

ANGRIFF AUF DAS SPRENGKOMMANDO

Das EU-Projekt IPODD verfolgt in der CED-Forschung einen pragmatischen Ansatz und konzentriert sich auf die Endstadien von Darmerkrankungen.

*Sergio Pistoï, IPODD-Informationsbeauftragter**

Wenn chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) Verbrecher wären, wären sie eine Terroristengruppe und keine Einzeltäter. Dutzende von prädisponierenden Genen schliessen sich mit dem Immunsystem und allerhand weiteren, unbekanntem Faktoren zusammen, um CED zu verursachen. Bei diesen Krankheiten gibt es nicht einen einzelnen Faktor, der die Fäden zieht, es handelt sich vielmehr um ein vielgliedriges Ursachennetzwerk, das schlussendlich zu chronischen Entzündungen und Schäden führt.

Bei der Bekämpfung von Terroristen – menschlicher oder biologischer Art – können die Ermittler zwei Strategien verfolgen. Einerseits können sie versuchen, ein Bild der Gesamtsituation zu erhalten, indem sie Informationen über Hierarchien und Organisation sammeln. Sie müssen jedoch andererseits auch Schadensbegrenzung betreiben, indem sie die Verantwortlichen schnappen, bevor diese überhaupt erst zuschlagen können.

Das [von der EU finanzierte Forschungsprojekt IPODD](#) hat eindeutig den zweiten Weg eingeschlagen. Es interessiert sich nicht für die Entschlüsselung der Ursachen von CED, sondern konzentriert sich auf die letzten Phasen der Entzündung, die auf direkterem Wege zu gastrointestinalen Schäden führen.

Dabei geht das IPODD-Projekt ganz pragmatisch vor: Die Hemmung dieser Schritte kann den Ausbruch einer CED zwar nicht verhindern, sie schützt den Patienten jedoch vor noch schlimmeren Folgen.

Was ist IPODD

IPODD (Abkürzung für "*Intestinal Proteases: Opportunity for Drug Discovery*", z. dt.: „Intestinalen Proteasen: Chancen für die Arzneimittelforschung“) wurde im Jahr 2008 mit einer Unterstützung in Höhe von EUR 3 Millionen aus dem siebten europäischen Rahmenprogramm ([FP7](#)) lanciert und läuft bis im Juli 2011. Das Projekt vereint die Fachkenntnisse von 13 Forschungsteams aus sieben Ländern.

Das IPODD-Projekt interessiert sich dabei für Matrixmetalloproteinasen (MMP), eine Gruppe von Enzymen, die am Ende der Entzündungsentwicklung steht. Diese Moleküle verursachen zwar selbst keine Entzündungen, sind jedoch genau in der Schlussphase aktiv, die zu Darmschäden führt.

Da sie Proteine aufbrechen können (der Begriff „Proteinase“ bezeichnet Enzyme, die Proteine spalten können), sind MMP eine Art „Sprengkommando“ an der Spitze der Entzündungswelle. Sie lösen Proteine in der umliegenden Matrix (Substanz zwischen den Zellen) auf und machen so den Weg für entzündungsfördernde weisse Blutkörperchen frei und aktivieren andere Moleküle, die bei CED mitwirken, wie Zytokine, die ebenfalls entzündungsfördernd wirken.

MMP können auch die Strukturproteine, die die Magenschleimhaut zusammenhalten, angreifen und dadurch das Darmgewebe schädigen. Im Menschen sind heute ungefähr zwei Dutzend MMP bekannt.

Auf der Jagd nach CED-Proteinasen

Ein wichtiger Bestandteil des Forschungsprogramms IPODD war es, herauszufinden, welche MMP bei CED aktiv mitwirken und ihre spezifischen Aufgaben im Krankheitsverlauf zu studieren.

Die Forscher verglichen die Verteilung verschiedener MMP in gesunden Därmen und in Därmen von CED-Patienten und haben die Aktivität der jeweiligen Gene in den Patienten untersucht.

All diese Studien führten zur Identifizierung von mehreren MMP, die bei CED eine Rolle spielen. Die Arbeiten ermöglichen uns zudem, ein besseres Gesamtbild über die Interaktion der Proteinasen mit den anderen Bestandteilen von Entzündungen - wie Zytokine und Wachstumsfaktoren - zu erhalten und die letzten Phasen der Krankheitsentwicklung besser zu verstehen.

Neues Ziel für Medikamente

Die IPODD-Forscher interessierten sich jedoch nicht nur für die Aufgaben der Proteinasen, sondern auch für die möglichen Strategien zur Blockierung dieser Enzyme im menschlichen Darmtrakt.

Die meisten heute erhältlichen CED-Medikamente zielen auf die Unterdrückung oder Veränderung der Tätigkeiten des Immunsystems ab. Leider haben diese Behandlungen bedeutende Nebeneffekte und sind bei manchen Patienten wirkungslos.

Der neue Fokus auf Proteinasen könnte Fortschritte in der Arzneimittelforschung verheissen, da die Aktivierung der MMP in fast allen Patienten beobachtet wurde.

Das IPODD-Projekt interessierte sich insbesondere für die TIMP-Moleküle (*Tissue Inhibitors of MetalloProteases*, z.dt. Proteinaseinhibitoren), die als natürliche MMP-Inhibitoren bekannt sind. Erste Ergebnisse haben gezeigt, dass die TIMP der Wirkung der MMP entgegenwirken und somit im CED-Labormodell Entzündungen reduzieren konnten.

Ausgehend von diesen Ergebnissen suchen die Forscher nun nach Präparaten, um die gastrointestinale Produktion der TIMP zu erhöhen. Diese Präparate oder gar die TIMP selbst, könnten zu neuen wirksamen Medikamenten in der CED-Behandlung werden.

Die Bedeutung der Mikroben

Ein anderes Hauptziel des IPODD-Teams war die Untersuchung einer weiteren Proteinaseursache: Die Billionen von Bakterien, die sich im menschlichen Darm eingestet haben.

Die Bedeutung dieser Mikroorganismen kann gar nicht genug hervorgehoben werden: Von der Abwehr von Infektionen bis hin zur Verdauung von Lebensmitteln kommt wohl keine einzige Darmfunktion ohne Darmbakterien aus.

Die IPODD-Forscher haben festgestellt, dass viele der MMP des menschlichen Darms tatsächlich von Bakterien hergestellt werden, und nicht von unserem Körper. Die Forscher haben zudem Hinweise darauf gefunden, dass diese von Bakterien geschaffenen Proteinase zur Entwicklung von CED beitragen könnten.

Diese Ergebnisse belegen, dass Darmbakterien eine Ursache von CED-Proteinase sein könnten. Die Forscher untersuchten daraufhin diese Mikroorganismen auf natürliche MMP-Inhibitoren, die möglicherweise als Arzneimittel eingesetzt werden könnten. Wie erwartet haben sie im menschlichen Darm auch tatsächlich einige von Bakterien produzierte Inhibitoren gefunden.

Eine Möglichkeit ist nun, Darmbakterien, die diese MMP-Inhibitoren produzieren, auszuwählen oder herzustellen. Solche Stämme könnten eines Tages möglicherweise als probiotische Behandlung den Einsatz von Medikamenten ersetzen.

Proteinasen und Rückfälle

Viele Patienten wissen, dass Rezidive („Rückfälle“) bei CED oft durch stressvolle Ereignisse verursacht werden. Mehrere Studien haben diesen Zusammenhang zwischen den Nerven, dem Gehirn und dem Immunsystem im Rückfallrisiko bei chronischen Darmentzündungen bestätigt.

Stehen aber Proteinasen im Zusammenhang mit stressbedingten Rückfällen? Um eine Antwort auf diese Frage zu finden, zählte das IPODD-Projekt auch Mitglieder mit Erfahrung in der Erforschung von Nerven-Darm-Interaktionen (Neurogastroenterologie). Und die Antwort lautet: Ja.

Die IPODD-Forscher fanden Hinweise darauf, dass MMP in stressbedingten Colitis-Rezidiven eine Rolle spielt.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Hemmung von Proteinasen auch die Auswirkungen von Stresssituationen auf CED-Patienten mindern und die Remissionszeit zwischen Rückfällen verlängern könnte.

Zukunftsansichten

Das IPODD-Forschungsprojekt hat neue Perspektiven für die CED-Forschung eröffnet. Aber es wirft auch neue Fragen auf, wie dies bei Spitzenforschungsprojekten üblich ist.

Welche Aufgaben haben die Proteinasen bei den CED genau? Können wir Medikamente entwickeln, die einerseits MMP hemmen und andererseits keine inakzeptablen Nebenwirkungen haben? Werden wir die entzündungshemmenden Darmbakterien nutzen können?

Ausgehend von den Ergebnissen des IPODD-Projekts werden sich hoffentlich weitere Studien mit diesen und vielen anderen Fragen auseinandersetzen.

Die IPODD-Forscher mahnen jedoch zur Vorsicht hinsichtlich der zukünftigen Anwendungen für Patienten.

„IPODD war ein Grundlagenforschungsprojekt und nur weitergehende Studien können feststellen, ob dies schlussendlich auch klinisch angewandt werden kann“, so [David Grundy](#), Professor für Biomedizin an der Universität Sheffield, der das IPODD-Projekt koordinierte. „Aber durch unsere Erkenntnisse hat auch die Forschung in diesem Bereich Fortschritte gemacht und neue, interessante Wege aufgezeigt“.

Eine Auflistung der wissenschaftlichen Folgepublikationen ist [hier](#) erhältlich.

* [Sergio Pisto](#) ist freier Wissenschaftsjournalist und Berater mit einem Doktorat in Molekularbiologie. Er arbeitet ausserdem als Kommunikationsberater und

Informationsbeauftragter für Forschungsorganisationen und EU-Projekte.

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

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