

Çölyak Hastalığında Yeni Terapötik Yaklaşımlar

Cem CENGİZ

TOBB ETÜ Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Ankara

GİRİŞ

Yakın zamandaki çalışmalar, Çölyak hastalığı prevalansında serolojik tanı yöntemlerinden bağımsız olarak son 3 dekada yaklaşık 4 kat artış olduğunu göstermiştir (1, 2). Günümüzde bu hastalığın tedavisinde en etkin ve güvenilir yöntem glutensiz diyeti sıkı bir şekilde uymaktır. Bununla birlikte, glutensiz denen gıda ürünlerindeki çok az miktarlarda gluten kontaminasyonu, bu ürünlerin yüksek maliyetleri ve çeşitlerinin sınırlı olması nedeniyle bu tedaviye uyum kolay olmaktadır. Bu nedenle, son yıllarda alternatif veya yardımcı tedavi yöntemleri üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu yeni tedavi yöntemleri sıkı glutensiz diyeti ihtiyacı azaltmaya yönelikdir. Ancak, umut veren bu terapötik stratejilerin potansiyel yan etkileri ve maliyetleri açısından klinik pratiğe geçirilmeleri kolay olmayacağından. Bu yazıda çölyak hastalığının tedavisindeki yeni terapötik yaklaşımlar hakkında bilgi verilmektedir.

Bu tedaviler hastalığın patogenezi ile ilgili olarak:

1. Intraluminal, 2. Epitelial, 3. Subepitelial olarak üçe ayrılmaktadır.

INTRALUMİNAL TERAPİLER

Intraluminal terapiler, glutenin immünojenitesini azaltmaya veya intestinal epitelden geçişini engellemek için sekestre edilmesine dayanır.

Bağışıklık çeşitleri ve genetik modifikasyonu

Daha az immünojenik buğday türleri halihazırda var olan çeşitlerden seçilebileceği gibi genetik modifikasyonla da üretilabilir. Çölyak hastalarından alınan duodenal biyopsi örneklerinde tetraploid buğday gluteninin, heksaploid buğday glutene nine göre daha az immünojenik olduğu gösterilmiştir (3). Bir başka çeşit buğday türünde ise kromozom 1'de bulunan, γ -gliadin, ω -gliadin ve düşük molekül ağırlıklı gluteninlerin delseyonu, pişirme özelliklerini bozmadan immünstimulatuvardan kapasiteyi azaltmıştır (4).

Unun işleminden geçirilmesi

Fermentasyon için ekmeğin hamuruna eklenen bazı laktobakterilerin proline/glutaminden zengin gluten peptidlerini proteinaze edebildikleri ve böylece immünotiksitesini azalttıkları gösterilmiştir (5). Bu şekilde %30 fermentle buğday unu ve yufka, darı ve esmer buğday içeren karışım ile yapılmış ekmeğin çölyak hastaları tarafından iyi tolere edildiği görülmüştür (6).

Oral enzim tedavisi

Genel olarak, barsak lümenine gelen proteinler gastrik pepsin ve pankreatik proteazlar tarafından sindirilir ve sonra fırçalı kenar enzimleri ile tripeptid, dipeptid ve amino asidlere çevrilerek intestinal epitelden geçerler. Ancak, immün baskın gliadin peptidlerinde yüksek miktarda bulunan prolin rezi-

düleri bunları sindirim proteazlarına dirençli hale getirirler. Bu nedenle, bir başka strateji de, bu peptidlerin lamina propria'ya ulaşmasını engellemek için, çeşitli mikroorganizmalar da eksprese olan ve immün baskın prolin bögelerini ayırbilen prolyl endopeptidazların kullanılmasıdır. Bu amaçla, *Aspergillus niger*'den elde edilen PEP ve filizlenen arpadan elde edilen endoproteaz B2+S, capsulata'dan elde edilen PEP kombinasyonu terapisinin faz 1 klinik çalışmaları halen devam etmektedir (7). Ancak diğer tedavi yöntemlerinde olduğu gibi oral enzim tedavisi de, 13 gramı geçen normal günlük gluten alımının immünojenik epitoplarını parçalamaya yetmeyecek, sadece yüksek gluten duyarlılığı veya refrakter tip 1 çölyak hastalarında, en fazla birkaç gramlık glutenin zararlı etkilerini elimine edecektir.

Gluten peptidlerinin intraluminal bağlanması

Gliadine oldukça spesik olarak bağlanan polihidroksi metakrilat ve polistiren sulfonat kopolimeri, CD4 HLA-DQ8 transgenik farede gliadinin küçük immünojenik peptidlere parçalanmasını ve gliadin ile induklenen intestinal geçirgenlik artısını ve T-hücre aktivasyonunu bloke etmiştir (8). Bununla birlikte, birçok besinsel proteinin bu polimer ile etkileşime gireceği ve çölyak hastalarındaki etkisini azaltacağı beklenmektedir.

Nötralizan gluten antikorları

Oral olarak alınan IgG gastrik aside oldukça dirençlidir ve terminal ileuma geldiğinde nötralizan işlevinin %50'isini korumaktadır. İnek sütünden antikor üretimi kolay ve ucuz bir yöntemdir. Bu şekilde yüksek miktarlarda antikor üretimi dikkat çeken bir yaklaşımdır. Ayrıca, diğer süt ürünlerinde olduğu gibi güvenilir ürünler olan bu antikorların faz 1 klinik çalışması beklenmektedir.

EPİTELYAL TERAPİLER

Intestinal geçirgenliğin azaltılması

Vibrio cholerae, intestinal epitelyal sıkı bileşkeleri açan ZOT toksini salgılar. Çölyak hastalarında da hasara uğramış intestinal epitelden ZOT'e benzer şekilde davranışarak sıkı bileşkeleri açan zonulin adında bir parakrin protein salgilanır. Bu yolla gluten peptidleri subepitelial lamina propria'ya geçerek yıkıcı T-hücre cevabını tetikler ve sürdürür. ZOT (veya zonulin)'e benzer yapıda ve ZOT/zonulin reseptörünü bloke ederek sıkı bileşkelerin bütünlüğünü koruyan bir oktapeptid (AT-1001) üretilmiştir. AT-1001 halen çölyak hastlığının te-

davisinde en iyi araştırılmış farmakolojik ajandır. Remisyon daki 184 hastaya, 42 gün süreyle 3x0.9 gram/gün gluten verilerek 1, 4 ve 8 gram AT-1001 ile faz 2 çalışması yapılmıştır (9). Plasebo ile kıyaslandığında, AT-1001 alan hastalarda semptom skoru belirgin olarak iyileşmiş, otoantikor cevabı ve idrar nitrat atılımı azalmıştır. Bununla beraber, oral enzim tedavisinde olduğu gibi bu yaklaşımın da tek başına etkinliğinin sınırlı olması muhtemeldir; diğer tedavilerle kombinasyonu merakla beklenmektedir.

SUBEPİTELYAL TERAPİLER

Adaptif immün cevabın baskılanması

Transglutaminaz inhibitörleri

TG2 inhibitörleri ile gliadin peptid deaminasyonunun inhibisyonu ve böylelikle bunların HLA-DQ2 ve HLA-DQ8'e bağlanması engellenmesi ve dolayısıyla T-hücre stimulasyonunun azaltılması düşünülmüştür. Ancak bilinen 7 tane transglutaminaz benzer yapılarda oldukları için inhibitörler TG2'ye spesifik degillerdir. Transglutaminazlar doku homostazında birçok önemli fonksiyon yerine getirmektedirler ve bunların inhibisyonu risklidir. Bu nedenle, inhibitör ajanlarının intestinal epitelden geçebilecek ancak sistemik dolaşma ulaşmayacak şekilde geliştirilmeleri gereklidir. Ayrıca, transglutaminaz aracılı gluten deaminasyonunun komplet inhibisyonu bile tüm immünojenik epitopları elimine etmeyecektir. Son zamanlarda, TG2'ye 70-225 kat spesifik olan transglutaminaz inhibitörlerinin in vitro test edilmiş olması bu yaklaşımın güvenilirliğine dair umutları artırmıştır.

HLA-DQ2 inhibitorleri

Çölyak hastlığının patogenezinde, gliadin peptidlerinin HLA-DQ2 aracılığı ile CD4+ T-hücrelere sunulması ve Th1 inflamatuar cevap önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle, immün aktivasyonu önlemede DQ2'nin bloke edilmesi kritik bir hedefdir. Bu amaçla, bazı gliadin peptidlerinin modifikasyonu ile HLA-DQ2'ye yüksek afinite gösteren gluten peptidleri üretilmiştir. Bununla birlikte, modifiye peptidlerin çoğu agonist etki göstermektedirler. Ayrıca, bağlanma afiniteleri de uyarıcı gliadin peptidlerinin DQ2'ye bağlanması etkin olarak bloke etmek için yeterli değildir (10, 11). Dahası, aşırı duyarlılık veya immünsupresyon gibi potansiyel yan etkiler de endişe kaynağıdır. Bu nedenle, bu ilgi çekici yaklaşım insanda test edilmeden önce yüksek özgüllükte, yüksek afinite, toksik ve immünojenik olmayan ajanların geliştirilmesi gereklidir.

Glutene karşı tolerans geliştirilmesi ve immün modülasyon

Çölyak hastalığında en ilgi çekici ve nedene yönelik tedavi glutene karşı toleransın yeniden sağlanmasıdır. Gliadine duyarlılaştırılmış transgenik DQ8 farelerde intranasal gliadin peptid uygulaması, gliadine T-hücre proliferatif cevabı ve inflamatuvar sitokin üretimini azaltmıştır (12). Bir başka stratejide 3 adet major immunojenik gliadin peptidi TCR/DQ2 transgenik fareleri immünize etmek için subkutan yoldan verilmiştir (13). Bu gluten aşısı CD4+ T-hücre proliferasyonunu, IL-2 ve IFN- γ yapısını baskılarmıştır. Bu yönde bir klinik çalışma Avustralya'da devam etmektedir.

Basit, güvenilir ve maliyet-etkin bir metod da çölyak hastalarında ince barsaktaki proinflamatuvar, mikrobiyal ortamın baskılanmasıdır. Aktif çölyak hastalarında *Bifidobacterium* suşları fekal ekstraktın periferik kan mononükleer hücrelerindeki proinflamatuvar etkisini baskılamıştır (14). Bununla ilgili klinik çalışma henüz yoktur. Avustralyadan bir başka grup, çölyak hastalarında nonenfeksiyöz *Necator Americanus* larvalarını kullanarak proinflamatuvar Th1 T-hücre cevabını daha az agresif olan Th2 veya Treg cevabına dönüştürmeye hedefleyen faz 1 klinik çalışma başlatmıştır.

Immün sistem hücrelerini hedef alan tedaviler

Bu tedaviler yan etkileri ve maliyetleri nedeniyle klasik çölyak hastalığında değil, refrakter çölyak veya çölyak hastalığının komplikasyonu olarak gelişen enteropati ilişkili T-hücre lenfomasında endikedir.

IL-15 antagonistleri

IL-15'in çölyak hastalığında doğuştan ve adaptif immünenin aktivasyonundaki rolü önemlidir. Hem intestinal epitelden hem de subepitelial antijen sunucu hücreler (APC) olan den-

dritik hücre ve makrofajlardan salgılanan IL-15, patogenezde rol oynayan intraepitelial lenfositler için büyümeye faktörü olduğu gibi immün baskılıyıcı TGF- β yolunu da etkisizleştirir. Malign lenfositlerin IL-15 ile kontrol edildiği tip 2 refrakter çölyak hastalığı ve enteropati assosiyeli T-hücre lenfoma (EATL) için anti-IL-15 tedavisine çok umut bağlanmasına rağmen ilaç endüstrisi henüz bununla ilgili bir klinik çalışmaya destek vermemiştir.

Kemik iliği transplantasyonu

EATL hastalarında otolog kemik iliği transplantasyonu uygulanmıştır (15). Remisyon sağlanmasına rağmen transplante edilen otolog kemik iliğindeki rezidü hücreler nedeniyle nüksler görülmüştür. Bu nedenle, heterolog kemik iliği nakli düşünülmüştür ancak daha riskli olması nedeniyle henüz bildirilen bir çalışma yoktur.

Mezenkimal kök hücre tedavisi

Mezenkimal kök hücrelerde HLA class I, II ve diğer bazı moleküller olmaması nedeniyle immunojeniteleri daha düşüktür. Bu nedenle güvenli olarak uygulanabilirler ve hasarlı dokuya yerleşerek lenfosit proliferasyonunu baskılarlar.

Mezenkimal kök hücre infüzyonu çölyak hastalarında glutene karşı immün cevabı azaltabilir veya tamamen ortadan kaldırabilir. Bu konuda klinik bir çalışma yapılmaktadır.

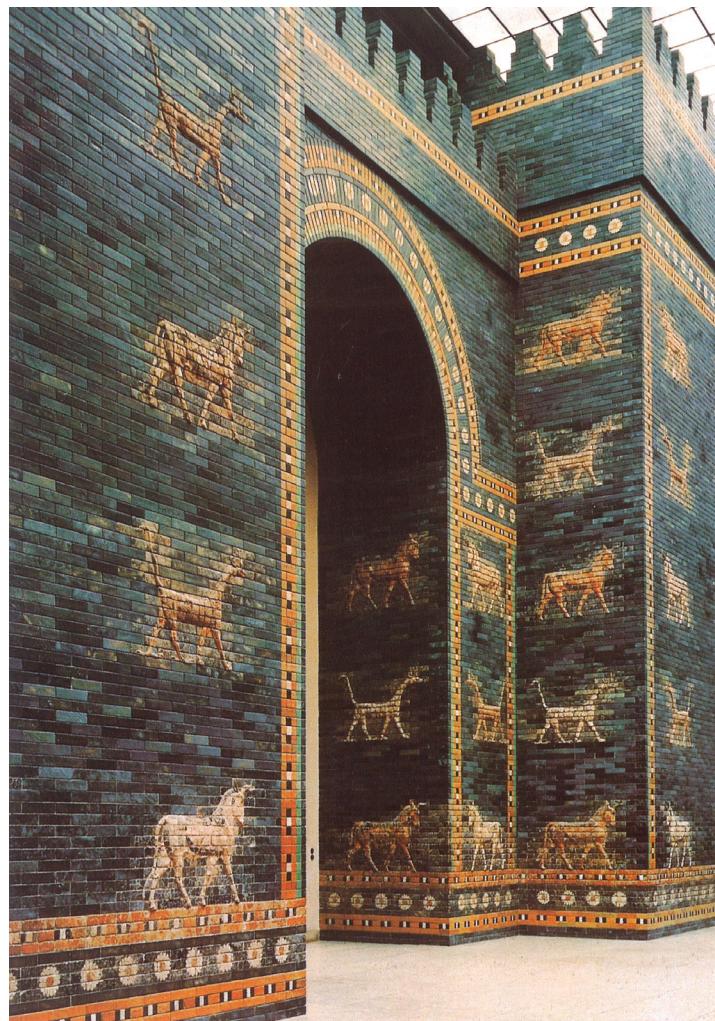
SONUÇ

Patogenezinin daha iyi anlaşılması ile birlikte çölyak hastalığı tedavisinde birçok terapötik strateji geliştirilmiştir. Önümüzdeki yıllarda bunların klinik geçerliliği test edilecektir. Bu tedaviler arasında özellikle glutene oral toleransı indükleyen immün tedaviler ve etkinliği artırırken yan etkileri azaltan kombinasyon tedavileri umut vericidir.

KAYNAKLAR

1. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a US cohort followed since 1974. Ann Med 2010; 42: 530-8.
2. Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L, et al. Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: a population-based study. BMC Gastroenterol 2009; 9: 49.
3. Auricchio S, De Ritis G, De Vincenzi M, et al. Effects of gliadin-derived peptides from bread and durum wheats on small intestinal cultures from rat fetus and celiac children. Pediatr Res 1982; 16: 1004-10.
4. van den Broeck HC, van Herpen TW, Schuit C, et al. Removing celiac disease-related gluten proteins from bread wheat while retaining technological properties: a study with Chinese Spring deletion lines. BMC Plant Biol 2009; 9: 41.
5. Rizzello CG, De Angelis M, Di Cagno R, et al. Highly efficient gluten degradation by lactobacilli and fungal proteases during food processing: new perspectives for celiac disease. Appl Environ Microbiol 2007; 73: 4499-507.

6. Di Cagno R, De Angelis M, Auricchio S, et al. Sourdough bread made from wheat and nontoxic flours and started with selected lactobacilli is tolerated in celiac sprue patients. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 1088-96.
7. Gass J, Bethune MT, Siegel M, et al. Combination enzyme therapy for gastric digestion of dietary gluten in patients with celiac sprue. *Gastroenterology* 2007; 133: 472-80.
8. Pinier M, Verdu EF, Nasser-Eddine M, et al. Polymeric binders suppress gliadin-induced toxicity in the intestinal epithelium. *Gastroenterology* 2009; 136: 288-98.
9. Kelly CP, Green PH, Murray JA, et al. Intestinal permeability of larazotide acetate in celiac disease: results of a phase II 6-week gluten-challenge clinical trial (abstr). *Gastroenterology* 2009; 136(Suppl 1): M2048.
10. Xia J, Siegel M, Bersgeng E, et al. Inhibition of HLA-DQ2-antigen presentation by analogues of a high affinity 33-residue peptide from alpha-ha2-gliadin. *J Am Chem Soc* 2006; 128: 1859-67.
11. Kapoerchan VV, Wiesner M, Overhand M, et al. Design of azidoproline containing gluten peptides to suppress DC4+ T-cell responses associated with celiac disease. *Bioorg Med Chem* 2008; 16: 2053-62.
12. Maurano F, Siciliano RA, De Giulio B, et al. Intranasal administration of one alpha gliadin can downregulate the immune response to whole gliadin in mice. *Scand J Immunol* 2001; 53: 290-5.
13. Keech CL, Dromey J, Chen Z, et al. Immune tolerance induced by peptide immunotherapy in an HLA-DQ2-dependent mouse model of gluten immunity. *Gastroenterology* 2009; 136: A355.
14. Medina M, De Palma G, Ribes-Koninckx C, et al. Bifidobacterium strains suppress in vitro the pro-inflammatory milieu triggered by the large intestinal microbiota of coeliac patients. *J Inflamm (Lond)* 2008; 5: 19.
15. Al-toma A, Visser OJ, van Roessel HM, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Blood* 2007; 109: 2243-9.



MEZOPOTAMYA

II. Nebahatnezzar dönemindeki Babil'in 8 tarihi kapısından biri. (Bu restore edilendir), MÖ 575, bereket tanrıçası İstar'a Babil ve Asur civarında en çok taptılan tanrıçaya adanmıştır. Staatliche Museen, Berlin