

# Congreso Internacional sobre la Enfermedad Celíaca

Anna Gibert Casamada. Florencia 15, 16 y 17 de abril 2005

rincón científico



*L'Associació italiana de celiàquia va organitzar un congrés internacional sobre la malaltia celíaca (MC). El congrés va tractar des de les darreres novetats en recerca fins a les perspectives terapèutiques de la malaltia. Hi van participar científics de tot el món, molt reconeguts dins de l'àmbit de la malaltia celíaca. Es va presentar informació molt novedosa i de molta qualitat. El congrés va comptar amb una assistència de fins a 600 persones i les ponències van ser impartides, entre d'altres, per figures tan rellevants com L.M. Sollid (Oslo, NORUEGA), F. Koning (Leiden, HOLANDA), M. Maki (Tampere, FINLÀNDIA), C. Cattasi (Ancona, ITÀLIA), E. Méndez (Madrid, ESPANYA), M. Stern (Tübingen, ALEMANYA), A. Fassano (Baltimore, USA), R. P. Anderson (Melbourne, AUSTRÀLIA), N. Cerf-Bensussan (París, FRANÇA), A. Sette (San Diego, USA), R. Troncone (Nàpols, ITÀLIA).*

*Per a mi en particular, descobrir la celiàquia a Itàlia m'ha omplert d'esperança. He vist com la malaltia pot ésser multitudinària en els països on s'ha avançat eficaçment en la seva detecció. He vist com en el país de la pasta i*

La Asociación italiana de celiàquia organizó un congreso internacional sobre la enfermedad celíaca (EC). El congreso trató, desde las últimas novedades en investigación a las perspectivas terapéuticas de la enfermedad. Participaron científicos de todo el mundo, muy reconocidos en el ámbito de la EC. Se presentó información muy novedosa y de mucha calidad. El congreso contó con la asistencia de 600 personas y las ponencias fueron impartidas, entre otros, por figuras tan relevantes como L. M. Sollid (Oslo, NORUEGA), F. Koning (Leiden, HOLANDA), M. Maki (Tampere, FINLANDIA), C. Cattasi (Ancona, ITALIA), E. Méndez (Madrid, ESPAÑA), M. Stern (Tübingen, ALEMANIA), A. Fassano (Baltimore, USA), R. P. Anderson (Melbourne, AUSTRALIA), N. Cerf-Bensussan (París, FRANÇA), A. Sette (San Diego, USA), R. Troncone (Nápoles, ITALIA).

Para mi en particular, descubrir la celiàquia en Italia me ha llenado de esperanza. He visto como la enfermedad puede ser multitudinaria en los países donde se ha avanzado eficazmente en su detección. He visto como en el país de la pasta y la pizza tienes al alcance

la pizza, tenies a l'abast restaurants on oferien menjars sense gluten no només recopilats en un llibret com si de la llista d'aliments es tractés, sinó també com a part de la informació que ofereixen els hotels. He vist un país on la recerca de la MC ocupa un lloc important entre la classe mèdica i científica, on els aliments sense gluten estan subvencionats, on hi ha una gran varietat d'aliments especials i on han desenvolupat una llei per definir quan un aliment és sense gluten.

A continuació us resumeixo el contingut del congrés:

### PROGRÉS DE LA PATOGÈNESI

En aquesta secció, N.E. Pogna va fer un repàs de la genètica dels cereals i de la seva toxicitat. Es va recalcar el llarg genoma del blat, que depenent de les espècies pot arribar a tenir fins a 150.000 gens. Va concloure que la fracció tòxica del blat avui en dia està ben definida i caracteritzada, sent l'exemple més estudiat el pèptid 33-mer de l'alfa-gliadina.

M. Piacentini va comentar el paper de la transglutaminasa tissular (TG2) en la patogènesi de la malaltia i la seva relació amb els processos d'inflamació i autoimmunització.

L.M. Sollid va parlar dels diferents mecanismes d'activació de les cèl·lules T. Va explicar que l'HLA DQ2/DQ8 és un dels responsables de l'activació de les cèl·lules T i que

restaurantes donde ofrecen comidas sin gluten no sólo recogidos en un libro como si de la lista de alimentos se tratara sino también como parte de la información que ofrecen los hoteles. He visto un país donde la investigación de la EC ocupa un lugar muy importante entre la clase medica y científica, donde los alimentos sin gluten están subvencionados, donde hay una gran variedad de alimentos especiales y donde han desarrollado una ley para definir cuando un alimento es sin gluten.

A continuación os resumo el contenido del congreso:

### PROGRESOS EN PATOGÉNESIS

En esta sección, N.E. Pogna hizo un repaso de la genética de los cereales y de su toxicidad. Recalcó el largo genoma del trigo, que dependiendo de la especie puede llegar a tener hasta 150.000 genes. Concluyó que la fracción tóxica del trigo hoy en día está bien definida y caracterizada, siendo el ejemplo más estudiado el péptido 33-mer del alfa-gliadina.

M. Piacentini comentó el papel de la transglutaminasa tisular (TG2) en la patogénesis de la enfermedad y su relación con los procesos de inflamación y autoinmunización.

L.M. Sollid habló de los diferentes mecanismos de activación de las células T. Explicó que el HLA DQ2/DQ8 es uno de los responsa-

Hazte socio de *Club Gran Vía* y disfruta de ser el protagonista de todas sus ventajas

Más información en el teléfono de información al socio 93 426.93.29

Participa en  
nuestro juego  
15x20

20 compras de 15€ y obtén 15€ gratis

Saborea la vida  
sin gluten





El Dr. Fassano con ponentes del Congreso.

*per tant és necessari però no suficient per desenvolupar la MC.*

*F. Koning va explicar que la toxicitat dels cereals està basada en l'estimulació i reactivitat de les cèl·lules T contra pèptids homòlegs i en va explicar els diferents mecanismes. També va parlar del risc dels diferents tipus d'HLA-DQ2, depenent de si són DR3, DR7 o altres. Va justificar que la quantitat de gluten és important en quant a desenvolupar la malaltia i en conseqüència recomana que la introducció del gluten en nadons sigui gradual i que fins als dotze mesos es mantingui per sota dels 6-9 g de gluten al dia.*

#### LA TERAPIA D'AVUI

*G. Gasbarrini va explicar que els malalts celíacs presenten un alt percentatge de quadres d'ansietat i depressió que milloren amb el temps un cop s'han adaptat a la dieta sense gluten. Aquests quadres d'ansietat i depressió estan relacionats amb un mal estat general causat pels símptomes de la malaltia, la restricció dietètica, i l'impacte que té això en la vida social, molt semblant al que els passa als pacients diabètics. Aquest estat els porta moltes vegades a abandonar la dieta. És per això que es recomana al pacient celíac suport psicològic que en molts casos condueix a una reducció de la depressió, encara que pot persistir l'ansietat. El suport psicològic al pacient celíac ajuda a mantenir la dieta. Finalment va dir que la MC pot estar relacionada amb la migranya.*

bles de la activación de las células T y que por tanto es necesario pero no suficiente para desarrollar la EC.

F. Koning explicó que la toxicidad de los cereales está basada en la estimulación y reactividad de las células T contra péptidos homólogos y explicó los diferentes mecanismos. También habló del riesgo de los diferentes tipos de HLA-DQ2, dependiendo de si son DR3, DR7 u otros. Justificó que la cantidad de gluten es importante en cuanto a desarrollar la enfermedad y en consecuencia recomienda que la introducción del gluten en bebés sea gradual y que hasta los doce meses se mantenga por debajo de los 6-9 g de gluten al día.

#### TERAPIA DE HOY

G. Gasbarrini explicó que los enfermos celíacos presentan un alto porcentaje de cuadros de ansiedad y depresión que, con el tiempo, mejoran una vez adaptados a la dieta sin gluten. Estos cuadros de ansiedad y depresión están relacionados con un mal estado general causado por los síntomas de la enfermedad, la restricción dietética, y el impacto que ello tiene en la vida social, muy parecido a lo que pasa en pacientes diabéticos. Este estado les lleva muchas veces a abandonar la dieta. Por ello, en estas ocasiones se le recomienda al paciente celíaco soporte psicológico que en muchos casos conduce a una reducción de la depresión, aunque puede persistir la ansiedad. El soporte psicológico al paciente celíaco ayuda a mantener la dieta. Finalmente dijo que la EC puede estar también relacionada con la migraña.

C. Cellier habló de la celiaquía refractaria, que es aquella que no reacciona a la dieta sin gluten y da lugar a serias complicaciones y manifestaciones extra intestinales, pudiendo conducir a la muerte debido a malnutrición severa. El tratamiento recomendado son esteroides (clásicos o budesonida) y los inmunodepresores.

E. Méndez habló de los métodos de análisis del gluten. Informó de los progresos del método R5 ELISA con un límite de detección de hasta 3 ppm y de que se dispone de un estándar de referencia de gliadina. También dijo que para un análisis completo es necesario combinar las técnicas inmunológicas (R5

C. Cellier va parlar de la celiaquia refractària, que és aquella que no reacciona a la dieta sense gluten i dóna lloc a serioses complicacions i manifestacions extra intestinals, podent conduir a la mort deguda a malnutrició severa. El tractament recomanat són esteroides (clàssics o budesonida) i els immunodepresors.

E. Méndez va parlar dels mètodes d'anàlisi del gluten. Va informar dels progressos del mètode R5 ELISA on s'ha aconseguit un límit de detecció de fins a 3 ppm i de que ja es disposa d'un estàndard de referència de gliadina. També va explicar que per una anàlisi completa és necessari combinar les tècniques immunològiques (R5 ELISA, Western Blot) i no-immunològiques (PCR a temps real).

Es va parlar de la necessitat d'estudis clínics controlats i randomitzats per tal de conèixer quina és la toxicitat del gluten i així, en funció de la ingesta diària de gluten, poder establir els límits dels productes sense gluten. En aquest línia, M. Maki va presentar un estudi prospectiu randomitzat a Finlàndia on no es va veure cap diferència entre els celíacs que seguien una dieta amb midó de blat i els que seguien una dieta sense. Per aquest país, i considerant que el gluten comença a ser tòxic a partir d'una ingesta de 10 mg/dia, el límit per als productes sense gluten estaria justificat a 100 ppm tenint en compte una ingesta de fins a 100 g de productes sense gluten al dia.

C. Catassi va presentar el seu estudi multicèntric prospectiu randomitzat de 39 pacients. Va estudiar l'efecte en simptomatologia, marcadors serològics i

ELISA, Western Blot) y no-immunológicas (PCR a tiempo real).

Se habló de la necesidad de estudios clínicos controlados y randomizados con el fin de conocer la toxicidad del gluten y así, en función de la ingesta diaria de gluten, poder establecer los límites de los productos sin gluten. En esta línea, M. Maki presentó un estudio prospectivo randomizado en Finlandia donde no hay diferencia entre los celíacos que seguían dieta con productos de almidón de trigo y los que no. Para este país, y considerando que el gluten empieza a ser tóxico a partir de una ingesta de 10 mg / día, el límite para productos sin gluten estaría justificado en 100 ppm teniendo en cuenta una ingesta de hasta 100 g de productos sin gluten al día.

C. Catassi presentó su estudio multicéntrico prospectivo randomizado en 39 pacientes. Estudió el efecto en sintomatología, marcadores serológicos e histología al administrar 0, 10 i 50 mg de gluten al día. Los resultados indicaron que no había cambios en la clínica o en los marcadores serológicos, pero sí encontró diferencias en las medidas histológicas. El estudio concluye que 10 mg / día de gluten son seguros, pero que 50 mg / día son motivo de alerta. Teniendo en cuenta una ingesta de productos sin gluten de hasta 300 g / día, el límite de 20 ppm garantiza estar por debajo de los 10 mg / día de gluten.

Se concluyó que para determinar cual sería el mejor límite para los productos sin gluten es muy importante disponer de datos de consumo de dichos productos, que será diferente en función de los hábitos y costumbres ali-



histologia en administrar 0, 10 i 50 mg de gluten al dia. Els resultats van indicar que no hi havia canvis en la clínica o en els marcadors serològics, però sí que va trobar diferències en les mesures histològiques. L'estudi conclueix que 10 mg/dia de gluten són segurs, però que 50 mg/dia són motiu d'alerta. Tenint en compte una ingesta de productes sense gluten de fins a 300 g/dia, el límit de 20 ppm garanteix sempre estar per sota dels 10 mg/dia de gluten.

Es va concloure que per determinar quin seria el millor límit per als productes sense gluten és molt important disposar de dades de consum de productes sense gluten, que serà diferent en funció dels hàbits i costums alimentaris de cada país. És conegut que la dieta mediterrània té una ingesta més gran de productes sense gluten que la que poden tenir els països nòrdics.

#### NOVES ESTRATÈGIES TERAPÈUTIQUES

##### 1. Detoxificació de la gliadina

Els ponents G. Gray, M. Gobetti, G. R. Corazza i F. Biagi van explicar com l'obtenció de pèptids genèticament detoxificats per enginyeria genètica és teòricament possible. En aquesta línia, es van presentar diversos estudis on s'aconseguia detoxificar la gliadina amb enzims com la prolilendopeptidasa o l'endopeptidasa dels bacteris *Lactis* o produint glutenines sense contaminació de gliadines. Això permetria produir productes amb menys cost i millor palatabilitat.

A. Fassano va parlar sobre la possibilitat d'inhibir la zonulina, que és un regulador de la permeabilitat intestinal.

R.P. Anderson va parlar del desenvolupament d'una vacuna per la MC, basada en la identificació dels epítops tòxics de la gliadina. Es preveu en 2-3 anys començar estudis clínics. També va dir que la vacuna sembla tenir més possibilitats en la MC que en altres malalties autoimmunes.

##### 2. Teràpia biològica

Es va parlar de les possibilitats de l'ús i el paper de les citoquines IL-15 i IL-10 en el tractament de la celiaquia. N. Cerf-Bensussan va explicar l'ús d'inhibir la IL-15 en el tractament de la celiaquia refractària i C. Gianfrani va

mentarios de cada país. Es conocido que la dieta mediterránea tiene una ingesta mayor de productos sin gluten que la que puedan tener los países nórdicos.

#### NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

##### 1. Detoxificación de la gliadina

Los ponentes G. Gray, M. Gobetti, G. R. Corazza y F. Biagi explicaron cómo la obtención de péptidos genéticamente detoxificados por ingeniería genética es teóricamente posible. En esta línea, se presentaron diversos estudios donde se conseguía detoxificar la gliadina con enzimas como la prolilendopeptidasa o la endopeptidasa de las bacterias lácticas o produciendo gluteninas sin contaminación de gliadinas. Esto permitiría producir productos con menos coste y mejor palatabilidad.

A. Fassano habló sobre la posibilidad de inhibir la zonulina que es un regulador de la permeabilidad intestinal.

R.P. Anderson habló del desarrollo de una vacuna para la EC, basada en la identificación de los epítops tóxicos de la gliadina. Se prevé empezar estudios clínicos en 2-3 años. También comentó que la vacuna parece tener más posibilidades en la EC que en otras enfermedades autoinmunes.

##### 2. Terapia biológica

Se habló de las posibilidades del uso y el papel de las citoquinas IL-15 y IL-10 en el tratamiento de la celiaquia. N. Cerf-Bensussan explicó el uso de inhibir la IL-15 en el tratamiento de la celiaquia refractaria y C. Gianfrani demostró que el tratamiento con IL-10 era capaz de suprimir la respuesta inmune de la gliadina. A. Sette concluyó que aunque se requiere más investigación, es posible disminuir la inmunogenicidad de las proteínas en humanos.

##### 3. Los anticuerpos anti-F-actina en el diagnóstico de la celiaquia

Hablaron de este nuevo marcador serológico, indicador de la atrofia intestinal de la celiaquia. El marcador se encontró presente exclusivamente en pacientes con atrofia severa y se presentó como un potencial sustituto de la biopsia intestinal o en casos en que es imposible realizarla. También se remarcó su utilidad

demostrar que el tractament amb IL-10 era capaç de suprimir la resposta immune de la gliadina. A. Sette va concloure que tot i que es requereix més recerca, és possible disminuir la immunogenicitat de les proteïnes en humans.

### 3. Els anticossos anti-F-actina en el diagnòstic de la celiàquia

Es va parlar d'aquest nou marcador serològic, indicador de l'atròfia intestinal de la celiàquia. El marcador es va trobar present exclusivament en pacients amb atròfia severa i es va presentar com una potencial substitució de la biòpsia intestinal o en casos en que és impossible realitzar-la. També es va remarcar la seva utilitat en el seguiment del pacient amb el temps ja que es negativitza quan la mucosa intestinal es normalitza.

### 4. Models animals

Es van presentar diversos estudis amb models animals per estudiar la celiàquia. C. David va presentar el seus ratolins transgènics HLA classe II. R. Troncone va presentar el model de ratolí NOD. H. Tlaskalova va presentar un estudi en ratolins sobre l'efecte protector de la llet materna en el desenvolupament de la intolerància al gluten, així com l'efecte protector de EGF en les fórmules infantils.

### 5. Teràpia genètica

M. Londei va parlar de la possibilitat de transformar les cèl·lules T patològiques en cèl·lules T terapèutiques reguladores, però va assenyalar que la teràpia genètica pot tenir efectes secundaris, presenta dificultats ètiques i és molt costosa.

## PREVENCIÓ

Dins d'aquest capítol es va parlar del risc de desenvolupar la malaltia en individus HLA DQ2 i DQ8, de l'efecte de l'ús de les fórmules de les llets adaptades infantils i de l'efecte de l'edat de la introducció del gluten en la dieta. E. Fabiani va explicar un estudi en curs sobre nadons genèticament predisposats i l'efecte de la llet materna / fórmules infantils i de l'edat d'introducció del gluten en el desenvolupament de la malaltia. ■



en el seguimiento del paciente ya que se negativiza cuando la mucosa intestinal se normaliza.

### 4. Modelos animales

Se presentaron diversos estudios en animales para estudiar la celiàquia. C. David presentó sus ratones transgènics HLA clase II. R. Troncone presentó el modelo de ratón NOD. H. Tlaskalova presentó un estudio en ratones sobre el efecto protector de la leche materna en el desarrollo de la intolerancia al gluten, así como el efecto protector de EGF en las fórmulas infantiles.

### 5. Teràpia genètica

M. Londei habló de la posibilidad de transformar las células T patológicas en células T terapèuticas reguladoras, pero señaló que la terapia genètica puede tener efectos secundarios, presenta dificultades éticas y es muy cara.

## PREVENCIÓN

Dentro de este capítulo se habló del riesgo de desarrollar la enfermedad en individuos HLA DQ2 y DQ8, del efecto del uso de las fórmulas de leches infantiles y del efecto de la edad de introducción del gluten en la dieta. E. Fabiani explicó un estudio en curso sobre bebés genèticament predisposats i l'efecte de la llet materna / fórmules infantils y de la edad de introducción del gluten en el desarrollo de la enfermedad. ■

