

**EFEECTO DE LA ENDOPEPTIDASA AN-PEP SOBRE LA EXPOSICIÓN AL GLUTEN EN LA VIDA REAL DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD CELÍACA TRATADOS CON DIETA LIBRE DE GLUTEN POR LARGO PLAZO. ESTUDIO EXPLORATORIO, DE INTERVENCIÓN, PROSPECTIVO, CONTROLADO Y DOBLE CIEGO**

*EFFECT OF AN-PEP ENDOPEPTIDASE ON REAL LIFE GLUTEN EXPOSURE IN PATIENTS WITH CELIAC DISEASE TREATMENT WITH A LONG TERM GLUTEN-FREE DIET. EXPLORATORY, INTERVENTIONAL, PROSPECTIVE, CONTROLLED, DOUBLE BLIND STUDY*

Investigador USAL:

Bai, Julio César (jbai@intramed.net)

Investigadores externos:

Costa, Ana Florencia; Stefanolo, Juan Pablo; Temprano, María de la Paz; Niveloni, Sonia; Smecuol, Edgardo; Puebla, Roberto

**Palabras clave:** enfermedad celíaca, endopeptidasas, Péptidos Deamidados de Gluten (GIP).

**Keywords:** *celiac disease, endopeptidases, gluten deamidated peptides.*

### **Resumen**

La dieta libre de gluten (DLG) estricta es, hasta ahora, el único tratamiento recomendado para los pacientes con enfermedad celíaca (EC). Su realización estricta es un problema aún no resuelto y, en el contexto de la vida real, las exposiciones al gluten son muy frecuentes aun en quienes creen cumplir la DLG en forma estricta. Recientemente, hemos demostrado que en la vida real de los pacientes el 89 % de casos que están en tratamiento con DLG por largo plazo tienen exposición al gluten al menos una vez en 4 semanas, y un promedio de episodios de contacto de 3 veces en 4 semanas. El 40 % de los pacientes excretaron concentraciones que se asocian a la activación inflamatoria y daño mucoso intestinal. Para evitar daño mucoso y la sintomatología por el persistente consumo de gluten, se han desarrollado enzimas endopeptidasas que producirían el fraccionamiento intestinal completo de los péptidos inmunoactivos de la gliadina (GIP), y así evitar su rol patogénico. La AN-PEP es una enzima derivada del *Aspergillus niger*, que *in vitro* degrada al gluten a la altura de residuos de prolina. Se desconoce su efecto ante gluten ingerido en forma involuntaria en el contexto de la vida real, y medido a través de la excreción de GIP en materia fecal y orina. Consideramos que si la AN-PEP es efectiva en la degradación del gluten ingerido en el contexto de la vida diaria, podría ser evidenciada por una ostensible reducción en la excreción diaria de GIP. Objetivo: establecer el efecto de la administración diaria de AN-PEP en la excreción de GIP comparado con el del placebo y medido en tér-

minos de (1) frecuencia de excreción de GIP en orina y materia fecal, (2) concentraciones de GIP en ambas excreciones para ambas ramas, y (3) diferencias en la proporción de individuos que excretan GIP por encima del umbral teórico de daño mucoso ( $>2\mu\text{g/g}$  de GIP en materia fecal o  $>12\text{ ng/mL}$  en orina). Diseño del estudio: estudio de intervención, prospectivo, aleatorizado, comparativo y doble ciego. 1- Período de estabilización de la dieta libre de gluten (*run-in*) 4 semanas; 2- Randomización o aleatorización por bloques permutados. 3- Período de estudio (4 semanas): los pacientes recibirán en forma cegada droga activa (AN-PEP) a dosis de 2 cápsulas/desayuno, almuerzo y cena (GliadinX®) o 2 cápsulas por comida de placebo (especialmente preparado para el estudio).

**Abstract:**

*Introduction: The strict gluten-free diet (GFD) is so far the only accepted treatment for celiac disease (CD). However, performing a strict diet is still an unresolved problem and, in the real-life context, gluten exposures are very frequent even in those who believe they are strictly adherent to the GFD. In a real-life study we have recently shown that 89% of cases on long-term DLG treatment have gluten exposure at least once in four weeks of testing, and an average of contact episodes of three times in four weeks. Furthermore, 40% of patients excreted gliadin immunogenic peptides (GIP) (surrogated markers of gluten exposure) in the range for immunological activation and intestinal mucosal damage. To avoid mucosal damage and symptomatology due to persistent gluten consumption, endopeptidase enzymes have been developed which would produce complete intestinal cleavage of gliadin immunoactive peptides (GIP), thus avoiding their pathogenic role. AN-PEP is an enzyme derived from *Aspergillus niger*, which in vitro degrades gluten at proline residues. Its effect on unintentionally ingested gluten in the real-life context, as measured by GIP excretion in fecal matter and urine, is unknown. We believe that if AN-PEP is effective in the degradation of ingested gluten in the context of daily life, it could be evidenced by an ostensible reduction in daily GIP excretion. Aim: to establish the effect of daily administration of AN-PEP on GIP excretion compared to placebo in terms of: (1) frequency of episodes of GIP excretion in urine and fecal matter in four weeks; (2) GIP concentrations in both excretions for both branches; and (3) differences in the proportion of patients excreting GIP above the theoretical threshold for mucosal damage ( $>2\mu\text{g/g}$  for GIP in fecal matter or  $>12\text{ ng/mL}$  for urine). Study design: Interventional, prospective, randomized, comparative, double-blind study. Components: 1- four-week GFD (*run-in*) stabilization period. 2- Randomization or randomization by permuted blocks. 3- four-week study period: patients will receive a blinded active drug (AN-PEP) at a dose of two capsules/breakfast, lunch and dinner. (GliadinX®) or 2 capsules per of placebo (specially designed and prepared for the study).*