



Madrid, viernes 5 de agosto de 2022

Identifican una molécula que podría servir para tratar la celiaquía

- Investigadores del CSIC muestran que la molécula neprosina puede degradar la proteína gliadina y el péptido 33-mero, uno de los principales detonantes de la celiaquía
- La neprosina se halla de forma natural en el fluido digestivo de la planta carnívora *Nepenthes ventrata*

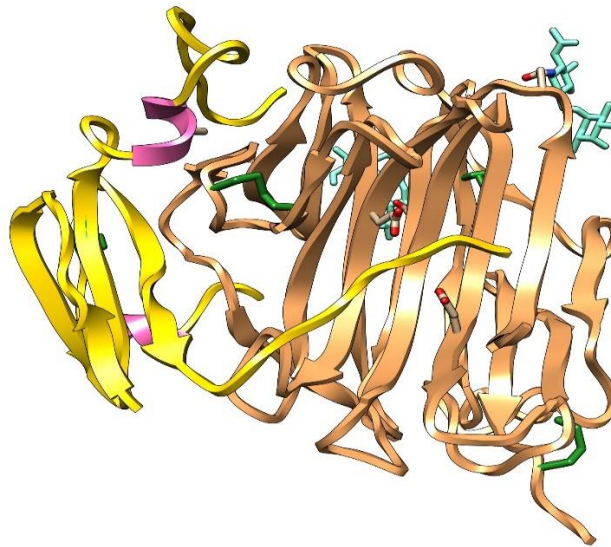


Diagrama de la estructura tridimensional del precursor de la neprosina. / IBMB-CSIC

Un trabajo liderado por científicos del Instituto de Biología Molecular de Barcelona (IBMB-CSIC) ha identificado una molécula que podría contrarrestar el efecto de los péptidos tóxicos causantes de la celiaquía, una enfermedad crónica autoinmunitaria que se desencadena en respuesta a la ingesta de gluten. La molécula estudiada es la neprosina, que se halla de forma natural en el fluido digestivo de la planta carnívora *Nepenthes ventrata*.

Según revela el trabajo liderado por el investigador **F. Xavier Gomis-Rüth** y que tiene como primeras firmantes a las investigadoras **Laura del Amo-Maestro** y **Soraia Mendes**, todos del IBMB-CSIC, la neprosina es una prometedora posibilidad de tratamiento para

la celiaquía. Los autores han descifrado el mecanismo de acción de la molécula, su estructura, así como sus características más relevantes de cara a un posible tratamiento de la enfermedad.

El trabajo, publicado en [Nature Communications](#), también cuenta con la participación de investigadores de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona (UB), liderados por **Francisco José Pérez Cano**.

Una respuesta inflamatoria en el intestino

Lo que desencadena la celiaquía son varias proteínas ricas en prolaminas que se hallan en los cereales. Cuando estas proteínas son digeridas en el estómago, se rompen en otras más pequeñas (péptidos) que pueden resultar tóxicas. Entre estos péptidos, uno de los más relevantes es el 33-mero, que es un fragmento de la alfa-gliadina, una prolamina (glucoproteína vegetal) del trigo.

El péptido 33-mero es capaz de resistir los ácidos gástricos del estómago y llegar al intestino delgado y, una vez allí, atraviesa la mucosa intestinal. En el caso de personas con celiaquía, el 33-mero se une con especial facilidad a un receptor del sistema inmunitario (el antígeno leucocitario humano o HLA), lo que desencadena una respuesta autoinmunitaria e inflamatoria que acaba originando toda una serie de manifestaciones características de la enfermedad.

Los resultados de los equipos del Grupo de Proteólisis del IBMB-CSIC y del grupo de Autoinmunidad, Inmunonutrición y Tolerancia de la UB muestran que la neprosina puede degradar el péptido 33-mero antes de que llegue al intestino, con lo que se podría evitar esa respuesta inflamatoria autoinmunitaria.

Los científicos han obtenido cultivos recombinantes de células humanas para conseguir suficiente cantidad de neprosina. Han identificado y determinado el mecanismo de acción de la neprosina, así como su capacidad para destruir la gliadina y el péptido 33-mero.

Experimentos *in vivo* en un modelo murino muestran que la molécula es eficaz degradando ambas estructuras en el estómago. También han resuelto la estructura tridimensional y el mecanismo químico de acción de la neprosina y han establecido características como su estabilidad térmica, su perfil de pH, y su periodo de latencia, entre otros. Estos factores son muy importantes para un posible desarrollo de la prevención o tratamiento, hasta ahora inexistente, de la enfermedad.

Posibles tratamientos

“Una vía prometedora son las moléculas que destruyan los péptidos tóxicos, y que pueda ser administradas por vía oral, de forma similar a los comprimidos de lactasa que toman los intolerantes a la lactosa”, explican los científicos.

Un tratamiento así debería contener una molécula capaz de romper los péptidos tóxicos y ser inocuo para el intestino; debería ser lo suficientemente eficiente para degradar

una buena cantidad de péptidos tóxicos con dosis razonables; y debería ser activo antes de pasar al intestino, comentan los investigadores.

"Los estudios que hemos realizado nos han permitido verificar que la neprosina tiene un enorme potencial para ser desarrollada como medicamento, ya que es mucho más activa en las condiciones extremas de la digestión en el estómago que otras enzimas proteolíticas candidatas actualmente en estudio, colectivamente denominadas *glutenasas*, para su aplicación terapéutica, y cumple con todas las características que se requieren *a priori* para una *glutenasa* eficiente", apunta el investigador del CSIC **F. Xavier Gomis-Rüth**. "Vamos a pasar ahora a ensayos más específicos para verificar este potencial antes de pasar a ensayos clínicos y a trabajar con moléculas mutantes que puedan ser más eficientes aún", añade

El péptido 33-mero es uno de los principales causantes de la celiaquía, ya que se genera por la degradación de una prolamina del trigo, uno de los cereales más extendidos en el mercado. Es fácil hallar gluten de trigo en innumerables productos de alimentación, farmacéuticos, cosméticos... "El 33-mero es el péptido más tóxico de los que se generan a partir de la gliadina y queda por comprobar si su erradicación bastaría para eliminar las manifestaciones y respuestas fisiopatológicas de la celiaquía", añade **Francisco José Pérez Cano**, investigador de la UB.

Laura del Amo-Maestro , Soraia R. Mendes, Arturo Rodríguez-Banqueri , Laura Garzon-Flores, Marina Girbal, María José Rodríguez-Lagunas, Tibisay Guevara, Àngels Franch, Francisco J. Pérez-Cano, Ulrich Eckhard & F. Xavier Gomis-Rüth **Molecular and in vivo studies of a glutamate-class prolyl-endopeptidase for coeliac disease therapy**. *Nature Communications* DOI: doi.org/10.1038/s41467-022-32215-1

Mercè Fernández Via / CSIC Comunicación Cataluña