



Warszawa, 27 kwietnia 2016

Diagnostyka dla każdego: Szybszy i skuteczniejszy detektor zakażeń grzybiczych z IChF PAN

Zakażenia grzybicze to wielki problem współczesnej służby zdrowia. Krytycznym czynnikiem ich skutecznego leczenia jest czas: im szybciej zakażenie zostanie wykryte, tym skuteczniej można przeciwdziałać groźnej infekcji. W Instytucie Chemii Fizycznej PAN w Warszawie zbudowano czujnik pozwalający skrócić czas detekcji grzybów z obecnych kilku dni do zaledwie paru minut.

Na dobrą sprawę prawie każdy z nas jest dla siebie chodzącą bombą zegarową. Prawie połowa populacji – i niemal cały personel medyczny – to nosiciele grzybów z rodzaju *Candida*. Drożdże te żyją w delikatnej równowadze z naszym organizmem, goszcząc na błonach śluzowych układu pokarmowego i układu moczowo-płciowego oraz na skórze. Lecz gdy równowaga zostanie zachwiana, grzyby rozpoczynają kolonizację. W skrajnych przypadkach gwałtownie rozwijająca się infekcja może w zaledwie kilka dni doprowadzić do śmierci chorego. Tymczasem obecnie przeprowadzenie standardowych testów na obecność grzybów w płynach ustrojowych pacjenta wymaga co najmniej kilkudziesięciu godzin, a wyniki mogą być fałszywie pozytywne bądź fałszywie negatywne. W nieodległej przyszłości lekarze będą mieli szansę reagować znacznie szybciej i pewniej odpowiednią terapią przeciwgrzybiczą – dzięki czujnikowi skonstruowanemu w Instytucie Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk (IChF PAN) w Warszawie.

„Najważniejszym elementem czujnika jest zaprojektowana przez nas polimerowa warstwa rozpoznająca. Wychwytuje ona cząsteczki D-arabitolu, związku sygnalizującego obecność grzybów. Pomiar trwa zaledwie kilka minut, a sam D-arabitol jest wykrywany z dużą pewnością nawet w obecności substancji przeszkadzających o bardzo podobnej budowie molekularnej”, mówi prof. dr hab. Włodzimierz Kutner (IChF PAN).

Przewiduje się, że liczba zakażeń grzybiczych będzie w najbliższych dekadach systematycznie wzrastać. Choroby te rozwijają się bowiem szczególnie często u osób z osłabioną odpornością, a więc u pacjentów (zwłaszcza przyjmujących terapię immunosupresyjną, chemioterapię) i ludzi starszych, których procentowy udział w społeczeństwie wciąż rośnie. Kluczowego znaczenia nabiera tu odpowiednio wczesna diagnostyka, im mniej kłopotliwa dla badanego, im częściej i szybciej przeprowadzana – tym lepiej. Drożdże bowiem, w przeciwieństwie do zwalczanych antybiotykami bakterii, są eukariotami, a więc tak jak komórki ludzkie mają jądra komórkowe i pod względem molekularnym (biochemicznym) są do siebie bardzo podobne. Substancje szkodliwe dla

grzybów czynią zatem spustoszenie nie tylko wśród nich, ale także w komórkach chorego. Z tego powodu leki trzeba podawać wcześniej, gdy grzyb dopiero zaczyna podbój organizmu. Niestety, na początkowym etapie rozwoju choroby grzybiczej obecnie rzadko kiedy udaje się ustalić jej prawdziwą przyczynę.

Jednym z markerów chorób grzybiczych jest arabitol, prosty alkohol cukrowy. Związek ten występuje naturalnie w komórkach ssaków, gdzie jest wytwarzany w dwóch odmianach, będących swoimi lustrzanymi odbiciami (enancjomerami). U zdrowych ludzi odmiany te, znane jako D-arabitol i L-arabitol, powstają w mniej więcej tej samej proporcji. Komórki grzybów z rodzaju *Candida* produkują natomiast wyłącznie D-arabitol. Względny wzrost stężenia tego enancjomeru w płynach ustrojowych może więc zwiastować zakażenie.

D-arabitol można wykrywać w płynie mózgowo-rdzeniowym, osoczu krwi i w moczu. Z punktu widzenia diagnostyki najlepszym rozwiązaniem są pomiary jego stężenia w moczu. Badanie jest wtedy całkowicie nieinwazyjne i może być bez najmniejszego ryzyka przeprowadzone zarówno u noworodka, jak i u osoby bardzo schorowanej.

„Kluczowym – i to niemal dosłownie! – etapem budowy czujnika było skonstruowanie polimeru z lukami molekularnymi o odpowiednim kształcie i miejscach selektywnie rozpoznających D-arabitol. Innymi słowy, musieliśmy wymyślić i zbudować molekularny zamek, do którego będzie pasował tylko jeden klucz: cząsteczka D-arabitolu. Zadanie wcale nie było łatwe, ponieważ L-arabitol, ksylitol i rybitol są cząsteczkami bardzo, ale to bardzo podobnymi”, wyjaśnia doktorant Marcin Dąbrowski (IChF PAN).

Polimerową warstwę z lukami molekularnymi wiążącymi D-arabitol wytworzono techniką wdrukowywania molekularnego. Proces rozpoczynał się od rozpuszczenia D-arabitolu w acetonitylu. Do roztworu dodano następnie kwas borowy zmodyfikowany bitiofenem, którego cząsteczki łączyły się z D-arabitołem w charakterystycznych dla niego miejscach. Podstawnik bitiofenowy umożliwił przeprowadzenie polimeryzacji elektrochemicznej roztworu. Powstawał w ten sposób polimer o sztywnej strukturze, z której wystarczyło wypłukać cząsteczki D-arabitolu, aby otrzymać warstwę z lukami molekularnymi o pożądanym kształcie i właściwościach.

Warstwy detekcyjne wytworzone w IChF PAN miały grubość ok. 200 nanometrów. Osadzano je albo na złotych elektrodach, albo na rezonatorach kwarcowych. Po zanurzeniu w roztworze próbki pobranej od pacjenta, cząsteczki D-arabitolu grzęzły w lukach molekularnych warstwy i w zależności od metody detekcji albo zmieniały przepływ prądu płynącego przez tranzystor polowy z bramką podłączoną do elektrody, albo częstotliwość oscylacji rezonatora piezoelektrycznego.

„Szczególnie ważny jest tu fakt, że luki molekularne naszego polimeru nie są wypełniane przez cząsteczki innych związków, które mogłyby generować fałszywie pozytywne sygnały wskazujące na obecność D-arabitolu. Warstwa jest niemal zupełnie 'głucha' nawet na inne izomery arabitolu, także te, które różnią się od D-arabitolu jedynie właściwościami optycznymi”, podkreśla doktorant Dąbrowski.

Czujniki zbudowane w IChF PAN z użyciem techniki wdrukowywania molekularnego mają prostą budowę, nadają się do wielokrotnego użycia, a ich wytwarzanie jest niekłopotliwe i tanie. W przyszłości będą mogły być stosowane nie tylko w szpitalach czy gabinetach lekarskich, ale nawet przez samych pacjentów w domu. Być może kiedyś takie czujniki będą mogły być montowane w typowych urządzeniach sanitarnych. Analizy mogłyby być wtedy przeprowadzane wielokrotnie w ciągu dnia i w sposób całkowicie nieinwazyjny. Zniknąłby jeden z podstawowych problemów współczesnej medycyny: opóźniona diagnostyka, realizowana na etapie, na którym zaniepokojony objawami choroby pacjent sam udaje się do lekarza.

Instytut Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk (<http://www.ichf.edu.pl/>) został powołany w 1955 roku jako jeden z pierwszych instytutów chemicznych PAN. Profil naukowy Instytutu jest silnie powiązany z najnowszymi światowymi kierunkami rozwoju chemii fizycznej i fizyki chemicznej. Badania naukowe są prowadzone w dziewięciu zakładach naukowych. Działający w ramach Instytutu Zakład Doświadczalny CHEMIPAN wdraża, produkuje i komercjalizuje specjalistyczne związki chemiczne do zastosowań m.in. w rolnictwie i farmacji. Instytut publikuje około 200 oryginalnych prac badawczych rocznie.

KONTAKT:

prof. dr hab. **Włodzimierz Kutner**
Instytut Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie
tel. +48 22 3433217
email: wkutner@ichf.edu.pl

mgr inż. **Marcin Dąbrowski**
Instytut Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie
tel.: +48 22 3432094
email: mdabrowski@ichf.edu.pl

PUBLIKACJE NAUKOWE:

„Early diagnosis of fungal infections using piezomicrogravimetric and electric chemosensors based on polymers molecularly imprinted with D-arabitol”; M. Dąbrowski, P. Sharma, Z. Iskierko, K. Noworyta, M. Cieplak, W. Lisowski, S. Oborska, A. Kuhn, W. Kutner; Biosensors and Bioelectronics 79 (2016) 627–635; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bios.2015.12.088>

POWIĄZANE STRONY WWW:

<http://www.ichf.edu.pl/>
Strona Instytutu Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk.

<http://www.ichf.edu.pl/press/>
Serwis prasowy Instytutu Chemii Fizycznej PAN.

<http://www.ichfdlafirm.pl/>
Oferta Instytutu Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk skierowana do przedsiębiorców i przemysłu.

MATERIAŁY GRAFICZNE:

ICHF160427b_fot01s.jpg

HR: http://ichf.edu.pl/press/2016/04/ICHF160427b_fot01.jpg

Jak wykryć obecność grzybów? Szybką metodę detekcji zakażeń grzybiczych opracowano w Instytucie Chemii Fizycznej PAN w Warszawie. (Źródło: IChF PAN, Grzegorz Krzyżewski)