

ATTACCARE LA SQUADRA DEI DEMOLITORI

Il progetto europeo IPODD affronta in modo pragmatico le MICI focalizzandosi sulle fasi finali dei danni all'intestino.

*Sergio Pistoï, Responsabile IPODD per le informazioni esterne**

Se ci fossero dei criminali dietro le MICI sarebbero una banda di terroristi, non solo dei delinquenti. Dozzine di geni predisponenti, il sistema immunitario e forse anche decine di altri fattori sconosciuti, cospirano a determinare Le MICI. Non ci sono burattinai che tengono le fila di questa malattia, ma, piuttosto una rete articolata di cause che alla fine portano all'infiammazione cronica ed alle lesioni.

Quando si combattono i terroristi – reali o biologici – gli investigatori seguono due strategie. Da un lato, guardano al quadro nel suo complesso, chiamando a raccolta i servizi segreti per conoscerne la gerarchia e l'organizzazione. Nello stesso tempo devono anche controllare i danni e catturare i sospetti prima che possano nuocere.

Il progetto europeo [IPODD](#) segue indubbiamente questo secondo approccio. Invece di sbrogliare la matassa delle cause delle MICI il progetto si concentra sulle ultime fasi dell'infiammazione che sono quelle che portano più direttamente al danno gastrointestinale. L'idea sottesa ad IPODD è pragmatica: bloccare queste fasi può non evitare l'insorgenza delle MICI, ma si spera possa impedire le conseguenze peggiori per i pazienti.

Che cos'è IPODD

IPODD (un acronimo in lingua inglese che sta per "Proteasi intestinali; opportunità per scoprire una cura") è stato lanciato nel 2008 grazie ad un finanziamento di 3 milioni di euro all'interno Settimo Programma Quadro europeo (FP7) e si è chiuso nel luglio 2011. Il progetto ha raggruppato le competenze di 13 gruppi di ricerca provenienti da 7 paesi.

Il lavoro di IPODD si è concentrato sulla matrice metalloproteasi (MMPs), una famiglia di enzimi che si trovano al fondo della sequenza infiammatoria. Queste molecole possono non scatenare l'infiammazione, ma sono coinvolte nelle sue fasi finali che portano a danni intestinali.

A causa della loro capacità di disgregare le proteine (proteasi è un termine generale che indica gli enzimi che disgregano le proteine), gli MMPs sono una sorta di "squadra di demolitori" dell'infiammazione.

Esse dissolvono le proteine nella matrice (lo spazio che circonda le cellule) spianando la strada ai globuli bianchi che causano infiammazione ed attivano altre molecole coinvolte nelle MICI come le citochine, che favoriscono anche loro l'infiammazione.

I MMPs possono anche attaccare le proteine strutturali che tengono insieme le pareti mucosali, portando alla distruzione del tessuto intestinale. Negli umani si conoscono circa 2 dozzine di MMPs.

Scovare le proteasi nelle MICI

Una parte significativa del lavoro di IPODD è consistito nel trovare quali MMPs siano attivi nelle IBD e studiare il loro ruolo specifico nella malattia.

I ricercatori hanno paragonato la distribuzione di differenti MMPs in intestini normali e in quelli colpiti dalle MICI ed analizzato l'attività dei loro rispettivi geni nei pazienti.

Tutti questi studi hanno portato all'identificazione di diversi MMPs coinvolti nelle MICI. Hanno anche offerto una rappresentazione migliore di come queste proteasi interagiscono

con altre componenti dell'infiammazione come le citochine ed i fattori di crescita, accrescendo la conoscenza sulle ultime fasi delle MICI

Nuovi obiettivi per i farmaci

Oltre ad analizzare il ruolo delle proteasi, i ricercatori di IPODD hanno esaminato le strategie per bloccare la loro attività nel tratto intestinale umano.

Molti degli attuali farmaci per le IBD agiscono attraverso la soppressione o la modulazione delle funzioni del sistema immunitario. Sfortunatamente, queste cure hanno effetti collaterali significativi e non sono efficaci su alcuni pazienti.

Puntare sulle proteasi può aiutare a creare farmaci più efficaci poiché l'attivazione delle MMPs è un evento che si può verificare, virtualmente, in ogni paziente.

IPODD si è concentrato su di una famiglia di molecole chiamate TIMPs (Inibitori di tessuto di metalloproteasi), che sono noti in quanto naturali inibitori dei MMPs. I risultati preliminari hanno mostrato che i TIMPs possono neutralizzare l'azione dei MMPs e ridurre l'infiammazione in modelli da laboratorio di MICI.

A partire da queste scoperte, i ricercatori stanno ora cercando composti che possano aumentare la produzione gastrointestinale dei TIMPs. Questi composti, o gli stessi TIMPs, possono candidarsi a far parte di farmaci potenzialmente utili nelle IBD.

L'importanza dei microbi

Un obiettivo centrale per IPODD è stato esaminare un'altra fonte di proteasi: i trilioni di batteri che vivono nell'intestino umano.

E' difficile accentuare l'importanza di questi micro-organismi: probabilmente non c'è alcuna funzione gastrointestinale che non sia influenzata dai batteri intestinali: dal respingere le infezioni al digerire i cibi.

Gli scienziati di IPODD hanno scoperto che molti MMPs trovati nell'intestino umano sono effettivamente prodotti da batteri e non dal nostro organismo. I ricercatori hanno anche trovato la prova che queste proteasi prodotte da batteri possono contribuire allo sviluppo delle MICI.

Questi risultati mostrano come i batteri intestinali possano essere una fonte di proteasi nelle MICI ed hanno indotto i ricercatori ad estrarre questi microrganismi di inibitori naturali di MMPs che possono essere utili come farmaci. Come previsto hanno trovato nell'intestino umano un certo numero di inibitori prodotti dai batteri.

Una possibilità consiste ora nel selezionare o creare batteri intestinali che producano questi inibitori di MMPs. Questi ceppi potranno essere usati un giorno come terapia probiotica che aiuti i pazienti in sostituzione dei farmaci.

Proteasi e riacutizzazione

Come molti pazienti sanno, le ricadute (riacutizzazioni) nelle MICI sono spesso susseguenti ad eventi stressanti. Diversi studi hanno confermato il legame tra i nervi, il cervello ed il sistema immunitario per quanto riguarda la ricaduta nelle infiammazioni intestinali croniche.

Le proteasi sono coinvolte nelle ricadute influenzate dallo stress? Per affrontare questa questione, IPODD ha coinvolto gruppi con esperienza nello studio delle interazioni tra nervi e intestino (una disciplina chiamata neurogastroenterologia) e la risposta è: sì.

Effettivamente i ricercatori IPODD hanno provato che i MMPs sono coinvolti nelle coliti riacutizzate dallo stress, un modello di studio per le ricadute.

Questi risultati suggeriscono che le proteasi inibitrici potrebbero anche aiutare a stemperare l'effetto

dello stress sui pazienti affetti da MICI e ad aumentare il tempo di remissione tra una riacutizzazione e l'altra.

Uno sguardo al futuro

Il progetto IPODD ha aperto nuove prospettive sulle MICI. Poiché si tratta di una ricerca all'avanguardia, IPODD ha portato ad una serie di nuove questioni che non hanno ancora trovato risposte.

Qual è il ruolo esatto delle proteasi nelle MICI? Possiamo creare farmaci che inibiscano le MMPs senza effetti collaterali inaccettabili? Saremo in grado di sfruttare i batteri intestinali per inibire l'infiammazione?

Ci auguriamo che studi futuri affronteranno queste e molte altre questioni che scaturiscono dalle scoperte di IPODD.

Tuttavia, i ricercatori di IPODD suggeriscono cautela nel pensare a future applicazioni sui pazienti.

"IPODD è stata un progetto pilota di ricerca e solo ulteriori studi potranno dirci se si potrà giungere ad applicazioni cliniche", dice [David Grundy](#), un professore di Scienze Biomediche dell'Università di Sheffield che coordina il progetto IPODD. " Ma la conoscenza che abbiamo accumulato ha preparato il terreno verso nuove ed interessanti opportunità".

Un elenco di pubblicazioni scientifiche scaturite dal lavoro di IPODD è disponibile [su questo link](#).

* [Sergio Pistoì](#) è uno scrittore scientifico "freelance" e consulente con un PhD in biologia molecolare. Ha anche lavorato come consulente di comunicazione e responsabile di Informazione Pubblica per organizzazioni di ricerca e progetti europei.

Traduzione a cura di
Luisa Avedano
CEO EFCCA