

## **NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS PARA LA ENFERMEDAD CELIACA MEDIANTE MANIPULACIÓN DEL AGENTE DESENCADENANTE**

### **Modificación de las proteínas vegetales de los cereales**

El trigo es el cereal más frecuentemente empleado en alimentación humana debido a su propiedad única de formar una masa visco elástica que atrapa gas. A pesar de haber sido ampliamente estudiado, la complejidad de las prolaminas hace muy difícil establecer inequívocamente qué gliadinas y gluteninas son responsables de estas propiedades fisicoquímicas. El objetivo de disponer de un trigo carente de fragmentos tóxicos es inviable a la luz de los conocimientos disponibles en biología molecular y genética vegetal y además, conduciría muy probablemente a un cereal modificado incapaz de formar masa.

En cambio, la propuesta de seleccionar variedades de trigo con un menor contenido de prolaminas tóxicas parece más factible, incluidos cereales que no contienen gluten, como el *cereal tef* cultivado en Etiopía. Una tarea pendiente de resolver es cómo eliminar los fragmentos tóxicos o inmunogénicos, sin destruir las propiedades de uso comercial de los cereales, lo que se podría obtener también utilizando otros vegetales, como el maíz, sobre el que podría introducirse un conjunto de genes codificantes de gliadinas y gluteninas reconocidas por su capacidad de formar masa, pero que no influyen en la secuencia de los péptidos *tóxicos*.

### **Detoxificación de los péptidos de gluten**

El hallazgo de una enzima bacteriana (prolil-endopeptidasa, PEP) capaz de digerir fragmentos peptídicos ricos en prolina, despertó interés por posible utilidad para degradar péptidos de gliadinas tóxicos. Se ha confirmado la acción proteolítica de la PEP en cultivo, ya que al incubarla con péptidos tóxicos se observó una reducción en su capacidad de estimular líneas celulares obtenidas de pacientes con EC. Se han estudiado varias enzimas de origen no humano y actividad endoproteasa para su utilización como suplemento oral valorándose su capacidad para degradar péptidos y gliadina intacta, Aunque se trata de un

área de intensa actividad, quedan aún varias cuestiones por resolver antes de que su administración oral, en forma aislada o en combinación de varias, pueda establecerse como una terapia útil.

Por ejemplo, la actividad enzimática no es elevada y, en algunos casos se requieren altas concentraciones para conseguir la degradación de los péptidos antes de llegar al duodeno, y se desconoce la dosis necesaria para conseguir una proteólisis efectiva del gluten ingerido antes de que los fragmentos *tóxicos* interaccionen con la mucosa intestinal.

Otra estrategia propuesta para la detoxificación de gluten consiste en añadir cierto tipo de *lactobacillus* a la masa en fermentación para hacer pan, donde son capaces de inducir la proteólisis de los péptidos ricos en prolina y glutamina causantes de la reacción inmunológica. Las características del pan obtenido con estas harinas ha resultado ser aceptables y es bien tolerado por los pacientes con EC. Se ha observado también que los cereales en germinación (en especial, trigo, cebada y centeno) contienen proteasas que pueden degradar los péptidos *tóxicos* y, por tanto, sería previsible que las harinas obtenidas de estos cereales pudieran ser aptos para los pacientes celíacos.