, ya que se centraron en las investigaciones que se están llevando a cabo en todo el mundo para buscar posibles terapias alternativas para el tratamiento de la enfermedad celíaca (EC).

PATOGÉNESIS

El **Dr. F. Koning (Holanda)** explicó que todos los celíacos no son iguales, ya que el riesgo de desarrollar la EC depende de:

- **La carga genética:** Se ha demostrado que una de las dianas de la respuesta autoinmune es la transglutaminasa (tTG). La actividad deaminasa de esta enzima genera péptidos de gliadina que se unen específicamente a las moléculas DQ2 y DQ8. El alto contenido en carga negativa permite que estos péptidos se acomoden en los pockets de las moléculas DQ de restricción, ya que muestran mayor afinidad por DQ2 y DQ8 y desencadenen el desarrollo de la enfermedad. La unión y presentación de unos y otros péptidos dependerá de los alelos HLA que posea un determinado individuo. Por lo que el riesgo a desarrollar la EC puede ser mayor en ciertos individuos, en función de la afinidad que presentan los péptidos de gluten a ciertas moléculas HLA. La caracterización de estos péptidos constituye uno de los campos de estudio en la actualidad.

HLA-DQ	RIESGO RELATIVO
DQ2/2 (DR3)	21.8%
DQ2/ OTRO	1.5%
DQ2/2 (DR7)	0.2%
DQ OTRO / OTRO	0.1%

- **Factores ambientales:** Recientemente, **la ingestión de dosis elevadas de gluten**, así como **la introducción temprana** del mismo en la dieta, en ciertas poblaciones como la sueca, se ha asociado con un aumento de la prevalencia de la EC. También se ha especulado sobre la importancia de la lactancia materna y de las infecciones víricas, en las primeras edades de la vida, como factores ambientales determinantes.

En la predisposición a desarrollar la EC intervienen factores genéticos y ambientales que participan en los mecanismos inmunológicos que condicionan el desarrollo y evolución de la enfermedad.

TERAPIA

El **Dr. M. Maki (Finlandia)** explicó que en muchos casos los médicos se plantean si todos los pacientes celíacos deberían seguir la dieta sin gluten de la misma forma, pues existen pacientes celíacos que parecen no presentar recaída al consumir gluten.

Por otro lado, expuso que los pacientes asintomáticos tienen más dificultades a la hora de seguir la dieta sin gluten, ya que al no presentar síntomas, la adherencia a la dieta es más complicada. Sin embargo, se ha demostrado que precisamente los pacientes asintomáticos, al no seguir la dieta de una forma estricta, con el transcurso del tiempo suelen presentar fracturas espontáneas, osteoporosis, abortos de repetición, bebés prematuros de bajo peso, etc. Por ello concluyó que **todos los pacientes celíacos deberían seguir la dieta sin gluten lo más estrictamente posible.**

A continuación el **Dr. Gasbarrini (Italia)** comentó cómo puede variar la calidad de vida de una persona a la que han diagnosticado la EC. Según varios estudios realizados por su equipo, en el momento del diagnóstico el estado de ansiedad y depresión es muy superior en relación a personas sanas. Al cabo de un año, la ansiedad

disminuye mucho, pero la depresión puede persistir hasta un año más. El comportamiento que presentan hombres y mujeres también es distinto, ya que las mujeres suelen seguir mejor la dieta y se recuperan más rápidamente.

De forma general, los factores que hacen que empeore la calidad de vida del paciente celíaco son las siguientes:

- Disminución del estado de bienestar.
- Restricciones dietéticas.
- Sentimientos de marginación y de privación.
- Limitaciones de la vida social: miedo a comer fuera de casa y a salir, no querer ser o parecer distinto.
- Apoyo familiar.

Para superar estas barreras es muy importante el apoyo psicológico, sobre todo para las personas que acaban de ser diagnosticadas, ya que disminuye el riesgo de sufrir ansiedad y depresión y ayuda a esa persona a seguir la dieta sin gluten.

También es muy importante que el médico informe bien al paciente y a su familia, de una forma veraz, comprensible, rigurosa y actualizada, ya que les ayudará a comprender mejor la enfermedad y su repercusión, facilitará la adaptación personal y familiar y prevendrá las situaciones de ansiedad o depresión, restableciendo su percepción de bienestar.

A continuación la **Dra. Cerf-Bensussan (Francia)** trató la terapia en la EC refractaria (ECR). Definió la ERC como una falta de respuesta a la dieta sin gluten, persistiendo la atrofia intestinal, siempre que otras causas hayan sido excluidas.

La ECR es difícil de tratar, actualmente no existe un tratamiento estandarizado, se utilizan corticosteroides sistémicos e inmunosupresores, con diferente éxito. Se baraja la posibilidad de tratar a estos pacientes en un futuro usando anticuerpos contra la IL-15, ya que si se bloqueara la actividad de esta citoquina, se podría beneficiar enormemente a estos pacientes, pues se sabe que es capaz de activar los linfocitos intraepiteliales y promover el desarrollo de linfoma. Estos datos todavía deben ser confirmados.

¿EXISTE UNA CANTIDAD DE GLUTEN SEGURA?

En primer lugar el **Dr. M. Stern (Alemania)** explicó los objetivos del Grupo de Trabajo de la Prolamina (PWG) que reúne a una serie de médicos y expertos en el análisis químico que, ya desde hace algunos años, están poniendo a punto un nuevo método de detección de gluten en alimentos, así como tratando de determinar la mínima cantidad de gluten que podría producir lesión de las vellosidades intestinales en la mayoría de los pacientes celíacos.

El **Dr. E. Méndez (España)** comentó que su método analítico Elisa R5 volvió a ser evaluado por el *Comité del Codex sobre Métodos de Análisis y Toma de Muestras*, el pasado marzo en Budapest. Aunque el comité recomendó temporalmente el método ELISA R5, sigue sin validarlo.

Por otro lado, el **Dr. C. Catassi (Italia)** presentó los resultados finales que ha obtenido del estudio "Gluten Microchallenge", un estudio multicéntrico que se ha desarrollado durante 4 años (2001-2004) en colaboración con la Asociación de Celíacos de Italia.

El objetivo de dicho estudio era evaluar las consecuencias de una ingesta mínima de gluten (10 ó 50 mg) en un grupo de celíacos adultos que seguía una dieta sin gluten durante un largo periodo de tiempo previo. Entre las pruebas realizadas concluyó que la imagen histológica de la mucosa intestinal de los pacientes celíacos, incluso aquellos que siguieron de una forma correcta la dieta sin gluten, no era igual que la de los controles. Los pacientes celíacos presentaron una proporción entre altura de vellosidades/ profundidad de las criptas (VH/CD ratio) más baja que los controles y mayor cantidad de linfocitos CD⁺³ por número de enterocitos. En vista de estos resultados, comentó que una ingesta de 50 -100mg de gluten al día podría ser ya tóxica, por lo que el límite máximo debería estar en torno a 20-30 ppm de gluten al día. Finalmente resaltó que cuanto menos gluten tengan los alimentos, más variedad de alimentos podrán consumir los pacientes celíacos.

NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

La primera parte de la sesión se centró en las **estrategias para detoxificar el gluten**, en este sentido el **Dr. G. Gray (USA)** explicó que una posible terapia podría consistir en suministrar una enzima que fuera capaz de

romper los péptidos del gluten que resultan tóxicos a los pacientes celíacos, en trozos más pequeños, de manera que la enzima se suministrara en forma de suplemento dietético y el celíaco lo tomara cada vez que fuera a ingerir gluten. Para ello se están intentando identificar proteasas y endopeptidasas que sean capaces de destruir los péptidos tóxicos que se generan en la digestión del gluten presente en los cereales, sin embargo aunque se ha avanzado mucho en estas investigaciones todavía queda mucho trabajo por hacer.

Por otro lado el **Dr. M. Gobetti (Italia)** comentó un estudio que han llevado a cabo en Italia en el que se trataron distintas harinas de trigo con endopeptidasas, con el fin de que no resultaran tóxicas para los pacientes celíacos y aptas para su consumo, aunque aún se necesitan realizar más estudios los resultados que han obtenido son muy prometedores.

Otra posible alternativa podría ser obtener variedades de trigo modificadas genéticamente, comentó el **Dr. G.R. Corazza (Italia)**. Consistiría en producir cereales que no tuvieran epítomos inmunotóxicos, es decir porciones que sean capaces de activar respuestas de la inmunidad adquirida frente al gluten. Para ello se podría utilizar ingeniería genética para conseguir semillas de trigo transgénicas. De esta forma se podrían elaborar productos sin gluten con mejores cualidades organolépticas, sin embargo el problema radica en que habría que identificar previamente todos los epítomos que resultan tóxicos para poder eliminarlos. También comentó que otra alternativa podría ser buscar variedades de trigo con una cantidad menor de epítomos inmunotóxicos.

El **Dr. R.P. Anderson (Australia)** en su ponencia “Vacuna para la enfermedad celíaca: ¿realidad o fantasía?” Resaltó que para poder llegar a desarrollar una vacuna, primero es necesario encontrar un modelo animal con el que se pueda experimentar y conocer si existe únicamente un péptido tóxico o muchos péptidos tóxicos. Confirmó que en un futuro seguramente sea posible desarrollar una vacuna, pero sólo si se conocen bien los epítomos tóxicos.

La segunda parte de la sesión se centró en las posibles **terapias para modular la respuesta inmune frente al gluten**, la **Dra. N.Cerf-Bensussan (Francia)** comentó que una posible estrategia podría ser actuar sobre los mediadores de la inflamación, y de la transformación o remodelación de la mucosa intestinal. En este sentido su equipo está investigando la inhibición de la IL-15. Esta estrategia se podría utilizar para tratar a los pacientes con EC refractaria, pues al inhibirla se bloquearían las respuestas mediadas por la inmunidad innata y se evitaría la malignización.

Otra alternativa podría consistir en bloquear las moléculas HLA-DQ2/DQ8 por competición con péptidos de unión sintéticos que impidan la unión a estas moléculas de los epítomos inmunotóxicos, explicó el **Dr. A. Sette (USA)**. El problema de esta estrategia es la gran heterogeneidad de péptidos tóxicos y que las moléculas HLA estén siendo sintetizadas continuamente por células presentadoras de antígeno.

También se presentaron distintos estudios realizados por el **Dr. C. David (USA)**, el **Dr. R. Troncone (Italia)** y la **Dra. H. Tlaskalova (República Checa)**, en los que han intentado que ratones transgénicos desarrollen la EC.

El **Dr. I. De Vitis (Italia)** moderador de la sesión finalizó la misma explicando que ninguna de estas estrategias ha sido llevada a la práctica clínica, son estudios iniciales que deberán demostrar sus ventajas respecto del tratamiento actual, la dieta sin gluten.

PREVENCIÓN

El **Dr. L. Greco (Italia)** explicó que para prevenir la EC el primer paso es identificar a los sujetos con predisposición genética, para ello lo ideal sería que se realizará un screening genético, realizando el tipaje HLA a través del cordón umbilical de los recién nacidos, para poder llevar a lo largo del tiempo un seguimiento de estas personas.

Por otro lado, la **Dra. E. Fabián (Italia)** recalcó la importancia de la lactancia materna, ya que parece que ejercer un efecto protector frente a la EC, pues parece que pequeñas cantidades de gluten que se encuentran presentes en la leche materna, juegan un papel inmunomodulador de la respuesta frente al gluten. Por ello se está estudiando la prolongación de la lactancia materna en el momento de la introducción del gluten.

En Italia están llevando a cabo un estudio multifactorial para evaluar si la edad de introducción del gluten influye el desarrollo de EC. En dicho estudio participan 115 bebés con familiar celíaco en primer grado. A la mitad de estos bebés se les introducirá el gluten a partir del 4-6 mes, al resto a partir de los 12 meses, y a los 15 meses se les realizará el estudio serológico a todos. Se evaluará la relación entre los factores ambientales y genéticos, la influencia de otros factores, la lactancia materna y la dieta de la madre.

CONCLUSIONES DEL CONGRESO

El congreso finalizó con las conclusiones del **Dr. Fasano (Italia)**:

EC COMO ÚNICO MODELO DE AUTOINMUNIDAD

- Se conocen algunos de los genes de susceptibilidad.
- El autoantígeno diana es conocido (tTG.)
- Se conoce el factor ambiental: "el gluten".
- Si eliminamos el factor ambiental (el gluten), se resuelve completamente el problema.

PREVALENCIA

- Afecta al 1% de la población.
- Muchos pacientes siguen sin ser diagnosticados, ya que los síntomas que presentan la mayoría son inespecíficos.

GENÉTICA

- Se sabe que varios genes están involucrados, pero todavía no se conocen todos.
- El componente genético más importante depende de la presencia de los genes HLA DQ2/DQ8. Sin embargo **se puede ser celíaco y no tener los genes HLA-DQ2/DQ8**, ya que otros genes todavía sin identificar representan el 60 % del componente hereditario de la enfermedad.
- **Los genes son necesarios pero no suficientes, para el desarrollo de la EC.**

DIAGNÓSTICO

El espectro de la enfermedad celíaca ha cambiado, se puede ser celíaco sin necesidad de presentar atrofia vellositaria, ya que existen personas que tienen síntomas pero carecen de atrofia vellositaria, y sin embargo responden favorablemente a la dieta sin gluten.

ACCIONES PREVENTIVAS

- Aprender de otras enfermedades autoinmunes.
- Mejorar el diseño de estudios prospectivos para conocer mejor la interacción entre los factores ambientales y genéticos.
- Estudiar más a fondo la lactancia materna para conseguir determinar si previene la EC o retrasa el debut de la enfermedad.

FUTURO

- Se necesita un enfoque multidisciplinario.
- Hay que realizar estudios colaborativos para maximizar los recursos.
- Los investigadores deben trabajar junto con el colectivo celíaco para tener en cuenta las prioridades de los pacientes.

Debido a la escasa financiación que existe para la investigación sobre la EC, es muy importante que los investigadores trabajen en conjunto y no dupliquen el trabajo.