

Streszczenie

Na przestrzeni ostatnich lat grzybice stały się jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny. Wewnątrzustrojowe zakażenia grzybicze, ze względu na trudną diagnostykę oraz proces leczenia, stanowią bardzo poważny problem narastający w ostatnich czasach. Każdego roku ponad milion osób umiera z powodu powikłań wywołanych przez patogeny grzybicze¹. Przyczyną gwałtownego wzrostu zachorowań na mikozyzy wewnętrzne jest obniżenie odporności organizmu oraz wzrastająca lekooporność grzybów chorobotwórczych². Najbardziej, na zakażenia grzybicze narażone są osoby chore na nowotwory, cukrzycę, AIDS czy przyjmujące leki immunosupresyjne³.

Amfoterycyna B (AmB) jest antybiotykiem polienowym stosowanym w leczeniu grzybic wewnętrznych. Ze względu na szerokie spektrum działania oraz rzadko spotykaną oporność patogenów, AmB stosowana jest w leczeniu ciężkich oraz przewlekłych chorób grzybiczych. Nazywana jest „złotym standardem” w terapii przeciwgrzybiczej⁴. Od ponad 60 lat wykorzystywana jest w medycynie, mimo iż wykazuje silne efekty toksyczne m.in. nefrotoksyczne, hepatotoksyczne, łącznie z przypadkami śmierci pacjentów⁵. Molekularny mechanizm działania antybiotyku nie został jak dotąd szczegółowo poznany, dlatego AmB jest przedmiotem badań wielu laboratoriów na całym świecie. Zrozumienie procesów molekularnych odpowiadających za aktywność cząsteczki, pozwoliłoby zminimalizować skutki uboczne stosowania antybiotyku, jednocześnie zachowując jego wysoką efektywność.

W pracy doktorskiej podjęto badania, których celem było poznanie molekularnych mechanizmów toksyczności AmB. Stwierdzono, że za jej efekty terapeutyczne bądź toksyczne odpowiada stopień organizacji molekularnej cząsteczek. Zastosowano techniki pozwalające określić organizację oraz orientację przestrzenną antybiotyku, w skład których wchodziły spektroskopia absorpcyjna, emisyjna, a także mikroskopia obrazowania czasów życia fluorescencji oraz rozpraszania ramanowskiego. Badania prowadzono na modelowych błonach lipidowych, komórkach grzybiczych oraz zwierzęcych liniach komórkowych.

Wyniki doświadczalne, potwierdzone badaniami dynamiki molekularnej wskazały także, że skład błony lipidowej wpływa na organizację molekularną AmB. Ponadto, obecność steroli warunkuje wbudowywanie się antybiotyku w membranę

w postaci form zagregowanych, odpowiadających za tworzenie kanałów jonowych. Zaobserwowano mechanizmy obronne komórek grzybiczych oraz ludzkich przed działaniem antybiotyku, polegające na usuwaniu AmB odpowiednio poprzez struktury typu „gąbek” lub egzosomów. Wyniki badań wskazują, że obniżenie szkodliwości antybiotyku, powinno polegać na przeciwdziałaniu jego agregacji. Regulacja ekspresji białek odpowiedzialnych za dystrybucję sterolu w komórkach ludzkich oraz zapobieganie agregacji AmB, poprzez łączenie jej z białkami transportującymi czy nanocząstkami obniżały toksyczność antybiotyku.

Ewa Grela