

TARGETING THE DEMOLITION SQUAD

EU:n IPODD-projekti tarkastelee tulehduksellisia suolistosairauksia käytännönläheisesti keskittymällä suolen vaurioiden viimeisiin vaiheisiin.

*Sergio Pistoï, IPODD-tiedottaja**

Jos tulehduksellisten suolistosairauksien (inflammatory bowel disease, IBD) takana olisivat rikolliset, olisi kyseessä yksittäisten rikollisten sijasta terroristijoukko. Tusina altistavia genejä, immuunijärjestelmä sekä kenties kymmenet muut tuntemattomat tekijät juonittelevat yhdessä IBD:n taustalla. Tulehduksellisten suolistosairauksien takana ei ole yhtä yksittäistä tekijää vaan paremminkin usean syyn muodostama verkosto, joka lopulta johtaa krooniseen tulehdukseen ja vaurioihin.

Taistelussa terroristeja vastaan – oikeita tai biologisia – tutkijat seuraavat kahta strategiaa. Toisaalta katsotaan kokonaiskuvaa, kerätään tietoa terroristien hierarkiasta ja organisaatiosta. Samaan aikaan on myös korjattava vahinkoja ja otettava epäiltyjä kiinni, ennen kuin ne ehtivät aiheuttaa harmia.

EU:n rahoittama [IPODD-projekti](#) seuraa ehdottomasti jälkimmäistä strategiaa. IBD:n syiden selvittämisen sijasta projekti keskittyy tulehduksen viimeisiin vaiheisiin, jotka johtavat ruuansulatuskanavan vaurioihin.

Ajatus IPODD:in takana on käytännönläheinen: näitä vaiheita ehkäisemällä ei ehkä vältetä IBD:n puhkeamista, mutta voidaan toivottavasti estää sairauden pahimmat seuraukset.

IPODD-projektista

IPODD eli Intestinal Proteases: Opportunity for Drug Discovery (Suolistoproteaasit: mahdollisuus uusiin lääkeläpimurtoihin) lanseerattiin vuonna 2008 . Se rahoitetaan EU:n seitsemänneltä puiteohjelmalta ([FP7](#)) saadulla 3 miljoonan euron rahoituksella, joka päättyy heinäkuussa 2011. Projektissa yhdistyi kolmentoista tutkimusryhmän ammattitaito seitsemästä eri maasta.

IPODD:in työ keskittyi soluväliaineen metalloproteaaseihin (MMP), tulehdusprosessin lopussa vaikuttavaan entsyymiryhmään. Nämä molekyylit eivät kenties laukaise tulehdusta, mutta ne liittyvät suolistovaurioihin johtaviin viimeisiin vaiheisiin.

Proteiinhajottamiskykynsä ansiosta (“proteaasit” on yleisnimitys proteiineja hajottaville entsyymeille), MMP:t ovat eräänlaisia purkujoukkoja tulehduksen eturintamassa. Ne pilkkovat proteiineja matriksissa eli soluväliaineessa (soluja ympäröivässä tilassa), raivaavat tietä valkosoluille ja aktivoivat muita IBD:hen liittyviä molekyylejä, kuten sytokiineja, jotka myös edistävät tulehdusta.

MMP:t voivat myös hyökätä limakalvon pinnan muodostavien rakenneproteiinien kimppuun ja aiheuttaa kudolvaurioita suolessa. Ihmisellä tunnetaan noin kaksi tusinaa MMP:tä.

Proteaasit tulehduksellisissa suolistosairauksissa

Tärkeä osa IPODD:in työtä oli saada selville, mitkä MMP:t aktivoituvat tulehduksellisten suolistosairauksien yhteydessä sekä tutkia niiden roolia IBD:ssä.

Tutkijat vertasivat eri MMP:den jakaumaa normaalissa ja tulehtuneessa suolessa ja tarkastelivat niihin liittyvien geenien aktiivisuutta potilaissa.

Tutkimukset johtivat useiden tulehduksellisiin suolistosairauksiin liittyvien MMP:n löytymiseen. Saatiin myös parempi kuva näiden proteaasien vuorovaikutuksesta muiden tulehduksen osatekijöiden, kuten sytokiinien ja kasvutekijöiden kanssa. Tämä parantaa IBD:n viimeisten vaiheiden tuntemusta.

Uusia kohteita lääkkeille

Proteaasien roolin selvittämisen lisäksi IPODD-tutkijat tutkivat keinoja estää proteaasien aktivoituminen ihmisen ruuansulatuskanavassa.

Suurin osa nykyisistä IBD-lääkkeistä toimii salpaamalla tai muuttamalla immuunijärjestelmän toimintaa. Valitettavasti näillä hoidoilla on huomattavia sivuvaikutuksia, eivätkä ne tehoa kaikkiin potilaisiin.

Proteaasien kohdistaminen voi auttaa tehokkaampien lääkkeiden suunnittelussa, koska MMP:t aktivoituvat käytännössä kaikilla potilailla.

IPODD keskittyi TIMP-molekyyleihin (Tissue Inhibitors of MetalloProteases, metalloproteaasien kudosinhibiittorit), jotka ovat MMP:den luonnollisia estäjiä. Alustavat tulokset osoittavat, että TIMP:it voivat ehkäistä MMP:den toimintaa ja vähentää tulehdusta IBD:n laboratoriomalleissa.

Näiden tulosten pohjalta tutkitaan nyt yhdisteit, jotka voivat lisätä TIMP-molekyylien tuotantoa suolistossa. Tällaisista valmisteista tai itse TIMP-molekyyleistä voi tulla potentiaalisia IBD:n hoitoon käytettäviä lääkkeitä.

Mikrobien merkitys

IPODD:in tärkein päämäärä oli tutkia toista proteaasilähdettä: suolistossa eläviä miljoonia bakteereita.

Näiden mikro-organismien merkitystä ei voi liioitella: suolistobakteerit vaikuttavat kaikissa ruuansulatuskanavan toiminnoissa aina infektioiden torjumisesta itse ruuansulatukseen.

IPODD-tutkijat havaitsivat, että useat ihmisen suolistossa esiintyvät MMP:t ovat elimistömme sijasta bakteerien tuotantoa. Löydettiin myös todisteita siitä, että nämä bakteerien tuottamat proteaasit voivat olla osallisina IBD:n puhkeamisessa.

Nämä tulokset näyttävät, että suolistobakteerit voivat olla proteaasien lähde tulehduksellisissa suolistosairauksissa, ja ne johdattivat tutkijat etsimään näistä mikro-organismeista luonnollisia MMP-inhibiittoreita, jotka voisivat olla tehokkaita lääkkeitä. Kuten osattiin odottaa, suolistosta löytyi lukuisia bakteerien tuottamia inhibiittoreita.

Yksi näkökulma on valita tai valmistaa suolistobakteereita, jotka tuottavat MMP-inhibiittoreita. Tällaisia bakteerikantoja voidaan kenties jonakin päivänä käyttää probioottisena hoitona lääkkeiden sijasta.

Proteaasit ja akuuttivaiheet

Kuten monet potilaat tietävät, relapsit (taudin akuuttivaiheet) tapahtuvat tulehduksellisissa suolistosairauksissa usein stressaavien tapahtumien jälkeen. Hermojen, aivojen ja immuunijärjestelmän yhteys akuuttivaiheen alkamisen riskiin on havaittu useissa tutkimuksissa.

Liittyvätkö proteaasit stressiperäisiin relapseihin? Jotta tähän saataisiin vastaus, IPODD:iin otettiin mukaan suoli-hermosto-vuorovaikutuksen eli neurogastroenterologian asiantuntijoita. Vastaus on kyllä.

IPODD-tutkijat löysivät näyttöä siitä, että MMP:t liittyvät stressin aktivoimaan colitikseen.

Nämä tulokset viittaavat siihen, että proteaaseja estämällä voidaan vähentää stressin vaikutuksia IBD-potilaisiin ja lisätä akuuttivaiheiden välisten remissiovaiheiden pituutta.

Katse kohti tulevaisuutta

IPODD-projekti on avannut uusia näköaloja tulehduksellisiin suolistosairauksiin. Kuten huippututkimuksille on tyypillistä, projekti toi mukanaan uusia vastaamattomia kysymyksiä.

Mikä tarkalleen ottaen on proteaasien rooli tulehduksellisissa suolistosairauksissa? Pystymmekö kehittämään lääkkeitä, jotka estävät MMP:den toimintaa aiheuttamatta huomattavia sivuvaikutuksia? Kykenemmekö valjastamaan suolistobakteerit ehkäisemään tulehdusta?

Näihin ja moniin muihin IPODD-projektin tuloksista kummunneisiin kysymyksiin palataan toivottavasti jatkotutkimuksissa.

IPODD-tutkijat kuitenkin kehottavat olemaan varovaisia tulevaisuuden hoitomenetelmiä pohtiessa.

"IPODD oli perustutkimusprojekti, ja ainoastaan jatkotutkimukset näyttävät, johtaako se lopulta uusiin kliinisiin menetelmiin," sanoo [David Grundy](#), IPODD-projektia koordinoiva biolääketieteen professori Scheffieldin yliopistosta. "Mutta keräämämme tieto on vienyt tutkimusta eteenpäin uusille, kiinnostaville urille."

*Lista IPODD-projektiin perustuvista tieteellisistä julkaisuista löytyy **tästä linkistä**.*

* [Sergio Pistoï](#) on freelancer –tiedekirjoittaja ja konsultti sekä molekyylibiologian tohtori. Hän työskentelee myös kommunikaatiokonsulttina ja tiedottajana tutkimusorganisaatioissa ja EU-projekteissa.

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

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