



GUARDIAMO AL FUTURO

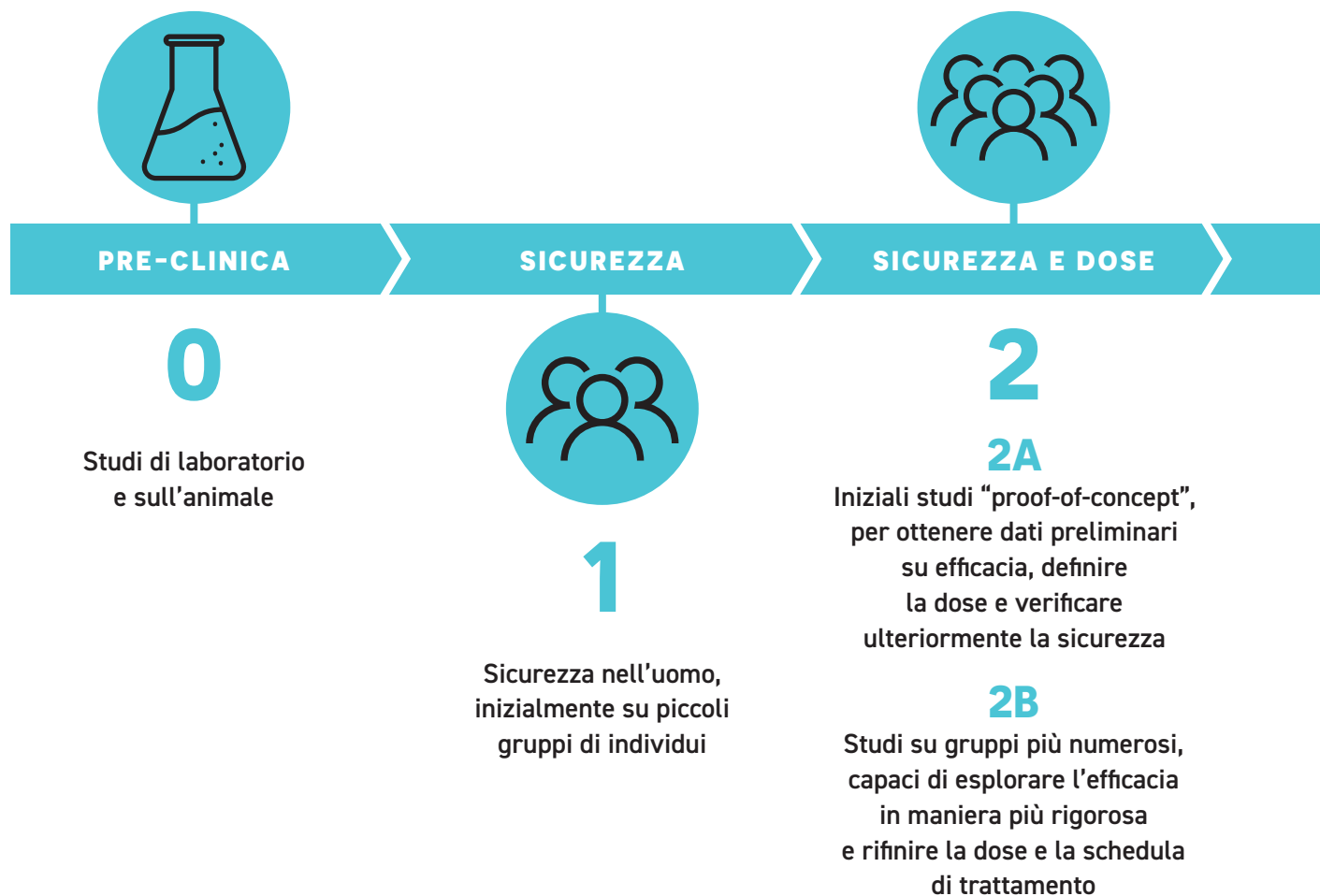
A che punto sono gli studi sulle strategie per sostituire completamente la dieta gluten free o proteggersi dalle contaminazioni? Ci risponde il prof. Riccardo Troncone, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali e Centro "Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie indotte da Alimenti (Elfd)", Università Federico II, Napoli

A cura della redazione

Professor Troncone, ci siamo lasciati due anni fa con l'articolo "Nuove terapie per la celiachia: dove siamo" pubblicato nel numero 1/2024 di *Celiachia Notizie*, impegnandoci ad aggiornare i pazienti e le famiglie su un tema sempre di grande interesse: la possibilità futura di una terapia per la celiachia alternativa alla dieta senza glutine. Ci sono delle novità dai gruppi di ricerca impegnati in questi studi?

In questo ambito il lavoro procede senza soste su diversi fronti. Il lettore che volesse avere una nozione più precisa di quanto è in corso potrebbe visitare il sito clinicaltrials.gov dove sono registrati gli studi attualmente in corso: alla voce "celiac

FASI DI UN CLINICAL TRIAL



disease + drug treatment” sono riportati quasi cento studi. Tuttavia, il processo che porta all’approvazione di una nuova molecola per uso clinico è molto lungo. Se ne sono distinte varie fasi (vedi figura sotto). Si va da un primo passaggio (fase 0 pre-clinica), caratterizzato da studi in provetta e sull’animale, a studi preliminari di sicurezza in piccoli gruppi di individui (fase 1), a studi cosiddetti “proof-of-concept” in grado di fornire i primi dati sull’efficacia oltre a confermare la sicurezza dell’approccio (fase 2A), a studi in gruppi più numerosi di individui che consentano anche di definirne la dose (fase 2B), a studi che forniscano dati definitivi che possano consentire l’approvazione da parte di agenzie regolatorie (fase 3), in-



SICUREZZA E EFFICACIA

POST-APPROVAZIONE



3

Conferma sicurezza ed efficacia in un gruppo più grande, capaci di fornire evidenze per l’approvazione da parte di agenzie regolatorie (EMA, FDA)

4

Sorveglianza post approvazione, sicurezza a lungo termine, rari effetti collaterali, uso ottimale nella popolazione generale

fine a studi post-approvazione che monitorino la sicurezza del farmaco nella popolazione generale (fase 4). Ora, nel caso della malattia celiaca, nonostante tutti gli sforzi cui si è fatto cenno, tutti gli studi di cui parliamo sono in fase 1 e 2; un solo studio in fase 3 ha avuto esito negativo. Nessuna molecola è stata quindi approvata finora da agenzie regolatorie (FDA negli USA, EMA in Europa), nessuna, in altri termini, è vicina alla disponibilità in farmacia.

Gli approcci principali restano quelli indicati nell’articolo pubblicato due anni fa che invito a rileggere: il primo tipo di approccio tende ad evitare il contatto tra glutine e cellule T specifiche (resine che sequestrano il glutine, enzimi capaci di scinderlo, farmaci in grado di “rafforzare” la barriera intestinale); il secondo tipo di approccio è volto invece ad interferire con l’attivazione di queste cellule e dei loro prodotti (citochine) fino al ristabilimento di una condizione permanente di tolleranza.



A CHE PUNTO SIAMO

Nessuna molecola è stata approvata finora da agenzie regolatorie (FDA - *Food and Drug Administration* negli USA, EMA - *European Medicines Agency* in Europa), nessuna, in altri termini, è vicina alla disponibilità in farmacia

In particolar modo, negli ultimi mesi si è tornati a parlare con crescente interesse del farmaco sperimentale ZED1227. Potrebbe rappresentare una concreta speranza per i celiaci?

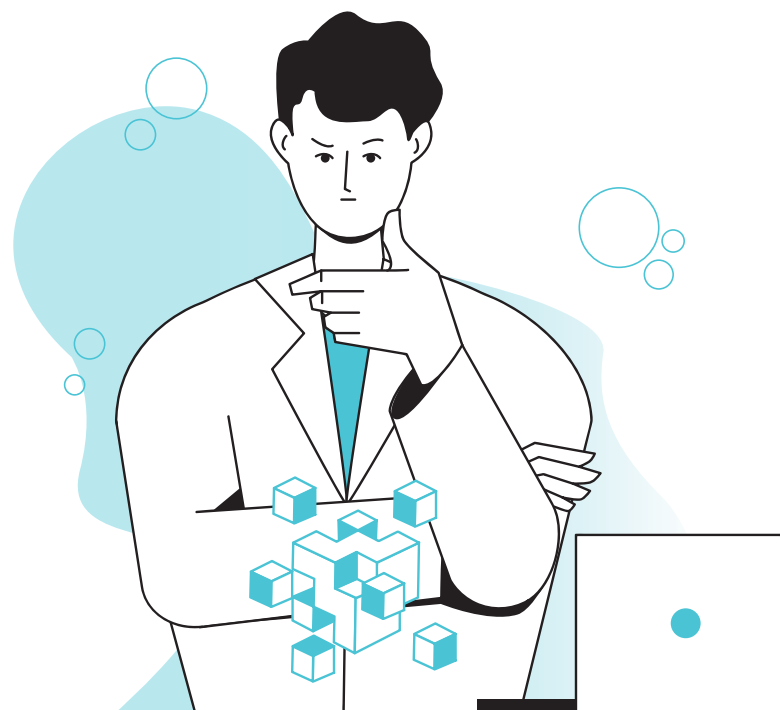
Uno degli approcci più promettenti si basa sull'impiego di ZED1227. Si tratta di una piccola molecola somministrata per via orale, disegnata per prevenire

il danno della mucosa intestinale indotto dal glutine. Il meccanismo è quello della inibizione dell'enzima transglutaminasi tissutale. La transglutaminasi ha un ruolo chiave nella patogenesi della malattia celiaca: è infatti responsabile della modificazione dei peptidi della gliadina che rendono questi capaci di attivare le cellule T intestinali, in ultima analisi responsabili del dan-

no. Studi clinici hanno dimostrato come questa molecola riduca il danno intestinale e i sintomi in pazienti sottoposti a challenge con il glutine, attraverso l'analisi di biopsie ottenute da pazienti celiaci in remissione, prima e dopo l'esposizione al glutine. L'analisi è stata perfezionata con studi sui geni espressi nelle biopsie (trascrittomica) dalla quale si evince la capacità protettiva di questa molecola. Con la stessa molecola, studi di fase 2 sono in corso per dimostrarne l'efficacia in soggetti che nonostante la dieta senza glutine mostrino ancora sintomi. Maggiori dettagli possono essere ottenuti visitando il sito clinicaltrials.gov ove lo studio è registrato (NCT07298343).

Cerchiamo di chiarire meglio ai nostri lettori la differenza tra alternative alla dieta e trattamenti complementari, da assumersi con la dieta. Quali gli obiettivi di entrambe le strategie?

In realtà diversi sono gli obiettivi che si cerca di raggiungere con questi nuovi farmaci. Il più ambizioso, per il momento fuori delle aspettative concrete, è quello di sostituire completamente la dieta con il farmaco. Più concreta la possibilità di proteggere i pazienti da piccole contaminazioni o volontarie trasgressioni alla dieta senza glutine. In realtà la maggior parte dei lavori fin qui pubblicati si basa su studi condotti su individui che, nonostante la dieta senza glutine condotta in maniera rigorosa, presentano ancora danno mucosale e/o sintomi riferibili alla celiachia. Sono finora studi condotti esclusivamente sugli adulti. Si comincia a discutere di possibili trials condotti





in età pediatrica. Un gruppo di lavoro composto da pediatri gastroenterologi europei (ESPGHAN) e nordamericani (NASPGHAN), insieme con rappresentanti delle associazioni di pazienti, sta lavorando ad un documento che affronta i principali problemi posti dalla sperimentazione nel bambino per offrirlo a ricercatori, industria e agenzie regolatorie. Nel bambino poi si affacciano ulteriori target dell'azione di questi farmaci:

SEGNALI POSITIVI

I notevoli progressi nella comprensione della patogenesi della malattia e i progressi nel trattamento di patologie che condividono con la celiachia meccanismi e storia naturale consentono di guardare con fiducia al futuro

la prevenzione in soggetti ad alto rischio genetico e la prevenzione della progressione della malattia in soggetti con celiachia potenziale (soggetti con gli anticorpi specifici della celiachia, ma senza ancora danno intestinale).

La dieta senza glutine ha l'inevitabile vantaggio di non presentare effetti collaterali, come accade nei farmaci dedicati alle cronicità. Tuttavia, l'ancora presente condizionamento sociale che la terapia si porta dietro, fa propendere una buona parte della popolazione celiaca verso possibili alternative. Cosa ne pensa, dal suo punto di osservazione di clinico, oltre che di ricercatore?

L'esigenza di nuovi trattamenti resta una delle priorità che i pazienti chiedono alla ricerca. Una survey condotta nel 2022 su 1734 pazienti celiaci ha rivelato che il 21,8% ritiene che la dieta non sia sufficiente a trattare la propria condizione e il 47,5% vorrebbe una terapia farmacologica che si ponga come alternativa alla dieta senza glutine. Ciò è comprensibile, nonostante la dieta senza glutine rappresenti un approccio sicuro. Come detto, la possibilità di sostituire completamente la dieta con un trattamento farmacologico non è vicina. Tuttavia i notevoli progressi nella comprensione della patogenesi della malattia, i progressi nel trattamento di patologie che condividono con la celiachia meccanismi e storia naturale (vedi la possibilità di frenare l'evoluzione del diabete con anticorpi monoclonali), consentono di guardare con fiducia al futuro.