

Zacielené na demoličnú čatu

Európsky projekt IPODD prináša pragmatický prístup k IBD zameraním sa na finálne fázy poškodenia čreva.

*Sergio Pistoï, IPODD Public Information Officer**

Ak kriminálnici by mali byť za nešpecifickými zápalovými ochoreniami čreva (IBD), to by bola skupina teroristov, nie osamelí zločinci. Tucty predispozičných génov, imunitný systém a možno desiatky iných neznámych faktorov sa podieľajú na vzniku IBD. Neexistuje bábkar ťahajúci nitky tohto ochorenia, ale skôr zrozumiteľný reťazec príčin ktoré v konečnom dôsledku vedú k zápalu a poškodeniu.

Výskumníci sledujú dve stratégie. Na jednej strane hľadajú rozsiahly obraz, zbierajú informácie o ich hierarchii a organizácii. V rovnakom čase, potrebujú kontrolu poškodenia, zachytením podozrenia pred ich poškodením.

[EU- financovaný projekt IPODD](#) definitívne sleduje neskorší prístup. Napriek riešeniu príčin IBD, project sa zamerá na konečné kroky zápalu, ktoré sú jedným zo smerujúcich priamo k poškodeniu GITu.

Idea za projektom IPODD je pragmatická: blokovaním týchto krokov sa nemusí obísť nástup IBD, ale , dúfajme, môže ochrániť pacientov pred horšími následkami.

O projekte IPODD

IPODD (skratka pre "Intestinal Proteases: Opportunity for Drug Discovery") bol uvedený v roku 2008 s €3 miliónovým financovaním z EU fondov, a bude končiť v júli 2011. Projekt spojil dohromady expertov z 13 výskumných tímov naprieč 7 krajín.

IPODD práca bola fokusovaná na matrix metaloproteáz (MMP), a rodinu enzýmov ktoré sú na konci zápalovej kaskády. Tieto molekuly nemusia spustiť zápal, ale sú zahrnuté do finálnych krokov zápalového postihnutia.

Pre ich možnosť rozložiť proteíny (proteázy vo všeobecnej terminológii indikujú "proteín-rozkladajúci enzým"), MMP sú druh "demoličnej čaty" v prevoji zápalu. Rozpúšťajú proteíny v matrici (priestor obklopujúce bunky), čistiac cestu pre zápalové biele krvinky, a aktivujú iné molekuly zahrnuté do IBD, ako cytokíny, ktoré podporujú zápal.

MMP môžu napádať štrukturálne proteíny, ktoré držia sliznicu pohromade, ktoré vedú v deštrukcii črevného tkaniva. Okolo dvoch tuctov MMP sú známe v ľudskom organizme.

Proteázy pri IBD

Signifikantná časť IPODD práce bola zacielená na zistenie, ktorá MMP je aktívna pri IBD a sledovanie jej špecifickej úlohy v patogenéze ochorenia.

Výskumníci porovnávali distribúciu rozdielnych MMP v normálnom čreve a v čreve

postihnutom s IBD, a sledovali aktivitu ich príslušných génov.

Všetky tieto štúdie viedli k identifikácii niektorých MMP zainteresovaných v patogenéze IBD. Daný výskum priniesol lepší obraz ako tieto proteázy interagujú s inými komponentami zápalu, ako sú cytokíny a rastové faktory, čo zlepšilo vedomosti o posledných krokoch IBD.

Nové ciele liekov

Okrem sledovania úlohy proteáz, IPODD výskumníci sledovali stratégie blokovania ich aktivity v ľudskom GIT.

Veľká väčšina dnešných liekov na liečbu IBD pracujú mechanizmom supresie alebo upravenia aktivity (funkcie) imunitného systému. Bohužiaľ, táto liečba prináša aj závažné nežiaduce účinky a u niektorých pacientov je neúčinná.

Zacielením na proteázy je možné, že pomôže dizajnovat' efektívnejšie lieky, pretože aktivácia MMP je prítomná prakticky u všetkých pacientov.

IPODD sa fokusoval na skupinu liekov nazývaná TIMP (Tkanivové inhibitory metaloproteáz), ktoré sú známe ako prirodzené inhibitory MMP. Predbežné výsledky preukázali, že TIMP môžu pôsobiť proti aktivite MMP, a redukovať zápal v laboratórnych modeloch IBD.

Počnúc týmito závermi, výskumníci dnes hľadajú molekuly, ktoré môžu zvýšiť gastrointestinálnu produkciu TIMP. Tieto zlúčeniny, alebo TIMP samotné, môžu byť kandidátmi na potenciálne lieky použité v liečbe IBD.

Dôležitosť mikróbov

Hlavným cieľom IPODD bolo sledovanie iných zdrojov proteáz: trilion baktérií žijúcich v ľudskom čreve.

Je ťažko preháňať dôležitosť týchto mikroorganizmov: od ochrany pred infekciou k tráveniu jedla, neexistuje pravdepodobne gastrointestinálna funkcia, ktorá nie je ovplyvnená črevnými baktériami.

IPODD výskumníci objavili, že veľa MMP, najdených v ľudskom čreve sú naozaj produkované baktériami a nie naším organizmom. Výskumníci tiež potvrdili, že tieto proteázy tvorené baktériami môžu prispievať k rozvoju IBD.

Tieto výsledky ukázali ako črevné baktérie môžu byť zdrojom proteáz pri IBD, a mali by upriamiť pozornosť výskumníkov ako ťažiu z týchto mikroorganizmov pre získanie prirodzených inhibítorov MMP, ktoré môžu byť vhodné lieky. Tak ako sa očakávalo, našlo sa niekoľko baktériami produkovaných inhibítorov proteázových inhibítorov v ľudskom čreve.

Jedna z perspektív je vybrať alebo vytvoriť črevnú baktériu, ktorá produkuje inhibitory MMP. Taký kmeň môže byť použitý jedného dňa ako probiotikum, ktoré bude pomáhať pacientov namiesto liekov.

Proteázy a vzplanutia

Ako veľa pacientov vie, vzplanutia pri IBD často nasledujú po stresových udalostiach. Niekoľko štúdií potvrdilo súvislosť medzi nervami, mozgom a imunitným systémom pri riziku alebo relapse črevného chronického zápalu.

Sú proteázy "zapletené" v stresoch- indukovaných relapsoch? Na zacielenie na túto otázku, IPODD do projektu zahrnul skupinu, ktorá sa venuje sledovaním nervovo- črevných

interakcií (disciplína sa volá neurogastroenterológia), a ich odpoveď: áno.

Naozaj, IPODD výskumníci potvrdili, že MMP sú zahrnuté v patogenéze stesom reaktivovanej kolitíde, študijný model pre vzplanutie.

Na základe týchto výsledkov možno poukázať na to, že inhibíciou proteáz je možné pomôcť zmierniť efekt stresových situácií na IBD pacientov a predĺžiť čas v remisii medzi vzplanutiami.

Pohľad do budúcnosti

IPODD project otvoril nové perspektívy v IBD. Ako je typické pre výskum na ostrí noža, prináša tiež veľa nezodpovedaných otázok.

Aká je naozajstná úloha proteáz v IBD? Dajú sa nadizajnovať lieky, ktoré inhibujú MMP bez neočakávaných NUL? Bude možné usmrtiť črevné baktérie a inhibovať tým zápal?

Budúce štúdie budú dúfajme zacielené na tieto a veľa iných otázok na základe IPODD poznatkov.

IPODD výskumníci, nabádajú na obozretnosť pri myslení o budúcej aplikácii pre pacientov.

"IPODD bol základný výskumný projekt, len ďalšie štúdie nám povedia, či bude v konečnom dôsledku viesť ku klinickej aplikácii," hovorí [David Grundy](#), profesor biomedicínneho výskumu na univerzite v Sheffielde, ktorý koordinuje IPODD projekt. "Ale znalosti, ktoré sme nazhromaždili posunuli oblasť ďalej, poukázujúc na nové a zaujímavé cesty."

Zoznam vedeckých publikácií vyplývajúcich z IPODD práce je dostupný [na tejto linke](#).

* [Sergio Pisto](#) je nezávislý spisovateľ v oblasti vedy a konzultant s PhD z molekulárnej biológie. Pracuje ako poradca v komunikácii a štátny informačný úradník pre výskumné organizácie a EU projekty.

[NOTE: WILL ADD SIDEBAR/LINK to IPODD's participants and bullet points with objectives]

[NOTE: WILL ADD SIDEBAR/LINK to IPODD dissemination work]