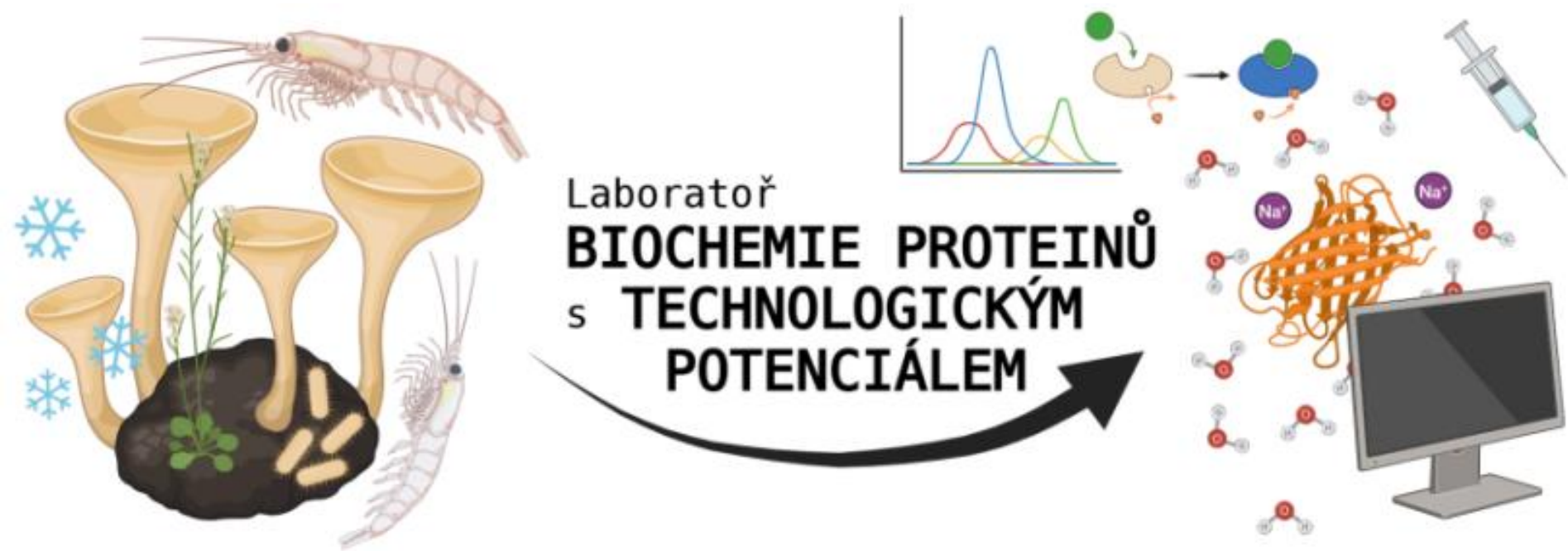




Asparaginasy – od léčby leukemie ke zdravějším potravinám

Ing. Eva Benešová, Ph.D.



Léčba rakoviny – možnosti

Chemoterapie

Radioterapie

Chirurgická léčba

Hormonální terapie

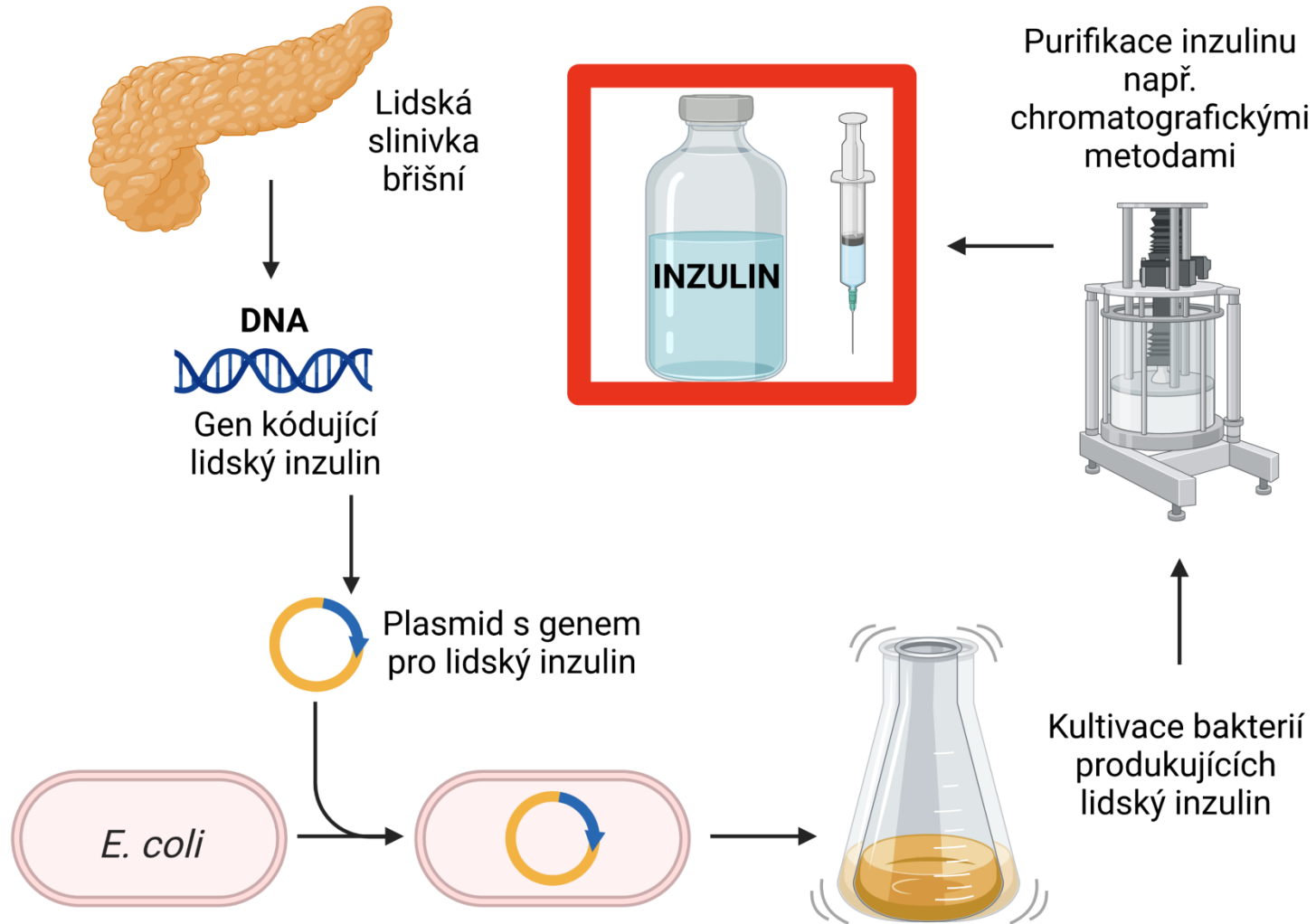
Genové terapie

**Biologická
léčba**

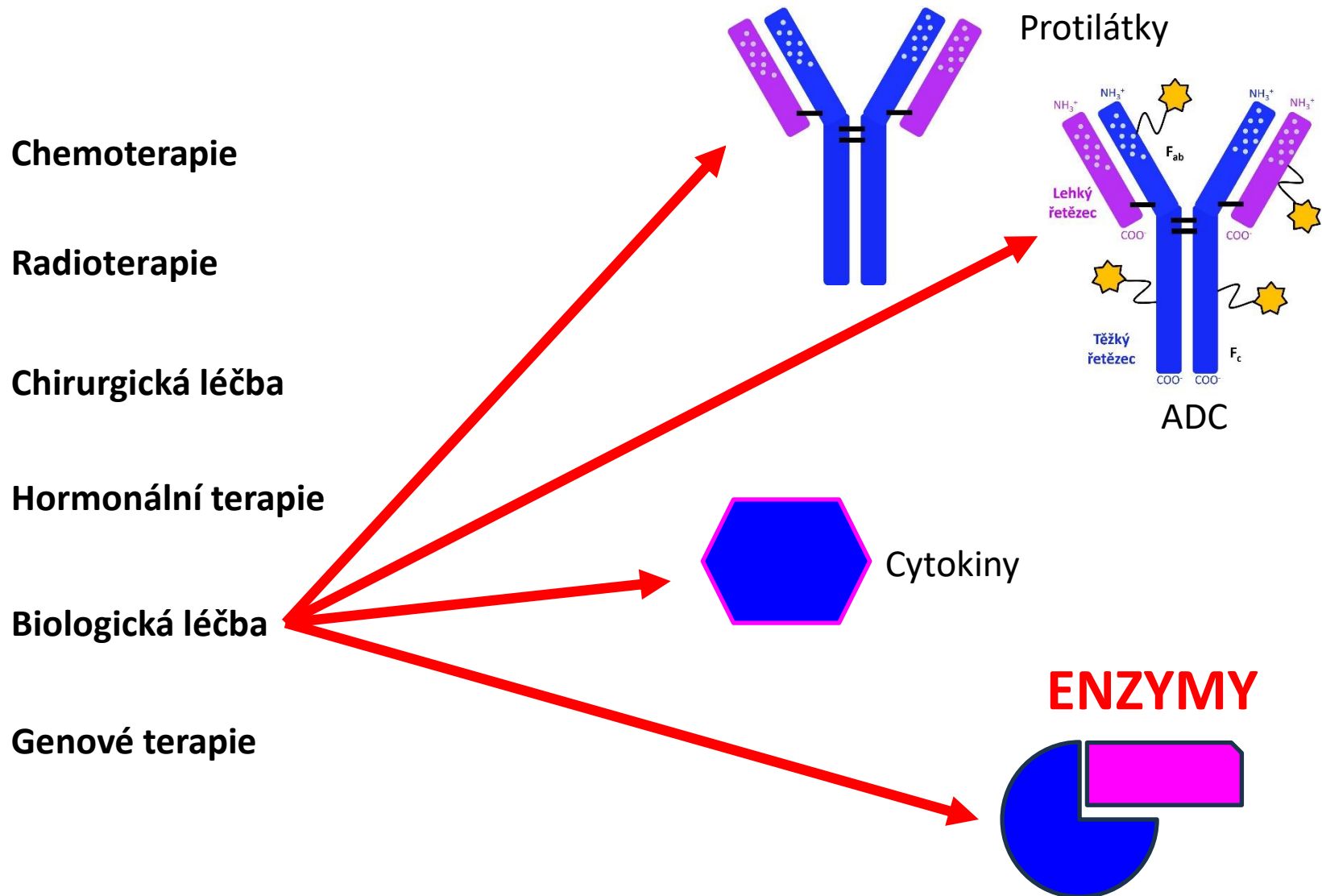
Historický vývoj bioléciv

- 1. Látky izolované z živých organismů (malé či velké molekuly – antibiotika, alkaloidy, krevní deriváty, insulin atd.) a dále pak například mikroorganismy využívané ve vakcínách
 - nejsou využity geneticky modifikované org.
 - 2. Látky izolované z geneticky upravených buněk a organismů
 - jsou využity geneticky modifikované org.
- V současné době jsou pojmem bioléciva obvykle označovány léky obsahující proteiny produkované s využitím rekombinantních technologií.**
- 3. Genové terapie – látky vedoucí ke změnám v genomu a v expresi genů

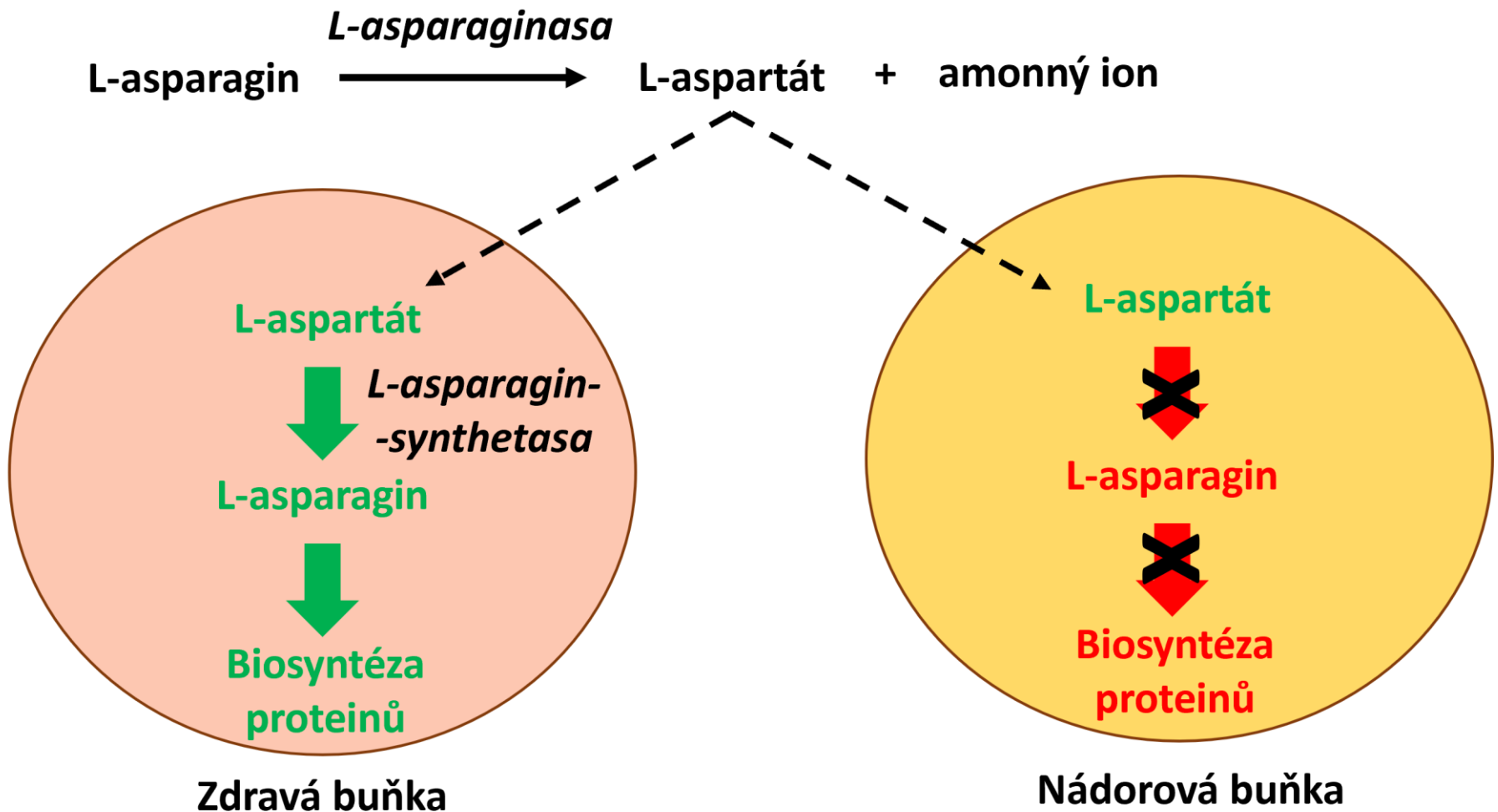
Jeden příklad za všechny



Léčba rakoviny – možnosti



L-Asparaginasa v protinádorové léčbě



Na začátku bylo morče

1922

Reçu le 20 mai 1922.

**LA DÉSAMIDATION ENZYMATIQUE DE L'ASPARAGINE
CHEZ LES DIFFÉRENTES ESPÈCES ANIMALES
ET LA SIGNIFICATION PHYSIOLOGIQUE DE SA PRÉSENCE
DANS L'ORGANISME**

Recherches du D^r A. CLEMENTI

(*Institut de Physiologie. Université de Rome. Directeur : Prof. S. Baglioni*).

- POTVRZENÍ PŘÍTOMNOSTI L-ASPARAGINASY V MORČECÍM SÉRU

1953



► J Exp Med. 1953 Nov 30;98(6):565-582. doi: [10.1084/jem.98.6.565](https://doi.org/10.1084/jem.98.6.565)

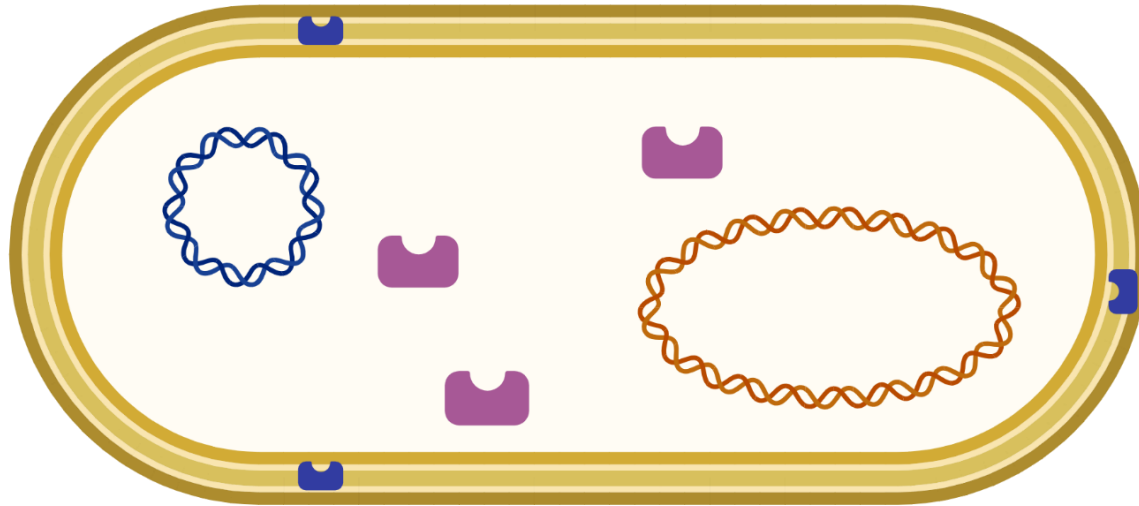
**REGRESSION OF TRANSPLANTED LYMPHOMAS INDUCED IN VIVO BY MEANS
OF NORMAL GUINEA PIG SERUM**

I. COURSE OF TRANSPLANTED CANCERS OF VARIOUS KINDS IN MICE AND RATS GIVEN GUINEA PIG SERUM, HORSE SERUM, OR RABBIT SERUM

[John G Kidd](#)¹

- POTVRZENÍ SCHOPNOSTI MORČECÍHO SÉRA INHIBOVAT PROGRESI LYMFOMU NA MYŠÍM MODELU

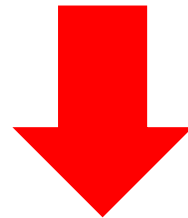
Zachránila nás *Escherichia coli*



EcAI - cytosolický protein, nižší afinita k L-asparaginu



EcAII - periplasmatický protein, vysoká afinita k L-asparaginu



1978 schválen Elspar

Indikace – akutní lymfoblastická leukémie

WHO Model List of Essential Medicines – 24th List (2025)

8.2 Antineoplastics and supportive medicines	
Medicines listed below should be used according to protocols for treatment of the diseases.	
8.2.1 Cytotoxic medicines	
<i>Complementary List</i>	
<i>arsenic trioxide</i>	Concentrate for solution for infusion: 1 mg/mL; 2 mg/mL. – Acute promyelocytic leukaemia
<i>asparaginase*</i> <i>*including quality-assured biosimilars</i>	Powder for injection: 10 000 IU in vial. – Acute lymphoblastic leukaemia.
<i>bendamustine</i>	Injection: 45 mg/0.5 mL; 180 mg/2 mL. – Chronic lymphocytic leukaemia – Follicular lymphoma

Jaké komplikace se pojí s biologickou léčbou pomocí asparaginas?

Všechny obecné

Cena
Dostupnost
Stabilita
Kontrola 3D
struktury
Kontrola čistoty
Způsob podání
Imunogenita
....
.
.



Ještě něco navíc

Neexistuje vhodný
enzym humánního
původu!!!!

Řada nežádoucích
účinků.

L-Glutaminasová aktivita.

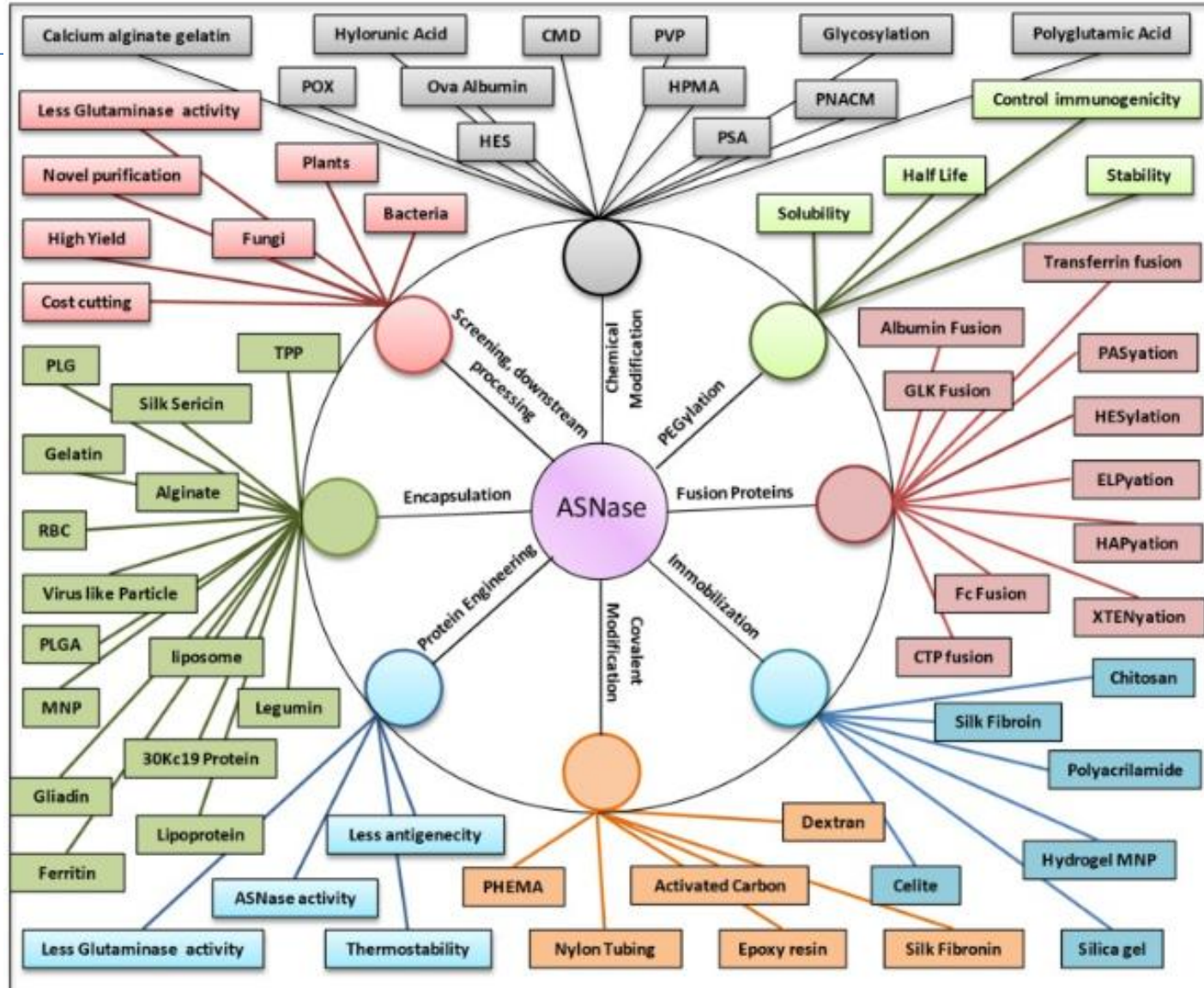
Krátký biologický poločas.

Co s tím?

Towards development of biobetter: L-asparaginase a case study

Rajan K. Tripathy, J. Anakha, Abhay H. Pande

Rajan K. Tripathy, J. Anakha, Abhay H. Pande: Towards development of biobetter: L-asparaginase a case study, Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, Volume 1868, Issue 1, 2024, 130499, <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2023.130499>.



Co s tím?

Redukovat imunogenitu

Prodloužit biologický poločas

Zvýšit odolnost vůči proteasám

Minimalizovat L-glutaminasovou aktivitu

Nový zdrojový organismus

Erwinase – 2011 (FDA), původem z *Dickeya dadantii* (*Erwinia chrysanthemi*)

Enrylaze - 2021 (FDA)/2023 (EMA), původem z *Dickeya dadantii* (*Erwinia chrysanthemi*)

Úprava původních produktů

Modifikace přirozené molekuly

Oncaspar – 1994 (FDA)/2016 (EMA), pegylovaná forma, původem z *E. coli*

Asparlas – 2018 (FDA), pegylovaná forma, původem z *E. coli*

Asparaginasy našly uplatnění i v potravinářském průmyslu

Vysoké teploty při pečení, smažení a pražení



Pečivo



Cereálie



Káva

Vysoká Teplota
180°C

Asparagin
Prekurzor



Nebezpečný
Akrylamid



Toxická Látka

Vznik nebezpečného akrylamidu!



Firma	Komerční název	Produkční organismus	Využití GMO
Novozymes	Acrylaway	Aspergillus oryzae	Ano
DSM	PreventASe	Aspergillus niger	Ano
Kerry Group	Acryleast (Pro)	Pekařská kvasinka	Ne
Novozymes	Asparaginase	Bacillus subtilis (NZYM-CK)	Ano

Aktuálně změna legislativy !!!

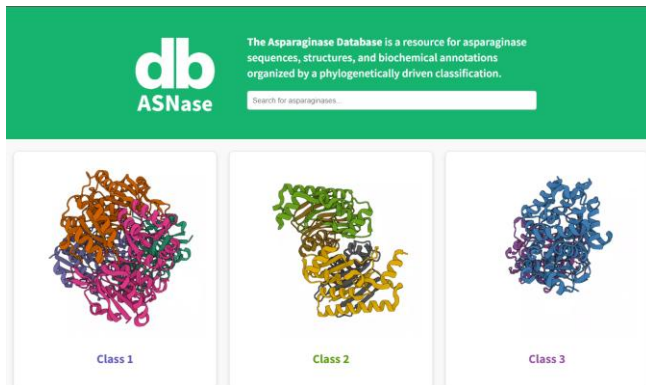
Dosud: Nařízení Komise (EU) 2017/2158 ze dne 20. listopadu 2017, kterým se stanoví zmírňující opatření a porovnávací hodnoty pro snížení přítomnosti akrylamidu v potravinách

Potravina	Aktuální porovnávací hodnota ($\mu\text{g}/\text{kg}$) z nařízení 2017/2158	Navržená nová porovnávací hodnota ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Navržený maximální limit ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Bramborové lupínky z čerstvých brambor a z bramborového těsta Bramborové krekry Jiné bramborové výrobky z bramborového těsta (jako jsou pochutiny (savoury snacks) na bázi brambor – obsah vlhkosti < 5 %)	750	700	1000
Měkký chléb (na bázi obilovin) a) Pšeničný chléb b) Měkký chléb, jiný než pšeničný chléb	50 100	50 75	75 125
Potraviny pro malé děti, obilné příkrmy pro kojence a malé děti, kromě sušenek a sucharů	40	40	50

<https://bezpecnostpotravin.cz/aktualni-diskutovana-temata-v-oblasti-kontaminantu-v-potravinach-leden-2025/>

Asparaginasy na VŠCHT Praha

Klasifikace



[The Asparaginase Database](https://asparaginasedb.com/)

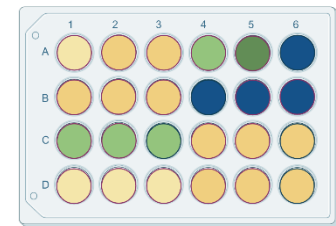
<https://asparaginasedb.com/>

Nové zdroje

Možnosti
rekombinantní
produkce

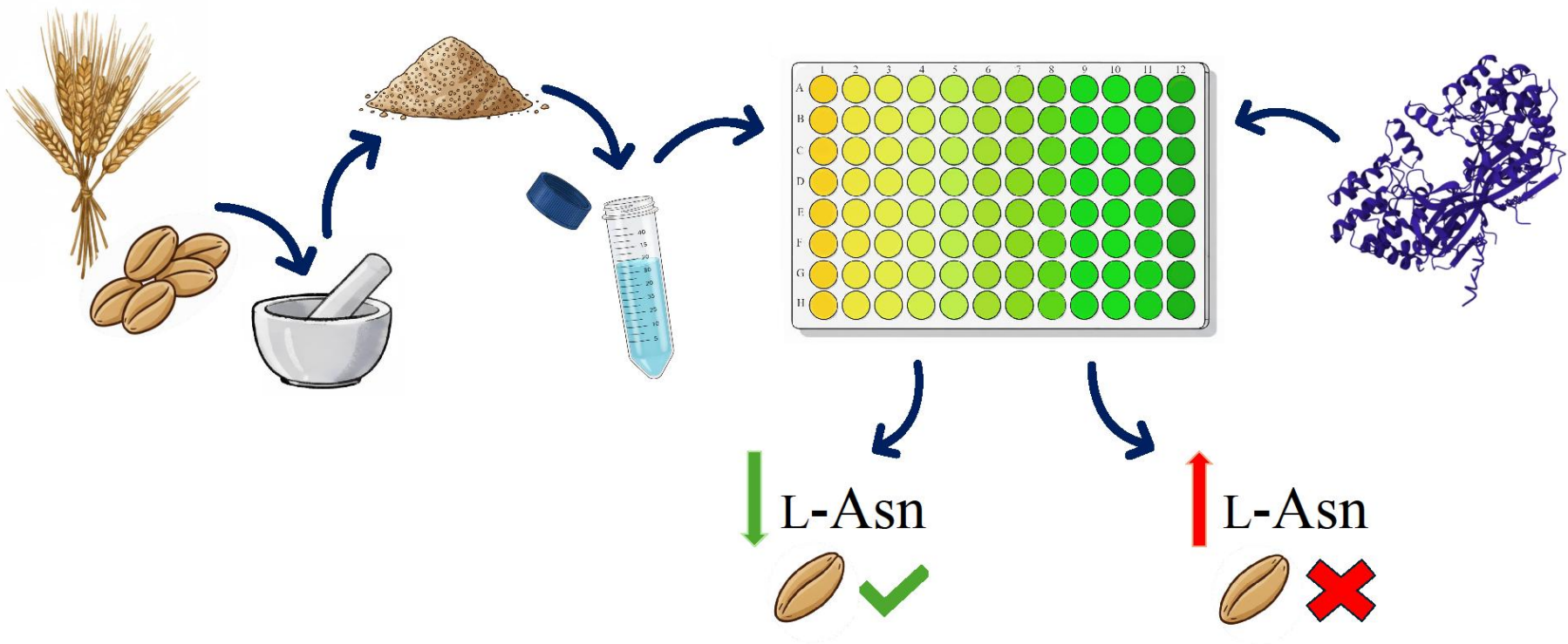
Cílená mutageneze

Biosenzory



Potravinářství
Medicína

Konstrukce biosenzoru



Funkční vzorek "Test pro rychlé stanovení množství asparaginu v mikrotitračních destičkách"

Tsagkaris, Aristeidis S. (Project leader)¹ ; Strasserova, Barbora (Project member)¹

Hajslova, Jana (Project member)¹ ; Benešová, Eva (Project manager)^{1,2}

Loužecká, Karolína (Project member)¹ ; Podzimek, Tomas (Project member)¹

Martina, Mikesova (Researcher)³

Vysoká škola chemicko-technologická v Praze
ROR Dynex (Czechia)

Funding

Technology Agency of the Czech Republic

Innovative test for asparagine screening in raw materials used for heat treated foods – prevention of acrylamide formation TQ03000738

Děkuji za pozornost



**VYSOKÁ ŠKOLA
CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
V PRAZE**