

Il 1 luglio 2021, il New England Journal of Medicine ha pubblicato un interessante studio sul trattamento con un inibitore della transglutaminasi-2, di soggetti affetti da malattia celiaca. Gli autori riportano i risultati di efficacia e sicurezza di un trial clinico di fase 2 su una nuova molecola orale, ZED1227, che inibisce con elevata specificità la transglutaminasi-2, impedendo la formazione di glutine deamidato.

La transglutaminasi-2 rappresenta un elemento chiave nel meccanismo patogenetico della malattia celiaca, infatti è responsabile della deamidazione di residui di glutamina della gliadina del glutine a livello della mucosa intestinale; tale modifica enzimatica consente la formazione di complessi glutine deamidato-transglutaminasi che, in associazione con molecole HLA DQ2 e DQ8, vengono presentati a linfociti T helper glutine-specifici. Questo dà l'avvio all'attivazione del sistema immunitario ed al rilascio di citochine proinfiammatorie che in ultima analisi portano alla distruzione della mucosa intestinale ed alle manifestazioni della malattia celiaca conclamata. Contestualmente il processo stimola la differenziazione dei linfociti B con la formazione di autoanticorpi anti-transglutaminasi di classe IgA.

Per tale motivo una molecola in grado di bloccare la transglutaminasi-2 potrebbe presumibilmente bloccare il passaggio iniziale dell'attivazione immunitaria indotta dal glutine.

Lo studio di fase 2, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, è stato condotto su un campione di circa 160 pazienti affetti da celiachia stabile e ben controllata, per i quali la dieta priva di glutine avesse indotto una remissione del danno mucosale. I pazienti sono stati randomizzati in 4 gruppi: 3 gruppi hanno ricevuto la nuova molecola a dosaggio differente per ogni gruppo, il 4° gruppo ha ricevuto placebo. Tutti i partecipanti sono stati poi esposti ad introito alimentare controllato di glutine per 6 settimane.

Dai risultati emerge che la molecola è assolutamente efficace, nelle diverse posologie, nel ridurre le lesioni della mucosa duodenale indotte dalla dieta arricchita con glutine. Inoltre il regime posologico più alto riduce anche l'infiltrazione linfocitaria intraepiteliale. Meno significativi sono gli effetti della molecola sui punteggi relativi ai sintomi correlati alla malattia celiaca.

Il minore effetto sui sintomi gastrointestinali può essere legato da un lato all'esiguità del campione e dall'altro può essere giustificato dal fatto che solo il 40% dei pazienti adulti con celiachia presenta sintomi gastrointestinali. Inoltre, l'esposizione al glutine di un soggetto celiaco in remissione può indurre un danno della mucosa duodenale, prima che si manifestino i sintomi. Ad ogni modo la guarigione della mucosa intestinale rappresenta un criterio cardine per il successo di un trattamento ed un prerequisito essenziale per il benessere a lungo termine dei pazienti celiaci e per la prevenzione di gravi complicanze.

I risultati di questo lavoro sono promettenti e peraltro indirettamente confermano il ruolo chiave della transglutaminasi-2 nel processo patogenetico della malattia celiaca. Chiaramente, trattandosi di uno studio di fase 2, i dati andranno confermati su un campione molto più consistente, sia per quanto riguarda i risultati di efficacia che per il profilo di sicurezza.

Recensione a cura del Prof. Vincenzo Patella e del Dott. Gabriele Delfino – UOC Medicina Interna
GOI di Allergologia ASL Salerno