



**CURSO DE AVANCES EN
GASTROENTEROLOGÍA**
"BUENAS PRÁCTICAS EN GASTROENTEROLOGÍA"



Nuevas terapias farmacológicas en E. Celíaca. Tratamiento más allá de la DLG

Sonia Niveloni

BUENOS AIRES - ARGENTINA

siniveloni@intramed.net

Conflicto de interés

Investigadora Principal : Protocolo en ECNR- Sanofi

Dieta libre de gluten

Algunas consideraciones

- El único tratamiento de EC: DLG estricta
- Mayor costo (40% a 60%) y difícil acceso
- Contaminación por Trazas de gluten
- Falta de adherencia a una DLG estricta (> 30-50%)

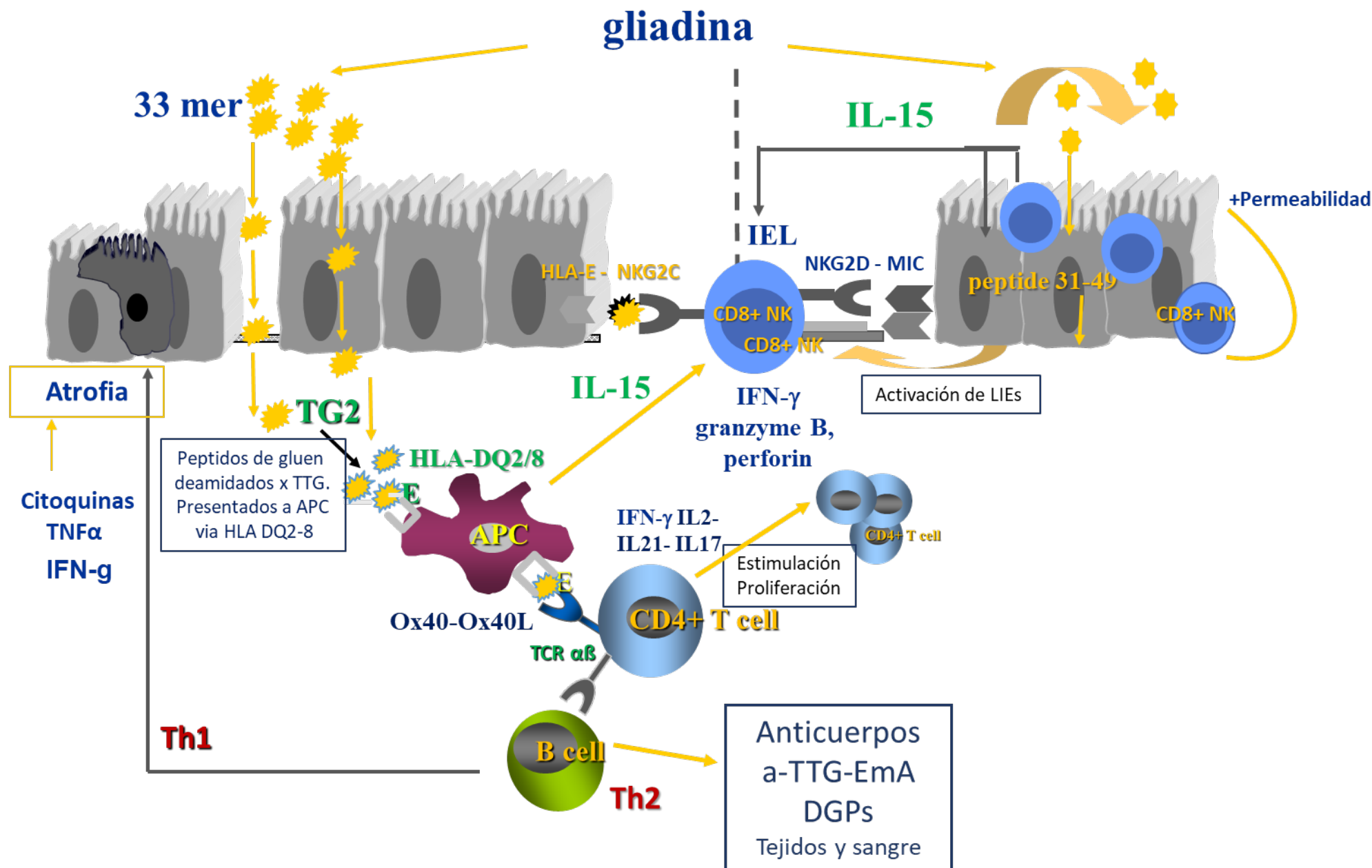
Nuevos desarrollos terapéuticos

Objetivos de nuevos fármacos



Respuesta Adaptativa

Respuesta Innata



Potenciales blancos terapéuticos

Respuesta Adaptativa

Respuesta Innata

Agentes secuestradores

gliadina

Modificaciones genéticas del Gluten-trigo

Glutenasas

Probióticos

33 mer

Modulación de TJ

IL-15

+Permeabilidad

Atrofia

TG2

**Inhibidores de la TTG-
Bloqueo deamidación
de gliadina**

HLA-E - NKG2C

IEL

**CD8+ NK
CD8+ NK**

IFN-γ

Activación de LIEs

peptide 31-49

CD8+ NK

**Biológicos
(anti IL15,
anti Ox40L)**

**HLA-DQ2/
HLA-DQ8**

Ox40-Ox40L

TCR αβ

CD4+ T cell

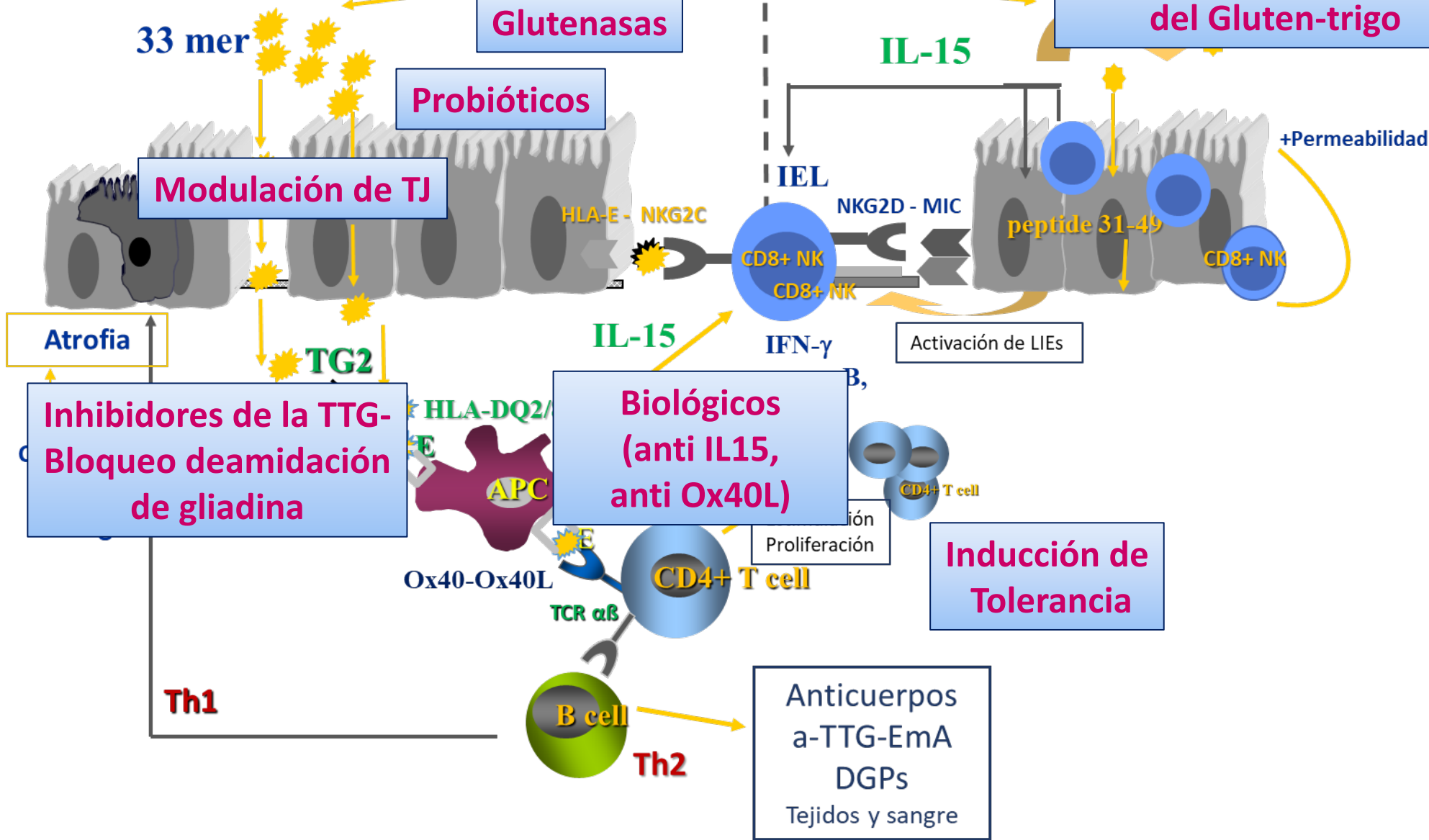
Proliferación

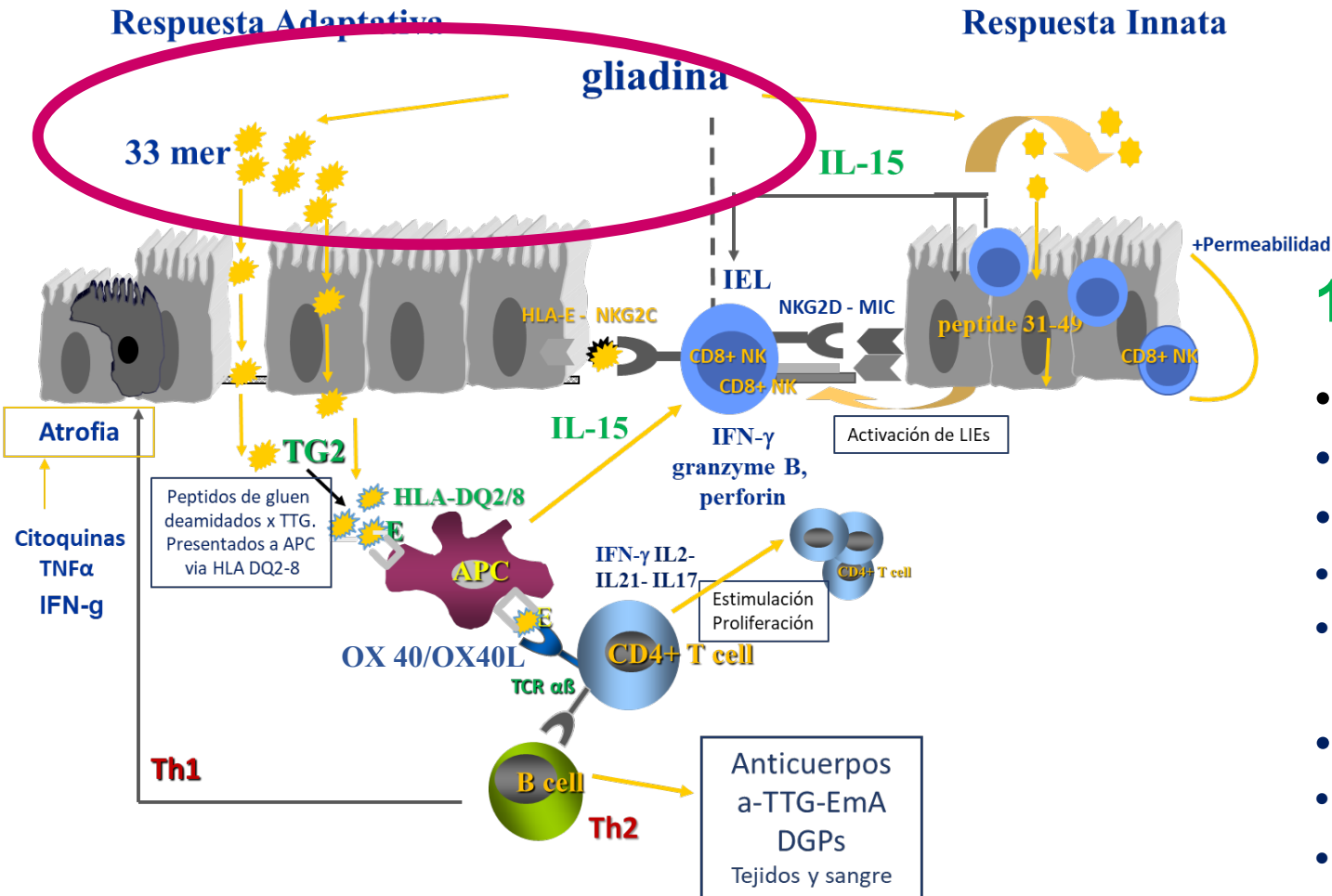
**Inducción de
Tolerancia**

Th1

Th2

**Anticuerpos
a-TTG-EmA
DGPs
Tejidos y sangre**





Factores luminales

1- Terapia intraluminal

- **Modificaciones genéticas de cereales**
- **Agentes secuestradores del gluten:**
 - BL-7010 (Polistireno Mod.)
 - AGY (Ant. AntiAGA policlona - Huevo)
 - Cristosan (polisacárido biocompatible)
- **Terapia enzimática:**
 - ANPEP - TAK 062 - Glutenasa
 - IMGX- ALV003 Latiglutenase
- **Probióticos**

Potenciales blancos terapéuticos

Modificaciones genéticas de cereales

- Desarrollar cereales con bajas-nulas secuencias “inmunoestimuladoras”,
- Modificaciones genéticas sobre (gliadinas y gluteninas)
- Transglutaminación ex vivo (bizcochos tratados con transglutaminasa microbiana del *Streptoverticillium mobarensis* (mTGasi)
- **Importante:** consideraciones éticas sobre productos transgénicos

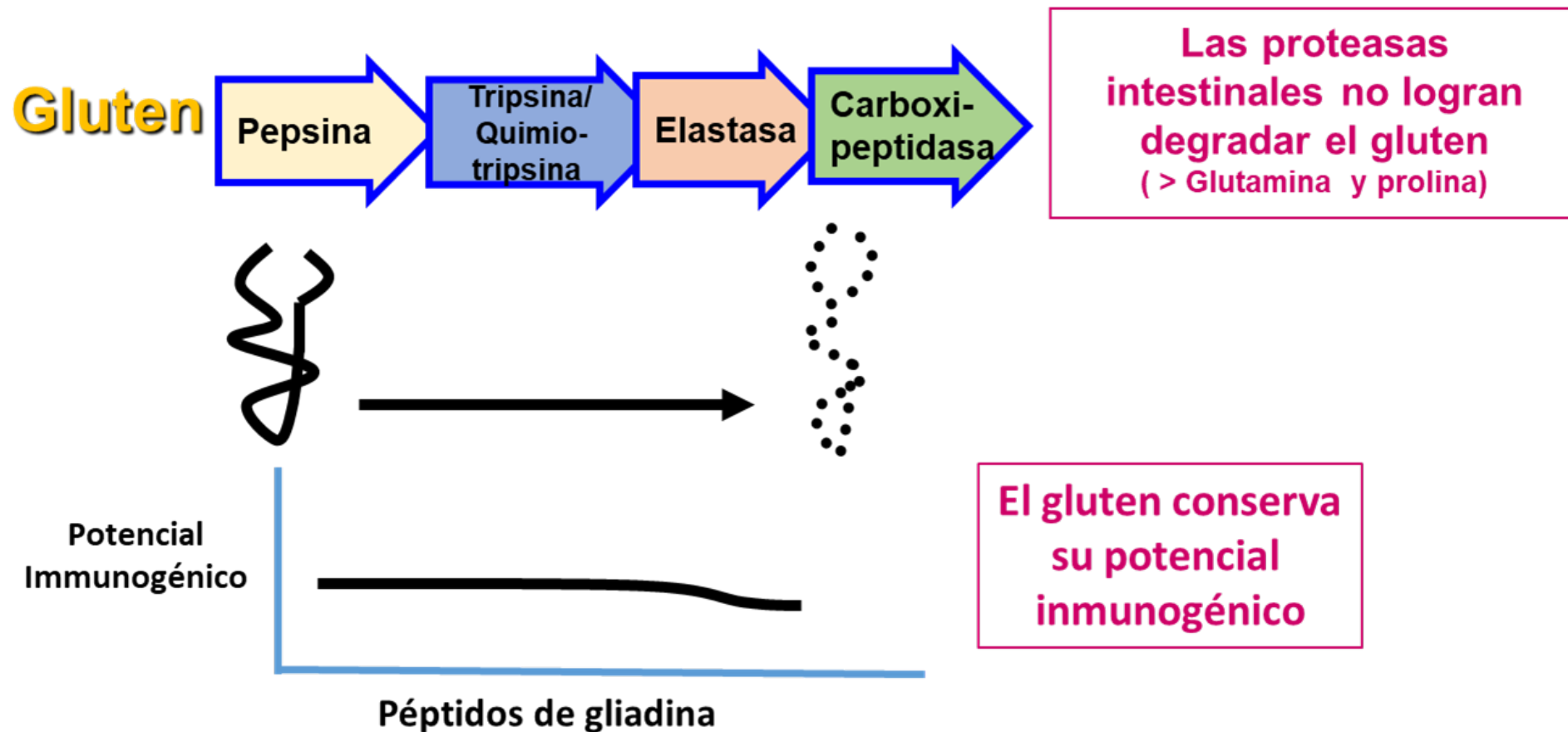
Secuestradores de Gluten

- **SECUESTRANTE SINTÉTICO DE GLIADINA ORAL BL-7010 :**
Polímero no absorbible sintético, **degradación enzimática del gluten** Fase 1-2
- **SECUESTRANTES BIOLÓGICOS (AGY – ANTICUERPOS anti AGA policlonal, AVIARES ORALES):** derivado de yemas de huevo de gallinas inmunizadas con gluten para evaluar la absorción de gliadina. Fase 1-2
- **CRISTOSAN** (polisacárido biocompatible)
- **INHIBIDORES DE CATEPSINA RG 7625:** proteasa actúa en la degradación de proteínas antigénicas. Fase 1

Potenciales blancos terapéuticos

"Terapia enzimática"

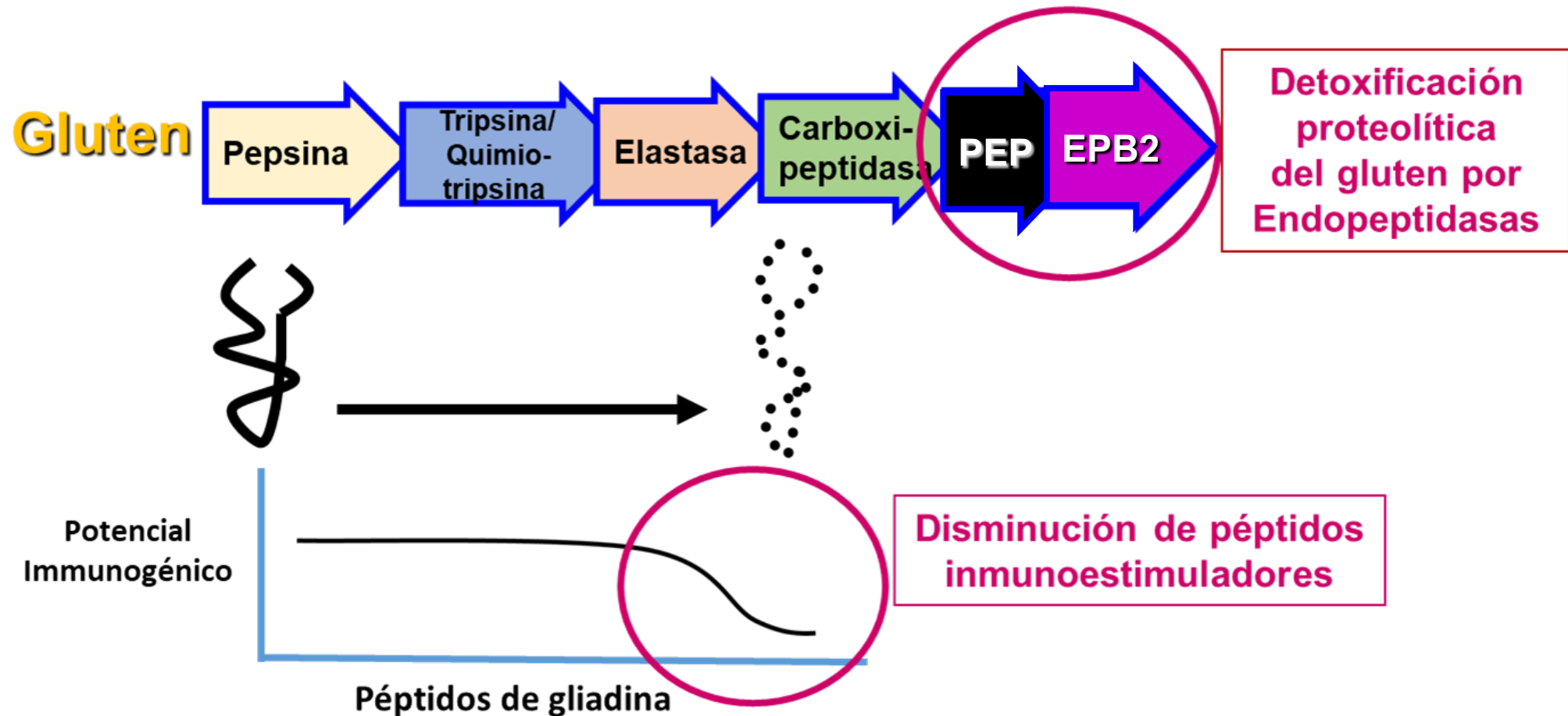
Digestión luminal del gluten



Potenciales blancos terapéuticos

“Terapia enzimática” ANPEP

Digestión luminal del gluten



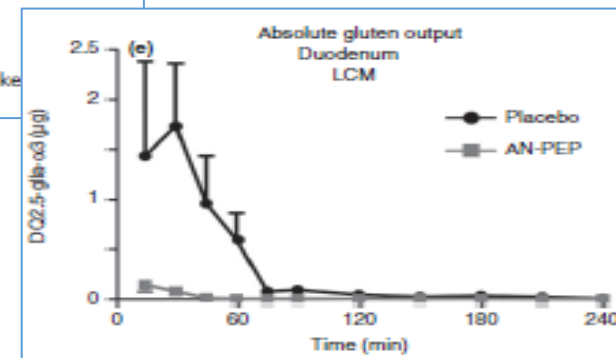
AP&T Alimentary Pharmacology and Therapeutics

ANPEP

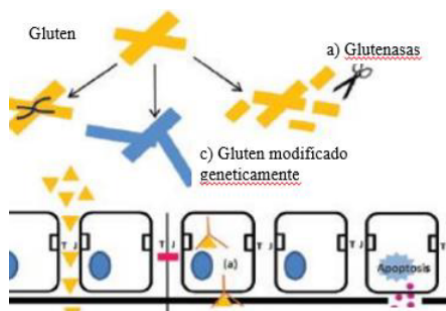
Randomised clinical study: *Aspergillus niger*-derived enzyme digests gluten in the stomach of healthy volunteers

B. N. Salden*, V. Monserrat†, F. J. Troost*, M. J. Bruins‡, L. Edens‡, R. Bartholomé§, G. R. Haenen§, B. Winkler*, F. Koning† & A. A. Masclee*

Food Chem 2015; 174:440–445.



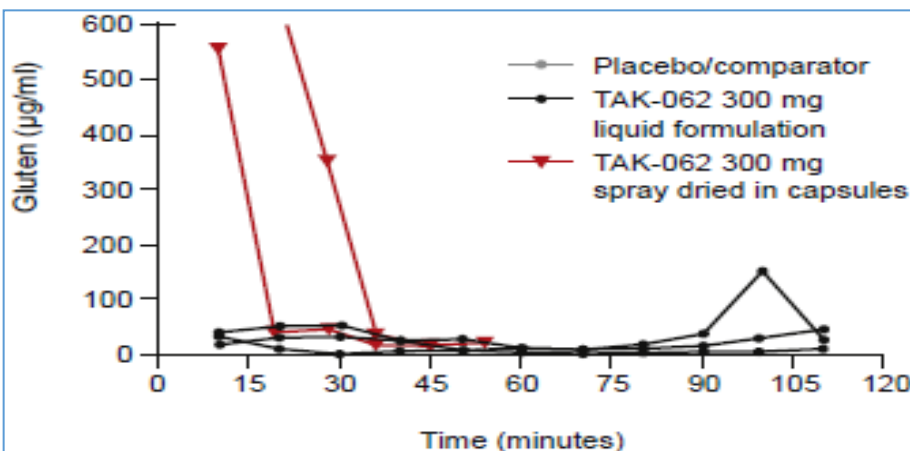
TAK - 062



Gluten Degradation, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of TAK-062, an Engineered Enzyme to Treat Celiac Disease

Ingrid Swanson Pultz,¹ Malcolm Hill,¹ Joanne M. Vitanza,¹ Clancey Wolf,¹ Lasse Saaby,² Tina Liu,³ Peter Winkle,⁴ and Daniel A. Leffler³

¹PvP Biologics, Inc, San Diego, California; ²Bioneer A/S, Hørsholm, Denmark; ³Takeda Pharmaceuticals International Co, Cambridge, Massachusetts; and ⁴Anaheim Clinical Trials, Anaheim, California

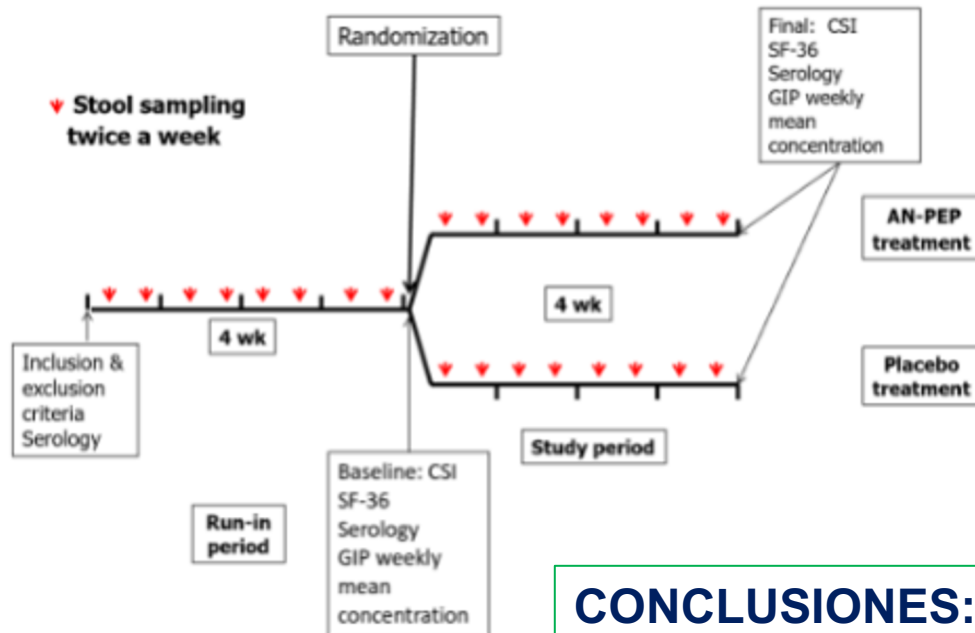


Gastroenterology 2021; 161:81–93; e3.

Effect of *Aspergillus niger* prolyl endopeptidase (AN-PEP) in patients with celiac disease on a long-term gluten-free diet

Stefanolo, Segura, Grizzuti, Heredia, Comino, Costa, Puebla, Temprano, Niveloni, de Diego, Oregui, Smecuol, de Marzi, Verdú, Sousa, Bai.

Objetivo: Examinar los efectos de la administración oral de AN-PEP en la exposición inadvertida con gluten y la prevención de los síntomas en 37 celíacos que siguen una DLG usual.



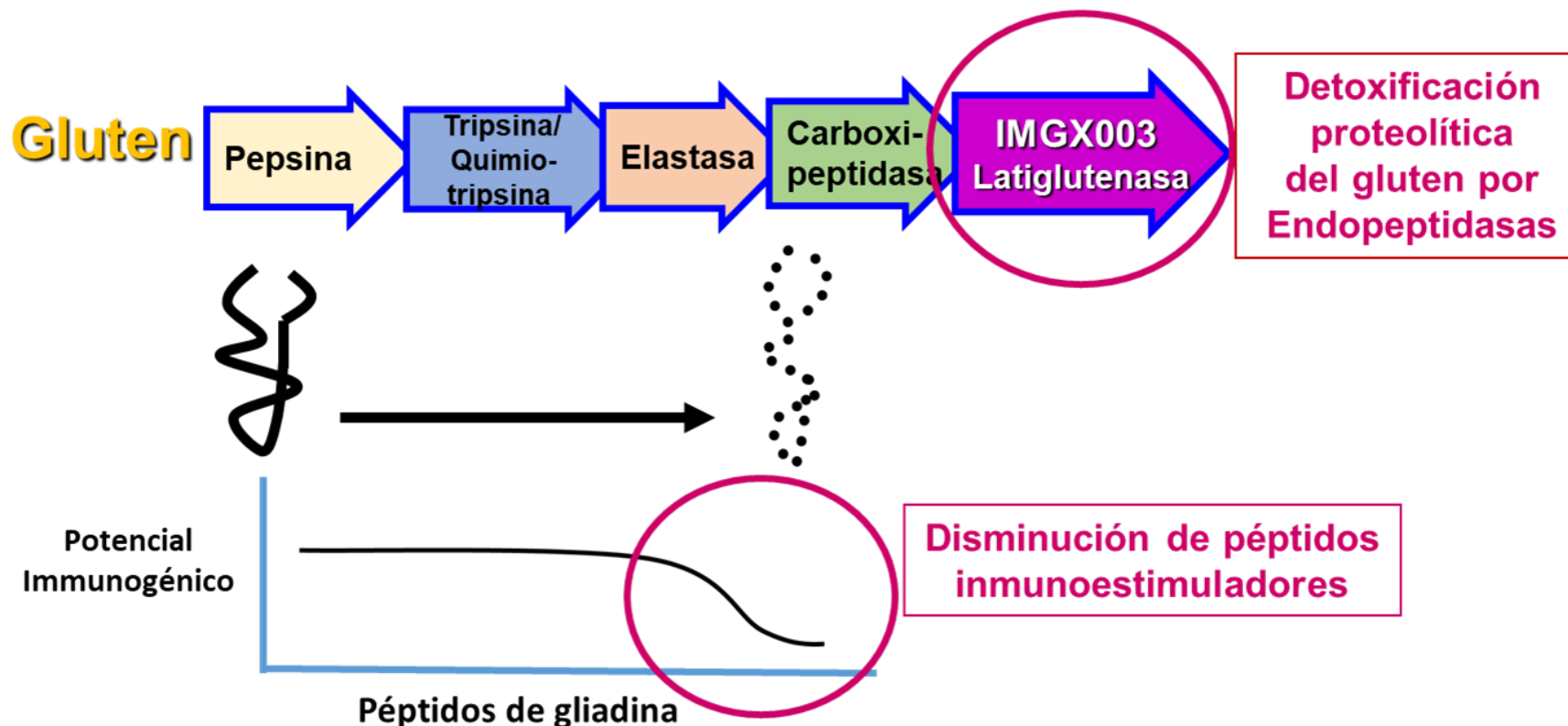
CONCLUSIONES: Este estudio exploratorio en la vida –real reveló una alta adherencia a la DLG. El Tratamiento con AN-PEP no redujo la concentración de GIP en MF. Sin embargo se observó una prevalencia baja de síntomas severos en la rama de AN-PEP vs Placebo. Son necesarias más investigaciones clínicas .

Potenciales blancos terapéuticos

"Terapia enzimática"

Latiglutenasa

Digestión luminal del gluten



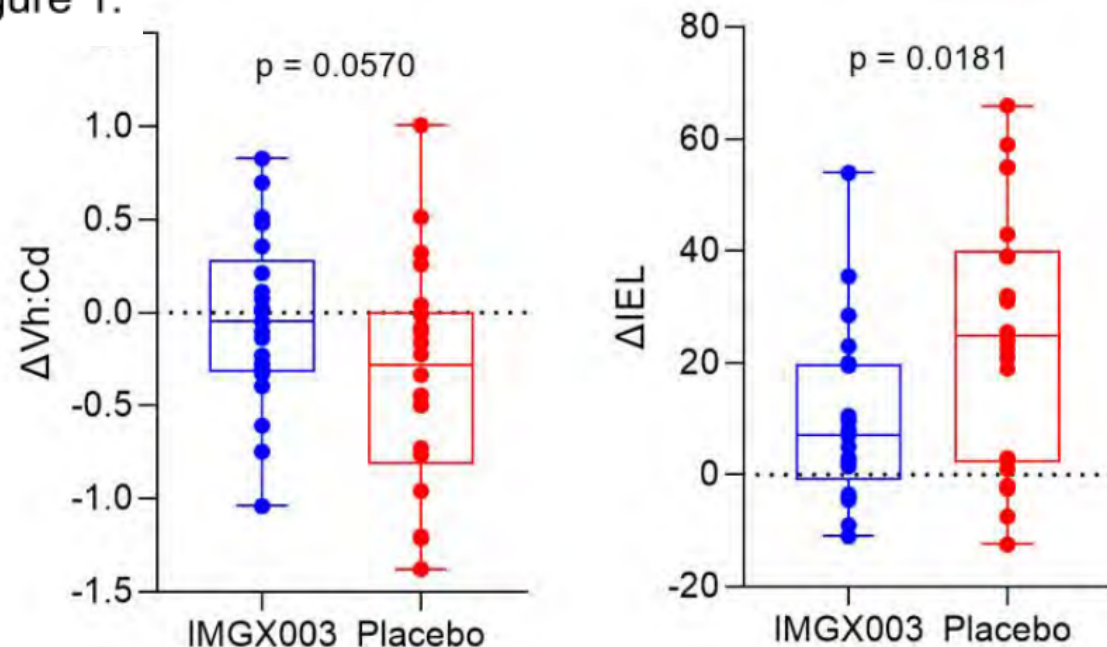
Murray JA, Syage JA, Wu TT, et al; CeliacShield Study Group.
Gastroenterology 2022; 163:1510–1521.e6.

Latiglutenasa. (IMGX- ALV 003)

Efectos terapéuticos

- Estudio Doble ciego, placebo-controlado
- Combinación de 2 enzimas
- Completaron el estudio 43 pacientes
- (placebo) - (IMGX- ALV 003)
- 6- sem Gluten Challenge 2gr /d

Figure 1.



Attenuation of DVh:Cd 88%

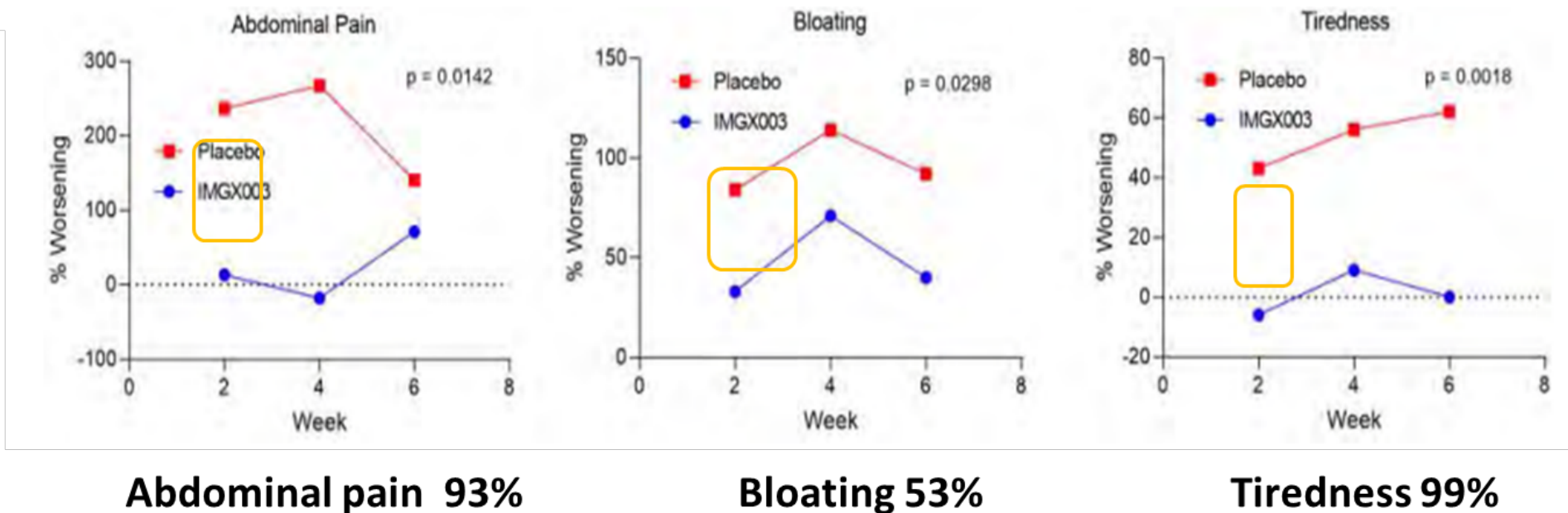
DIEL 60%

Latiglutenasa, en relación al placebo, durante el desafío con gluten:
Disminuye los cambios en la relación cripta-vellositaria y la densidad del infiltrado de LIEs

Latiglutenasa. Efectos terapéuticos

Atenuación de los Síntomas

Figure 2.



Latiglutenasa, Atenúa síntomas de dolor abdominal, distensión y cansancio.

Latiglutenasa. Prueba de concepto

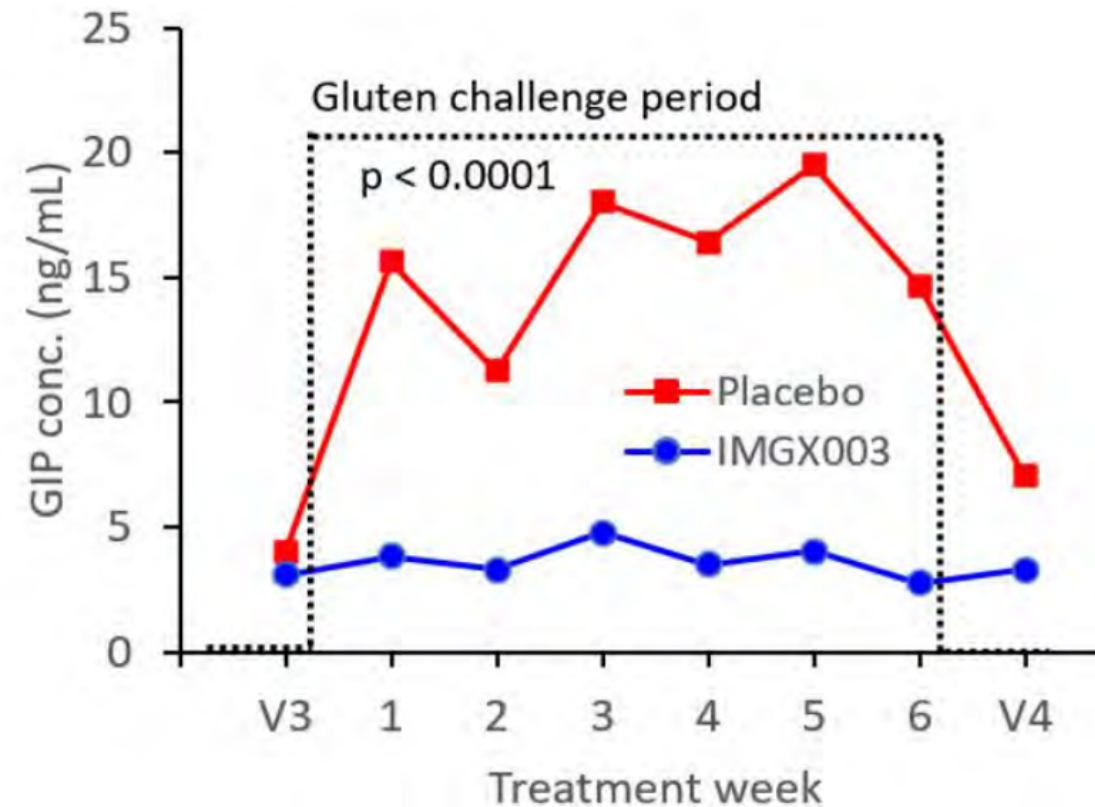
Determinación de GIPs

(péptidos inmunogénicos del gluten)

en Orina, en Desafío con Gluten

IMGX003-ALV003- Latiglutenase

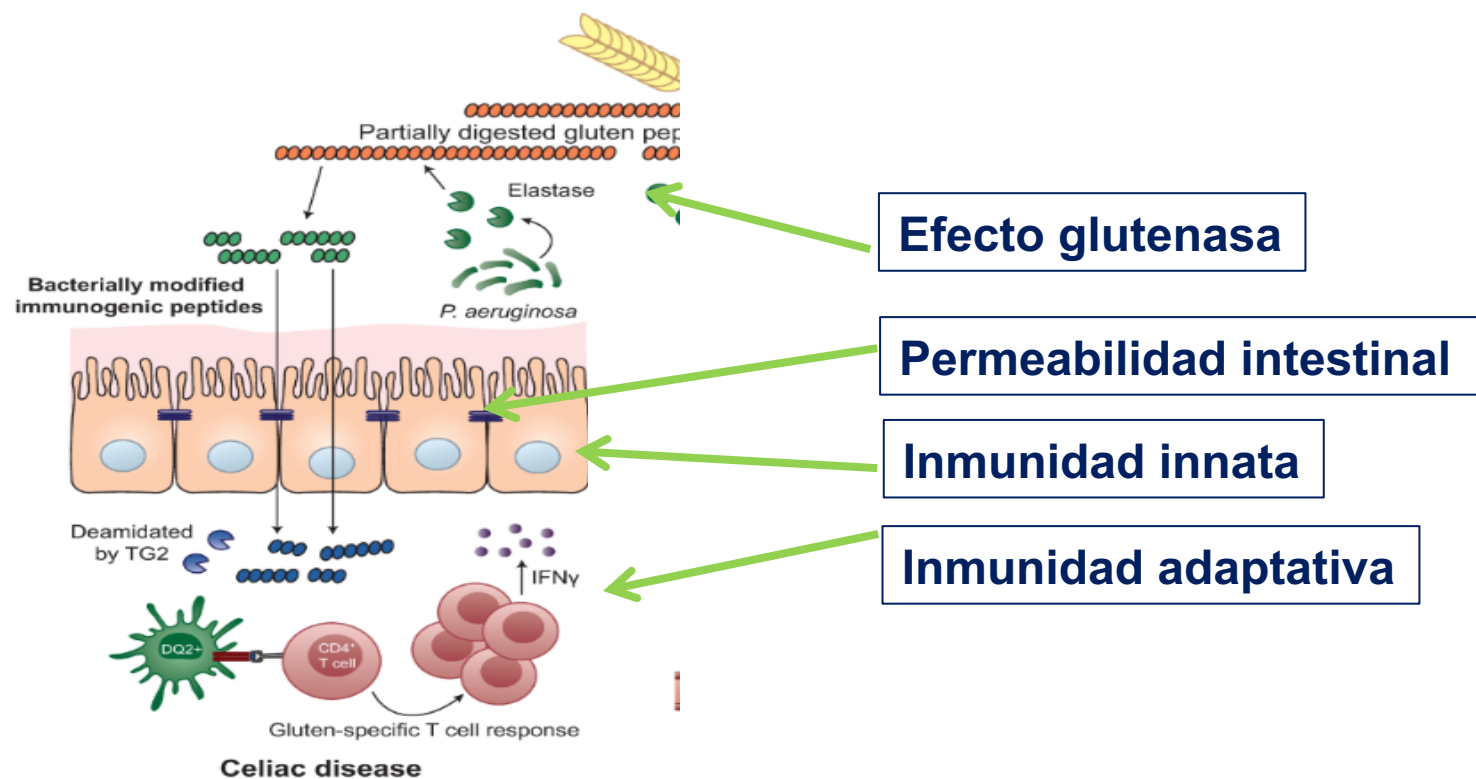
vs Placebo



Latiglutenasa, Reduce la excreción de GIP en orina en un 90% ($p < 0.0001$) degradando el gluten durante el desafío.

PROBIÓTICOS

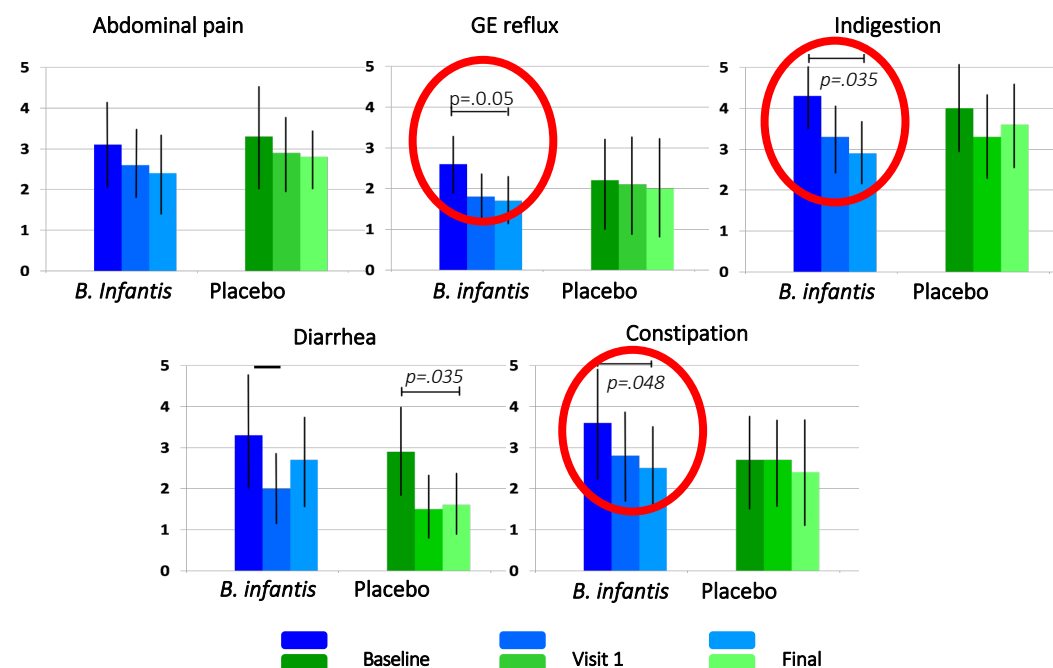
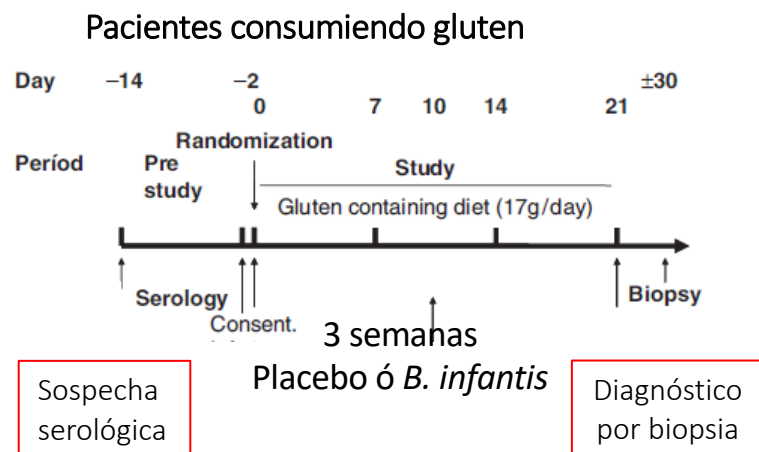
- Los probióticos podrían tener un efecto beneficioso sobre EC actuando a diferentes niveles



Preidis G, et al. Gastro 2009;Verdu E. Gut 2006
Caminero et al. Gastroenterology 2016

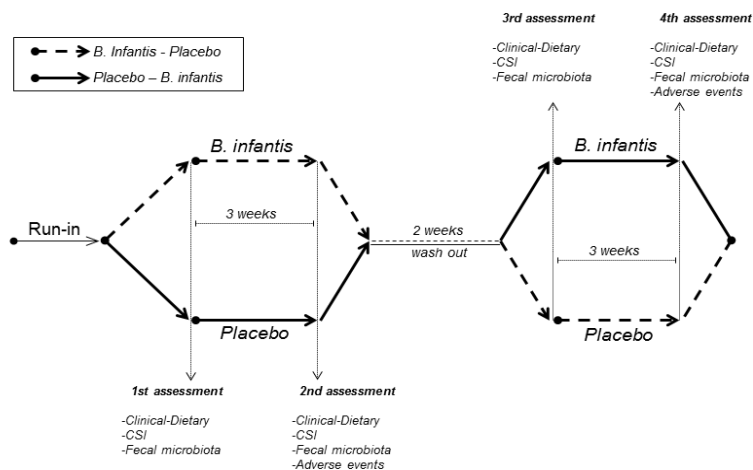
PROBIÓTICOS

Efecto de *B. infantis* en celíacos no tratados

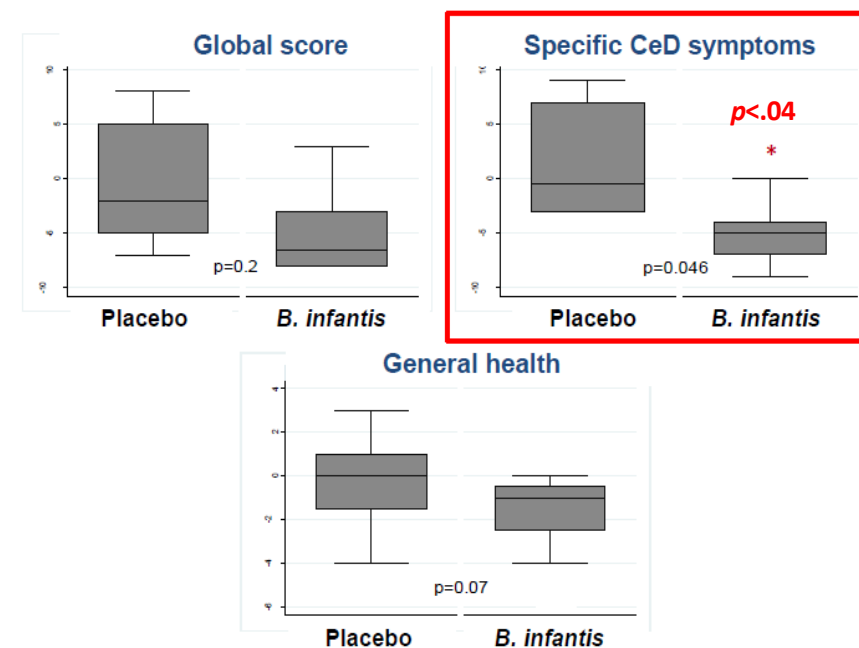


- *B. infantis* vs placebo: mejoría clínica (ERGE, indigestión y constipación) GSRS

Efecto de *B. infantis* en celíacos tratados sintomáticos



Improvement in Δ CSI specific CeD symptom dimension in patients with more severe baseline CSI (>median) (n=6).

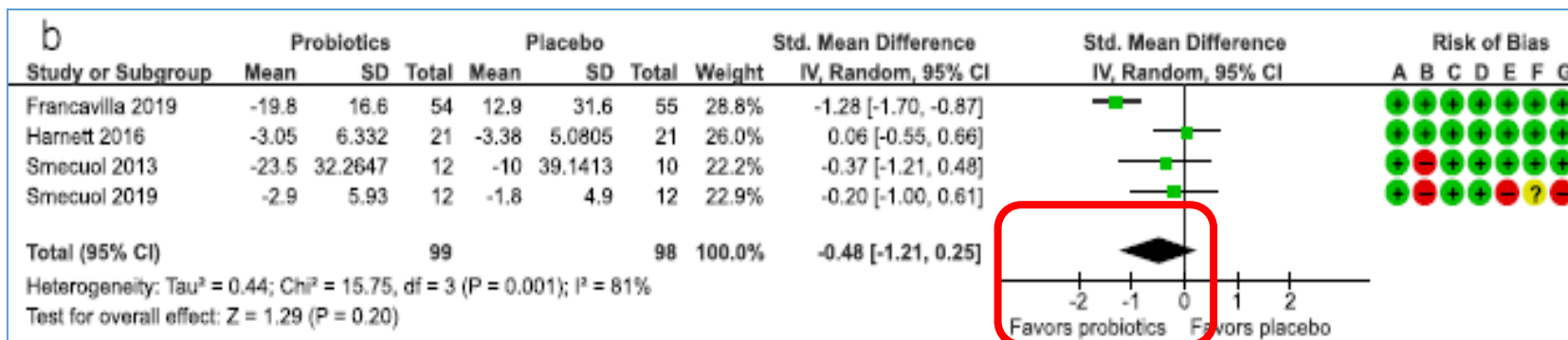


Mejoría sintomática significativa en pacientes con síntomas más intensos

Probióticos en enfermedad celíaca

Probiotics for Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

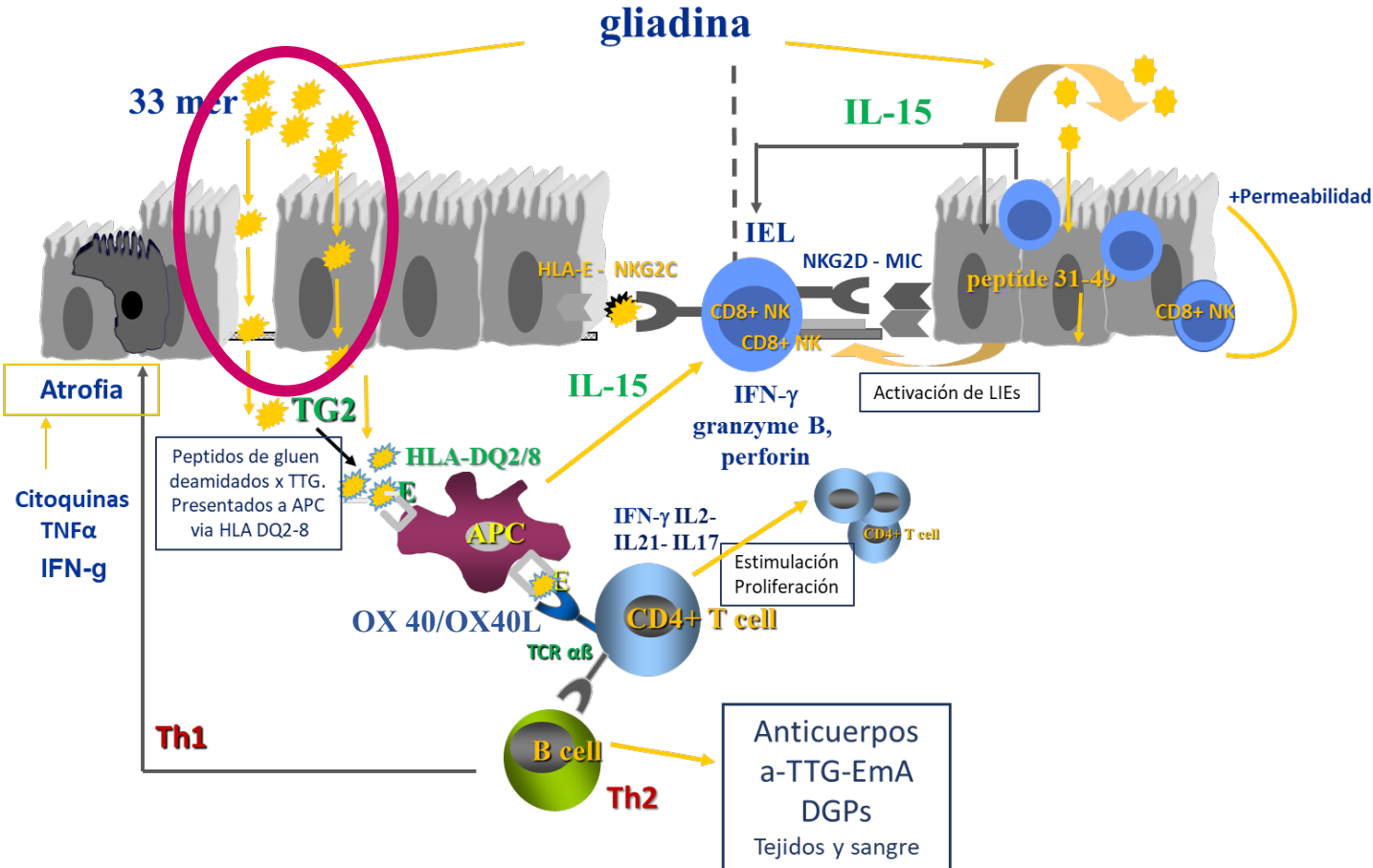
Caroline L. Seiler, BSc¹, Michel Kiflen, MSc², Juan Pablo Stefanolo, MD³, Julio César Bai, MD³, Premysl Bercik, MD¹, Ciaran P. Kelly, MD⁴, Elena F. Verdu, MD, PhD¹, Paul Moayyedi, BSc, MB ChB, PhD, MPH, FRCP (London), FRCPC, FACG, AGAF¹ and Maria Ines Pinto-Sanchez, MD, MSc, CNSC¹



Los probióticos podrían mejorar los síntomas GI de EC
Requerimiento de estudios de alta calidad

Respuesta Adaptativa

Respuesta Innata



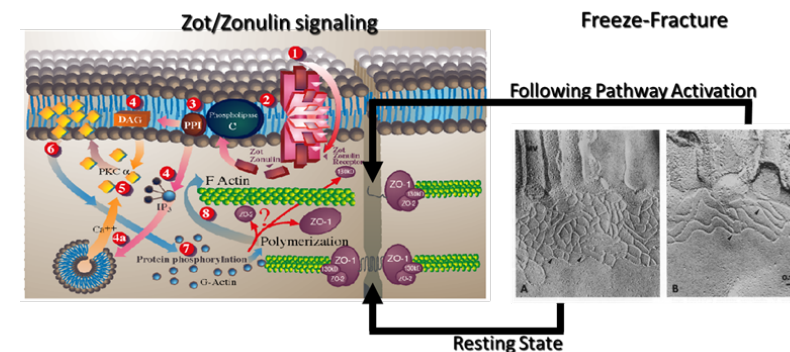
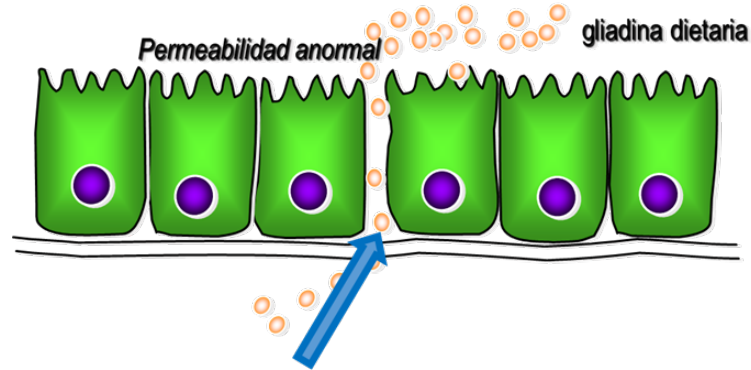
Permeabilidad intestinal

2- Modificadores de la permeabilidad intestinal

- AT-1001 (Larazotide)
- IMU 856 (+ Sirtuina)

Modificadores de la permeabilidad intestinal

- **AT-1001 (Larazotide)**
 - Péptido sintético derivado de la toxina de la zonula occludens producida por *Vibrio Cholerae*
 - **Mecanismo de acción:** anti-zonulina
- Previene la apertura de las “uniones estrechas” intercelulares

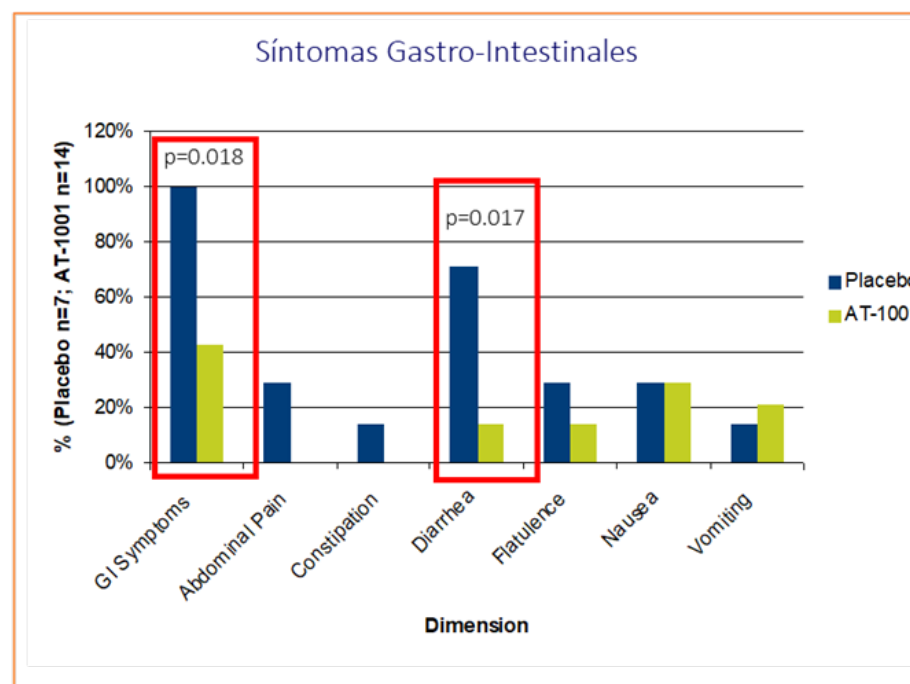
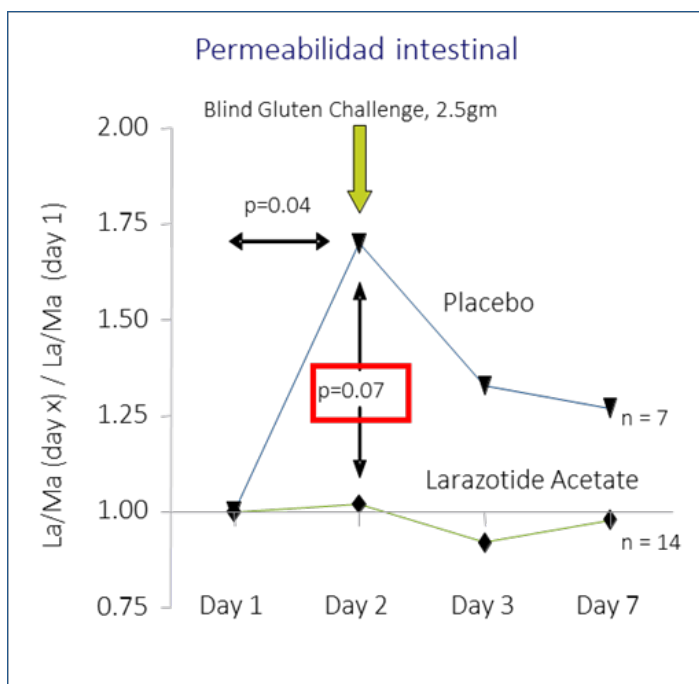


Paterson et al. APT 2007
Lindfors et al. Clin Exp Imm 2008

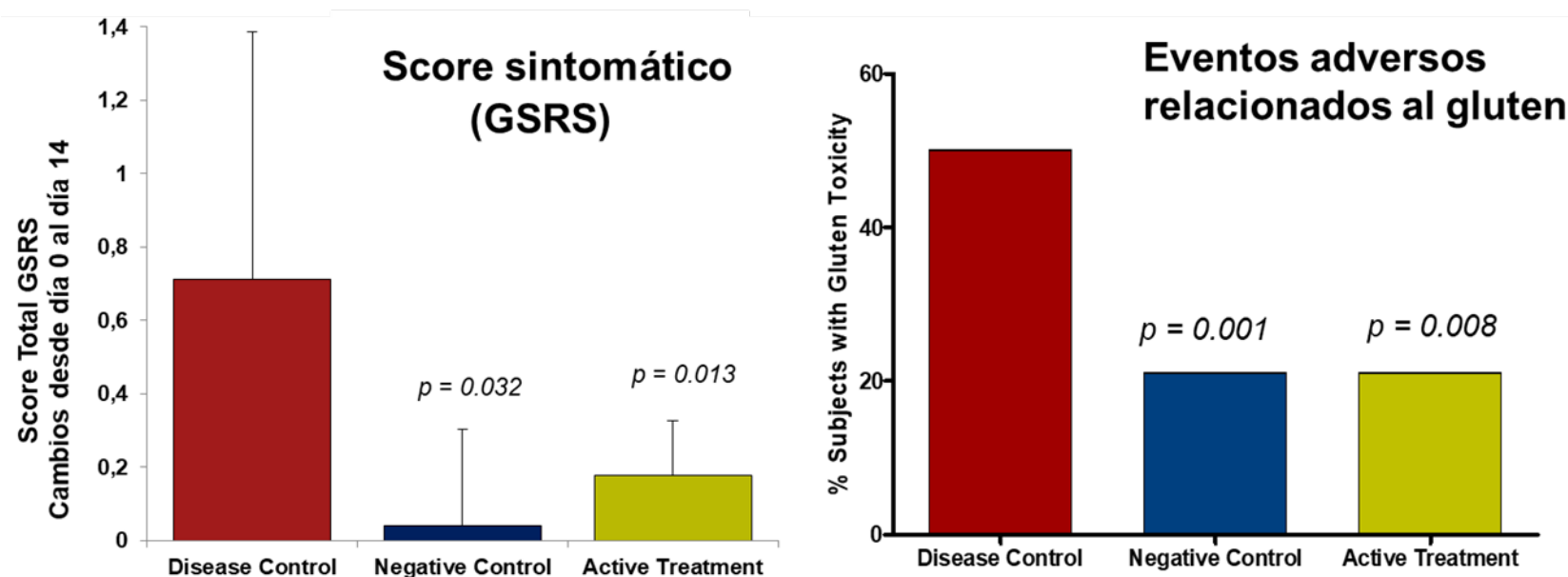
Fasano et al, J Clin Invest 1995
el Asmar et al, Gastroenterology 2002

Eficacia: Larazotide redujo síntomas GI frente al desafío con gluten sin mejorar PI

Fase 1b CLIN1001-002: Dosis única; desafío con 2.5 gramos



Fase 2a: Larazotide en la prevención de síntomas GI frente a desafío con gluten durante 2 semanas

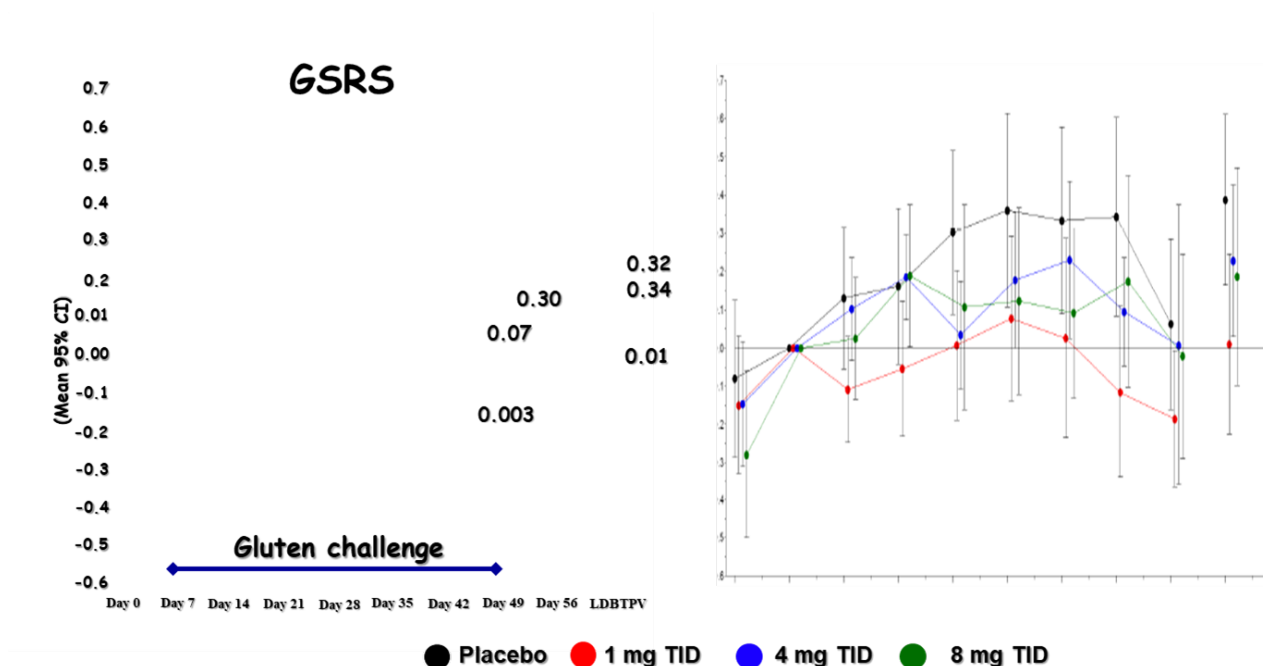


▪ Diario sintomático: reducción en frecuencia evacuatoria, molestias y dolor abdominal

▪ Seguridad comparable a placebo

- Mejoría de score sintomático y seguridad comparable a placebo

Experiencia clínica con AT 1001 Larazotide Fase IIb. Beneficio sintomático (GSRS)



- Los datos iniciales fueron promisorios (sintomatología, serología) **sin evidencias de cambios significativos en PI**
- No hay estudios activos en el momento actual

Modificadores de permeabilidad intestinal

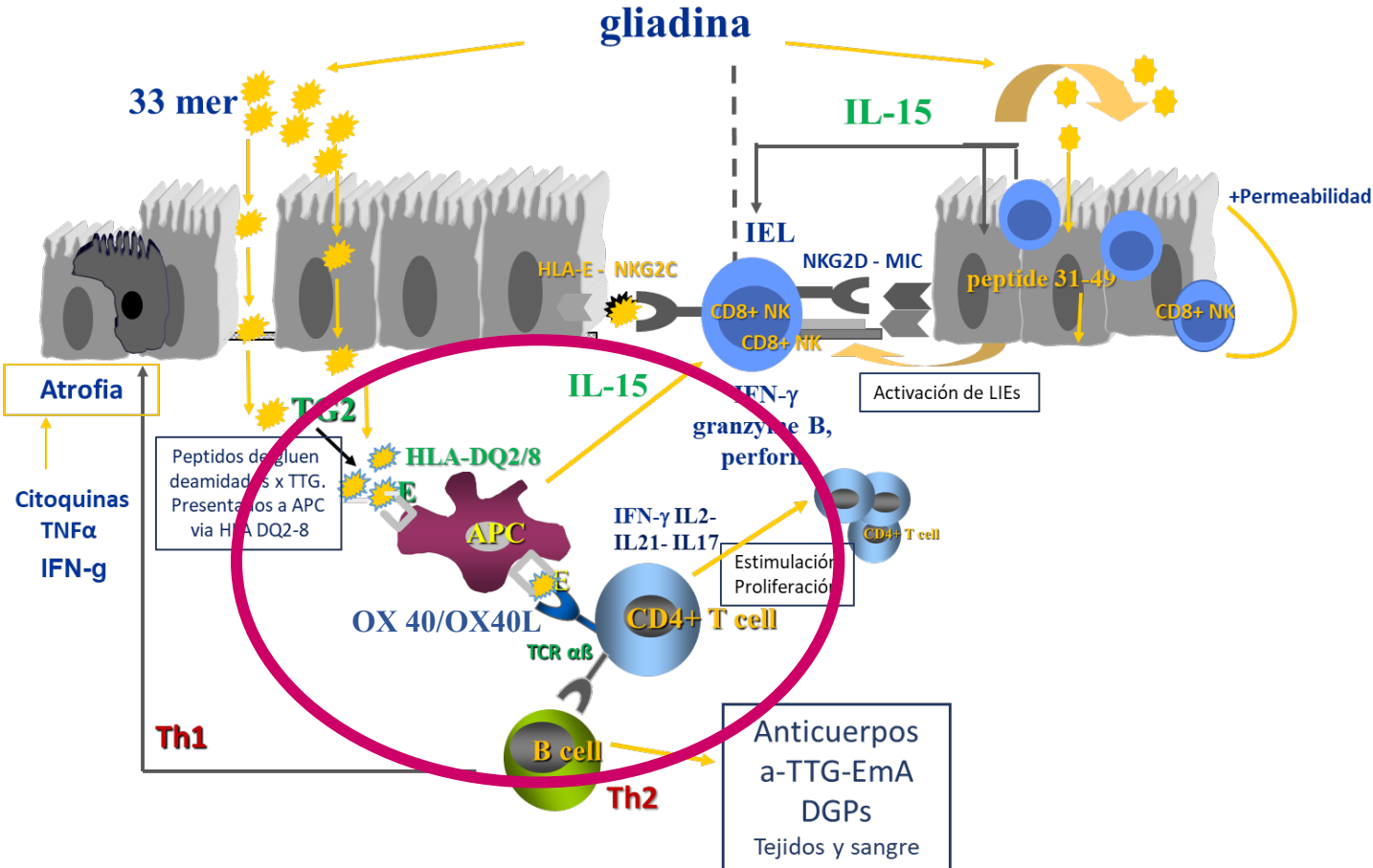
IMU-856

IMU-856 (Immunic Therapeutics) via oral, activa la SIRT 6 (Sirtuina 6), una proteína reguladora de la integridad de la barrera intestinal y la regeneración del epitelio intestinal.

Seguro y bien tolerado en fase 1b en EC. Y estudio en fase 2 en ECNR

Respuesta Adaptativa

Respuesta Innata

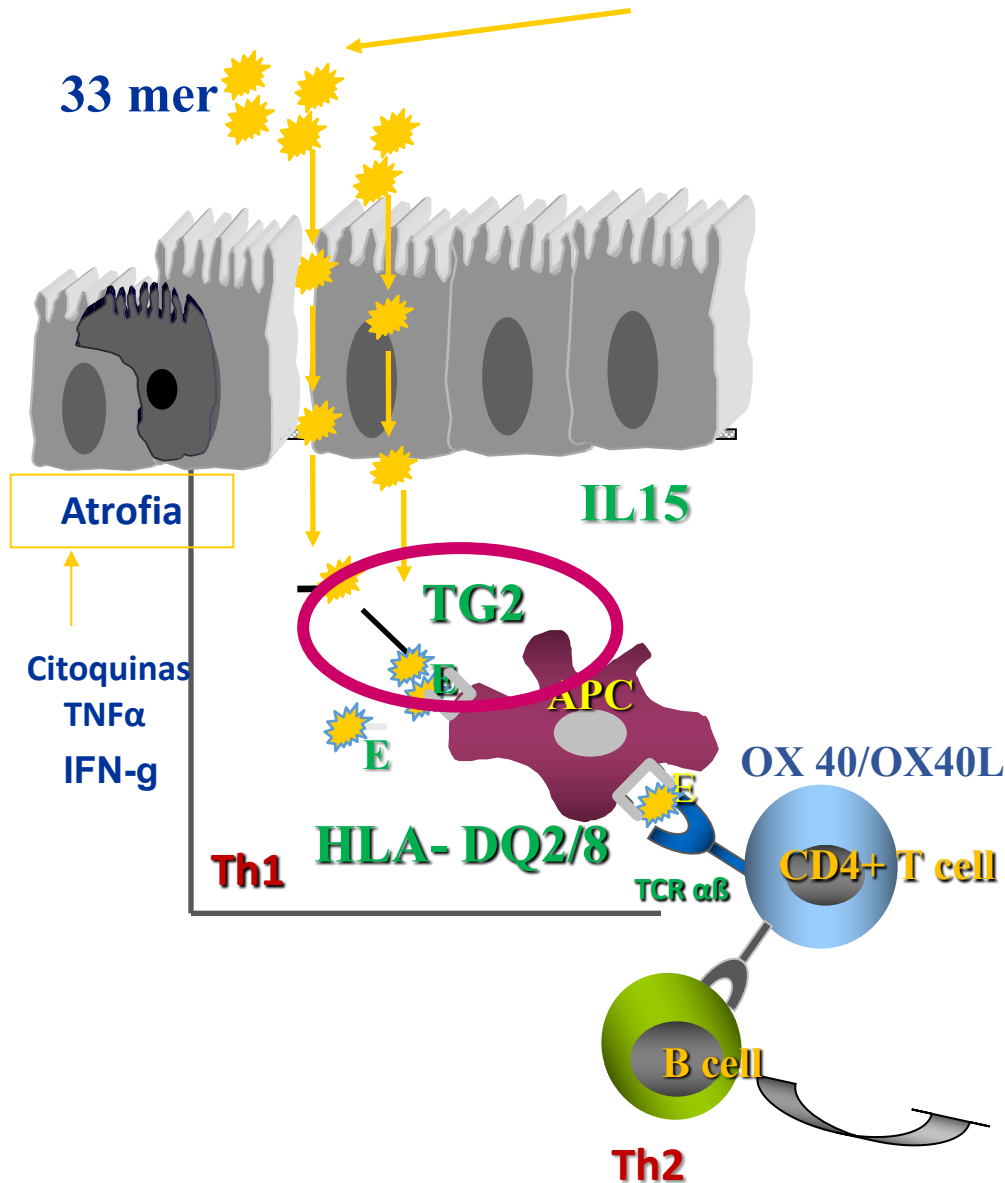


Inmunidad adaptativa

3- Control de la respuesta inmune adaptativa

- Inhibidores de TTG
- Bloqueo de IL15 y Ox40L
- Bloqueo de HLA DQ2.5
(Atc monoclonal DQ2.5 Glia α2. Fase1)
- Inmunomodulación:
- inducción de tolerancia

Respuesta Adaptativa



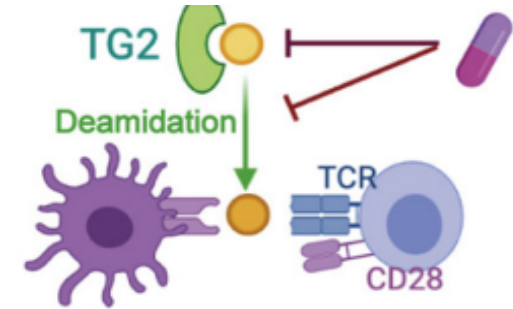
3- Control de la respuesta inmune adaptativa

- Inhibidores de TTG2
- ZED 1227

Anticuerpos
a-tTG-EmA
DGPs

Inhibidor de TTG2. ZED 1227

Resultados

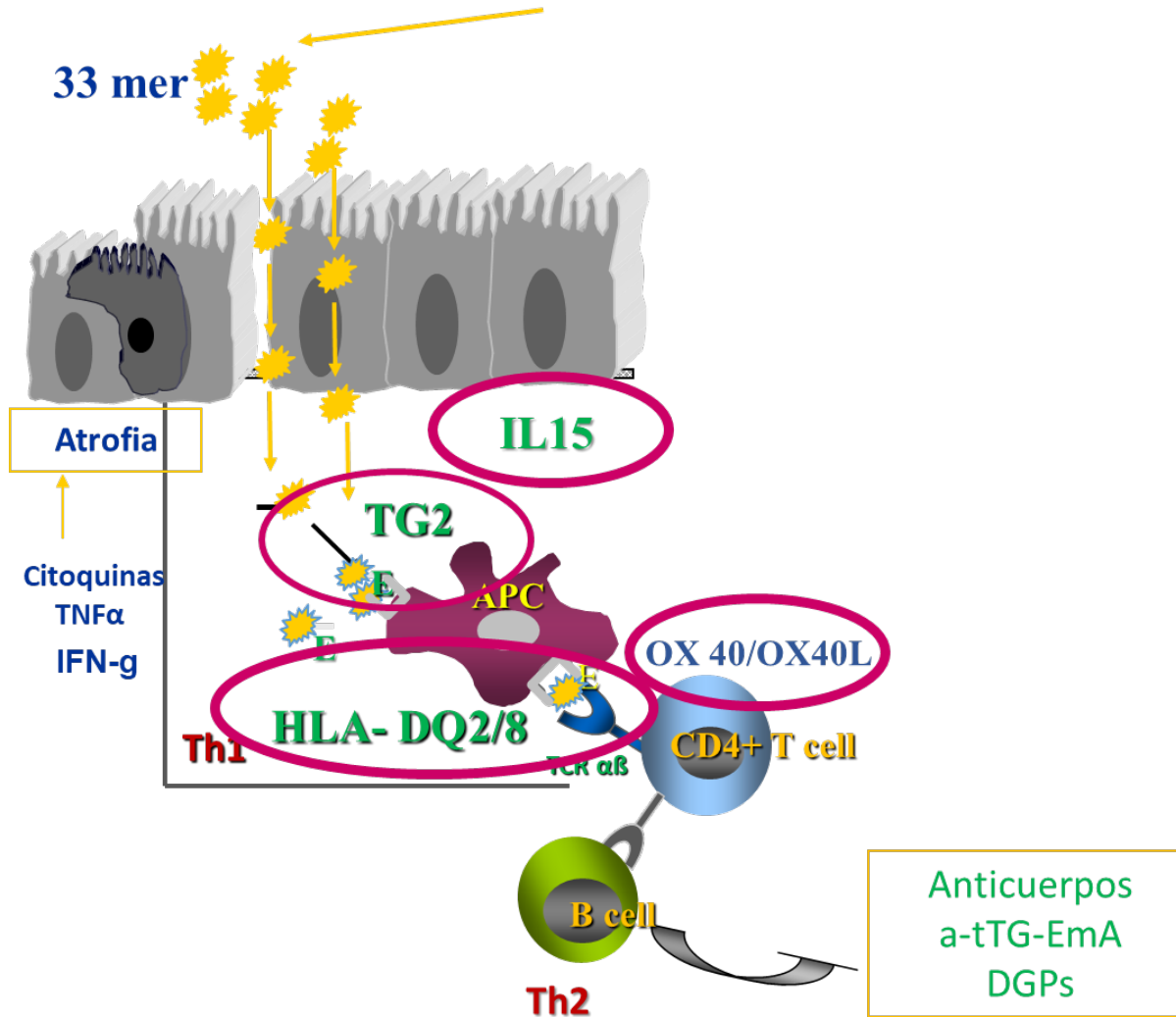


- ZED1227 /(TAK 227)vs placebo via oral a EC / 6 semanas junto a desafío oral con gluten (3g/día).
- El ZED1227 oral previno el daño histológico, (infiltración de IEL, relación Vh/Cd, infiltración de la LP) generado por el desafío.
- 100mg/día de ZED1227 evitó la generación de síntomas.
- Se necesita explorar los efectos a largo plazo del ZED1227.

Schuppan D, et al. N Engl J Med 2021;385:35-45

B€uchold C, Hils M, Gerlach U, et al.. Cells 2022; 11:1667.

Respuesta Adaptativa



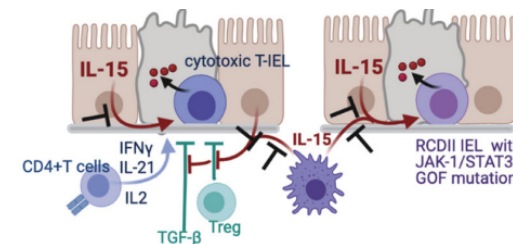
3- Control de la respuesta inmune adaptativa

- Inhibidores de TTG
- Bloqueo de IL15 y OX 40L

Control de la respuesta inmune adaptativa

Anticuerpos anti IL-15

AMG 714 y PRV-015



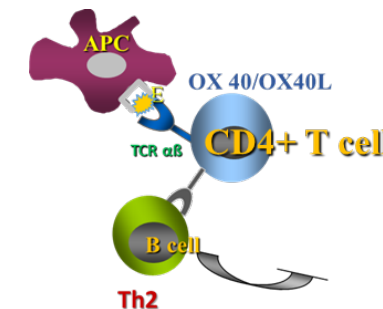
- La interleukina-15: rol importante en las respuestas inmune innata y adaptativa en la patogénesis de EC
- **AMG 714** sin respuesta en el daño por Desafío, leve en síntomas
- **AMG 714's**: en ECR tipo II a 5 años remisión clínica y mejoría histológica. Revirtió el pater aberrante en algunos pac.
- **PRV-015**: estudio en fase 2b en ECNR.

Cellier C, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019; 4:960–970.

Khater S. et al. United Eur Gastroenterol J 2022; 10(Suppl 8).

Control de la respuesta inmune adaptativa

Anti OX 40L: Amlitelimab



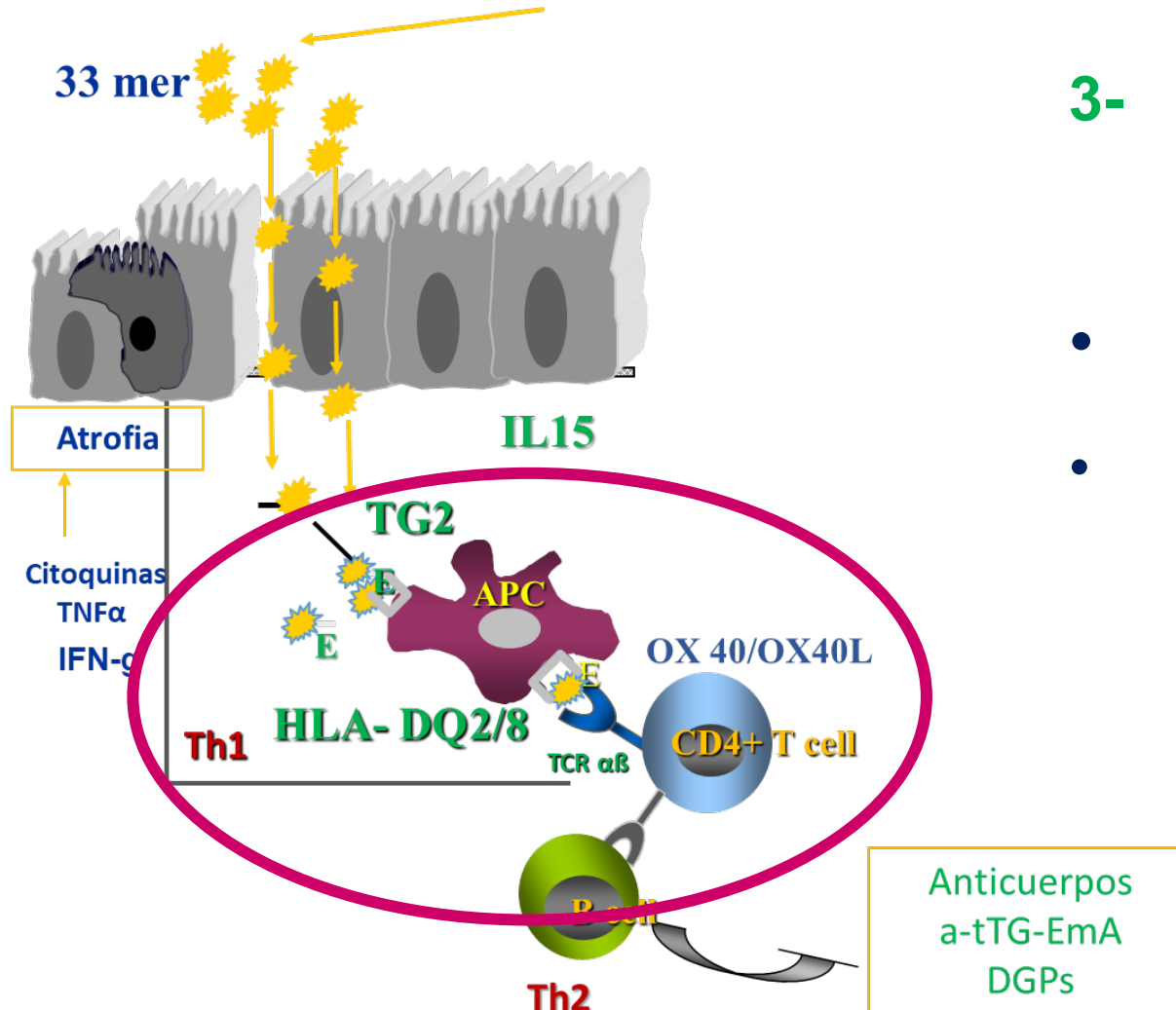
En enfermedades autoinmunes existe una sobreexpresión de OX40/OX40L en APC y CD4+

Amlitelimab: antc monoclonal anti OX40L subclase IgG4

Actualmente en fase 2b. En ECNR.

Evaluación de mejoría sintomática y daño histológico (Vh:Cd)

Respuesta Adaptativa



3- Control de la respuesta inmune adaptativa

- Inducción de Tolerancia
- KAN 101- TAK 101- Nexvax2

SAFETY, TOLERABILITY AND PHARMACODYNAMIC ASSESSMENT OF KAN-101, A NOVEL, LIVER-TARGETED THERAPY TO INDUCE IMMUNOLOGICAL TOLERANCE TO GLIADIN IN CELIAC DISEASE

Results from the ACeD (Assessment of KAN-101 in Celiac Disease) Study

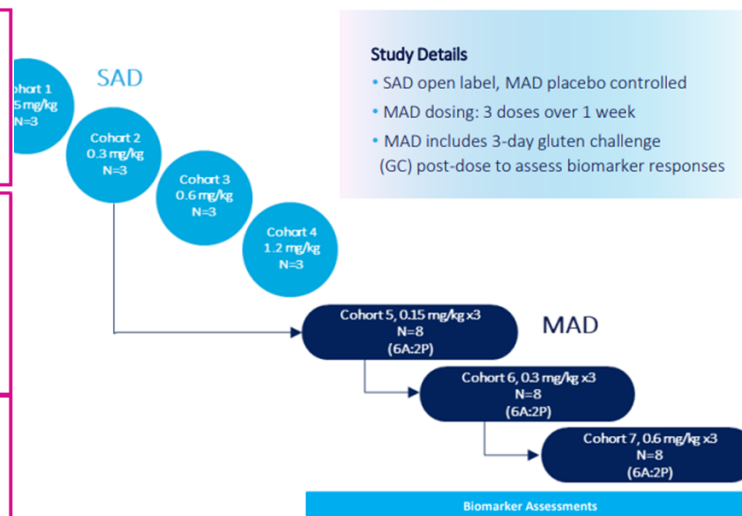
Joseph A Murray, Karen Dunn, Samir Arora, Peter Winkle, Kaela E Goldstein, Simon Cooper, Rajesh Manchanda, Stephan Kontos, and Kristie M Grebe

Objetivo: Evaluación de KAN-101 en la EC.

Estudio de fase 1 sobre: seguridad, tolerabilidad y farmacodinamia de dosis únicas y múltiples de KAN-101 en EC.

KAN 101 nueva terapia en estudio, compuesta por un péptido inmunodominante de gliadina, dirigido al hígado diseñado para inducir TOLERANCIA a la gliadina y modular los mecanismos patógenos asociados con la EC

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04248855



Overview

- 41 adult Celiac patients enrolled
- Biopsy confirmed, HLA DQ2.5+ Celiac patients diet
- 10 US sites enrolled patients

Primary Endpoint

- Incidence/severity of adverse events

Secondary Endpoint

- PK parameters

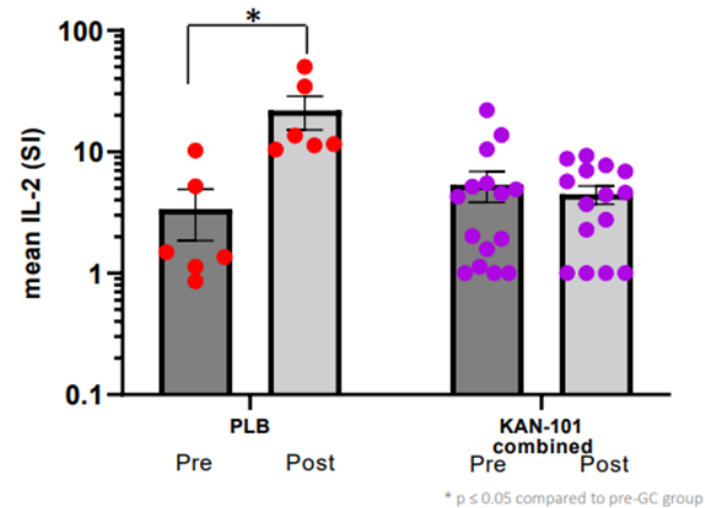
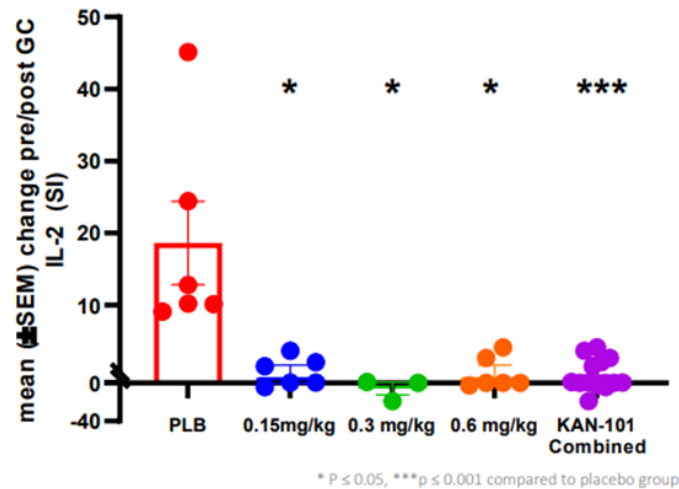
Exploratory Endpoints

- Gliadin-specific T cell response post 3-day glut
- Serum cytokines (IL-2) 2-6 hours post 1-day glut
- Gut Homing CD8 T cell response post 3-day glut

Control de la respuesta inmune adaptativa

Inducción de Tolerancia

KAN-101 Reduce la respuesta de cel T específicas (IL-2) frente al desafío oral con gluten



- Blood samples were collected and restimulated with gliadin peptide in TruCulture® tubes to observe functional T cell response
- Placebo patients exhibit expansion of gliadin-specific T cells following a 3-day gluten challenge while KAN-101 treated patients have blunted or absent responses

Control de la respuesta inmune adaptativa

Inducción de Tolerancia



- **Kan 101** nuevo producto diseñado para inducir tolerancia inmunológica y prevenir la activación de células T(CD4+) después del desafío con gluten. Fase 1b/ 2^a
- Fue seguro y tolerado en todos los niveles de dosis probadas
- Indujo TOLERANCIA a respuestas de cél T en pac HLA DQ 2.5
- Promueve activación de cel T-reg, inhibe la respuesta CD4+ y CD8+
- Puede prevenir la respuesta plasmática de IL2 inducida por el gluten

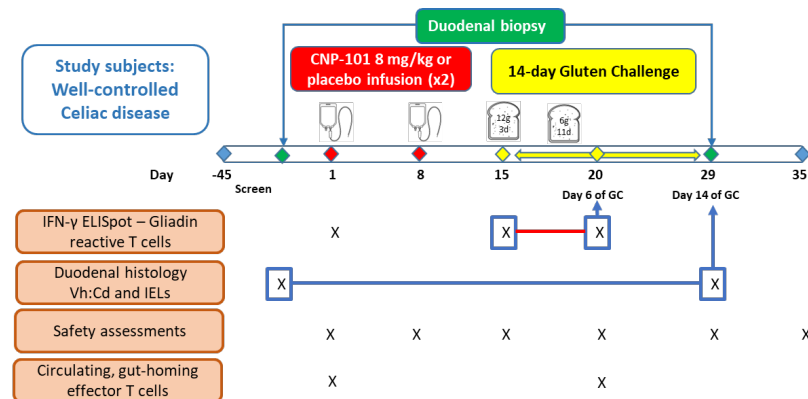
Control de la respuesta inmune adaptativa

Inducción de Tolerancia

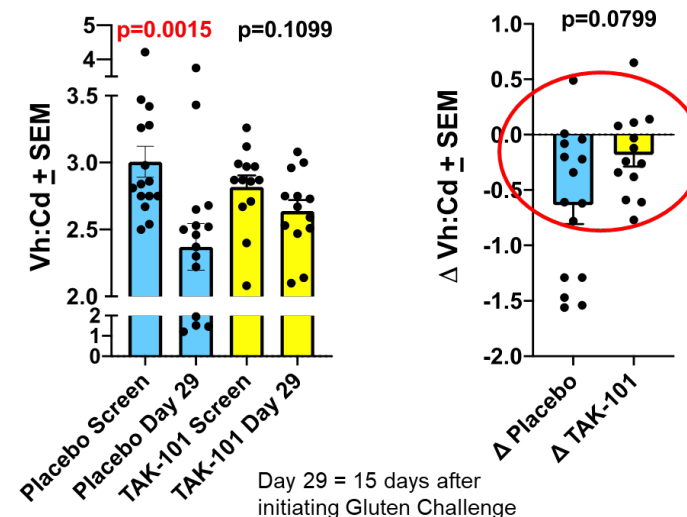
TAK-101 Nanoparticles Induce Gluten-Specific Tolerance in Celiac Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study

Ciarán P. Kelly,^{1,*} Joseph A. Murray,^{2,*} Daniel A. Leffler,^{3,4} Daniel R. Getts,^{5,6} Adam C. Bledsoe,⁷ Glennnda Smithson,⁴ M. Roy First,⁵ Amy Morris,⁵ Michael Boyne,⁵ Adam Elhofy,⁵ Tsung-Teh Wu,⁸ Joseph R. Podojil,^{5,6} and Stephen D. Miller,^{6,9} on behalf of the TAK-101 Study Group

Study design



CeD, celiac disease; ELISpot, enzyme-linked immunospot; GC, Gluten Challenge; IEL, intraepithelial lymphocytes; IFN, interferon; PBMC, peripheral blood mononuclear cell; Vh:Cd, villus height to crypt depth ratio

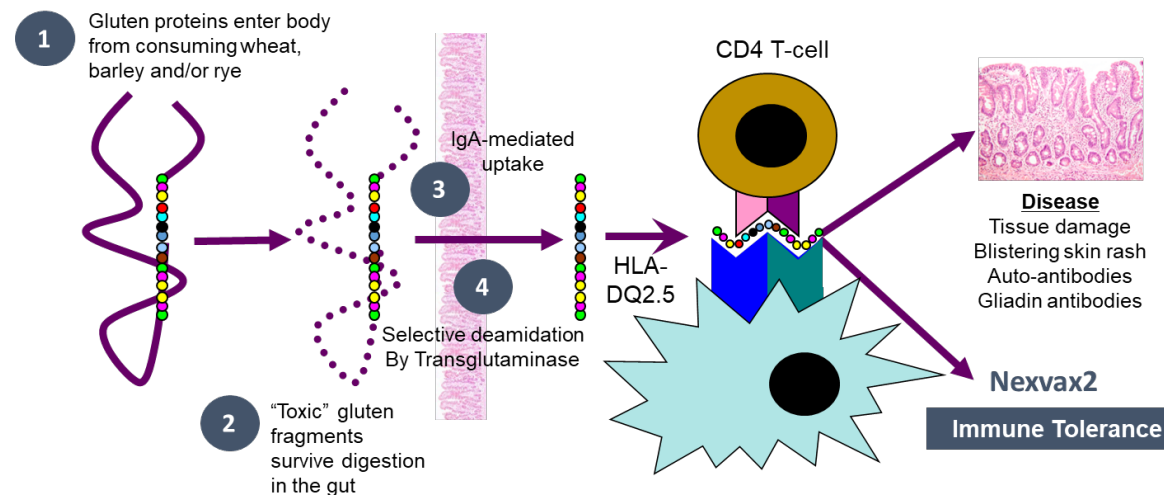


- TAK-101 es SEGURO y TOLERADO en pacientes celíacos
- Genera Tolerancia inmune a través de anergia de cel T y Activación de T-reg-
- Reducción del 88% de IFN-γ y daño histológico vs Placebo, post Desafío.
- Resultados de fase 2a son alentadores; pero no se pueden dar conclusiones definitivas sobre la eficacia sólida ni la duración del efecto.

Control de la respuesta inmune adaptativa

Inducción de Tolerancia

Nexvax2: Inducción de tolerancia con un cocktail equimolar de tres péptidos inmunodominantes modificados



Nexvax2 is a proprietary combination of three key short gluten peptides that has the potential to reprogram the immune system:

El estudio se discontinuó por no presentar mejoría de los síntomas ni modificaciones en secreción de citoquinas



1- Terapia intraluminal

- **Modificaciones genéticas de cereales**
- **Agentes secuestradores del gluten:**
 - BL-7010 (Polistireno Mod.)
 - AGY (Ant. AntiAGA policlonal- Huevo)
 - Cristosan (polisacárido biocompatible)
- **Terapia enzimática:** ALVINE 003- ANPEP -
IMGX 003 Latiglutenase - TAK 062- Glutenasa
- **Probióticos**

2- Modificadores de permeabilidad intestinal

- **AT-1001** (Larazotide)- **IMU 856**

3- Control de la respuesta inmune adaptativa

- **Inhibidores de TTG2** - ZED1227
- **Bloqueo de IL15** AMG 714 y PRV-015 y **Ox 40L** Amlitelimab
- **Bloqueo de HLA-DQ2.5**
- **Inmunomodulación: - inducción de tolerancia**
 - KAN 101- TAK 101 Nanopartículas –Nexvax 2

Mensajes para llevar

- La DLG único tratamiento disponible en la actualidad, pero una dieta estricta es difícil de mantener
- La presencia de síntomas y daño a pesar de la DLG, como en ECNR, indica la necesidad de evaluar otras terapéuticas
- De manera similar, en un número menor de pacientes con EC Refractaria Tipo II.
- Están en desarrollo varias líneas de investigación en terapias complementarias a DLG
- Actualmente especial vigencia: Latiglutenasa, ZED1227, anti: IL15, Ox40L(Amlitelimab) y los Inductores de Tolerancia: KAN 101,TAK 101 como los más prometedores.

**Muchas gracias
por la atención !!!**

siniveloni@intramed.net