

## **ZA CILJ SMO IZBRALI »RUŠILNO ENOTO«**

EU projekt IPODD je zavzel pragmatičen pristop k KVČB. Osredotočil se je na končno fazo poškodbe črevesja.

Sergio Pisto, predstavnik za javno informiranje IPODD \*

Če bi bili zločinci odgovorni za vnetno črevesno bolezen (KVČB), bi bila to skupina teroristov, ne pa navadni zločinci. Na ducate genov, ki so odgovorni za predispozicijo, imunski sistem in morda še deset drugih neznanih dejavnikov je odgovornih za pojav KVČB. Pri tej bolezni ni enega dejavnika, ki sproži bolezen, ampak skupek vzrokov, ki na koncu privede do kroničnega vnetja in poškodbe.

V boju proti teroristom -pravim ali biološkim - preiskovalci sledijo dvema strategijama. Na eni strani gledajo širšo sliko, zbirajo podatke o njihovi hierarhiji in organizaciji. Hkrati pa morajo tudi nadzorovati škodo in ujeti osumljence, preden povzročijo večje težave.

[EU financira projekt IPODD](#), ki zagotovo sledi slednjemu pristopu. Namesto, da odkrivajo vzroke za KVČB, se projekt osredotoča na zadnje korake vnetja, to so tisti, ki vodijo neposredno do poškodbe prebavil.

Ideja za IPODD je pragmatične narave: z blokiranjem teh korakov se ni mogoče izogniti pojavi KVČB, vendar pa se lahko prepreči njihove najhujše posledice za bolnike.

### ***O IPODD***

Projekt IPODD (kratica za "Črevesne proteaze: Priložnost za odkrivanje zdravil") se je začel izvajati v letu 2008 in je potekal do julija 2011. Za izvajanje projekta so pridobili 3.000.000 € sredstev iz sedmega okvirnega programa EU ([FP7](#)). Projekt je združil strokovno znanje 13 raziskovalnih ekip iz sedmih držav.

Delo v okviru projekta IPODD je bilo osredotočeno na metalomatriks proteinaze (MMP), družino encimov, ki se pojavijo ob koncu vnetne kaskade. Te molekule ne sprožijo vnetja same po sebi, vendar pa so vključene v končnih korakih vnetja, ki vodi do poškodbe črevesja.

Zaradi svoje sposobnosti, da povzročijo razpad beljakovin (proteaza je splošni izraz, ki označuje "encime proteinske razgradnje"), so MMP-ji neke vrste "rušilna enota" na čelu vnetja. MMP-ji raztopijo beljakovine v matrici (prostor okrog celic), in tako odprejo pot vnetnim belim krvnim celicam in vključijo delovanje drugih molekul, ki sodelujejo v KVČB, kot so npr. citokini, ki prav tako spodbujajo vnetje.

MMP-ji lahko napadejo tudi strukturne beljakovine, ki držijo sluznično oblogo skupaj, kar povzroči uničenje črevesnega tkiva. Pri ljudeh poznamo približno dva ducata MMP-jev.

### ***Lov na proteaze pri KVČB***

Pomemben del dela IPODD je bil posvečen iskanju MMP-jev, ki so aktivni pri KVČB in za preučevanje njihove specifične vloge pri tej bolezni.

Raziskovalci so primerjali porazdelitev različnih MMP-jev v zdravem črevesju in v črevesju oseb, ki imajo KVČB, ter raziskali aktivnost njihovih genov pri bolnikih. Rezultat teh študij je bila identifikacija več MMP-jev vključenih v KVČB. Prav tako so omogočile boljši pregled nad tem, kako te proteaze sodelujejo z drugimi komponentami vnetja, kot so citokini in rastni faktorji, kar je izboljšalo poznavanje zadnjih stopenj vnetnega procesa pri KVČB.

## ***Nove tarče za zdravila***

Poleg vloge, ki jo ima proteaza, so IPODD raziskovalci preučevali tudi strategije za blokiranje njihove dejavnosti v človeškem prebavnem traktu.

Večina današnjih zdravil za KVČB deluje tako, da zavirajo ali spremenijo delovanja imunskega sistema. Na žalost ima takšno zdravljenje znatne stranske učinke in je pri nekaterih bolnikih neučinkovito.

Raziskovanje proteaz je lahko v pomoč pri oblikovanju učinkovitejših zdravil, saj aktiviranje MMP-jev poteka pri skoraj vseh bolnikih.

IPODD se je osredotočil na družino molekul imenovano TIMP (Tktivni zaviralci metaloproteaz), za katere je znano, da so naravni zaviralci MMP-jev. Predhodni rezultati so pokazali, da lahko TIMP-i preprečijo delovanje MMP-jev in zmanjšujejo vnetje v laboratorijskih modeli KVČB.

Izhajajoč iz teh ugotovitev raziskovalci sedaj iščejo sestavine, ki lahko povečajo proizvodnjo TIMP-ov v prebavilih. Takšne spojine ali sami TIMP-i, lahko postanejo kandidati za izdelavo zdravil, ki bi bila lahko učinkovita pri KVČB.

## ***Pomen mikrobov***

Temeljni cilj IPODD-a je bil raziskati drug vir proteaz: bilijone bakterij, ki živijo v človeškem črevesju.

Težko je prikazati pomen teh mikroorganizmov: od obrambe pred okužbami do prebave hrane, verjetno ni prebavne funkcije, ki ne bi bila pod vplivom črevesnih bakterij.

IPODD-ovi znanstveniki so odkrili, da veliko MMP-jev, ki jih najdemo v človeškem črevesju, dejansko proizvedejo bakterije in ne naš organizem. Raziskovalci so prav tako našli dokaze, da lahko te bakterijsko proizvedene proteaze prispevajo k razvoju KVČB.

Ti rezultati kažejo, da so lahko črevesne bakterije vir proteaz pri KVČB, kar je spodbudilo raziskovalce, da v teh mikroorganizmih poiščejo naravne zaviralce MMP-jev, ki bi jih lahko uporabili za izdelavo zdravil. Kot je bilo pričakovati, so našli številne bakterijsko proizvedene inhibitorje proteaz v človeškem črevesju.

S tega vidika je sedaj potrebno izbrati ali ustvariti črevesne bakterije, ki proizvajajo zaviralce MMP-jev. Te seve bomo lahko nekega dne uporabili kot probiotično terapijo za pomoč bolnikom, kar bo nadomestilo zdravila.

## ***Proteaze in zagoni bolezni***

Kot mnogi bolniki vedo, relapsi (zagoni) pri KVČB pogosto sledijo stresnim dogodkom. Številne študije so potrdile povezavo med živci, možgani in imunskim sistemom ter tveganjem za ponovitev kroničnega vnetja črevesja.

Ali so proteaze vključene pri relapsih, ki jih povzroči stres? Za odgovor na to vprašanje je IPODD vključil strokovne skupine z izkušnjami na področju raziskovanja interakcije med živci in črevesjem (disciplina imenovana nevrogastroenterologija), in njihov odgovor je: da.

Dejansko so IPODD raziskovalci našli dokaze, da so MMP-ji vključeni v kolitis, ki ga aktivira stres.

Ti rezultati kažejo, da bi lahko z zaviranjem proteaz pomagali ublažiti vpliv stresa na bolnike s KVČB in povečali čas mirovanja med posameznimi zagoni bolezni.

## ***Pogled v prihodnost***

Projekt IPODD je odprl nove možnosti pri KVČB. Kot je značilno za vrhunske raziskave, pa prinaša tudi ta vrsto novih odprtih vprašanj.

Kakšna je prava vloga proteaz pri KVČB? Ali lahko izdelamo zdravila, ki zavirajo MMP-je brez nesprejemljivih stranskih učinkov? Ali bomo sposobni izkoristiti črevesne bakterije, ki zavirajo

vnetja?

Upamo, da se bodo nadaljnje študije posvetile reševanju teh in številnih drugih vprašanj z izhodiščem ugotovitev IPODD-a.

IPODD raziskovalci pa kljub temu pozivajo k previdnosti, ko razmišljamo o prihodnjih aplikacijah za bolnike.

"IPODD je bil temeljni raziskovalni projekt in le nadaljnje študije bodo razjasnile ali bodo rezultati na koncu pripeljali do klinične uporabe," pravi David Grundy, profesor za biomedicinsko znanost na univerzi v Sheffieldu, ki koordinira projekt IPODD. "Ampak znanje, ki smo ga pridobili je pomaknilo področje naprej, kar kaže na nove in zanimive možnosti. "

*Seznam znanstvenih publikacij, ki izhajajo iz dela IPODD je na voljo [na tej povezavi](http://www.ipodd.eu/ipodd/research/publications). (<http://www.ipodd.eu/ipodd/research/publications>)*

-----  
\* [Sergio Pisto](#) je svobodni znanstveni pisatelj in svetovalec z doktoratom v molekularni biologiji. Prav tako deluje tudi kot svetovalec za komunikacije in javno informiranje, za raziskovalne organizacije in EU projekte.

Prevod Dušan Baraga, dr.med.