

Helt ny luftbåren detektionsmekanisme muliggør detektion af influenzavirus med en telefon

Forestil dig, at du kan tage en spytprøve derhjemme i sofaen og efter lidt venten tage et billede med din telefon, der vil afsløre, om du har en specifik sygdom. I min PhD har jeg været med til at udvikle en helt ny metode til at detektere enzymaktivitet, og håbet er, at den ultimativt vil kunne bruges i folks hjem til at detektere en lang række sygdomme, man ellers skal på hospitalet for at diagnosticere. Det unikke er, at metoden bygger på luftbåren kommunikation mellem to væsker, og det muliggør brugen af en lang række enzymer, som ellers ikke kan bruges i normale tests som for eksempel antigen-test. I min afhandling viser jeg, at influenzavirus kan detekteres med en mobiltelefon, men målet er at kunne diagnosticere en lang række sygdomme i et patientnært format, så vi måske kan være bedre stillet til at takle fremtidige epidemier.

Enzymer kender du sikkert fra vaskepulver. Måske ved du også, at der findes enzymer i alle kroppens celler. Faktisk er enzymer uundværlige for alt liv, vi kender til. Enzymer er en form for molekylære maskiner, der kan få bestemte kemiske reaktioner til at ske meget hurtigere, end de ville kunne ske af sig selv. Derfor er mange enzymer også mål for lægemidler, som det er tilfældet med hovedpinepiller og nogle former for kræftbehandling. Kun få enzymer bruges i modsætning som medicin eller i diagnosticering. Det skyldes blandt andet at mange enzymer er sårbare og påvirkes af de komplekse biologiske forhold, der for eksempel findes i kroppen eller i en spyt- eller blodprøve.

I min gruppe har vi accepteret præmissen om, at enzymer er sårbare, og derfor har vi arbejdet på at bruge dem på en ny måde, hvor enzymerne ikke er i direkte kontakt med en biologisk prøve. Det har ledt til opfindelsen af en helt unik detektionsmekanisme, der indebærer induceret luftbåren kommunikation. Indtil videre har fokus været på influenzavirus. Kort fortalt får jeg virussen til at afsløre sig selv ved at sende et aktiveringssignal op i luften fra en sendervæske, der herefter bliver optaget i en modtagervæske med et specifikt enzym. Dette enzym bliver aktiveret og begynder at lyse. Fordi selve detektionen af influenzavirussen i sendervæsken kun er forbundet til modtagervæsken via luften, vil den biologiske prøve, der tilsættes sendervæsken, ikke påvirke enzymet i modtagervæsken, og herved opnår vi kontrol.

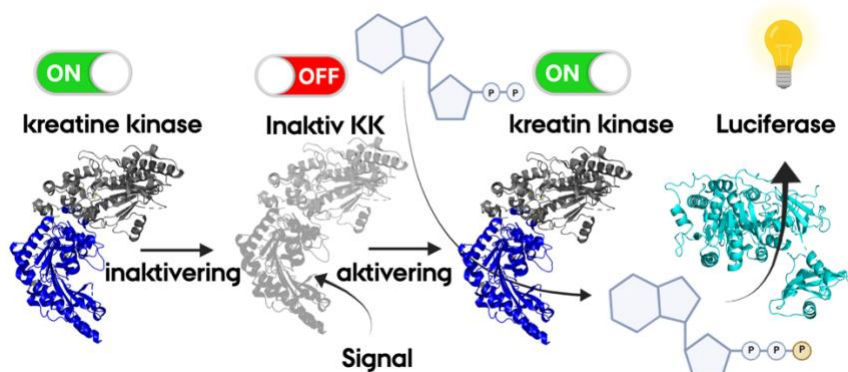
For at få denne detektionsmekanisme til at fungere, skal der to unikke elementer til i henholdsvis sender- og modtagervæsken.

- 1) I sendervæsken skal der være en komponent, der kun kan omdannes til signalmolekylet under tilstedeværelsen af influenza-virus.
- 2) I modtagervæsken skal der være et enzym, der kun kan aktiveres af signalmolekylet.

Historien om tilblivelsen af denne nye detektionsmekanisme starter ved punkt 2. I løbet af min PhD har jeg arbejdet med kemisk modifikation af en række forskellige enzymer. Vi var fascinerede af, at nogle enzymer tilsyneladende kan tændes og slukkes efter behov med et meget lille kemisk indgreb. Nogle enzymer har fra naturens side en speciel byggekloids, eller aminosyre, der hedder cystein. Cystein er en unik aminosyre, fordi den har et frit svovlatom. Du har måske hørt, at antioxidanter er gode for immunsystemet. Antioxidanters funktion er at sørge for, at svovlatomet på cystein ikke bliver oxideret og dermed får andre kemiske egenskaber. Nogle enzymer mister fuldstændig deres funktion når svovlatomet bliver oxideret. Det gælder for eksempel enzymet kreatin kinase.

Kreatin kinase forsyner dine muskler med energi, når du sprinter på cykel eller pludselig skal løbe op ad en trappe. Enzymet kan altså lave kemisk energi. Det viser sig, at kreatin kinase enzymet har en cystein aminosyre, der muliggør, at enzymet kan inaktiveres. Enzymet kan aktiveres igen ved at tilføje en antioxidant, altså et molekyle der fjerner den kemiske modifikation. På den måde kan vi kontrollere, om der bliver produceret energi eller ej.

Et andet meget anvendt enzym i biokemi hedder Luciferase. Dette enzym, der stammer fra ildfluer, kan bruge den kemiske energi, som kreatin kinase-enzymet laver, til at lave lys (se figur 1). Ved at have Luciferase enzymet i samme væske som den slukkede kreatin kinase, vil en forøgelse af lys-intensiteten altså direkte afspejle, at den slukkede kreatin kinase er blevet aktiveret, og det kan vi udnytte.

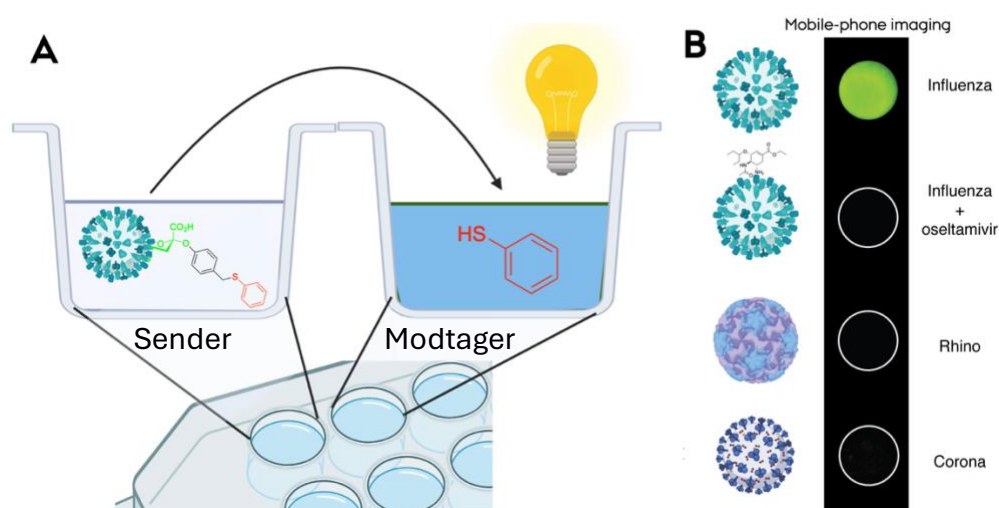


Figur 1: Lys som rapporter for en luftbåren antioxidant. Kreatin Kinase (mørkeblå) bliver kemisk inaktiveret (inaktiv KK). Kreatin kinasen vil kun blive aktiveret, hvis den får et signal. Hvis det sker, vil den energi, den begynder at producere (ATP), blive brugt af Luciferase-enzymet til at producere lys.

Vi besluttede os for at forsøge at skabe et molekyle, der kunne generere det signal, der kan aktivere kreatin kinasen. Vi ville sørge for, at signalet kun blev genereret, hvis der var en specifik sygdom til stede, og valget faldt på influenza virus. Det ville altså kræve to kemiske begivenheder at aktivere systemet. 1: Molekylet skal skæres i stykker af influenza virus og dermed generere et signal. 2: Signalet skal aktivere kreatin kinasen, hvilket vil medføre, at væsken begynder at lyse. Men vi vidste også, at kreatin kinase enzymet er meget påvirkeligt af komplekse biologiske prøver, som for eksempel en spyt- eller næseprøve. Derfor fik vi

idéen om at adskille de to kemiske begivenheder i to forskellige væsker, der kun er forbundet via luftvejen som vist i figur 2A.

Vi designede derfor et molekyle, der er vandopløseligt, indtil det bliver skåret over af influenzavirus. Når det sker, bliver signalmolekylet frigivet, og det bliver dermed luftbåren (figur 2A). En del af dette molekyle vil blive optaget i den nærliggende modtagervæske med den slukkede kreatin kinase, der nu bliver tændt. Resultatet var langt bedre, end vi turde håbe på. Signalet blev kun observeret i modtagervæsken, når både det unikke molekyle og influenzavirus var til stede. Signalet var ovenikøbet så kraftigt, at jeg kunne tage et billede af lyset med min mobiltelefon som vist i figur 2B. Og andre virusser, der også giver anledning til forkølelssymptomer, som Rino-virus og Coronavirus, gav intet signal. Dermed detekterer vi helt specifikt influenzavirus med denne metode.



Figur 2: **A:** Skematisk repræsentation af luftbåren detektion af influenzavirus. I den venstre sendervæske (grå) er det unikke molekyle til stede (grøn, sort, rød). Hvis der også er influenza tilstede, vil molekylet blive skåret over og udsende en luftbåren antioxidant (rød), der bliver optaget i modtagervæsken (blå). Dette vil aktivere kreatin kinase enzymet (ikke vist), og dermed vil der komme lys. **B:** Billeder af modtagerbrønde, der har været ved siden af sendervæsker tilsat hhv. (1) influenzavirus, (2) influenzavirus tilsat en inhibitor, (3) rhinovirus og (4) coronavirus. Kun influenzavirus kunne detekteres med telefonen. Billederne er beskåret, men ellers uredigerede. De er taget med en iphone 15 pro max med 30 sekunders lukketid.

I fremtiden håber jeg, at denne nye detektionsmetode kan blive brugt til detektion af mange andre sygdomme, og jeg ser stort potentiale i metoden både til brug i patientnær diagnosticering og som overvågning af smittetryk på for eksempel offentlige steder. Selvom resultaterne allerede er lovende, så er der stadig et stort optimeringspotentiale. Vi ved, at man både ved at skrue på kemien, biokemien og hardwaren kan øge sensitiviteten markant, og derfor er jeg meget håbefuld for fremtiden. Hvis alt går op i en højere enhed, kan denne metode muligvis gøre os bedre klædt på til at takle fremtidige epidemier eller gøre hjemmetests for en række sygdomme tilgængelige og på den måde aflaste sygehusene.