

HET VERNIETIGINGSTEAM IN HET VIZIER NEMEN

Het EU project IPODD neemt een pragmatische aanpak t.o.v. IBD door te focussen op de laatste fasen van darmbeschadiging.

*Sergio Pistoï, IPODD Public Information Officer**

Als criminelen achter de inflammatoire darmziektes (IBD) zaten, zou het een terroristische bende zijn, niet enkele eenzame misdadigers. Tientallen voorbestemde genen, het immuunsysteem en nog een hoop andere onbekende factoren zweren samen om IBD te bepalen. Er is geen poppenspeler die aan de touwtjes trekt bij deze ziektes, maar eerder een ingewikkeld netwerk van oorzaken dat uiteindelijk leidt naar chronische ontsteking en darmschade.

Bij het bestrijden van terroristen -echte of biologische- volgens onderzoekers zijn er twee strategieën. Aan de ene kant kijken ze naar het geheel en zoeken ze informatie over de hiërarchie en organisatie. Maar tegelijkertijd moeten ze ook de schade beperken en de verdachten grijpen vooraleer ze schade kunnen aanrichten.

Het [IPODD project](#), dat gefundeerd wordt door de EU, volgt duidelijk de laatste aanpak. In plaats van de oorzaken van IBD te ontrafelen, focust het project zich op de laatste stappen van ontsteking, degenen die leiden naar een meer directe gastro-intestinale schade.

Het idee achter IPODD is pragmatisch: deze stappen blokkeren vermijdt niet noodzakelijk het voorkomen van IBD maar zal hopelijk de ergste gevolgen voor patiënten kunnen voorkomen.

Over IPODD

IPODD (een acroniem voor "Intestinal Proteases: Opportunity for Drug Discovery") werd in 2008 gelanceerd met €3 miljoen aan fondsen van de EU seventh framework program ([FP7](#)) en zal aflopen in juli 2011. Het project brengt de expertise van 13 onderzoeksteams van 7 landen samen.

Het werk van IPODD focuste zich op matrix metalloproteases (MMPs), een familie van enzymen die zich bevinden op het einde van de ontstekingscascade. Deze moleculen zijn misschien niet verantwoordelijk voor de ontsteking zelf, maar zijn betrokken bij de laatste stappen die leiden tot darmschade.

Door hun mogelijkheid om proteïnes af te breken (protease is een algemene term om "proteïneafbrekende enzymen" aan te duiden), zijn MMPs een soort van "vernietigingsteam" in de voorhoede van ontsteking. Ze lossen de proteïnes op in de matrix (de plaats rond de cellen), maken plaats voor witte bloedcellen, en ze activeren andere moleculen die verband houden met IBD, zoals cytokines, die ook ontstekingsbevorderend werken.

MMPs kunnen ook de structurele proteïnen aanvallen die de mucosale wand samenhouden, resulterend in de afbraak van darmweefsel. Ongeveer 25 MMPs zijn gekend bij mensen.

Proteasen in IBD achtervolgen

Een belangrijk deel van IPODD's werk was uit te zoeken welke MMP's actief waren in IBD en hun specifieke rol in deze ziekte te bestuderen.

Onderzoekers vergeleken de verdeling van verschillende MMPs in normale darmen met diegene in door IBD aangetaste darmen, en keken naar de activiteit van hun overeenkomstige genen in patiënten.

Al deze studies leidden tot de identificatie van verschillende MMPs die betrokken zijn bij IBD. Ze gaven ook een beter beeld van hoe deze proteasen interageren met andere componenten van ontsteking, zoals cytokines en groeifactoren, zodat de kennis over de laatste stappen van IBD vergroot werd.

Nieuwe doelen voor geneesmiddelen

Naast het zoeken naar de rol van proteasen, onderzochten de IPODD onderzoekers ook strategieën om hun activiteit in het spijsverteringsstelsel van de mens te blokkeren.

De meeste van de vandaag verkrijgbare geneesmiddelen voor IBD werken door de functie van het immuun systeem te onderdrukken of te veranderen. Jammer genoeg hebben deze behandelingen significante bijwerkingen en zijn ze niet erg effectief voor sommige patiënten.

Proteasen in het vizier nemen kan helpen bij de ontwikkeling van betere geneesmiddelen omdat de activering van MMPs een gebeurtenis is die plaatsvindt in nagenoeg alle patiënten.

IPODD focuste zich op een familie van moleculen genaamd TIMPs (Tissue Inhibitors of MetalloProteases), dewelke bekend staan om natuurlijke remmers te zijn van MMPs. Voorlopige resultaten toonden aan dat TIMPs de actie van MMPs kunnen tegengaan en de ontsteking in labomodellen van IBD kunnen reduceren.

Vertrekkend van deze resultaten, zoeken de onderzoekers nu naar samenstellingen die de gastro-intestinale productie van TIMPs kunnen verhogen. Dergelijke samenstellingen, of de TIMPs zelf, worden misschien kandidaten voor geneesmiddelen die mogelijk nuttig zijn in IBD.

Het belang van microben

Een kerndoelstelling van IPODD was om een andere bron van proteasen te onderzoeken: de triljarden bacteriën die in het menselijke spijsverteringsstelsel leven

Men kan het belang van deze micro-organismen nauwelijks overdrijven: Van het afweren van infecties tot het verteren van voedsel, en waarschijnlijk geen enkele gastro-intestinale functie die niet beïnvloed wordt door intestinale bacteriën.

IPODDs wetenschappers hebben ontdekt dat vele MMPs, die gevonden worden in het menselijke spijsverteringsstelsel, inderdaad geproduceerd worden door bacteriën en niet door ons eigen organisme. De onderzoekers vonden ook bewijzen dat deze, door bacteriën gemaakte proteasen, zouden kunnen bijdragen tot de ontwikkeling van IBD.

Deze resultaten tonen aan dat darmbacteriën een bron van proteasen in IBD kunnen zijn en hebben onderzoekers ertoe aangezet om deze micro-organismen te ontginnen voor natuurlijke remmers van MMPs, hetgeen nuttig kan zijn als geneesmiddel. Zoals verwacht vonden ze een aantal door bacteriën geproduceerde remmers in het menselijk spijsverteringsstelsel.

Eén perspectief nu is het selecteren of maken van een darmbacterie die deze remmers van MMPs kan produceren. Deze kunnen dan ooit gebruikt worden als een probiotische therapie om patiënten te helpen, eerder dan een geneesmiddel.

Proteases en opstoten

Zoals veel patiënten weten, volgen opstoten van IBD vaak na een stressvolle gebeurtenis. Verschillende studies hebben de link tussen zenuwen, de hersenen en het immuunsysteem bevestigd bij het risico op een opstoot van een chronische ontsteking

Zijn proteasen betrokken bij opstoten die door stress werden uitgelokt? Om deze vraag te beantwoorden, ging IPODD te rade bij groepen met kennis van zenuw-spijvertering-interacties (een discipline gekend als neurogastro-enterologie), en hun antwoord is: ja.

Inderdaad, de IPODD onderzoekers vonden bewijs dat MMPs betrokken zijn in door stress uitgelokte colitis, een studiemodel voor opstoten.

Deze resultaten suggereren dat het tegenhouden van proteasen misschien ook zou kunnen helpen het effect van stress bij IBD patiënten te beperken en de remissietijd tussen opstoten te verlengen.

Kijken naar de toekomst

Het IPODD project opent nieuwe perspectieven in IBD. Zoals typisch is aan toponderzoek brengt het ook een aantal vragen met zich mee.

Wat is de exacte rol van proteasen in IBD? Kan een geneesmiddel ontwikkeld worden dat MMPs remt, zonder onaanvaardbare nevenwerkingen? Zullen we in staat zijn darmbacteriën te gebruiken om ontstekingen te remmen?

Hopelijk zullen toekomstige studies, vertrekkende van IPODDs resultaten, deze en vele andere zaken aanpakken.

De IPODD onderzoekers, echter, raden aan tot voorzichtigheid wanneer ze denken aan toekomstige applicaties voor patiënten.

"IPODD was een basis onderzoeksproject en enkel verdere studies zullen uitwijzen of het uiteindelijk leidt tot klinische applicaties" zegt [David Grundy](#), een professor in biomedische wetenschappen aan de universiteit van Sheffield die het IPODD project coördineert. "Maar de vergaarde kennis heeft het veld weer vergroot en wijst naar nieuwe en interessante wegen."

Een lijst van wetenschappelijke publicaties, voortkomend uit het werk van IPODD is [hier](#) terug te vinden.

*[Sergio Pistoï](#) is een freelance wetenschappelijk schrijver en consultant met een doctoraat in moleculaire biologie. Hij werkt ook als een communicatie consultant en Public Information Officer voor onderzoeksorganisaties en EU projecten.