

## **UKIERUNKOWANIE EKIPY ROZBIÓRKOWEJ**

*Projekt Unii Europejskiej IPODD wybiera pragmatyczne podejście do NZJ, poprzez skupianie się na końcowych stadiach uszkodzeń jelita.*

*Sergio Pistoï, IPODD Urzędnik Informacji Publicznej\**

Gdyby za nieswoiste zapalenia jelita (NZJ) byli odpowiedzialni kryminaliści, nie byłiby to zwykli złoczyńcy, ale grupa terrorystów. Tuzin predyspozycji genetycznych, układ odpornościowy oraz prawdopodobnie dziesiątki innych, nieznanych czynników są wspólnie odpowiedzialne za NZJ. Nie ma jednego mistrza kukiełek, który pociągałby za wszystkie sznurki. Raczej jest to wyrafinowana sieć przyczyn, które ostatecznie prowadzą do przewlekłego zapalenia i szkód z tym związanych.

W walce z terrorystami – czy to prawdziwymi, czy biologicznymi – badacze podążają dwoma torami. Z jednej strony, muszą patrzeć w szerszej perspektywie, zbierając informacje odnośnie ich hierarchii i organizacji. Jednocześnie muszą kontrolować szkody, łapiąc podejrzanych, nim ci zdążą wyrządzić krzywdę.

Finansowany przez Unię Europejską [projekt IPODD](#) z pewnością podąża tym drugim torem. Zamiast badać przyczyny NZJ, skupia się na końcowych etapach zapalenia, które bardziej bezpośrednio prowadzą do uszkodzeń przewodu pokarmowego.

Idea stojąca za IPODD jest pragmatyczna: blokowanie tych etapów może nie powstrzymać początków NZJ, ale, miejmy nadzieję, będzie w stanie zapobiec najgorszym dla pacjentów skutkom.

### **O IPODD**

IPODD (skrót od „Intestinal Proteases: Opportunity for Drug Discovery”, czyli „Proteazy Jelitowe: Szansa na odkrycie leku”) został zapoczątkowany w 2008 roku z kapitałem 3 milionów Euro z siódmego programu ramowego Unii Europejskiej (seventh framework program – [FP7](#)) i zakończy się w lipcu 2011 roku. Projekt połączył wiedzę 13 grup badawczych z siedmiu krajów.

Praca IPODD skupia się na metaloproteinazach macierzowych (MMP), grupie enzymów, znajdujących się na końcu kaskady stanu zapalnego. Te cząsteczki nie muszą same wywoływać zapalenia, ale biorą udział w końcowych etapach, prowadzących do uszkodzeń jelitowych.

Ze względu na swoją zdolność do rozbijania białek (proteazy to ogólny termin oznaczający „enzymy rozkładające białka”), MMP są swego rodzaju „ekipą rozbiórkową” na froncie zapalnym. Rozpuszczają białka w macierzy (przestrzeni otaczającej komórki), oczyszczając tym samym drogę dla białych krwinek zapalnych oraz aktywują inne cząsteczki związane z NZJ, takie jak cytokiny, które także sprzyjają zapaleniu.

MPP mogą także atakować białka strukturalne, które utrzymują integralność śluzówki, co w rezultacie powoduje zniszczenie tkanek jelitowych. U ludzi rozpoznano dwa tuziny MMP.

## ***Pogoń za protezami w NZJ***

Znaczącą częścią projektu IPODD było odkrycie, które MMP są aktywne w NZJ i zbadanie ich specyficznych ról w przebiegu choroby.

Naukowcy porównali rozmieszczenie różnych MMP w zdrowych jelitach i tych dotkniętych NZJ oraz obserwowali u pacjentów aktywność odpowiednich genów.

Te badania doprowadziły do identyfikacji MMP związanych z NZJ. Zapewniły też lepszy ogląd tego, jak te proteazy oddziałują wzajemnie na inne czynniki zapalne, takie jak cytokiny oraz czynniki wzrostu, poprawiając tym samym wiedzę o końcowych stadiach w NZJ.

## ***Nowe cele dla leków***

Poza śledzeniem roli proteaz, naukowcy z IPODD zbadali strategię hamowania ich aktywności w przewodzie pokarmowym człowieka.

Większość ze współczesnych leków na NZJ działa poprzez tłumienie lub modulowanie funkcji układu odpornościowego. Niestety, te terapie mają znaczące skutki uboczne i u niektórych pacjentów są nieskuteczne.

Ukierunkowanie na proteazy może pomóc w opracowaniu bardziej efektywnych leków, ponieważ aktywacja MMP jest zjawiskiem, które zachodzi u praktycznie wszystkich pacjentów.

IPODD skupił się na klasie molekuł zwanych TIMP (Tissue Inhibitors of MetalloProteases – czyli Inhibitory Tkankowe Metaloproteinaz), które są znane, jako naturalne inhibitory MMP. Wstępne rezultaty pokazują, że TIMP mogą przeciwdziałać działaniom MMP i zmniejszać zapalenie w modelach laboratoryjnych NZJ.

Idąc tropem tych odkryć, obecnie naukowcy szukają związków, które mogą zwiększyć produkcję TIMP w przewodzie pokarmowym. Takie związki lub nawet same TIMP, mogą stać się kandydatami na leki potencjalnie pomocne przy NZJ.

## ***Znaczenie drobnoustrojów***

Głównym celem IPODD było zbadanie innego źródła proteaz: bilionów bakterii, żyjących w ludzkim jelicie.

Trudno przecenić znaczenie tych mikroorganizmów: od zwalczania infekcji po trawienie pokarmu. Nie ma prawdopodobnie funkcji żołądkowo-jelitowej, na którą bakterie jelitowe nie miałyby wpływu.

Naukowcy z IPODD odkryli, że wiele MMP znalezionych w ludzkim jelicie jest w istocie produktem bakterii, a nie naszego organizmu. Znaleźli też dowody na to, że to wyprodukowane przez bakterie proteazy mogą przyczyniać się do rozwoju NZJ.

Wyniki te pokazują, jak bakteria jelitowa może być źródłem proteaz w NZJ i odpowiedziały naukowcom, by wykorzystać te mikroorganizmy do pozyskania naturalnych inhibitorów

MMP, które mogą być użyte jako leki. Zgodnie z przewidywaniami, odkryli w ludzkim jelicie inhibitory wytwarzane przez bakterie.

Jednym z obecnych działań jest wyodrębnienie lub skonstruowanie bakterii jelitowej, która produkuje te inhibitory MMP. Tych szczepów będzie można pewnego dnia użyć, jako terapii probiotycznej, by pomóc pacjentom, zastępując zwykłe leki.

### ***Proteazy i zaostrzenie***

Jak wielu pacjentów wie, nawroty choroby („zaostrzenia”) w NZJ często są spowodowane stresującymi wydarzeniami. Liczne badania potwierdziły związek między stresem, mózgiem i układem odpornościowym, a ryzykiem zaostrzenia w przewlekłych zapaleniach jelita.

Czy proteazy są związane z zaostrzeniami spowodowanymi stresem? By odpowiedzieć na to pytanie, IPODD ma w swym składzie grupy ekspertów, którzy badają związki między jelitami a stresem (dyscyplina ta nazywa się neurogastroenterologią). Odpowiedź brzmi: tak.

Rzeczywiście, naukowcy IPODD znaleźli dowody na to, że MMP biorą udział w reaktywowanym stresem zapaleniu jelita w modelu stworzonym do badania zaostrzeń.

Te wyniki sugerują, że inhibitory proteaz mogą być także pomocne w tłumieniu efektów, jakie powoduje stres u pacjentów z NZJ oraz w przedłużaniu czasu remisji pomiędzy zaostrzeniami.

### ***Patrzenie w przyszłość***

Projekt IPODD otworzył nowe perspektywy dla poznania NZJ. Jak w przypadku innych najnowocześniejszych badań, przynosi ze sobą wiele nowych pytań, na które wciąż nie znamy odpowiedzi.

Jaka jest dokładna rola proteaz w NZJ? Czy możemy stworzyć leki, które powstrzymują MMP bez nieznosnych skutków ubocznych? Czy jesteśmy w stanie wykorzystać bakterie jelitowe do hamowania stanów zapalnych?

Miejmy nadzieję, że przyszłe badania odpowiedzą na te i inne kwestie, które zrodzą się z odkryć IPODD.

Mimo to, naukowcy IPODD nakłaniają do ostrożności w rozważaniach o przyszłym zastosowaniu w terapii.

*IPODD jest projektem badawczym, podstawowym i tylko dalsze badania będą w stanie wykazać, czy wiedza ta będzie kiedyś miała zastosowanie kliniczne. – Mówi [David Grundy](#), profesor Nauk Biomedycznych z Uniwersytetu w Sheffield, który kieruje projektem IPODD. – Ale wiedza, którą udało nam się zebrać posunęła nas do przodu, wskazując nowe i interesujące tropy.*

*Lista publikacji naukowych będących efektem badań IPODD jest dostępna [pod tym adresem](#).*

\* [Sergio Pisto](#) jest niezależnym pisarzem naukowym i konsultantem, z doktoratem w dziedzinie biologii molekularnej. Pracuje także, jako konsultant komunikacji i Urzędnik Informacji Publicznej dla organizacji badawczych i projektów Unii Europejskiej.