Медицина14:49 18 Июнь 2020Сложность 3.1

Трансгенные козы дали противораковое молоко

Khusrau stand on either side of the canal built to supply Shirin with the milk of goats and cows, taken from the Khamseh of Nizami (около 1610 года, фрагмент)

Wikimedia Commons

Биологи создали две линии коз, которые выделяют противораковые антитела цетуксимаб с молоком. Трансгенные козы помогут снизить стоимость производства препарата и увеличить производительность. Кроме того, выделенный из молока цетуксимаб обладает преимуществами перед коммерческим препаратом, который используют сейчас: он эффективнее запускает цитотоксический ответ и не несет иммуногенный эпитоп. Препринт статьи доступен на портале bioRxiv.

Моноклональные антитела используют в качестве лекарств при ряде заболеваний, в том числе различных видах рака. Производство антител основано на клеточных культурах млекопитающих — в таких условиях рекомбинантные белки правильно гликозилируются, что зачастую необходимо для их работы. Однако клеточные культуры являются дорогостоящим и малопродуктивным способом производства.

В качестве альтернативы клеточным культурам используют трансгенных молочных животных — вместе с молоком они вырабатывают необходимые белки. Такой подход значительно дешевле и позволяет добывать рекомбинантные вещества в больших объемах. С молоком коз уже получают человеческий антитромбин, а кроликов — ингибитор С1-эстеразы и фактор свертывания крови VII.

Ученые из Новой Зеландии, США и Франции под руководством Гётца Лайбле (Götz Laible) из Исследовательского центра в Руакура создали трансгенных коз, в молоке которых выделялся цетуксимаб — моноклональные антитела к рецептору эпидермального фактора роста, которые применяют для лечения колоректального рака, а также рака головы и шеи.

В эмбриональные фибробласты коз внедряли генетические конструкты, которые кодировали две цепи цетуксимаба (тяжелую и легкую). Ядра девяти клеточных линий, которые успешно производили антитела, перенесли в яйцеклетки коз (такую же процедуру проводят при клонировании), из них вырастили козлят. Когда те подросли, у них гормонально стимулировали выделение молока, в нем анализировали количество легких и тяжелых цепей цетуксимаба.

Из девяти линий трансгенных коз только две производили достаточное количество молока на протяжении 30 дней гормональной стимуляции. В молоке коз этих линий подтвердили активную экспрессию обеих цепей цетуксимаба, из 100 миллилитров молока одной из коз удалось выделить 850 миллиграмм чистых антител. Потомки первого, второго и третьего поколений коз несли такое же число копий трансгенных аллелей, как и основатели линий, и выделяли антитела с молоком.Выделенный из молока цетуксимаб протестировали на линии клеток рака груди человека, которые экспрессируют мишень препарата — рецепторы эпидермального фактора роста. Антитела из молока связывались с рецептором не хуже, чем коммерческий препарат «Эрбитукс», который произвели клеточные культуры. Более того, цетуксимаб, произведенный козами, лучше эрбитукса взаимодействовал с рецептором CD16 (он играет ключевую роль в опосредованной антителами цитотоксичности), а значит может лучше противостоять раковым клеткам. Причиной высокой эффективности связывания, считают ученые, стало другое гликозилирование белка в клетках коз.

Анализ гликозилирования показал, что на цетуксимабе из молока нет эпитопа α-Gal, который есть в эрбитуксе и запускает побочные иммунные реакции. Это может стать еще одним преимуществом антител, произведенных козами, но необходимо провести дополнительное исследование для подробного сравнения свойств двух препаратов.

Еще один необычный способ производства лекарств — с помощью 3D-принтера. Таким образом пробовали напечатать таблетки парацетамола — процедура не повлияла на стабильность вещества, а таблетки в форме пирамидок растворялись быстрее обычных цилиндрических.