



“Enfermedad celíaca. Nuevas alternativas terapéuticas”

Julio C. Bai

Consultor

**Hospital de Gastroenterología
“Dr. C. Bonorino Udaondo”**

**Instituto de Investigaciones
Cátedra de Gastroenterología
Universidad del Salvador
Buenos Aires, Argentina**



Objetivos

- ¿Por qué tratar?
- ¿Qué significa la DLG?
 - ¿Por qué buscar alternativas a la DLG?
- El presente y futuro del tratamiento
 - ¿Tratamiento, prevención o ambos?



¿Por qué tratar?



¿Por qué diagnosticar y tratar EC?

Complicación	Prevalencia %	Efecto DLG
Enf. Autoinmunes	2-35	si
Osteopatía celíaca		
osteoporosis (DMO)	10-45	si
fracturas	17-34	si
Deficiencias nutricionales (Fe, ac. Fólico, etc.)	10-50	si
Función reproductiva	7-17	si
Calidad de vida	40-70	si
Malignidades	RR 2-15	si
Depresión	6-50	si

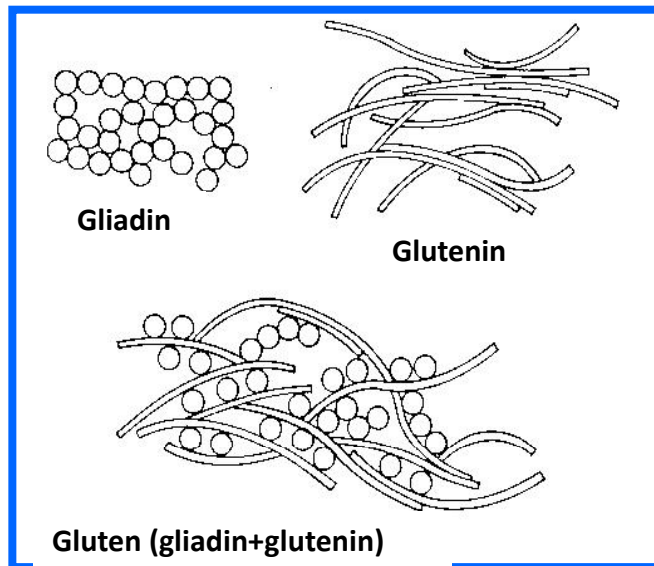
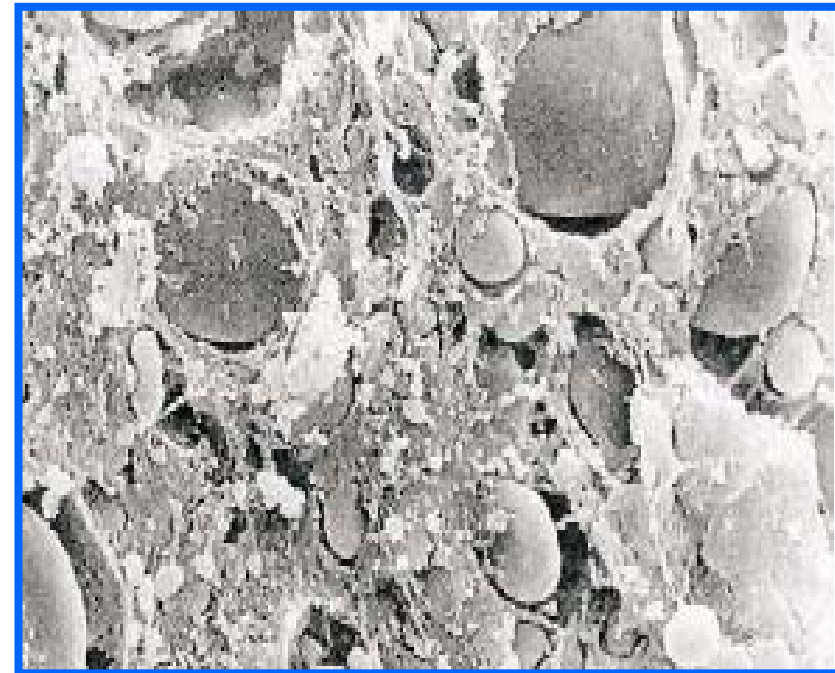
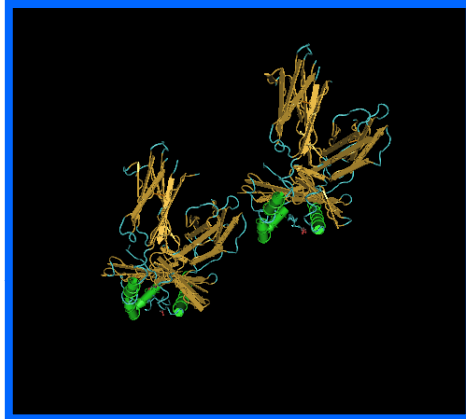
Bai J, Ciacci C, et al. WGO Guideline; JCG 2017 (en prensa)



¿Qué significa la DLG?
¿Por qué buscar alternativas?



¿Qué tiene de especial el gluten?

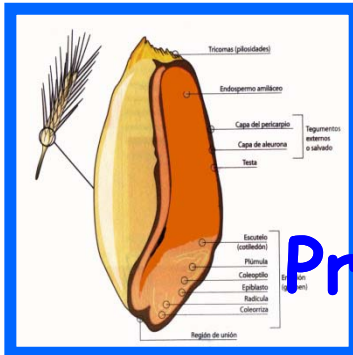


**Propiedades de panificación,
elasticidad, viscosidad y
valor nutricional.**



Dieta libre de gluten

El tratamiento de la EC requiere la permanente exclusión del gluten de la dieta (trigo, cebada y centeno) por el resto de la vida.



CODEX Alimentario:

Productos libres de gluten



<20 ppm de gluten = 20mg de gluten/kg

Mezcla de productos proteicos: gliadina, glutenina, albúmina y globulinas: relación 1:2



Objetivos terapéuticos

- Lograr la desaparición de síntomas
- Obtener buena calidad de vida
- Evitar complicaciones
- Generar el mejor cumplimiento de la DLG

Kelly, Bai, Liu, Leffler. Gastro 2015



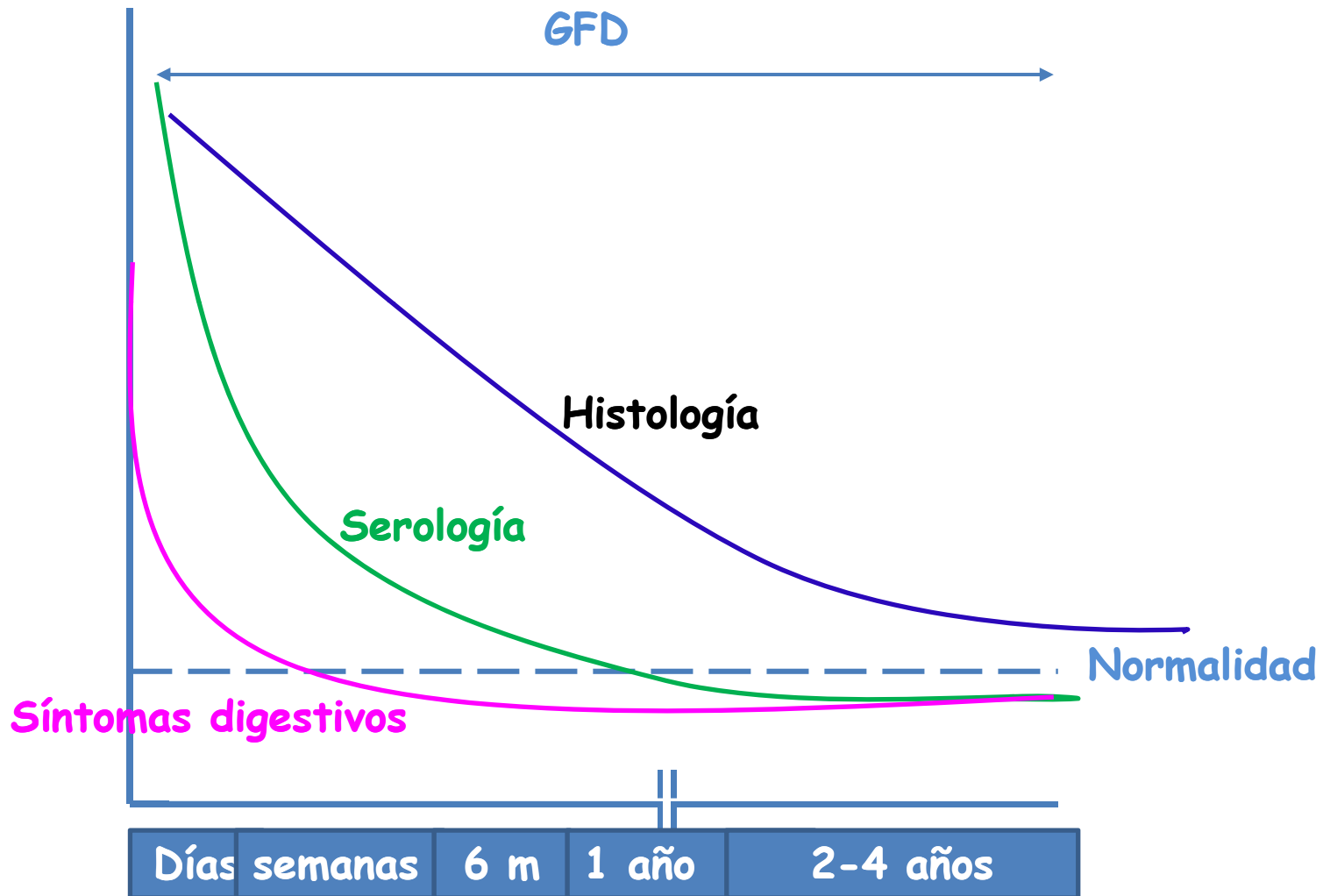
Dieta libre de gluten

Pros

- Terapia efectiva
- La adherencia produce los mejores resultados
- Estudios apropiados muestran una reducción del riesgo de complicaciones en el largo plazo



Impacto de la DLG en los síntomas, la histología y la serología





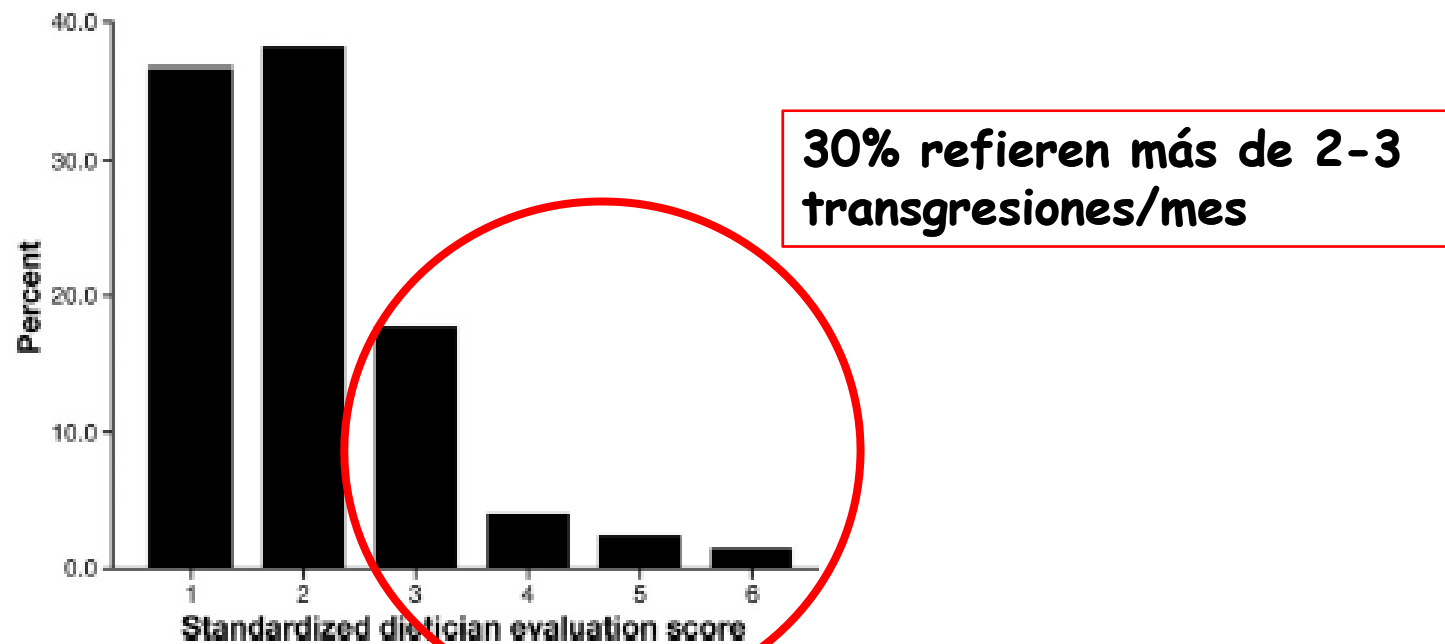
Dieta libre de gluten

Contras

- Factor cultural de difícil modificación
- Limitada variedad nutricional
- Bajos niveles de adherencia
- Costo (40% a 260%) y difícil acceso
- Trazas



Niveles de adherencia a la DLG



1- Adherencia "excelente"



6- No adherencia absoluta

Leffler et al. CGH 2011



¿Cuánto gluten es tóxico?

- Slice de pan 2.250 mg
- La mayoría tolera 10 mg
- Todos reaccionan a 100 mg

- Algunos reaccionan a 1 mg



¿Dónde puede encontrarse escondido el gluten?

Alimentos preparados industrialmente

**En cereales originalmente libres de gluten
(contaminados durante siembra, cosecha,
molienda, almacenamiento, transporte, etc)**

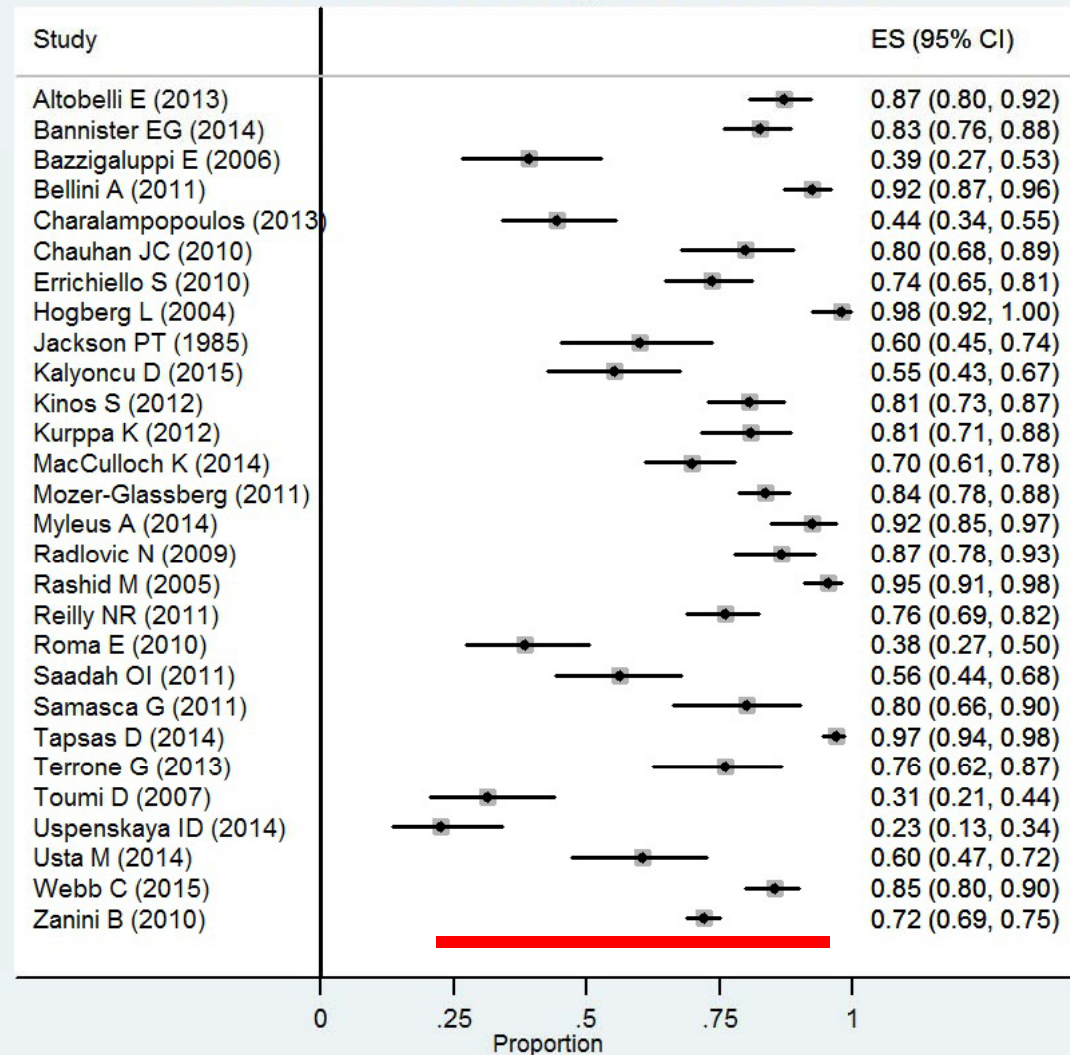
Productos que contienen almidón de trigo

En restaurants, pizzerías, cafeterías, etc.

Potenciales implicancias clínicas



Niveles de adherencia a la DLG



Myleus A. et al. DDW 2016



Monitoreo del cumplimiento de la DLG

Prevenir complicaciones

WJG World Journal of Gastroenterology

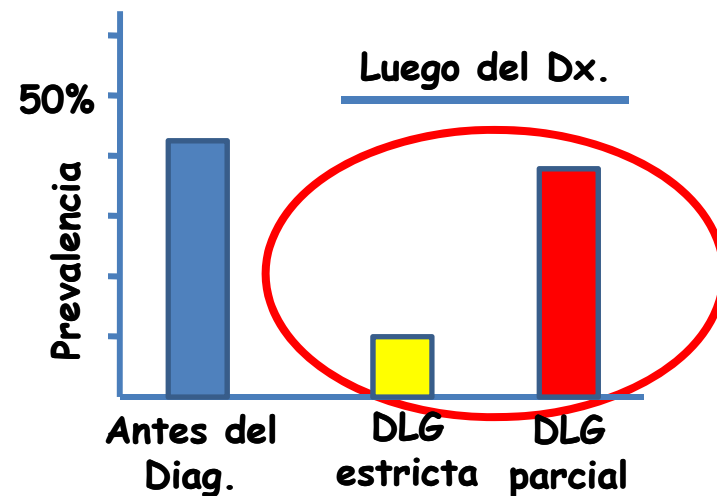
Online Submissions: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/office>
wjg@wjgnet.com
doi:10.3748/wjg.v17.i25.1

World J Gastroenterol 2011 July 7; 17(25): 1-0000
ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)
© 2011 Baishideng. All rights reserved.

BRIEF ARTICLE

Risk of fracture in celiac disease: Gender, dietary compliance, or both?

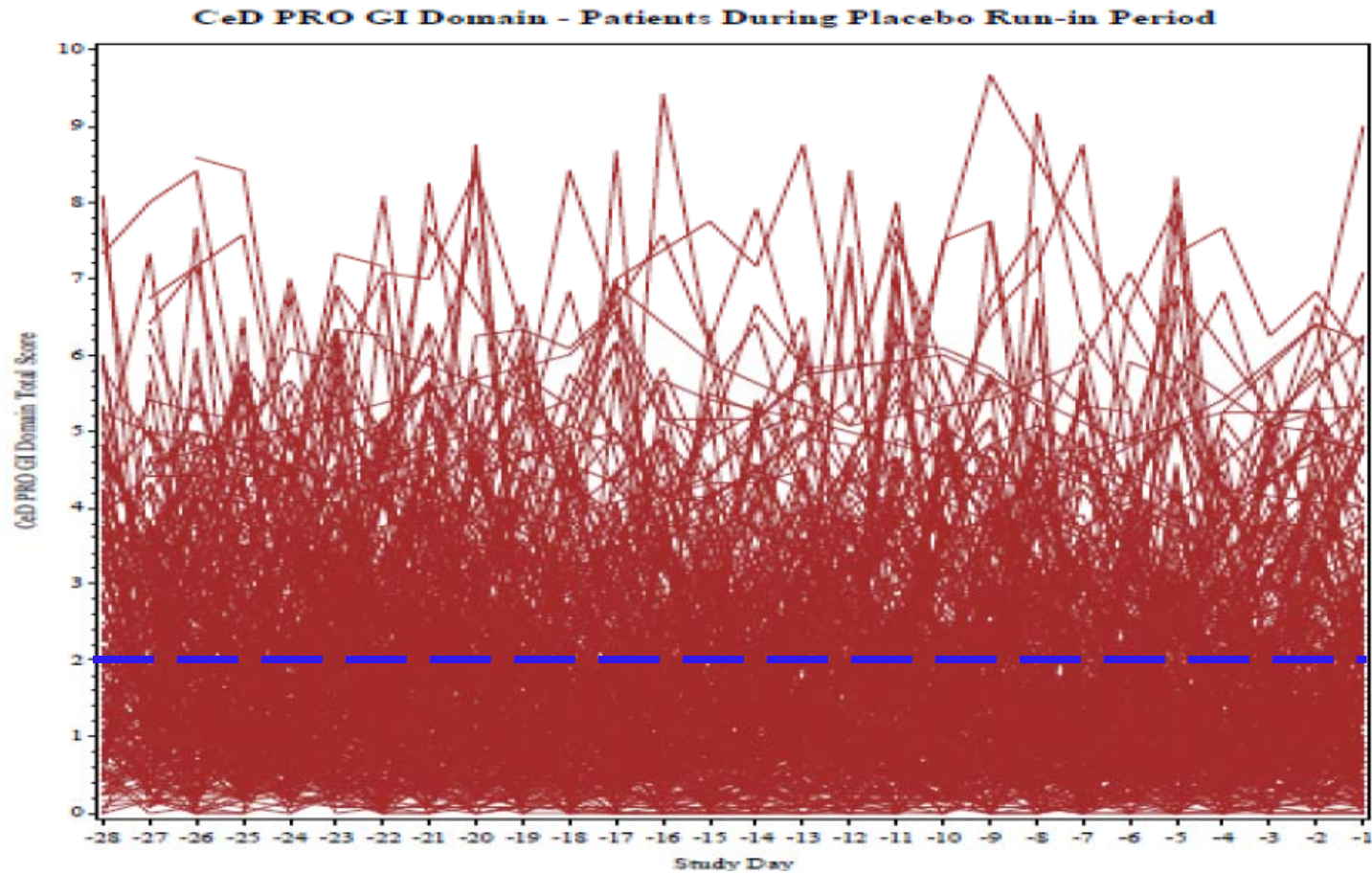
Prevalencia de fracturas pre- y post-diagnóstico. Hombres
% casos con fracturas



Pinto-Sánchez I, y col. WJG 2011



Síntomas en tratados



CD-GSRS

N: 338

Murray et al. Gastro 2015



Terapéutica 2017



Objetivos generales





Consideraciones generales

- **Mejoría sintomática no es sinónimo de resolución completa.**
- **Desaparición de síntomas no significa resolución de lesión intestinal ni normalización de serología.**



Intervenciones farmacológicas

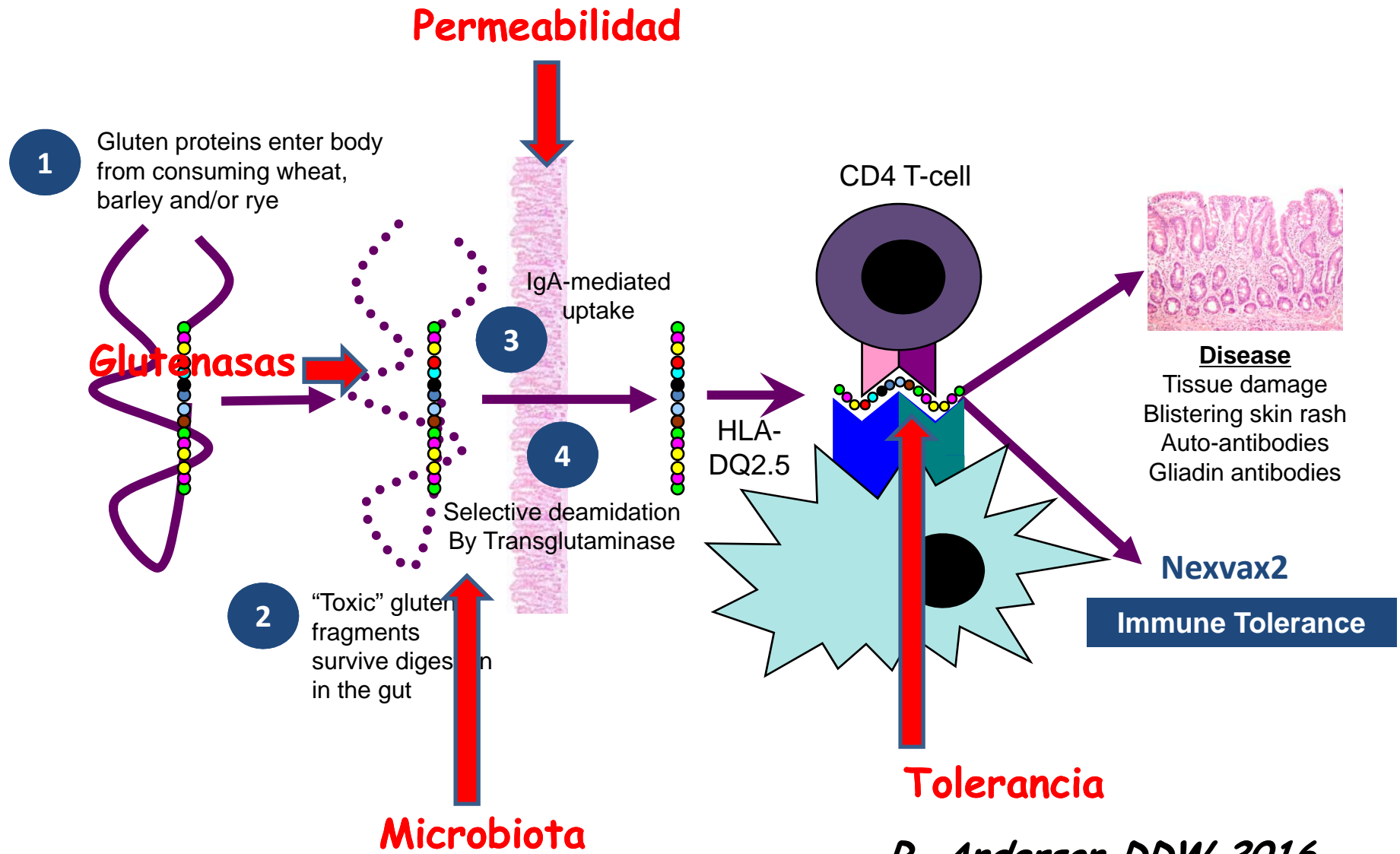
“Clásicas”

- Esteroides
- Inmunosupresión (AZT, 6-MP, Cladribine, etc.)

Nuevos desarrollos terapéuticos



Potenciales terapéuticos



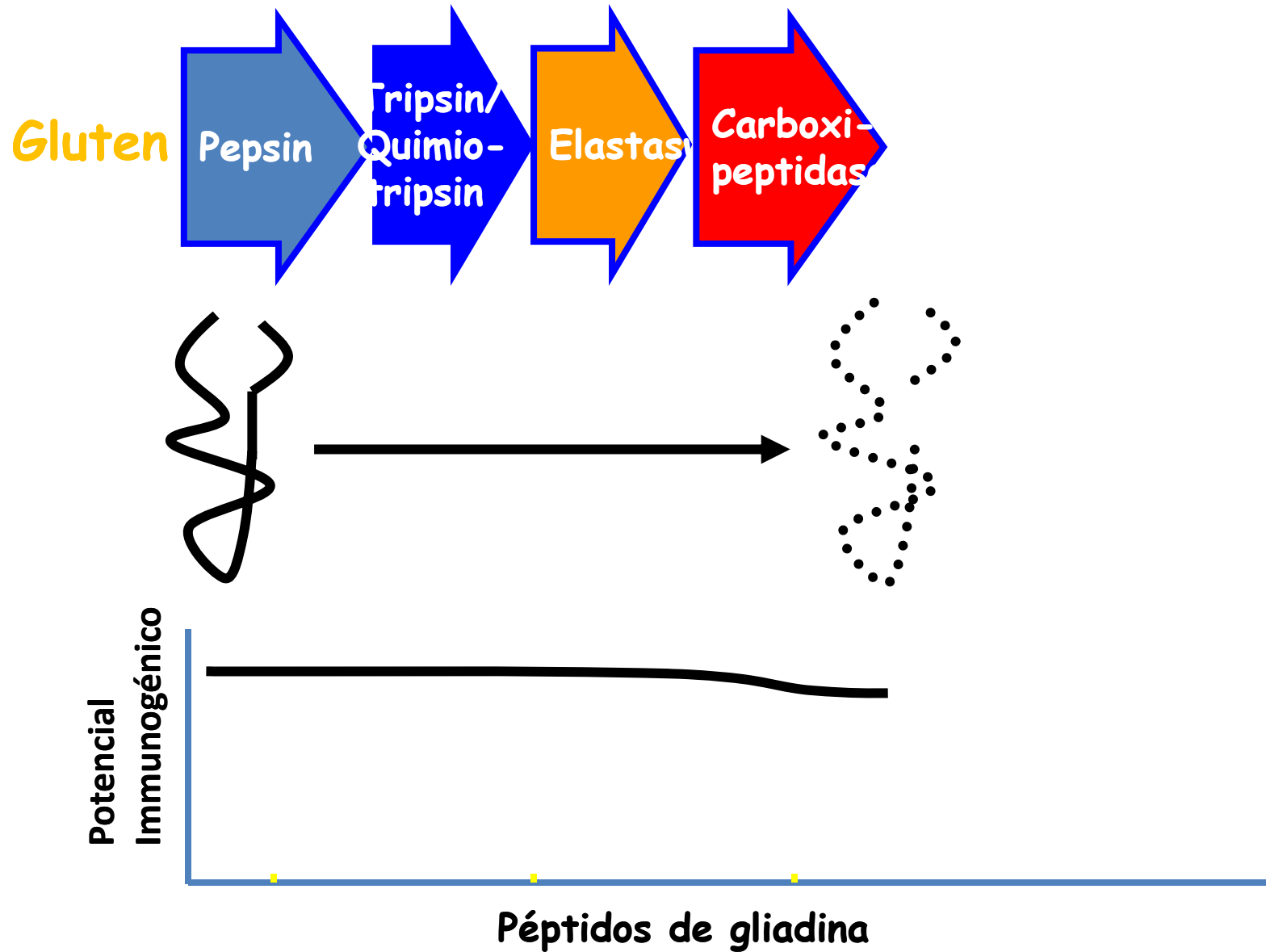
R. Anderson DDW 2016



Potenciales blancos terapéuticos

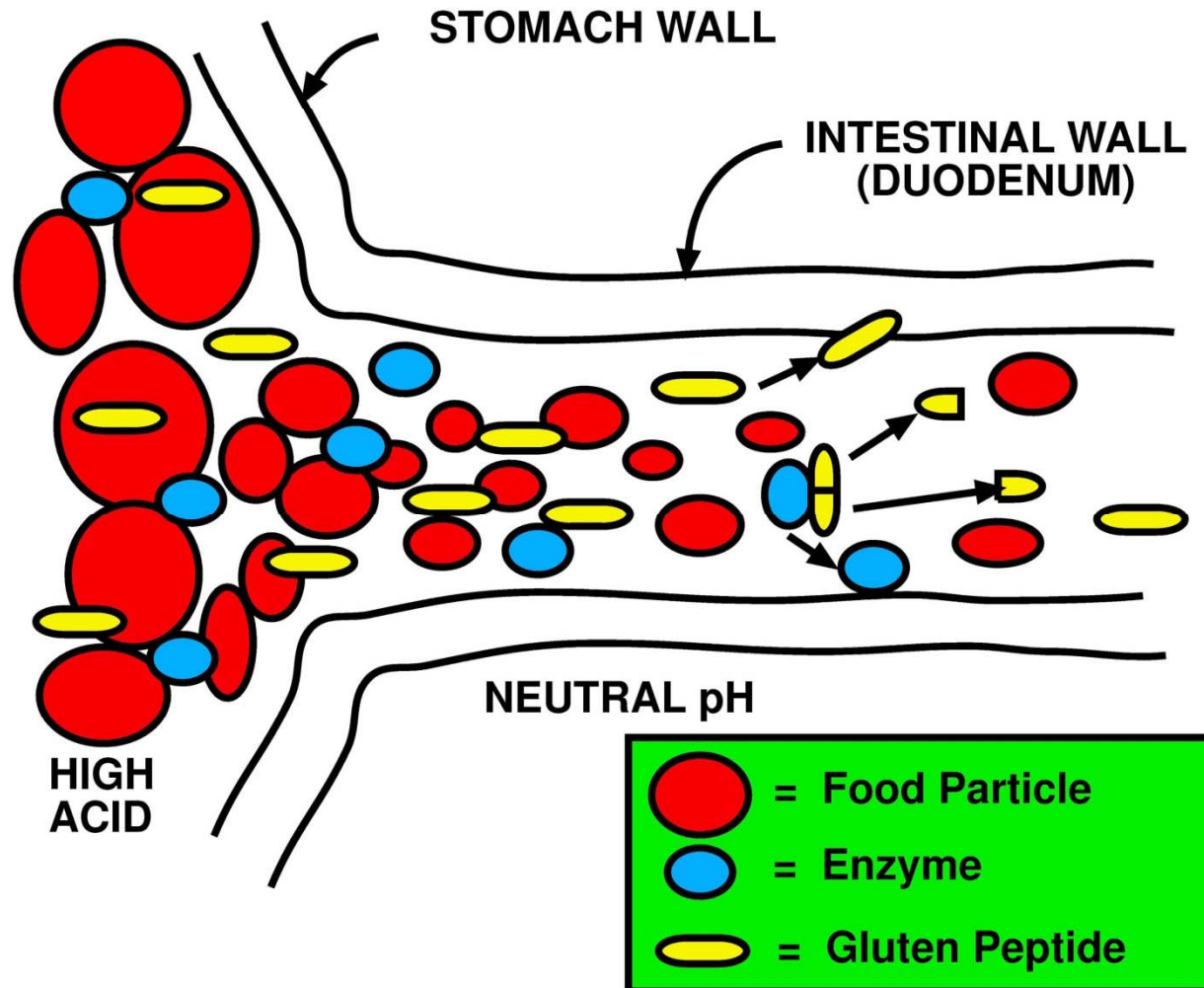
- 1- Terapia intraluminal
 - Modificaciones genéticas de granos
 - Pre-tratamiento de harinas
 - **Terapia enzimática (glutenasas)**
- 2- Modificadores de permeabilidad intestinal
 - **AT-1001 (Larazotide)**
 - **Inespecíficos (Probióticos)**
- 3- Control de la respuesta adaptativa
 - inhibidores de TG
 - Bloqueo de receptores (*HLA-DQ2*)
 - **Inmunomodulación ("Vacuna")**
 - **Inhibidores de IL-15**

Digestión luminal del gluten





Rol de las glutenasas





Detoxificación del gluten "Glutenasas"

PEP : prolyl-endopeptidase (A. niger,
S. capsulata, Flavobacterias, etc.)

EP-B2 : Cebada germinante

AN-PEP y EP-B2/PEP (ALV003)



Detoxificación del gluten "Glutenasas"

Gastroenterology 2017;152:787–798

No Difference Between Latiglutenase and Placebo in Reducing Villous Atrophy or Improving Symptoms in Patients With Symptomatic Celiac Disease



Joseph A. Murray,¹ Ciarán P. Kelly,² Peter H. R. Green,³ Annette Marcantonio,⁴ Tsung-Teh Wu,⁵ Markku Mäki,⁶ and Daniel C. Adelman,⁴ on behalf of the CeliAction Study Group of Investigators

Larazotide Acetate

Comprehensive Phase I-IIa/IIb Program with 828 Subjects



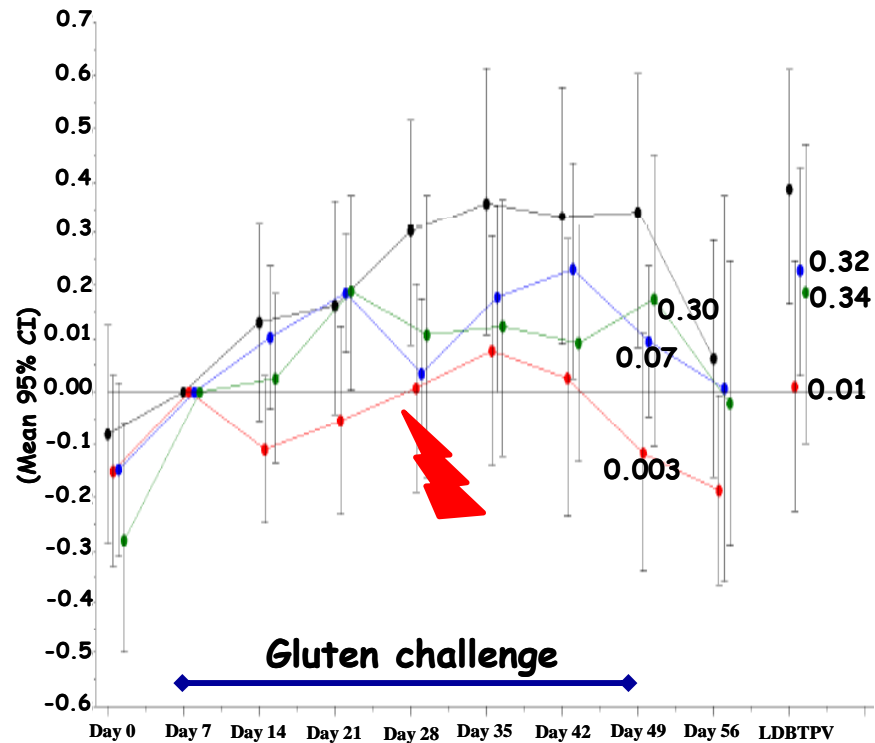
TRIAL	DESIGN	N
-001	Single Escalating Dose(3-12-36 mg,) in Healthy Volunteers	24
-002	Phase Ib, Multiple Dose POC in Controlled Celiac patients DR, R, PC, 2:1, 12 mg QD x 3 days. In-patient study, <i>Gluten Challenge on D2</i>	21
-003	Multiple Escalating Dose in Volunteers 3:1, 0.25-1-4 mg, TID x 10 days	24
-004	Phase IIa, Multiple Dose POC and Dose Ranging in Controlled Celiac patients DB, R, PC, 5:2, 0.25-1-4-8 mg, TID x 14 days. <i>Gluten Challenge 2 w</i>	86
-006	Phase IIb, Dose ranging, in Controlled Celiac patients DB, R, PC, 3:1, 1-4-8 mg, TID x 6 weeks after 1 week run in. <i>Gluten Challenge, 6 weeks</i>	184
-011	Phase IIb, POC and Dose ranging in Active Celiac patients Newly diagnosed and recalcitrant disease, DB, R, PC, 2:1, 4-8 mg, TID x 8 weeks	105
-006B	Phase IIb, Similar to -006, in Controlled Celiac patients 2 arms (1 mg versus placebo)	42
-012	Phase IIb, Multiple dose in Celiac patients with symptoms on a GFD DB, R, PC, 3:1, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, TID x 12 weeks	342



Experiencia clínica Larazotide

Fase IIb. Beneficio en GSRS

GSRS



● Placebo ● 1 mg TID ● 4 mg TID ● 8 mg TID

Kelly et al. APT 2012

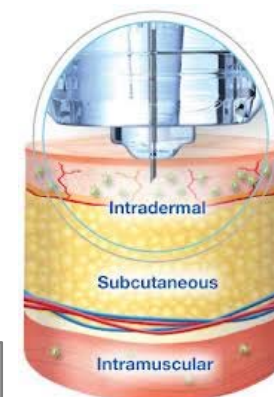
Nexvax2 Objectives

Short term: Protective Against Gluten Exposure while on a GFD

Long term: Designed to Allow for an Unrestricted Diet

Target Product Profile

- 1 Intradermal injection of Nexvax2 using microneedle
- 2 Chronic administration renders T-cells non-responsive
- 3 Patients are protected from exposure to gluten e.g. cross contamination or inadvertent exposure
- 4 No deterioration of intestinal mucosa
- 5 Precision Medicine approach – blood-based immune monitoring



Stepwise clinical development approach maximizes probability of success

R. Anderson DDW 2016



Inmunoterapia Vacunación. NexVax2

Péptidos inmunodominantes 16-mer identificados por células dendríticas (CD4, HLA DQ 2.5)

Sólo estudio fase I.

Efficacy, Safety, Tolerability, and Immunological Effects of Nexvax2®, a Peptide-Based Therapeutic Vaccine, Administered by Intra-Dermal (ID) Injection Twice-Weekly for 8-Weeks in HLA-DQ2.5+ Celiac Disease (CeD).

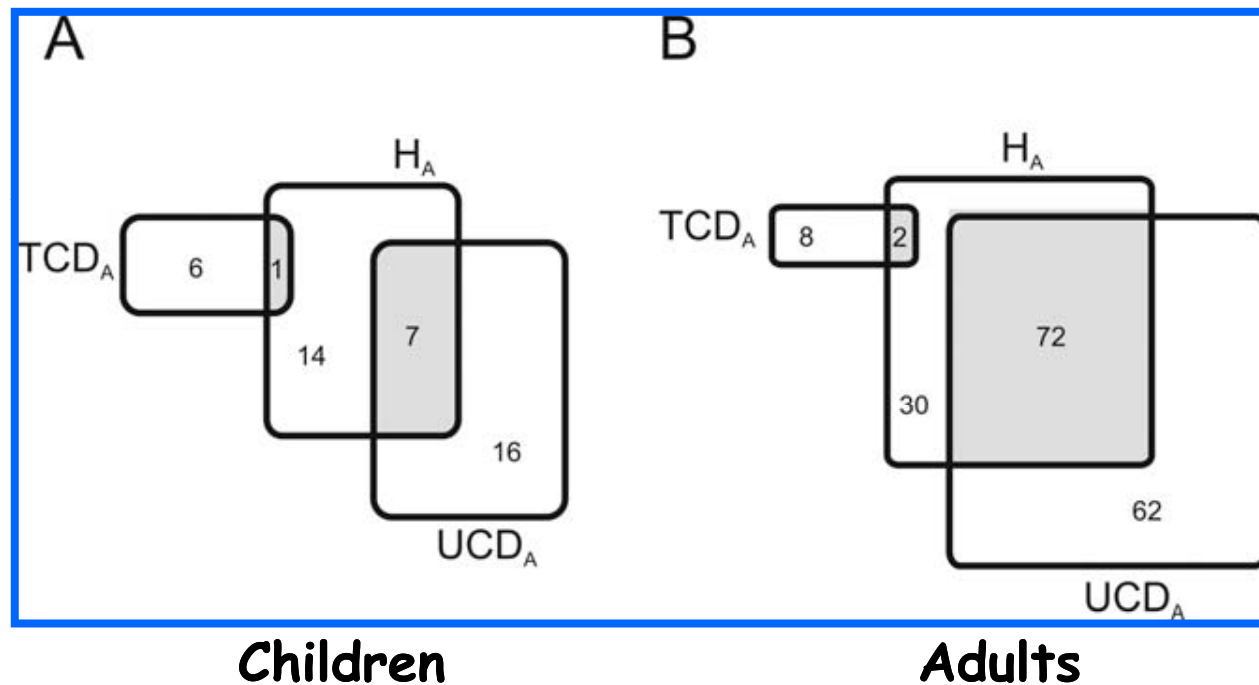
**8 con NexVax2 vs. 3 controles
150µg 2/sem. Desafío con gluten final**

R. Anderson DDW 2016



Bacterial composition in duodenal biopsies of CD patients

16S rRNA gene sequencing from DNA



Phyla predominance: Firmicutes,
Protobacteria, Bacteroidetes

Nistal E, et al. IBD 2011



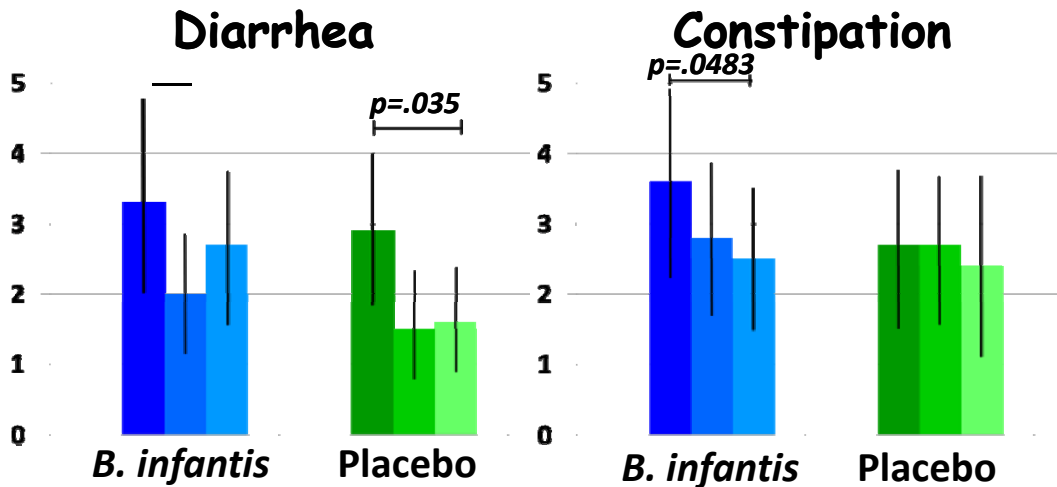
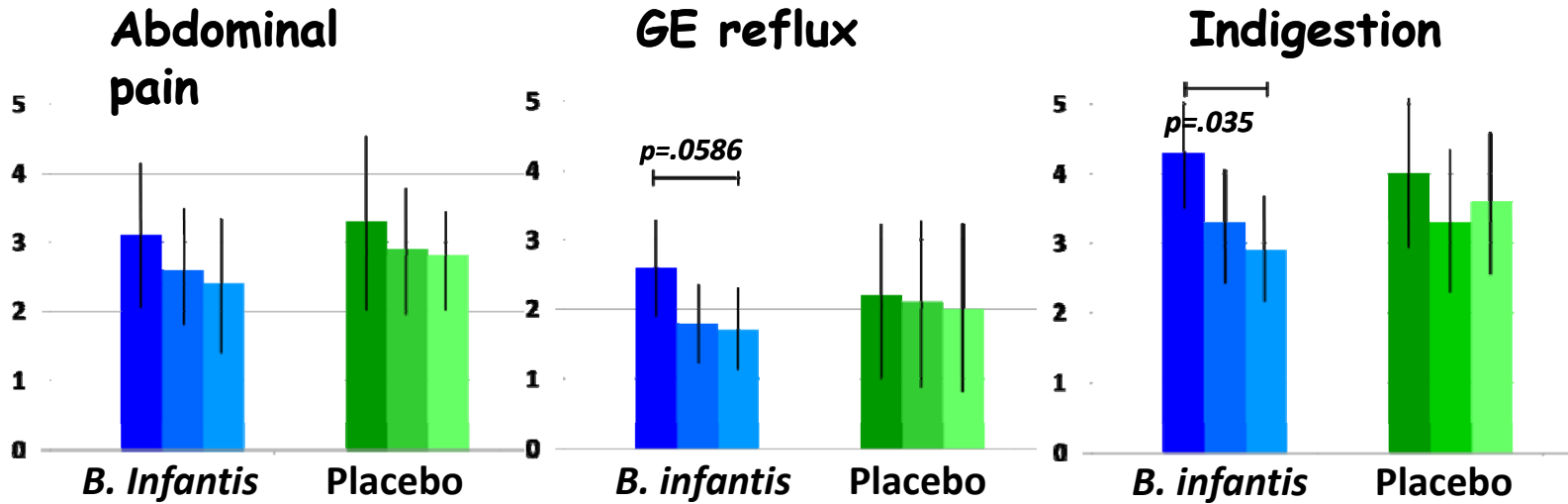
B. infantis en EC

ORIGINAL ARTICLE

Exploratory, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study on the Effects of *Bifidobacterium infantis* Natren Life Start Strain Super Strain in Active Celiac Disease

Edgardo Smecuol, MD,† Hui J. Hwang, MD,* Emilia Sugai, MD,* Laura Corso, MD,‡
Alejandra C. Cherñavsky, MD,§ Franco P. Bellavite, MD,* Andrea González, MD,‡
Florencia Vodánovich, MD,§ María L. Moreno, MD,* Horacio Vázquez, MD,*†
Graciela Lozano, MD,* Sonia Niveloni, MD,*† Roberto Mazure, MD,*
Jon Meddings, MD,|| Eduardo Mauriño, MD,* and Julio C. Bai, MD*†#*

Smecuol y col. JCG 2013



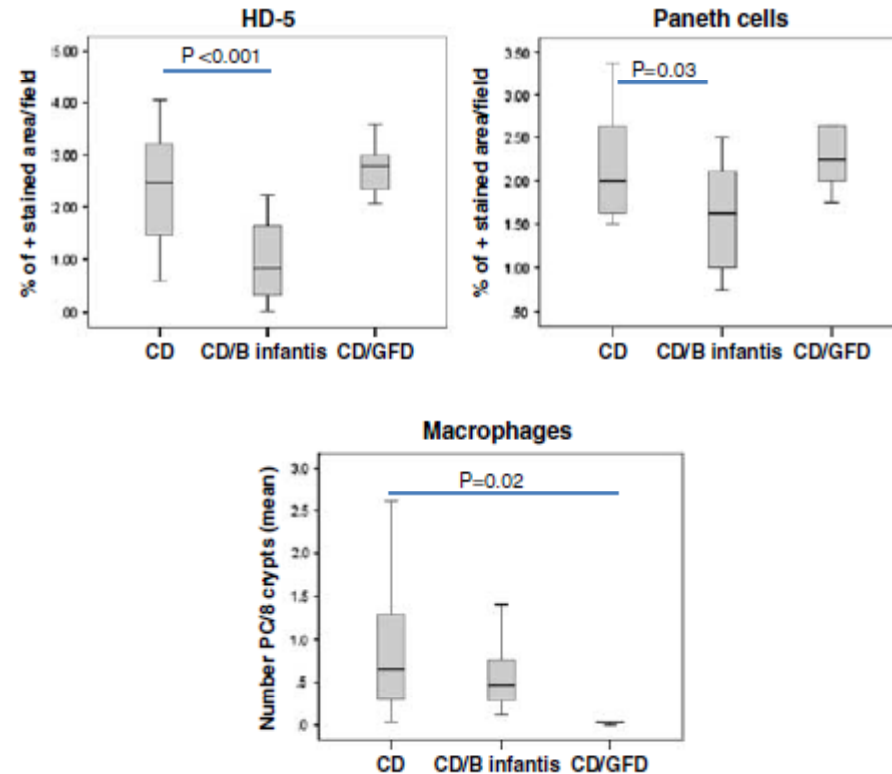
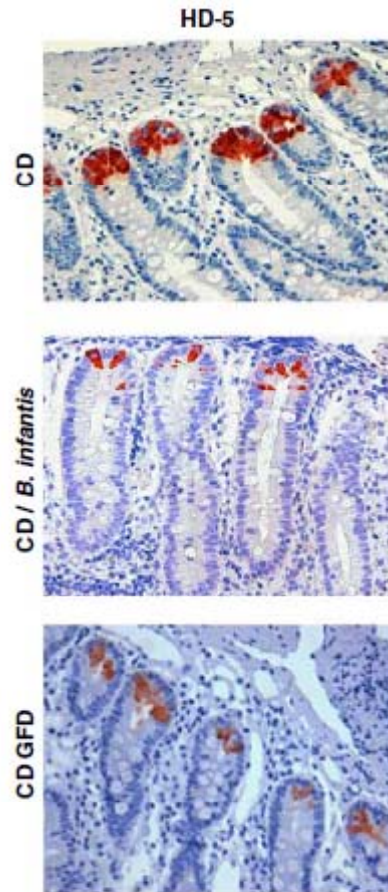
GSRS

■ Baseline ■ Visit 1 ■ Final

*Smecuo*l y col. JCG 2013



B. infantis afecta la inmunidad innata



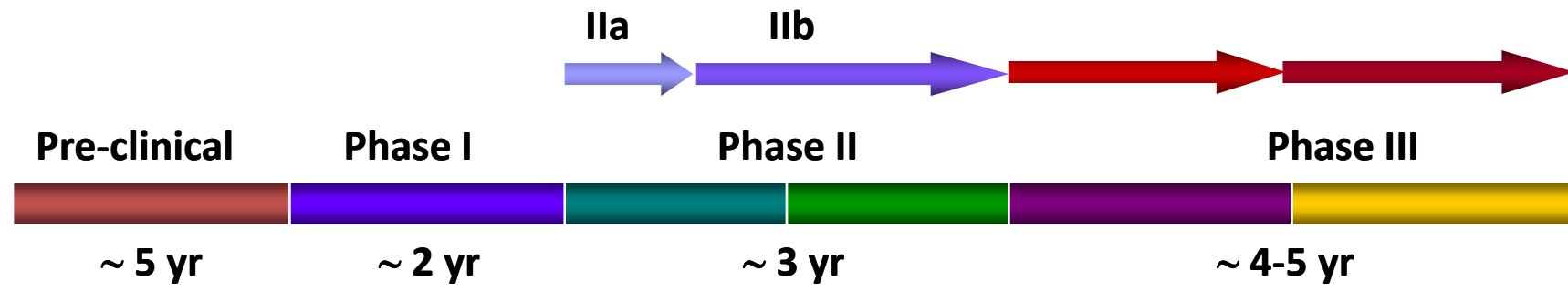
ORIGINAL ARTICLE

Bifidobacterium infantis NLS Super Strain Reduces the Expression of α -Defensin-5, a Marker of Innate Immunity, in the Mucosa of Active Celiac Disease Patients

Pinto-Sanchez y col. JCG 2016



Desarrollo de fármacos en EC



Black arrow pointing right: NexPep (Vaccine)

Blue arrow pointing right: Glutenasa

Green arrow pointing right: *B. infantis*

Red arrow pointing right: AT1001

www.icds2017india.com

ICDS

2017 India

September 8th - 10th, 2017
New Delhi

17th INTERNATIONAL
CELIAC DISEASE
SYMPOSIUM

India Welcomes!

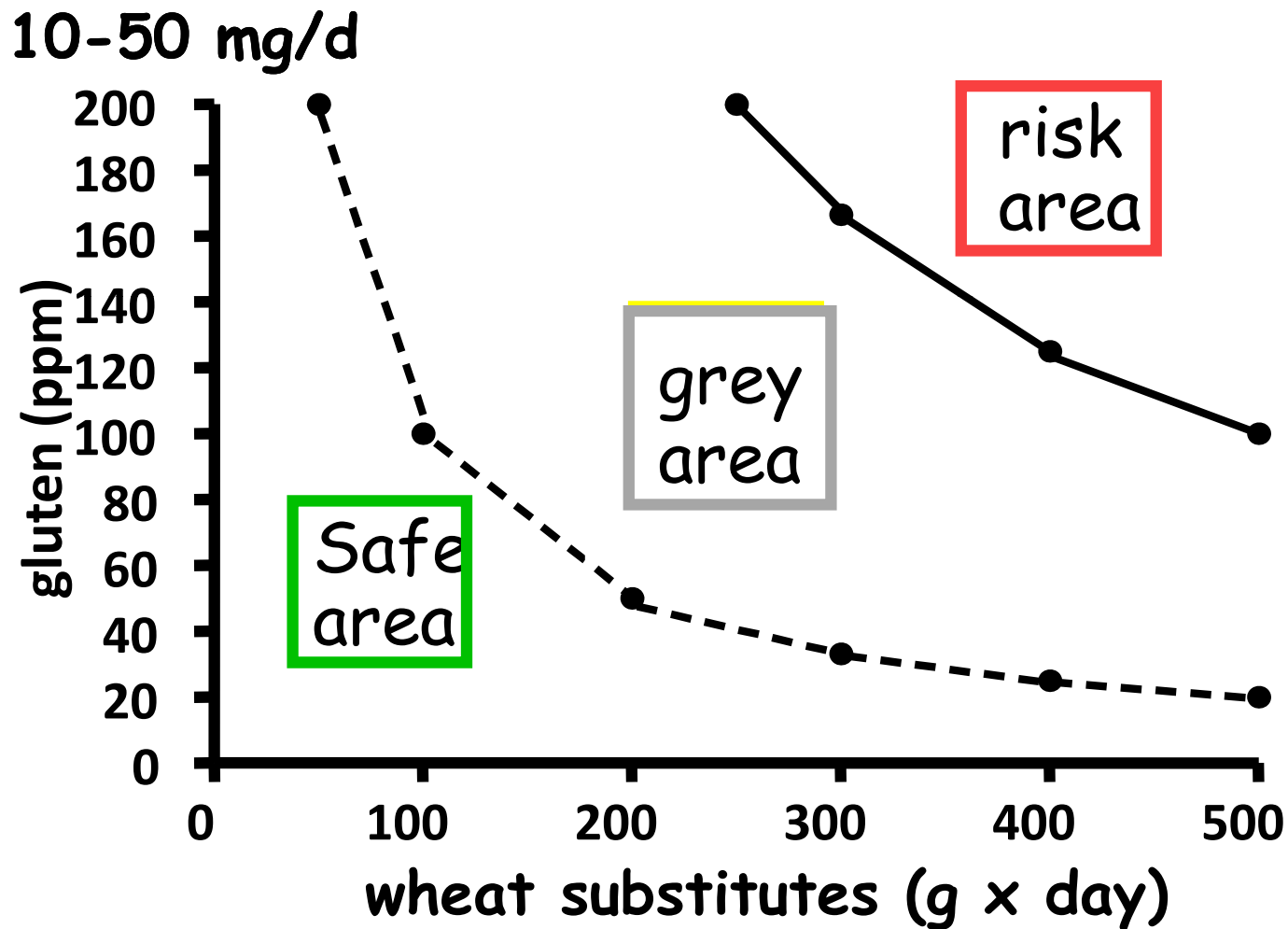
A PLATFORM
FOR KNOWING
THE LATEST
IN CELIAC DISEASE

A PLATFORM
FOR INTERACTIONS
WITH EXPERTS

A PLATFORM
FOR SHOWING
YOUR RESEARCH



Las trazas de gluten tienen un umbral



Catassi et al, *Am J Clin Nutr* 2007

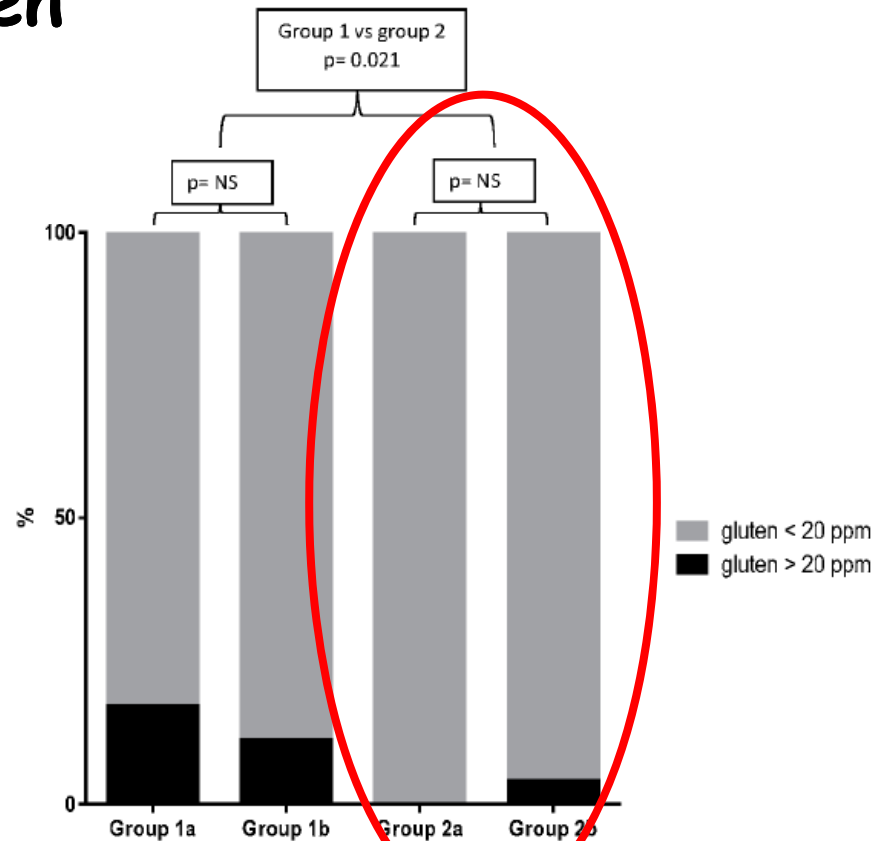


**“Cero gluten existe sólo en el mundo ideal”
Los productos libres de gluten tienen trazas
de gluten**

Catassi, 2009



Contenido de gluten en alimentos libres de gluten



Gluten Content (ppm)	Number of Products	Median (Range) (ppm)	Mean \pm SD (ppm)
<10	173	<5 (<0.5–9.3)	n.a.
10–20	9	13.9 (10.4–17.1)	14.1 \pm 2.2
>20	18	31.7 (20.4–126.2)	49.2 \pm 35.9



Intervenciones dietarias específicas Y terapias novedosas

- El rol de otros factores ambientales
- Viejas y nuevas alternativas en cereales
- Nuevas tecnologías para productos LG
- Prevención primaria o secundaria
- “Potenciales” terapias adyuvantes y/o alternativas a la DLG



Intervenciones alimentarias específicas

- El rol del amamantamiento y más...
 - ¿Previene el amamantamiento?
 - ¿Importa la dosis de gluten?
 - ¿Cuándo introducir el gluten?



Prevención de EC

- Prevenir induciendo modificaciones de conductas alimentarias
- Inducir tolerancia previo a la exposición al gluten
(Prevención primaria)
- Restaurar tolerancia luego de establecida la EC
(Prevención secundaria)



Inducción de tolerancia

Racionalidad

- Casos de EC "Latente"
- Tolerancia al gluten 20 años luego de diagnóstico
- 20% de mucosa "normal" en pacientes celíacos consumiendo gluten

Polanco et al. *Gut* 1983

Hopman et al. *EJGH* 2007

Matisyak-Budnik et al. *Gut* 2007

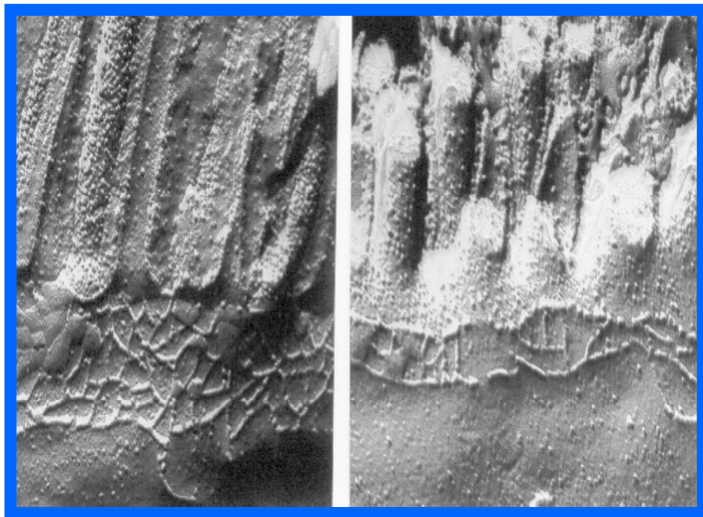


Modificadores de la permeabilidad intestinal



Modificadores de la permeabilidad intestinal

- **AT-1001 (Larazotide)**
- **Probiotics (*Bifidobacterium lactis*)**



Paterson et al. APT 2007
Lindfors et al. Clin Exp Imm 2008

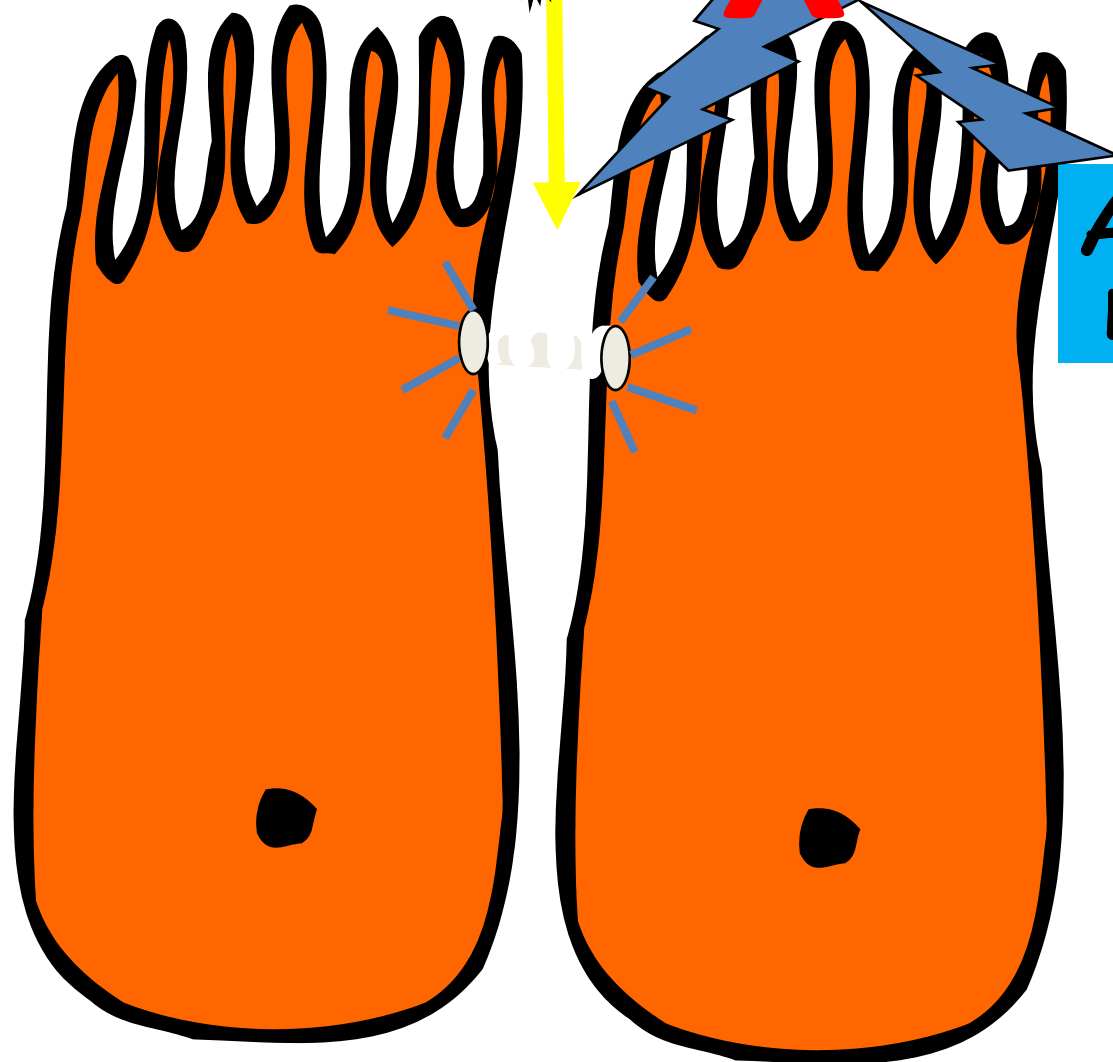


Permeabilidad transepitelial



Gliadina

X Zonulina (pre-HP2)



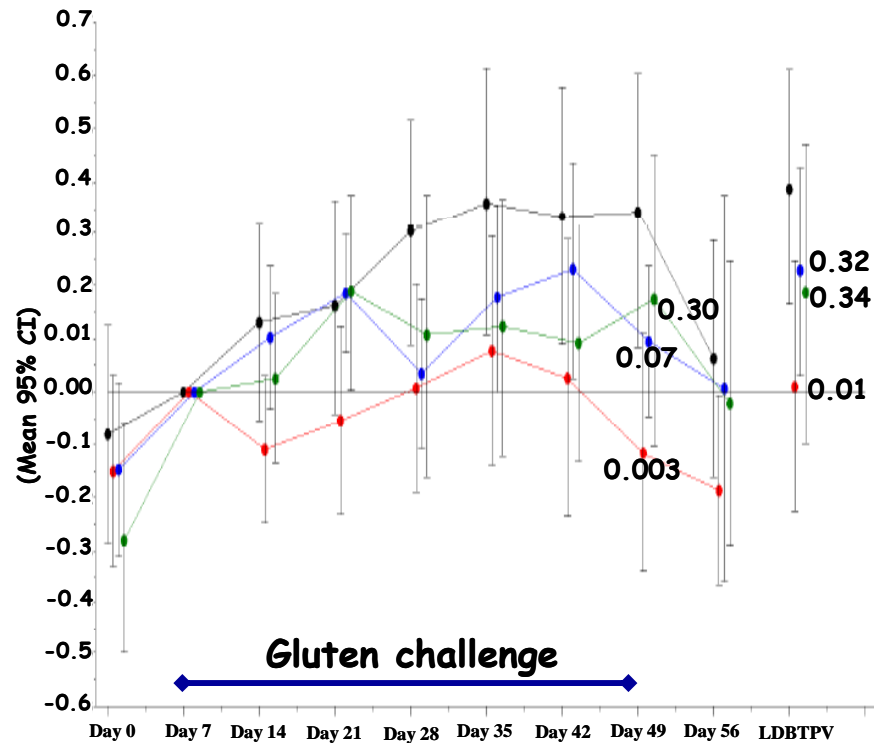
**AT-1001
Larazotide**



Experiencia clínica

Fase IIb. Beneficio en GSRS

GSRS



● Placebo ● 1 mg TID ● 4 mg TID ● 8 mg TID

Kelly et al. APT 2012



Inducción de tolerancia

Prevención secundaria

Tratamiento fisiopatológico ideal con el objeto de restaurar tolerancia al gluten
Cambio de respuesta Th1 a Th2

- Vacunación
- Probióticos?



Inmunoterapia Vacunación. Nexvax2

**Péptidos inmunodominantes 16mer reconocidos
Por células dendríticas (CD4, HLA DQ 2+)**

Sólo estudios clínicos fase I

B. Anderson 2009



Anergia inducida por dosis crecientes de gluten

B. Anderson 2009



Inmunoterapia Vacunación. NexVax2

Péptidos inmunodominantes 16-mer identificados por células dendríticas (CD4, HLA DQ 2.5)

Sólo estudio fase I.

Efficacy, Safety, Tolerability, and Immunological Effects of Nexvax2®, a Peptide-Based Therapeutic Vaccine, Administered by Intra-Dermal (ID) Injection Twice-Weekly for 8-Weeks in HLA-DQ2.5+ Celiac Disease (CeD).

**8 con NexVax2 vs. 3 controles
150µg 2/sem. Desafío con gluten final**

R. Anderson DDW 2016



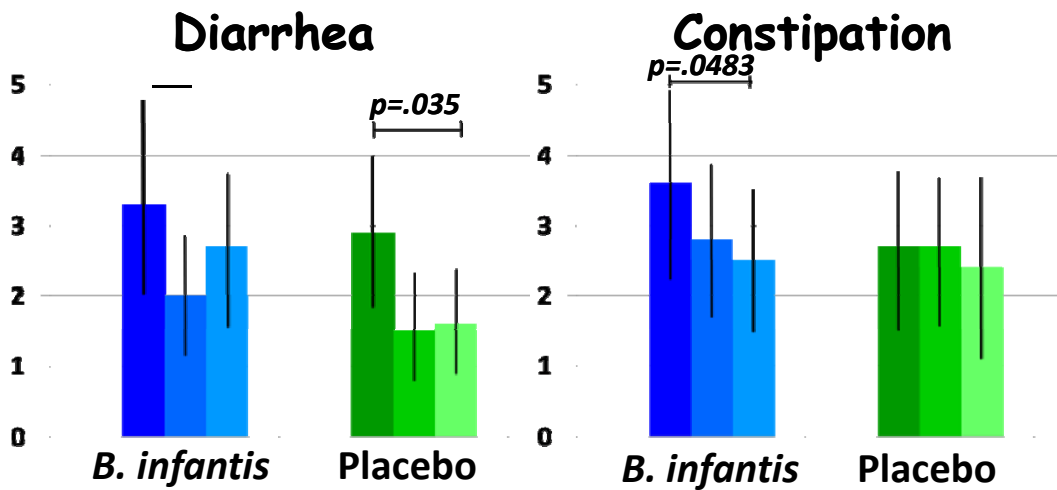
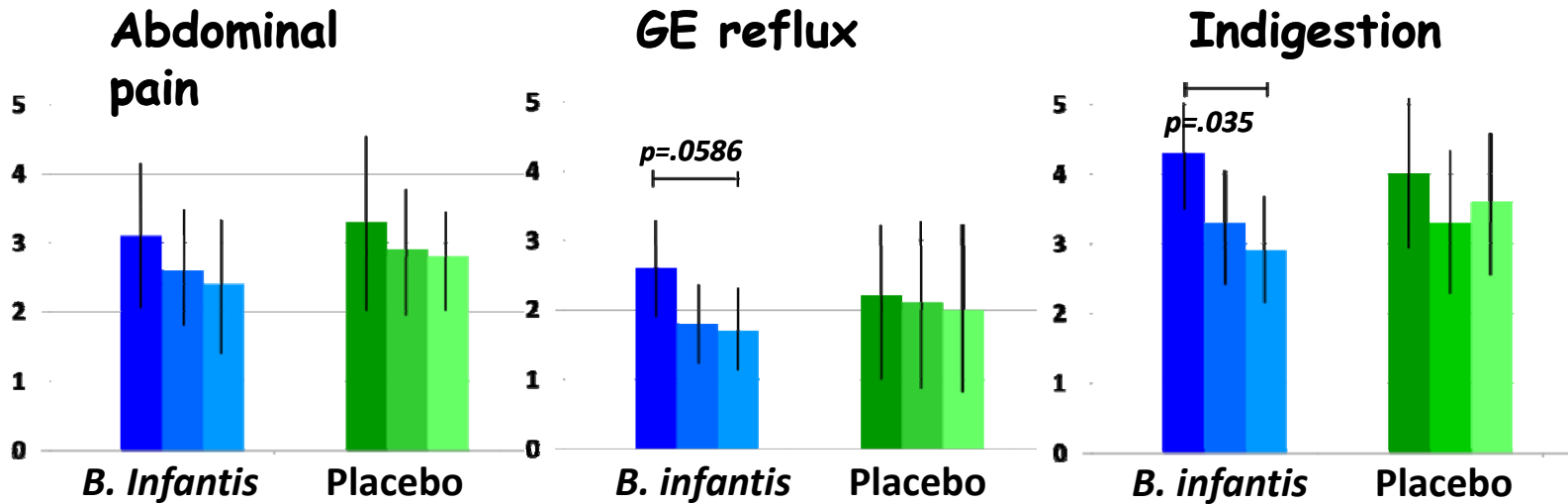
B. infantis en EC

ORIGINAL ARTICLE

Exploratory, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study on the Effects of *Bifidobacterium infantis* Natren Life Start Strain Super Strain in Active Celiac Disease

Edgardo Smecuol, MD,† Hui J. Hwang, MD,* Emilia Sugai, MD,* Laura Corso, MD,‡
Alejandra C. Cherñavsky, MD,§ Franco P. Bellavite, MD,* Andrea González, MD,‡
Florencia Vodánovich, MD,§ María L. Moreno, MD,* Horacio Vázquez, MD,*†
Graciela Lozano, MD,* Sonia Niveloni, MD,*† Roberto Mazure, MD,*
Jon Meddings, MD,|| Eduardo Mauriño, MD,* and Julio C. Bai, MD*†#*

Smecuol y col. JCG 2013



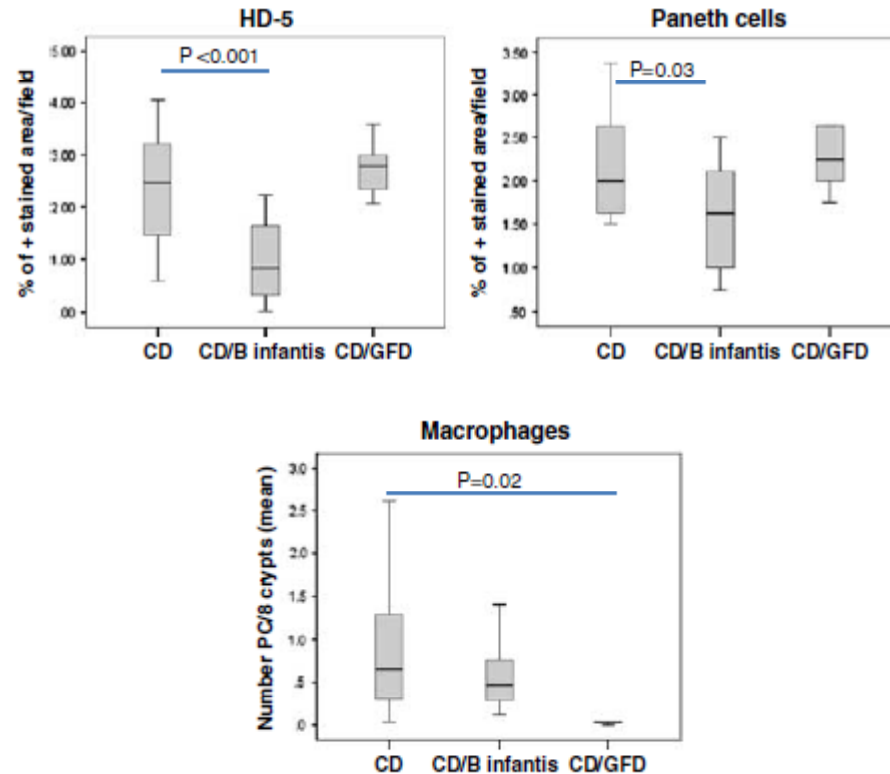
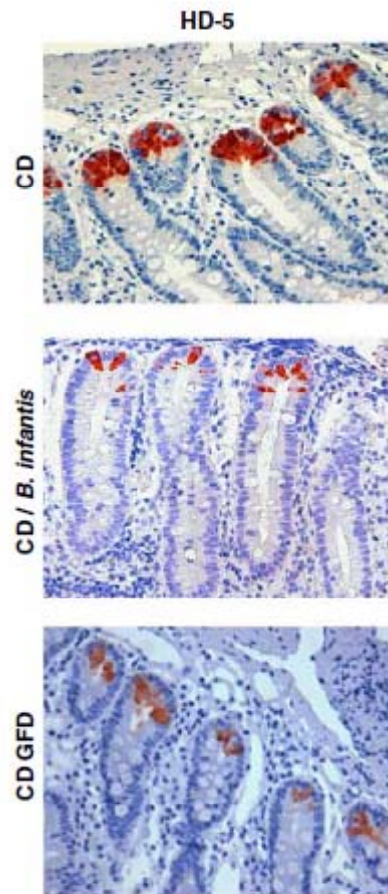
■ Baseline ■ Visit 1 ■ Final

GSRS

Smecuol, et al. JCG 2013



B. infantis interfiere a la inmunidad innata



ORIGINAL ARTICLE

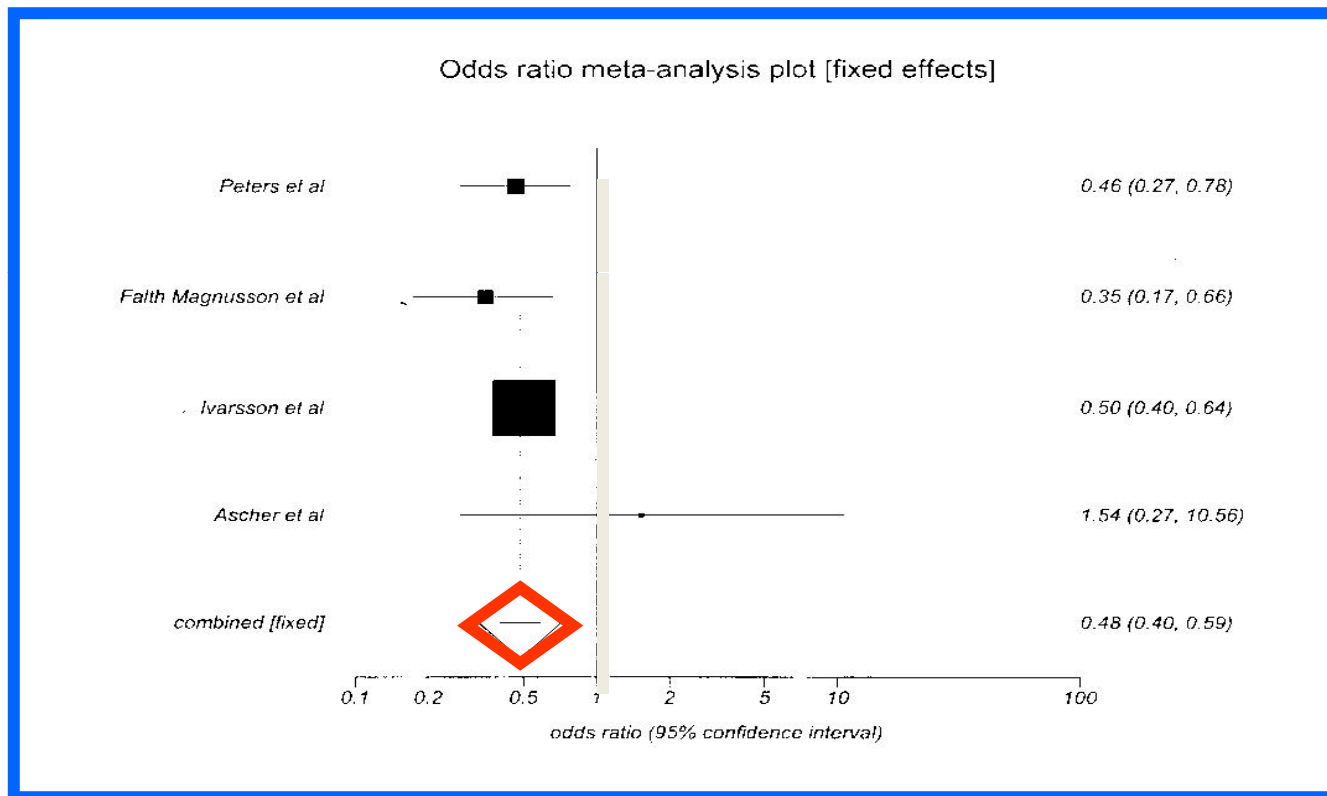
Bifidobacterium infantis NLS Super Strain Reduces the Expression of α -Defensin-5, a Marker of Innate Immunity, in the Mucosa of Active Celiac Disease Patients

Pinto-Sánchez y col. JCG 2016



El rol del amamantamiento y mas...

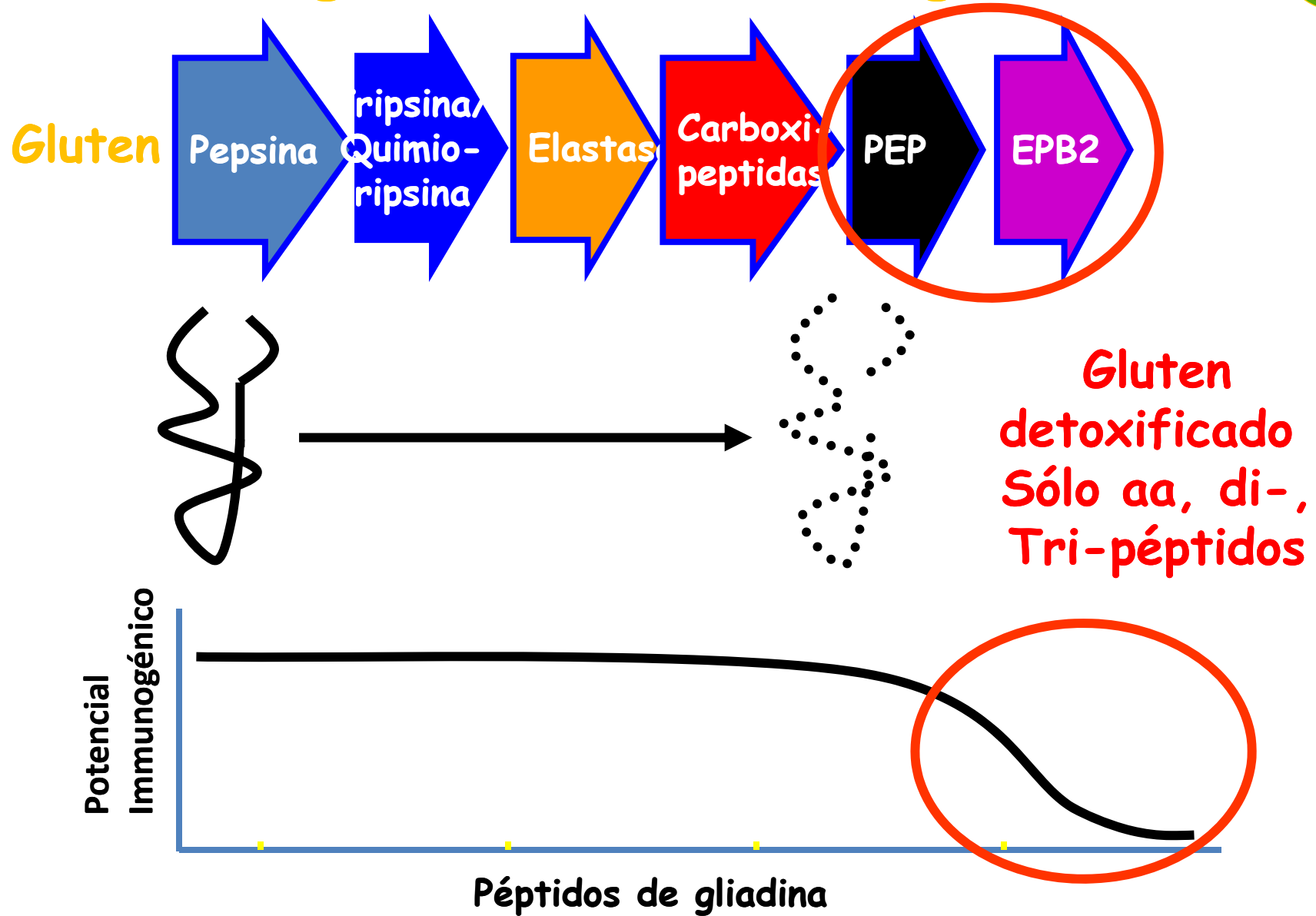
Amamantamiento a la introducción de gluten



Estudios retrospectivos

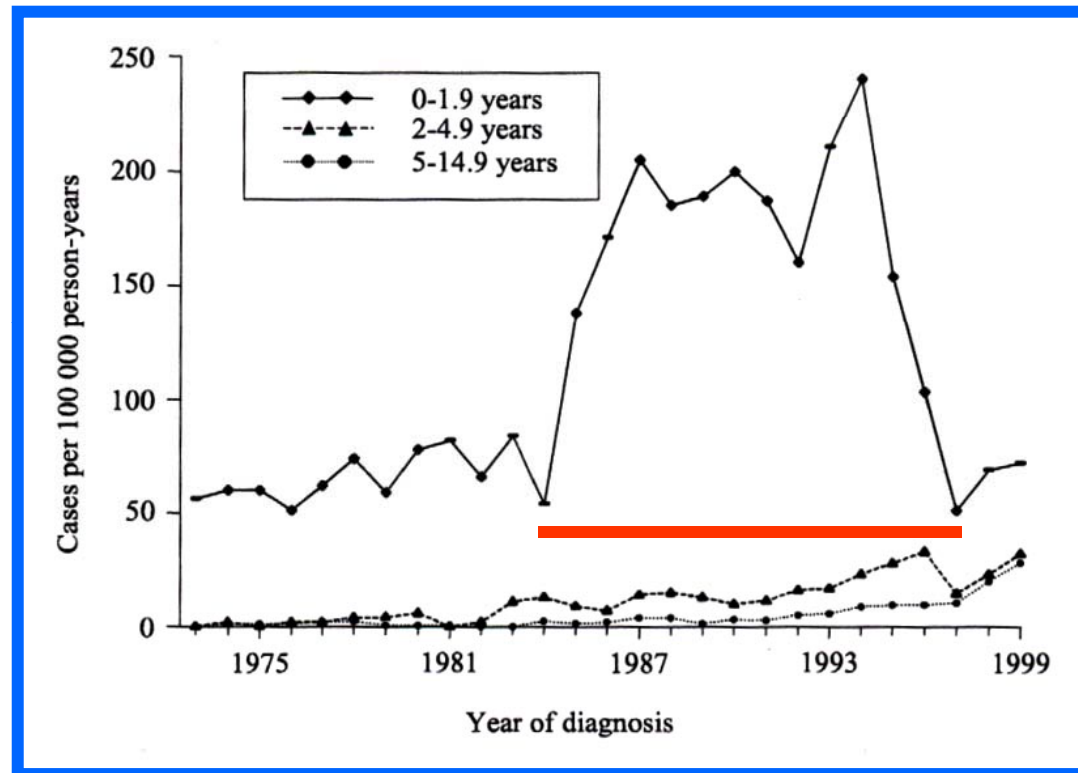
Akobeng et al. Arch Dis Child 2005

Digestión luminal del gluten





"La epidemia sueca"



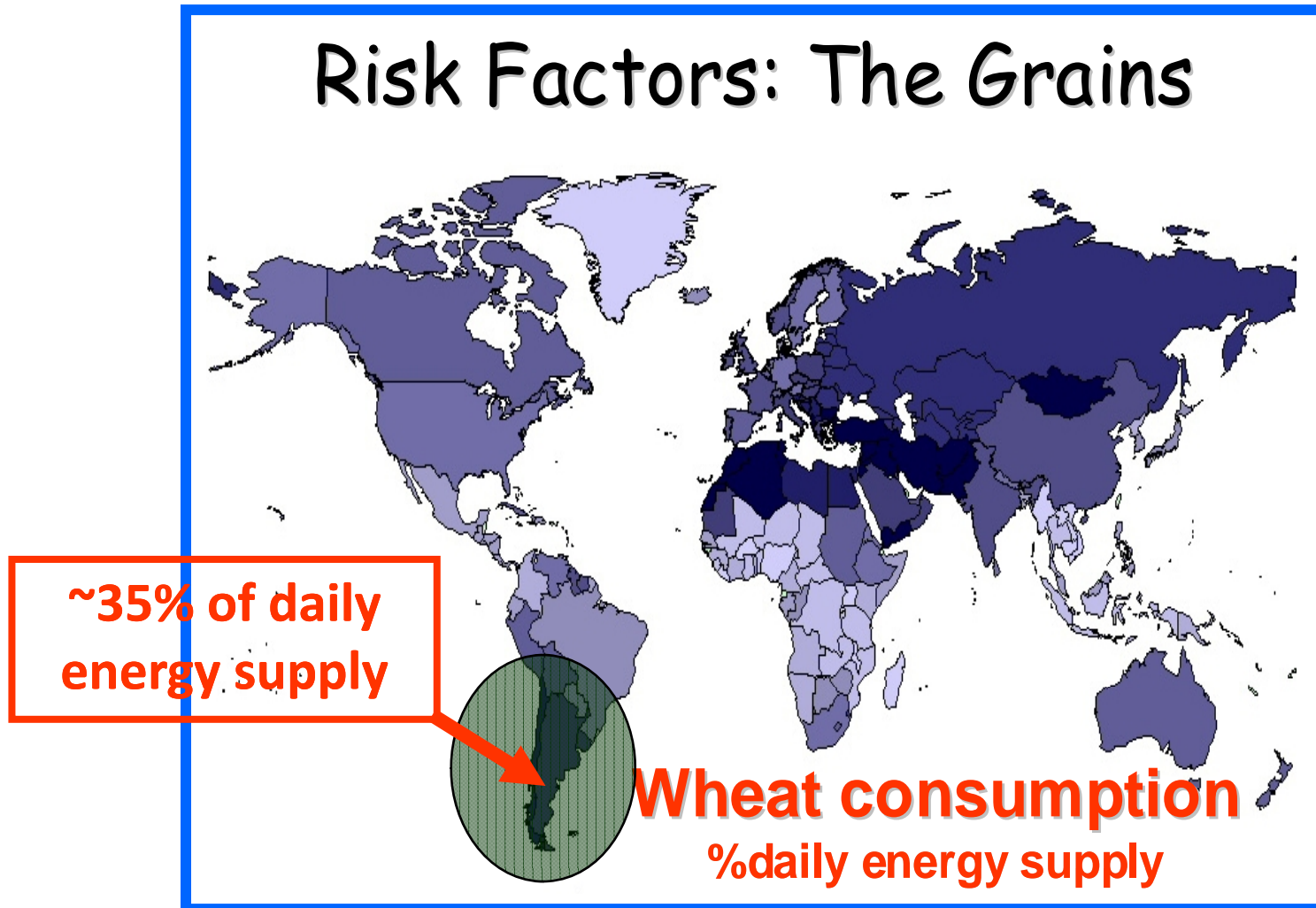
¿Prácticas alimentarias o infecciones?

Ivarsson. BP&R 2005



Consumo de trigo

Risk Factors: The Grains



Fasano & Catassi. *Gastro* 2001



Elevado consumo de trigo en el mundo



Nivel global de consumo: 260 g/persona/día (21 - 564)

Food and Agriculture Organization (UN)

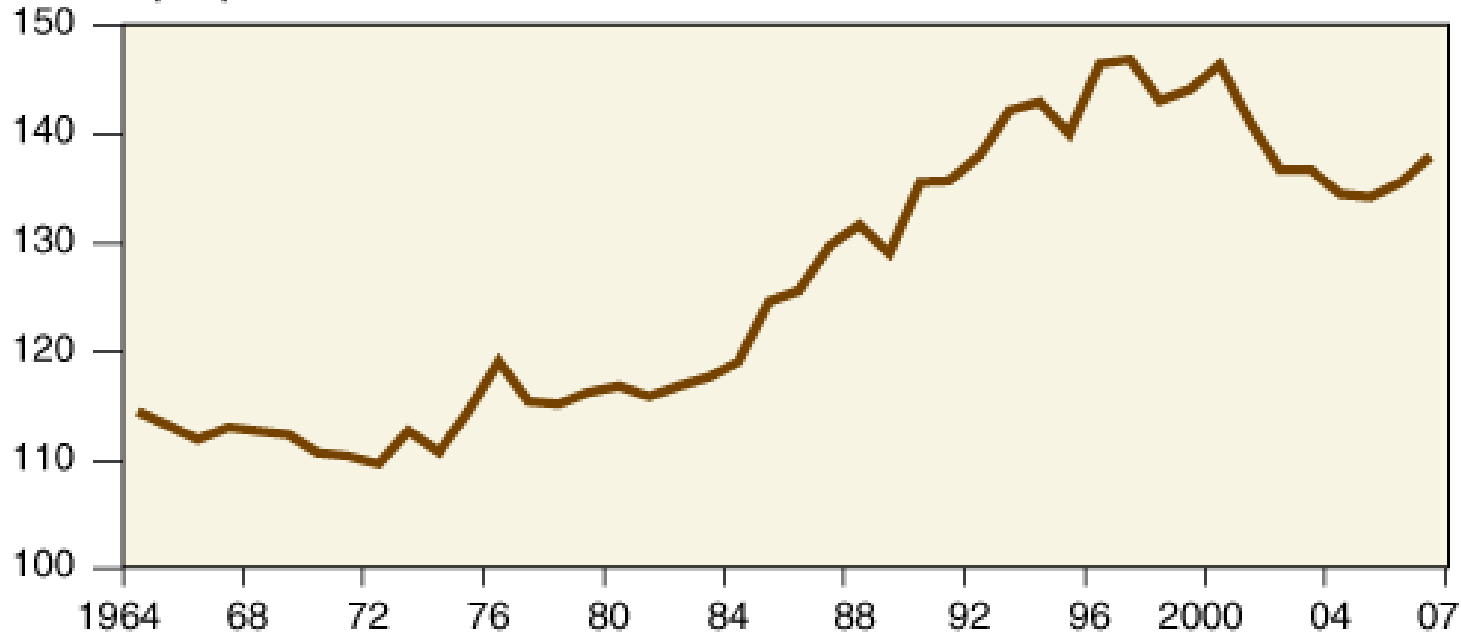


Aumento del consumo de trigo en el Tiempo. Estados Unidos



U.S. per capita wheat flour use

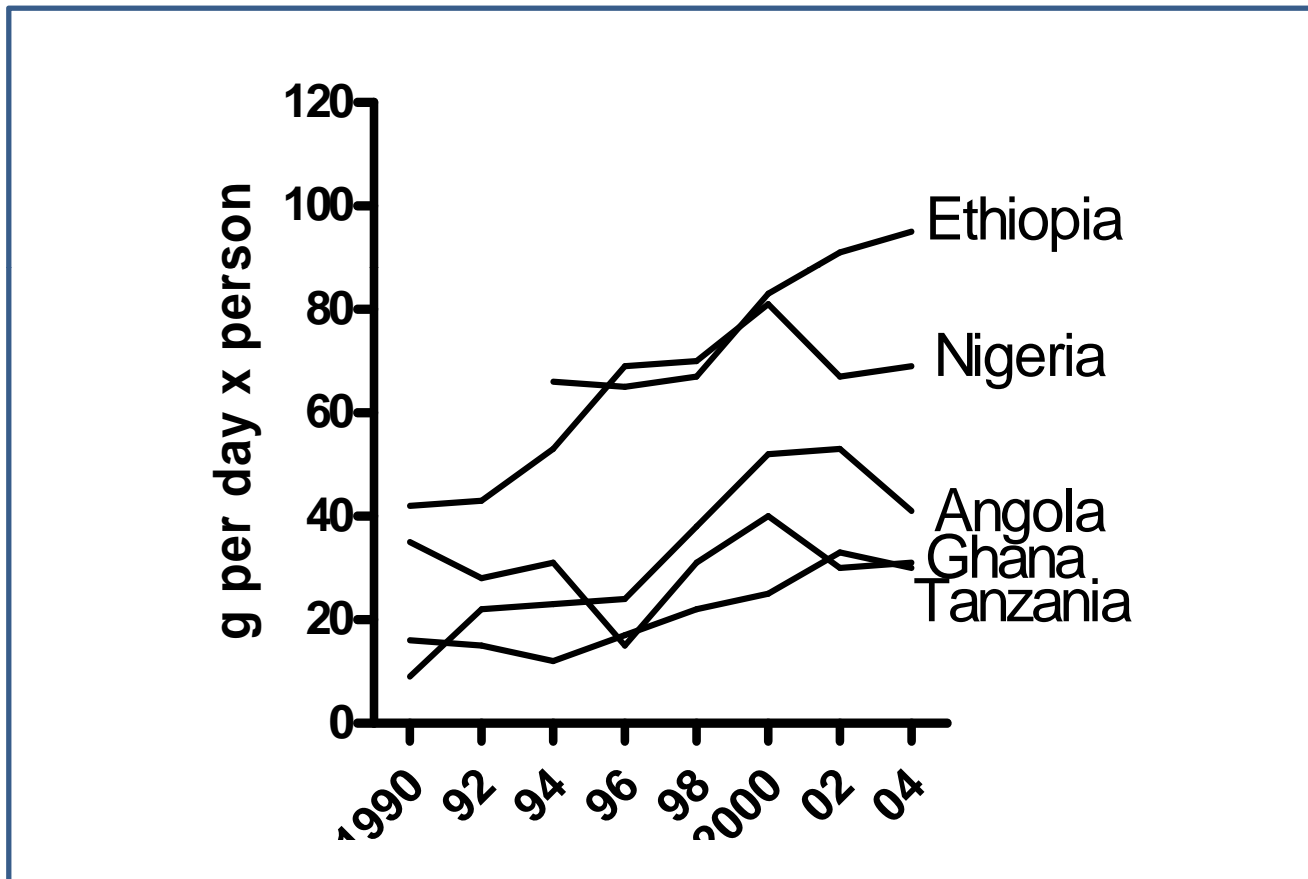
Pounds per person



Source: USDA, Economic Research Service.



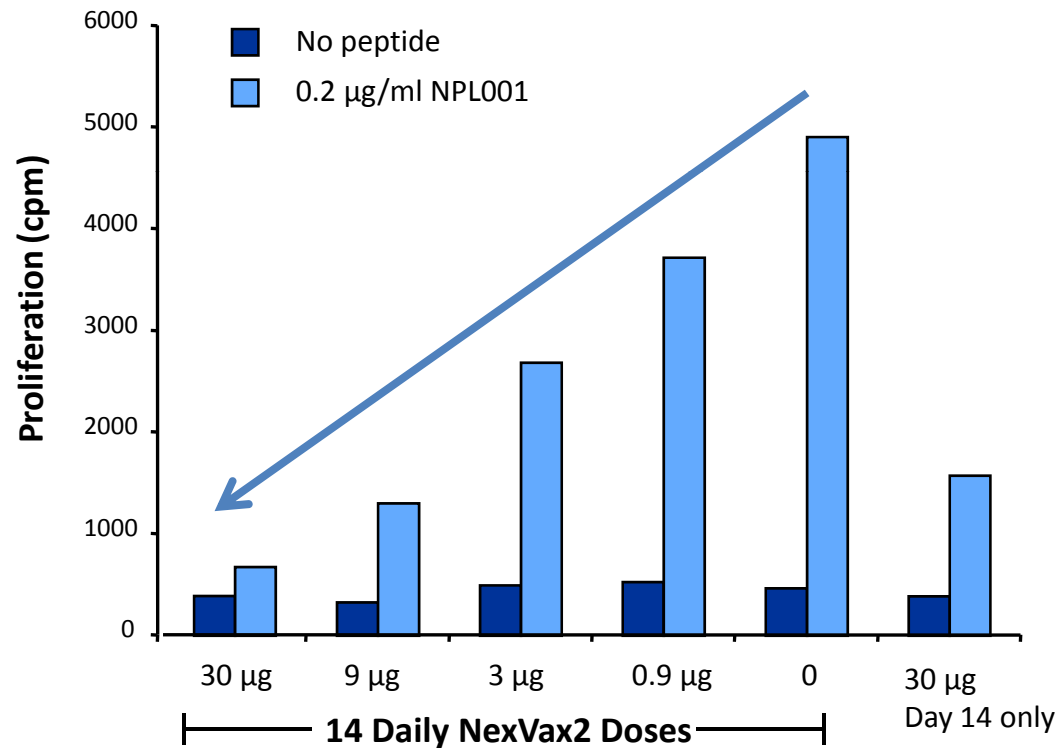
Africa Sub-sahariana: incremento del consumo de trigo en el tiempo



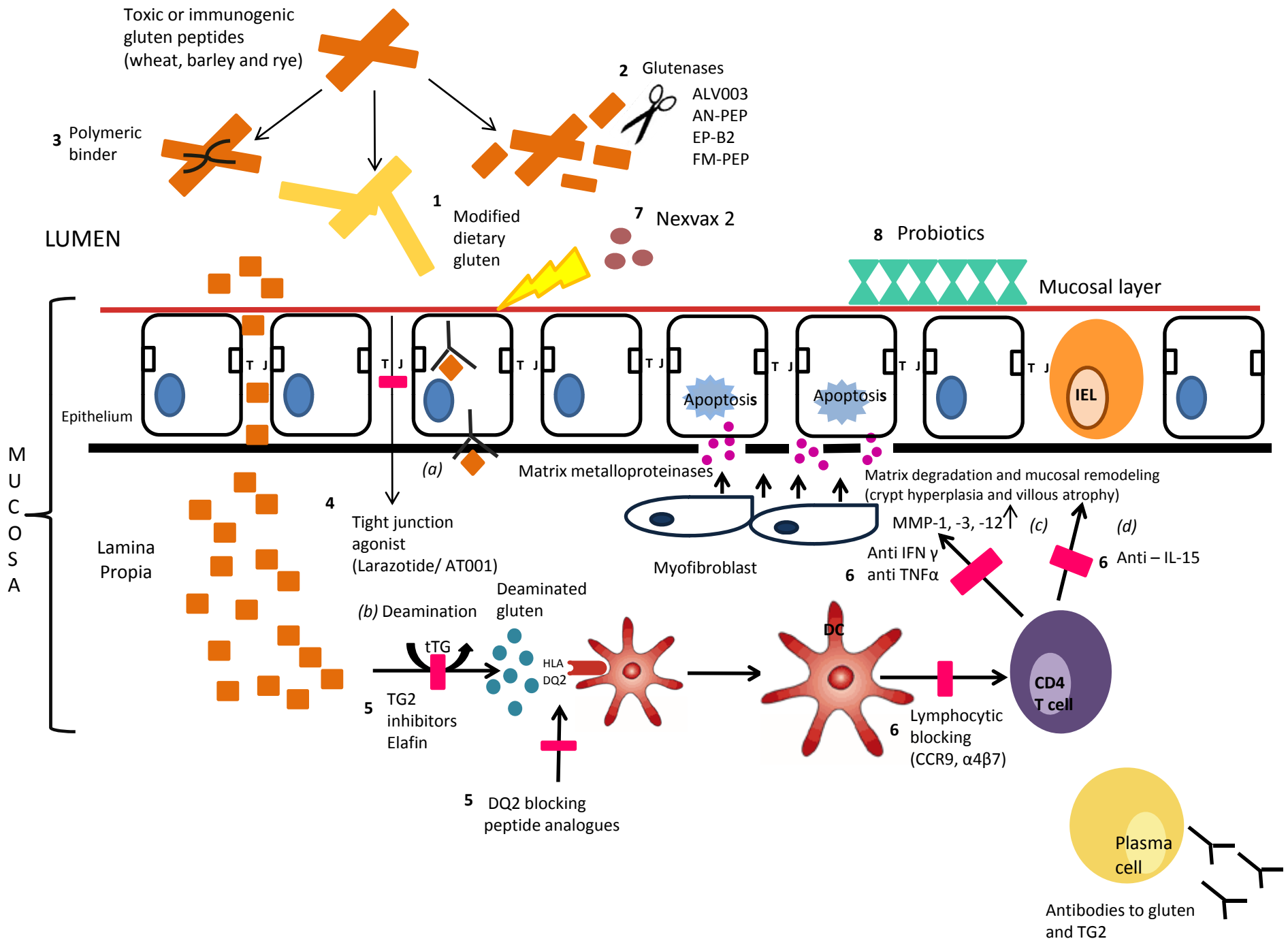


Anergia inducida por dosis crecientes de gluten

Repetida administración de NexVax2 reduce la respuesta proliferativa a péptidos



B. Anderson 2009





Dieta libre de gluten

Beneficios

- **Terapia efectiva**
- **La adherencia estricta, los mejores resultados**
- **Estudios apropiados demuestran reducción de riesgos en el largo plazo.**



Dieta libre de gluten

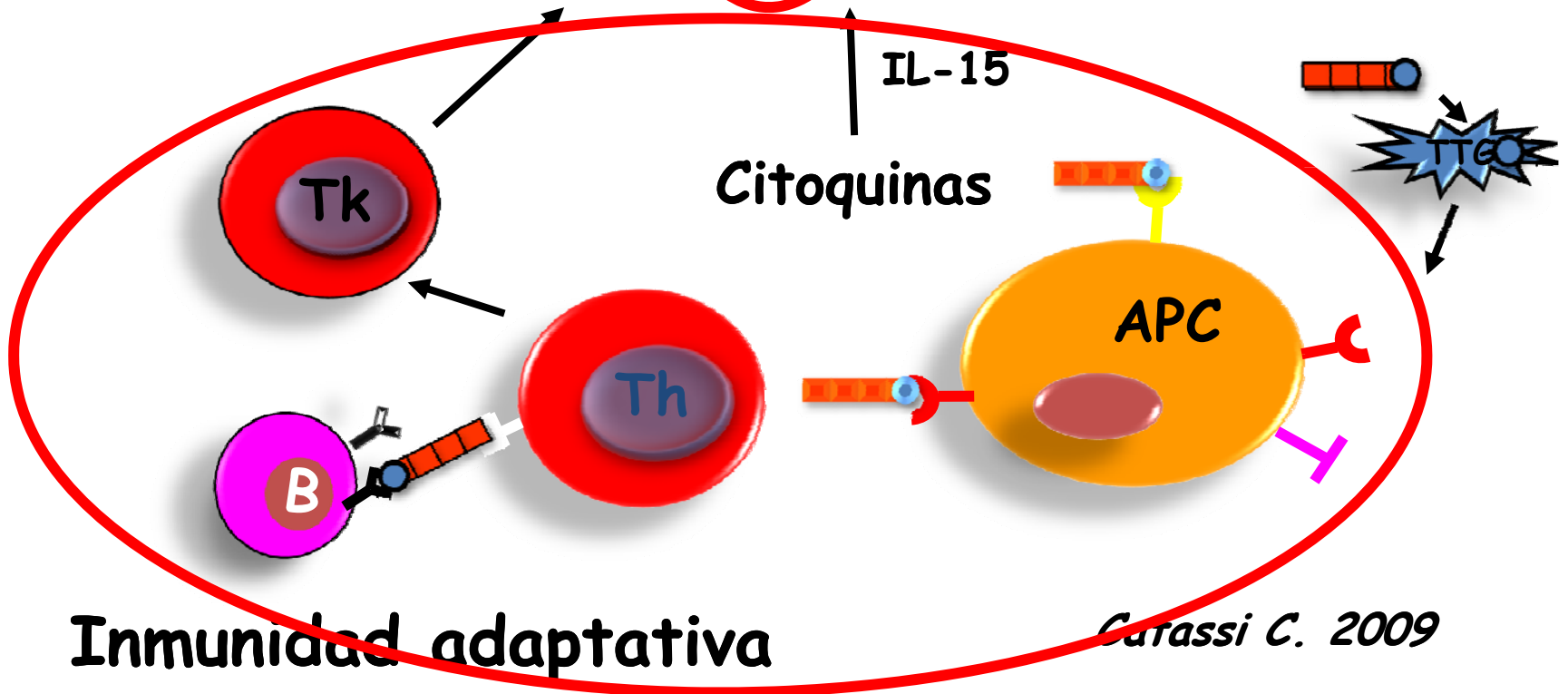
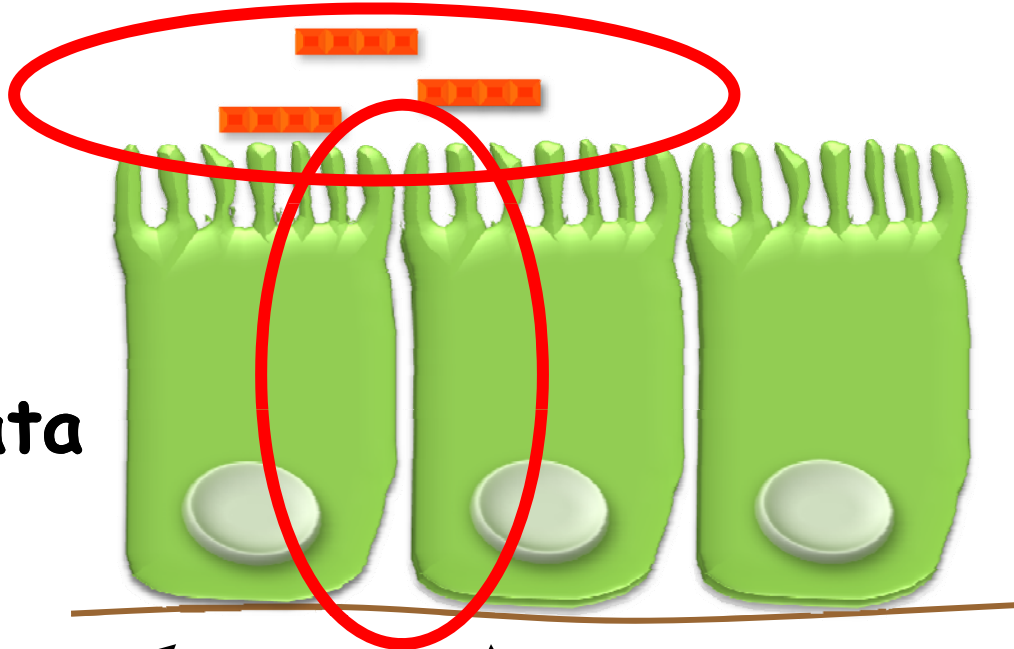
Contras

- Factor cultural de difícil modificación
- Límites en la variedad nutricional
- Costoso (40% a 260% mayor)
- Problemas con las trazas
- Proporción variable de escasa adherencia (>50%)
- Potenciales implicancias clínicas



Inmunidad innata

IL-15



Inmunidad adaptativa

Carassi C. 2009