

TUTTE LE NEWS SUL FUTURO DELLA CELIACHIA

Il Convegno Annuale AIC e gli altri eventi scientifici in occasione della General Assembly AOECS 2019: si è parlato anche di grani meno tossici e delle nuove strategie terapeutiche alternative alla dieta



Di Luisa Novellino
RESPONSABILE UFFICIO SCIENTIFICO AIC
ufficioscientifico@celiachia.it

Quest'anno l'Associazione Italiana Celiachia celebra 40 anni di impegno (1979 - 2019) a favore delle persone affette da celiachia e dei loro familiari, e per l'occasione ha ospitato, come già in passato, la General Assembly 2019 dell'AOECS (*Association of European Celiac Societies*), l'organizzazione che raccoglie tutte le associazioni europee di pazienti celiaci.

Il Convegno Scientifico Annuale di AIC e della sua Fondazione per la Ricerca Scientifica (Fondazione Celiachia ONLUS, FC), che si tiene ogni anno nel mese di novembre e rappresenta il principale evento scientifico in Italia interamente dedicato a Celiachia e Dermatite Erpetiforme, è stato quindi anticipato al 27 settembre 2019 a Milano e ha rappresentato l'evento scientifico in seno alla General Assembly AOECS 2019. A se-

guire, nel pomeriggio del 27 settembre, si è tenuto nella stessa sede congressuale il 6° WORKSHOP RICERCA FC, in cui i titolari dei Grant FC hanno presentato, con dibattito aperto, gli sviluppi dei loro programmi di ricerca finanziati dalla Fondazione.

Il Convegno Scientifico AIC è stato preceduto il 26 settembre dalla Tavola Rotonda del Comitato Scientifico AIC, giunta alla 4ª edizione, in cui il Board Scientifico AIC ha incontrato come di prassi una rappresentanza dei Comitati Scientifici delle Associate o loro Referenti Scientifici sui temi della Diagnosi nel Territorio e di Politica sanitaria.

8° CONVEGNO Annuale AIC: Il Futuro della Celiachia

Data la natura internazionale dell'evento 2019, il Convegno AIC si è tenuto quest'anno in lingua inglese con traduzione simultanea e ha ospitato relatori internazionali tra i principali esperti mondiali di celiachia.

Il Convegno è stato aperto ai delegati AOECS e ai medici degli altri Paesi, oltre che alla comunità medica e scientifica italiana, come di consueto, integrando insieme una veste internazionale e la usuale mission che porta avanti dal 2012, cioè promuovere la formazione e l'informazione dei *care givers*, sia in tema di politica sanitaria (tavoli tecnici regionali e nazionali, aggiornamento sulla normativa) sia per quanto concerne le buone pratiche cliniche, favorendo la diffusione dei protocolli di diagnosi universalmente accettati (in primis quello del Ministero della Salute, GU

191/2015) e il rispetto delle risorse disponibili, onde evitare sperequazioni ma anche dispersioni (si veda il recente impegno di AIC per favorire i nuovi tetti di spesa per l'erogazione della terapia per i celiaci). Da sempre infatti AIC collabora positivamente con il Ministero della Salute allo scopo di salvaguardare i diritti dei pazienti celiaci e delle loro famiglie.

L'8° CONVEGNO NAZIONALE AIC, per il quale è stato richiesto come di consueto l'accreditamento ECM per le discipline medico-scientifiche e il patrocinio del Ministero della Salute, ha approfondito il tema – al centro della discussione internazionale tanto per la pratica clinica quanto per la politica sanitaria – del futuro che si prospetta per la celiachia, in termini di Ricerca, Diagnosi, Terapia e Assistenza.

Il Convegno ha presentato 4 letture magistrali focalizzate su altrettanti aspetti che riguarderanno il prossimo futuro della patologia celiaca:

1. l'evoluzione dei grani rispetto alla loro tossicità per i celiaci
2. l'epidemiologia e la presentazione clinica
3. le implicazioni per la diagnosi e il trattamento in seguito alle più recenti evidenze sul fenotipo linfocitario T glutine-specifico
4. le strategie terapeutiche alternative alla

dieta priva di glutine.

La conoscenza della malattia celiaca nel prossimo futuro ci permetterà di andare incontro ai bisogni delle persone affette da celiachia, in termini di nuovi approcci diagnostici, trattamento dietetico e più in generale nella presa in carico e assistenza.

In sintesi, alcuni degli argomenti trattati.

1. L'evoluzione dei grani rispetto alla loro tossicità per i celiaci

Relatore: M.J.M. (René) Smulders, Wageningen University & Research, Plant Breeding, Wageningen, Olanda

Attualmente l'unica terapia possibile per la celiachia è la dieta senza glutine permanente e rigorosa. Sebbene prodotti senza glutine siano disponibili, c'è un desiderio crescente di prodotti a base di grano integrale, ma sicuri per i celiaci. Varietà di grano prive delle componenti tossiche per la celiachia sarebbero la soluzione migliore. Lo sviluppo di grani sicuri che mantengano le proprietà di panificazione nonostante la mancanza di glutine (che come noto conferisce elasticità) sono tuttavia difficili da ottenere. Il grano possiede più di 100 geni distribuiti nei suoi 3 genomi che codificano per le proteine del glutine, e quindi un grano che sia sicuro per i celiaci non può essere ottenuto semplicemente incrociando

Calendario

Gli Eventi Scientifici AIC 2019 per la General Assembly AOECS

26 Settembre Milano	4^a Tavola Rotonda del Comitato Scientifico AIC	Destinata ai referenti scientifici territoriali AIC	• 40 partecipanti
27 Settembre Milano	8° CONVEGNO Annuale AIC, in lingua inglese Sito web: convegnoscientificoaic.celiachia.it/	Aperto alla comunità medico-scientifica italiana e internazionale (Paesi AOECS)	• 142 partecipanti • 7 relatori e moderatori • 4,5 crediti ECM • Patrocinio Ministero della Salute
27 Settembre Milano	6° WORKSHOP RICERCA FC, in lingua inglese	Aperto alla comunità medico-scientifica italiana e internazionale (Paesi AOECS)	• 142 partecipanti • 8 relatori e moderatori • Patrocinio Ministero della Salute



NELLE FOTO: In alto, il professor Gino Roberto Corazza, membro del Board Scientifico AIC.

Sotto, una foto del pubblico durante il Convegno, in primo piano la vicepresidente AIC Sara Pecorella e il Direttore Generale Caterina Pilo

le varianti che esistono in natura con i metodi tradizionali.

Gli studi: Recentemente è stato messo a punto un nuovo metodo di modifica genetica come strumento ulteriore di sviluppo di nuove varietà di cereali. L'*editing* (modifica) dei geni ha il vantaggio di rimuovere o modificare in modo preciso le sequenze di DNA che codificano per i peptidi tossici. Si potrebbero quindi avere due tipologie di grano, una definita grano gluten-free, l'altra grano con glutine sicuro. Uno studio ha dimostrato che è possibile rimuovere con un solo processo di editing genetico fino a 35 geni del glutine, riducendo l'immunoreattività del grano di circa l'85%.

In altri studi si è cercato di modificare gli epitopi immunogenici con l'obiettivo di creare un grano con gliadine che siano sicure per il celiaco ma conservino le proprietà elastiche di panificazione. Sono state anche sviluppate metodologie per testare i grani così prodotti, in termini sia di cambiamenti del DNA sia di corrispondenti proteine del glutine generate. Stante ai risultati attuali l'*editing* genetico ha prodotto modifiche in circa 10 geni di alfa-gliadina e la eliminazione di 20 degli 87 geni complessivi della stessa alfa-gliadina nella varietà Fielder. Si tratta quindi di studi che suggeriscono un metodo (l'*editing* genetico) che in futuro potrebbe portare alla produzione di grani sicuri per i celiaci.

Prospettive: L'impiego dell'*editing* genetico per la produzione di grani, quando e se porterà a risultati pienamente soddisfacenti, dovrà essere affrontato in ambito legislativo e regolatorio nazionale ed internazionale. Prodotti ottenuti con questa nuova tecnologia potrebbero diventare disponibili in USA, Canada, Argentina e altri paesi fuori dall'UE, siccome in Europa questi grani sarebbero classificati come OMG (organismi modificati geneticamente) sebbene essi non contengano alcun DNA estraneo aggiunto.

2. Le implicazioni per la diagnosi e il trattamento in seguito alle più recenti evidenze sul fenotipo linfocitario T glutine-specifico

Relatore: Ludvig M. Sollid, KG Jebsen Coeliac Disease Research Centre, Università di Oslo, Norvegia

La malattia celiaca è prevalentemente una



patologia poligenica caratterizzata da una dannosa risposta immunitaria alle proteine del glutine. Oltre a presentare le caratteristiche di un'intolleranza alimentare, la celiachia ha molte caratteristiche delle patologie autoimmuni incluso la produzione di autoanticorpi altamente specifici che legano l'enzima transglutaminasi 2. A differenza dei soggetti sani, i pazienti celiaci possiedono linfociti CD4+ T specifici per il glutine. Questi linfociti, sicuramente responsabili dell'immunopatologia della celiachia, hanno geni HLA-DQ tipici della malattia, quali HLA-DQ2.5, HLA-DQ2.2 e HLA-DQ8. Specifici composti detti tetrameri HLA-DQ:glutine consentono la visualizzazione e l'isolamento di questi linfociti CD4+ T patogenici.

In uno studio è stato visto che le cellule T isolate mediante tetrameri sono in grado di interagire con un altro tipo di linfociti (quelli B, che producono anticorpi), e hanno quindi un ruolo importante nella produzione degli anticorpi che caratterizzano la patologia. Lo studio, inoltre, dimostra che queste popolazioni linfocitarie persistono per decenni nell'organismo. Quindi, nella celiachia conclamata, le cellule T che riconoscono il glutine persistono per decenni. La presenza e la lunga persistenza di cellule T glutine-specifiche nella malattia celiaca implica che il metodo di rilevazione di queste cellule mediante tetrameri HLA-DQ:glutine potrà essere usato in futuro, dopo opportune verifiche e ulteriori studi, sia nella diagnosi che, possibilmente, nella cura della celiachia.

Giuseppe Antonelli Scienze Università di Bari	Stefano Di Biase Università di Bari	Vera Bonizzi Austria Università di Vienna
Giorgio E. Corazza Università di Bari	Carlo Catassi Università di Bari	Stefano Boni Università di Bari
Marco Silano Università di Bari	Carolina Cicci Università di Bari	Rolf Björnsen Università di Oslo
Roberto Troncone Università di Bari	Stavroula Cico Università di Bari	Enrica M. Solis Università di Bari
Antonio Francavilla Università di Bari	Chiara Tortora Università di Bari	
Mari Munkki Università di Tampere		

3. Le strategie terapeutiche alternative alla dieta priva di glutine

Relatore: **Markku Mäki, MD, PhD**, professore emerito, Università di Tampere, Tampere, Finlandia

La normalizzazione della mucosa intestinale è l'attuale standard per misurare la sicurezza della dieta senza glutine e un prerequisito per la salute del paziente celiaco. Tuttavia si è trovato che il danno e l'infiammazione mucosale è molto frequente nei pazienti celiaci in trattamento e i sintomi persistono nel 20-50% dei casi. Ne consegue la necessità di terapie alternative o almeno adiuvanti la dieta senza glutine. Le terapie sono verificate, misurate e validate mediante gli studi cosiddetti clinici.

Il disegno degli Studi clinici - Studi clinici di fase 2 finalizzati alla misurazione dell'efficacia e della validità di una terapia sono generalmente impiegati per verificare se il farmaco sta attenuando o prevenendo il danno mucosale indotto da glutine. Sono stati sviluppati anche altri tipi di studi in cui la biopsia non è stata impiegata come standard di misurazione dell'efficacia del farmaco.

Studi clinici passati e presenti - Attualmente sono attive circa 30 linee di ricerca su nuovi farmaci e vaccini, sia presso gli istituti pubblici sia presso le aziende. Questi studi clinici sono pubblici ed elencati su *ClinicalTrials.gov* e sul database *EudraCT*.

Ne vediamo una carrellata dei principali:

1. La detossificazione dei grani o la produzione di grani nuovi non tossici è in fase di sviluppo, ma al momento non sono stati raggiunti risultati soddisfacenti

2. Sul versante farmacologico, la glutenasi ALV003 (Alvine, USA) ha mostrato una certa attenuazione del danno mucosale celiaco. Tuttavia, uno studio clinico di fase 2b volto al monitoraggio in pazienti con celiachia refrattaria non ha provato l'efficacia di ALV003, dato che il placebo e il gruppo trattato con ALV003 davano gli stessi risultati. ImmunogenX (USA) sta attualmente continuando lo sviluppo di questa glutenasi

3. Il Larazotide acetato (Innovate, USA), un regolatore della permeabilità intestinale, ha passato gli studi di fase 2 ma la biopsia non è stata usata come misuratore primario di efficacia e quindi i risultati ottenuti devono essere ancora comprovati in termini di efficacia e sicurezza

4. Lo sviluppo del polimero BL-7010, che aveva lo scopo di legare il glutine ingerito sequestrandolo all'interno delle feci, è stato bloccato nella fase di valutazione della sicurezza (BioLineRx, Israele)

5. Un'altra delle linee di ricerca avviate è la terapia a base di vaccino, cioè un'immunoterapia mirata per la celiachia che potrebbe attenuare o prevenire il danno mucosale. Il vaccino Nexvax2 ha passato una fase 1 abbastanza estesa e poi è andato in valutazione nella fase 2, anche questa interrotta nel giugno 2019 (ImmusanT, USA)

6. Un inibitore della transglutaminasi 2, ZED1227, delle aziende Zedira e Dr. Falk Pharma (Germania), è attualmente in fase di sperimentazione in uno studio clinico che include la valutazione della biopsia

7. Infine, molte altre aziende farmaceutiche stanno valutando se farmaci biologici già esistenti possano essere utilizzati per il trattamento della celiachia. Ad esempio, l'anticorpo monoclonale anti-IL-15, AMG714, è uno di questi (Celimmune/Amgen, USA). Tuttavia il farmaco non ha mostrato di prevenire il danno mucosale indotto dal glutine. Ulteriori sviluppi di AMG714 sono in fase di studio

Prospettive - Attualmente molti studi clinici farmacologici sono stati effettuati nell'adulto per la celiachia. Al contrario, nessuno studio clinico è stato condotto in modo specifico per la dermatite erpetiforme. La ricerca di nuove opzioni terapeutiche è ancora in corso. ♦



NELLE FOTO: In alto, il dottor Marco Silano, Coordinatore del Board Scientifico. Sotto, la dottoressa Ivana Losa, Presidente del Consiglio di Amministrazione di Fondazione Celiachia