

## **PRIMER ENSAYO CLINICO DE FARMACO ESPECIFICO PARA LA ENFERMEDAD CELIACA REFRACTARIA TIPO II HA EMPEZADO EN MADRID. SOLICITANDO PACIENTES DE TODO EL TERRITORIO NACIONAL.**

La enfermedad celíaca refractaria Tipo II, también conocida como esprúe refractario Tipo II, es una complicación muy infrecuente pero específica de la enfermedad celíaca/celiaquía que se caracteriza por atrofia intestinal, síntomas gastrointestinales persistentes o recurrentes y por la presencia de un porcentaje de linfocitos intraepiteliales (LIE) aberrantes (fenotipo anómalo) superior al 20 % en la mucosa del intestino delgado a pesar de la ausencia de gluten en la dieta durante un periodo mínimo de 6 a 12 meses.

Este linfoma *in situ* del intestino delgado provoca un aumento drástico del riesgo de desarrollar un linfoma de linfocitos T asociado a enteropatía (EATL por sus siglas en inglés) superior al 50 %, que tiene un pronóstico poco alentador con supervivencia media entre 3 y 10 años tras el diagnóstico. La mortalidad se debe a la diarrea resistente, la aparición de linfomas de alto grado o la metástasis a otras partes del organismo como la piel o los pulmones.

En la actualidad, no existe una terapia aprobada y eficaz para el tratamiento de la enfermedad celíaca refractaria tipo II, y las terapias utilizadas, como la cladribina o el trasplante de médula ósea, presentan una tasa de respuesta limitada y entrañan riesgos. De modo que la búsqueda de un tratamiento eficaz para la enfermedad celíaca refractaria Tipo II que pudiera reducir la presencia de LIEs aberrantes y aliviar las anomalías histológicas y/o los síntomas es una prioridad.

Existen pruebas sustanciales que sugieren que la interleucina 15 (IL -15) tiene un papel fisiopatológico relevante en la enfermedad celíaca y en la enfermedad celíaca refractaria Tipo II (1), representando una interesante alternativa terapéutica. De hecho, estudios previos han revelado que la IL-15 podría ser el principal mediador en el daño de la mucosa que se produce en respuesta a la exposición al gluten en la enfermedad celíaca, a través de la activación de los LIE (2). En la enfermedad celíaca refractaria Tipo II, se cree que la IL -15 es el principal impulsor de la transformación y el mantenimiento de los LIEs aberrantes (3). Así, en un estudio previo, la incubación de biopsias duodenales de pacientes afectados por la enfermedad celíaca refractaria Tipo II con el anticuerpo monoclonal anti-IL-15, AMG 714, produjo la apoptosis de los LIEs aberrantes clonales (4).

El AMG 714 es un anticuerpo monoclonal humano que se une a la IL-15 y la inhibe en todas sus formas (cis, trans, soluble unida al receptor IL-15Ra). En ensayos clínicos previos llevados a cabo en voluntarios sanos y pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide o psoriasis, se ha demostrado la selectividad, la tolerabilidad y el perfil farmacocinético del AMG 714, lo que respalda el uso experimental de este fármaco en la enfermedad celíaca refractaria de tipo II (5).

El primer ensayo clínico de un fármaco orientado específicamente a la enfermedad celíaca refractaria Tipo II se está realizando en seis centros destacados especializados en celiaquía de Estados Unidos y Europa, entre los que se encuentra el Hospital

Ramón y Cajal de Madrid. Este estudio es un ensayo clínico en fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos para evaluar la seguridad y la eficacia del AMG 714 en el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad celíaca refractaria Tipo II. El criterio principal de valoración será la reducción respecto a la situación basal de los LIE aberrantes, evaluada mediante citometría de flujo. Otros criterios de valoración serán las respuestas inmunitaria, histológica y clínica, así como la seguridad y la tolerabilidad.

Para poder participar en el estudio clínico de fase II, los pacientes deben tener al menos 18 años, así como un diagnóstico confirmado de enfermedad celíaca refractaria Tipo II con un número elevado de LIE anómalos. Los pacientes incluidos en el ensayo serán asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con 8 mg/kg de AMG 714 o placebo, cada dos semanas y durante 10 semanas, mediante una infusión por vía intravenosa. La duración total del estudio es de 20 semanas. Durante el ensayo, el seguimiento de una dieta sin gluten por parte de los pacientes es esencial, y se vigilará mediante la detección del gluten en las heces con el test iVYDAL. Para evaluar la eficacia de AMG 714 se realizarán dos biopsias gastroduodenales a todos los pacientes al inicio y al final del tratamiento.

Este estudio clínico está patrocinado por Celimmune, LLC, una empresa de EE.UU. dedicada a la inmunoterapia en fase de desarrollo clínico y centrada en el tratamiento y la prevención de enfermedades autoinmunes.

Para obtener más información sobre la enfermedad celíaca refractaria Tipo II, AMG 714 o este estudio clínico de fase II, consulte la página web de la empresa [www.celimmune.com](http://www.celimmune.com), y si está interesado en referir pacientes para participar en este estudio de investigación clínica, escriba a [info@celimmune.com](mailto:info@celimmune.com).

## Referencias

1. Abadie and Jabri *et al.* IL-15: a central regulator of celiac disease immunopathology. *Immunol Rev.* 2014 Jul;260(1):221-34.
2. Korneychuk et al. Interleukin 15 and CD4<sup>+</sup> T cells cooperate to promote small intestinal enteropathy in response to dietary antigen. *Gastroenterology.* 2014 Apr;146(4):1017-27.
3. Meresse B, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Celiac disease: an immunological jigsaw. *Immunity.* 2012;36:907-19.
4. Malamut G, El Machhour R, Montcuquet N, et al. IL-15 triggers an antiapoptotic pathway in human intraepithelial lymphocytes that is a potential new target in celiac disease-associated inflammation and lymphomagenesis. *J Clin Invest.* 2010;120:2131-43.
5. Baslund B, Tvede N, Danneskiold-Samsoe B, et al. Targeting interleukin-15 in patients with rheumatoid arthritis: a proof-of-concept study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2686-92.