

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### Nuove speranze per i celiaci da un inibitore della trans-glutaminasi 2

#### Premessa

La malattia celiaca colpisce dallo 0.2 al 2.0% della popolazione nella maggior parte dei paesi ed è caratterizzata da infiammazione dell'intestino tenue, frequentemente associata ad auto-immunità. Negli ultimi decenni l'identificazione dei casi è aumentata grazie al miglioramento della diagnosi sierologica, ma è anche aumentata la reale prevalenza della malattia.

La malattia è provocata dall'ingestione di glutine (contenuto nel frumento e in altri cereali) in persone geneticamente predisposte (genotipi HLA-DQ2 e HLA-DQ8, necessari ma non sufficienti per la manifestazione della celiachia).

I classici sintomi della celiachia sono diarrea, perdita di peso e malnutrizione, ma le manifestazioni sono frequentemente aspecifiche o atipiche, come affaticamento, modifiche dell'alvo, anemia, osteoporosi o malattie auto-immuni come tiroidite di Hashimoto e diabete di tipo 1.

La malattia attiva viene diagnosticata sulla base di elevati livelli di auto-anticorpi sierici per la trans-glutaminasi 2 ed è confermata all'esame istologico dall'atrofia dei villi e dall'iperplasia delle cripte nell'intestino tenue prossimale, accompagnata da infiltrazione linfocitaria intra-epiteliale della mucosa duodenale.

L'unico trattamento disponibile per la celiachia è l'adesione per tutta la vita a una rigorosa dieta priva di glutine, difficile da mantenere. Comunque, il recupero della mucosa si verifica solo nel 50% dei pazienti e spesso gli anticorpi non sono ancora negativi dopo 1 anno o più dalla diagnosi. Inoltre, molti pazienti con malattia celiaca riferiscono di avere sintomi persistenti nonostante l'aderenza alla dieta priva di glutine. Quindi, sarebbe utile fosse disponibile un trattamento efficace in aggiunta a una dieta rigorosamente priva di glutine. Attualmente nessuna terapia farmacologica previene in modo affidabile gli effetti del glutine alimentare o è stata approvata dalle autorità regolatorie.

L'auto-antigene trans-glutaminasi 2 si esprime nella mucosa intestinale, dove modifica i peptidi immunogenici del glutine mediante deamidazione di residui di glutamina a carica neutra, producendo residui di acido glutammico a carica negativa. Questa modifica favorisce la presentazione del peptide glutinico da parte di molecole HLA-DQ2 o HLA-DQ8 sulle cellule mucose e consente l'attivazione ed espansione delle cellule T *helper* CD4+ di tipo 1, specifiche per il peptide glutinico, e la secrezione di citochine pro-infiammatorie. Questo processo porta all'atrofia dei villi e all'iperplasia delle cripte e alla differenziazione delle cellule B, con la produzione di IgA anti-trans-glutaminasi 2.

ZED1227 inibisce la trans-glutaminasi 2 con alta specificità e previene la formazione di glutine deamidato e, presumibilmente, l'iniziale fase di attivazione delle cellule T indotta dal glutine. ZED1227 è formulato in capsule orali con bersaglio duodenale e la sua sicurezza è stata testata in studi precedenti.

#### Lo studio CEC-3

*Trial proof-of-concept* di fase 2, in doppio cieco, controllato con *placebo*, di un inibitore orale selettivo della trans-glutaminasi 2 (ZED1227).

*End-point* primario: attenuazione del danno della mucosa indotta dal glutine, dato dal rapporto altezza dei villi/ profondità della cripta.

*End-point* secondari: densità dei linfociti intra-epiteliali, *Celiac Symptom Index score* e *Celiac Disease Questionnaire score* (per la valutazione della qualità della vita).

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

Pazienti: adulti con malattia celiaca ben controllata che assumevano 3 g/die di glutine assegnati a:

- ZED1227 10 mg/die (n = 41);
- ZED1227 50 mg/die (n = 41);
- ZED1227 100 mg/die (n = 41);
- *placebo* (n = 40).

La biopsia duodenale per la valutazione *dell'end-point* primario è stata adeguata, rispettivamente, in 35, 39, 38 e 30 pazienti.

Il trattamento con ZED1227 a tutti e tre i livelli di dose ha attenuato il danno della mucosa duodenale indotto dal glutine. La differenza stimata alla 6<sup>a</sup> settimana, rispetto al *placebo*, nella variazione rispetto al basale del rapporto medio tra altezza dei villi e profondità delle cripte è stata di:

- gruppo 10 mg = 0.44 (IC 95% 0.15-0.73) (P = 0.001);
- gruppo 50 mg = 0.49 (IC 95% 0.20-0.77) (P < 0.001);
- gruppo 100 mg = 0.48 (IC 95% 0.20-0.77) (P < 0.001).

Le differenze stimate rispetto al *placebo* nella variazione intra-epiteliale della densità dei linfociti erano:

- gruppo 10 mg -2.7 cellule per 100 cellule epiteliali (IC 95% da -7.6 a +2.2);
- gruppo 50 mg -4.2 cellule per 100 cellule epiteliali (IC 95% da -8.9 a +0.6);
- gruppo 100 mg -9.6 cellule per 100 cellule epiteliali (IC 95% da -14.4 a -4.8).

L'uso delle dosi da 100 mg ha migliorato i sintomi e i punteggi di qualità della vita.

Gli eventi avversi erano simili in tutti i gruppi (cefalea, nausea, diarrea, vomito e dolore addominale), tranne l'eruzione cutanea che si è sviluppata in 3/40 pazienti (8%) del gruppo 100 mg.

### Conclusioni

In questo studio preliminare, il trattamento con ZED1227 ha attenuato il danno della mucosa duodenale indotto dal glutine nei pazienti con malattia celiaca.

Questo risultato è particolarmente importante perché è stato raggiunto durante assunzione di glutine, anche se in quantità relativamente moderata (3 g/die mentre una dieta normale ne contiene 12 g/die) e per un breve periodo di tempo.

### Bibliografia

Schuppan D, et al, for the CEC-3 Trial Group. Randomized trial of a transglutaminase 2 inhibitor for celiac disease. N Engl J Med [2021, 385: 35-45](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025211).