

Terapia stosowana w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) opiera się na zahamowaniu wzrostu tego typów komórek nowotworowych, poprzez pozbawienie ich swobodnego dostępu do odpowiedniej ilości L-asparaginy (L-ASN). W tym celu stosuje się enzym pozyskiwany z bakterii *E. coli* oraz *Erwinia chrysanthemi*. Ze względu na to, wprowadzenie go do organizmu pacjenta bardzo często skutkuje procesem produkcji przeciwciał skierowanych przeciwko enzymowi, co powoduje powstawanie alergii oraz całkowitą dezaktywację L-asparaginazy (L-ASNazy). Do działań niepożądanych, związanych z nadwrażliwością na L-ASNazę zalicza się między innymi: zakrzepicę, zapalenie trzustki, hiperglikemię, zaburzenia pracy wątroby oraz mózgu.

Pomimo że widoczna jest potrzeba opracowania skutecznej metody, która pozwoli na poprawę właściwości L-ASNazy, to liczba badań prowadzonych w kierunku jej immobilizacji nadal jest niewielka. Na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat powstało tylko kilkadziesiąt prac dotyczących unieruchamiania L-ASNazy na różnego rodzaju nośnikach. Najczęściej dotyczyły one wykorzystania polimerów, ale pojawiają się także doniesienia o zastosowaniu nieorganicznych oraz organicznych nanocząstek. Otrzymywane wyniki były i są bardzo obiecujące. Niestety, jak do tej pory, tylko koniugat L-ASNaza – PEG, który nie jest pozbawiony wad i ograniczeń, jest wykorzystywany w terapii ALL. Jednak, pomimo wysokiej biogodności, jaką charakteryzują się materiały węglowe takie jak: tlenek grafenu (GO), węglowe kropki kwantowe (CQDs) czy nanodiamenty (NDs), do tej pory nie istnieją doniesienia na temat unieruchamiania L-ASNazy z ich wykorzystaniem.

Dlatego też, zaproponowane w projekcie badania, mają na celu uzyskanie skutecznego i aktywnego, jak również stabilnego i trwałego układu nanomateriał węglowy – L-ASNaza do zastosowań w przeciwnowotworowych terapiach enzymatycznych. Zostanie on osiągnięty poprzez opracowanie metody skutecznej immobilizacji L-ASNazy na otrzymanych i modyfikowanych nanonośnikach węglowych, co przy obecnym stanie wiedzy jest zupełną nowością. W projekcie proponuje się unieruchomienie enzymu według dwóch różnych mechanizmów:

- fizycznego (poprzez adsorpcję),
- chemicznego (z wytworzeniem wiązania pomiędzy nośnikiem a enzymem).

Następnie otrzymane koniugaty będą charakteryzowane pod względem właściwości katalitycznych (aktywność, stabilność, specyficzność, selektywność, zależność od pH i temperatury). Wykorzystując dostępne metody spektroskopowe (IR, spektroskopia Ramana, NMR) oraz badania zewnętrzne (dichroizm kołowy) wyznaczony zostanie wpływ zastosowanych nanonośników na przestrzenną strukturę białka.

W celu określenia właściwości przeciwnowotworowych przeprowadzone zostaną badania *in vitro* wybranych układów. Przetestowana zostanie linia komórkowa ludzkiej ostrej białaczki limfoblastycznej.

Zakłada się, że unieruchomienie enzymu na nanonośnikach węglowych zwiększy jego stabilność, odporność na działanie otoczenia (zmiana temperatury, pH oraz działanie molekuł organizmu (np. przeciwciała)) oraz pozwoli na sterowanie jego właściwościami katalitycznymi, a jednocześnie obniży negatywny wpływ na zdrowe komórki organizmu ludzkiego. Zakłada się, że wyniki badań uzyskanych podczas realizacji projektu, pozwolą na szersze wykorzystanie nanomateriałów do celów medycznych. Przyczynią się one do poszerzenia możliwości projektowania i konstruowania skutecznych systemów dostarczania leków, przede wszystkim leków przeciwnowotworowych.