Akceptuję
W ramach naszej witryny stosujemy pliki cookies w celu świadczenia państwu usług na najwyższym poziomie, w tym w sposób dostosowany do indywidualnych potrzeb. Korzystanie z witryny bez zmiany ustawień dotyczących cookies oznacza, że będą one zamieszczone w Państwa urządzeniu końcowym. Możecie Państwo dokonać w każdym czasie zmiany ustawień dotyczących cookies. Więcej szczegółów w naszej Polityce Prywatności

Przeciwciała poli- i monoklonalne - zastosowanie w medycynie

Istnieją dwa różne typy przeciwciał: przeciwciała monoklonalne i poliklonalne. Przeciwciała monoklonalne są wytwarzane z jednego typu komórek B, co czyni je wysoce specyficzne względem jednego epitopu antygenu. Ze względu na swoją wysoką specyficzność, przeciwciała monoklonalne nie są w stanie rozpoznawać antygenów, kiedy przechodzą one zmiany chemiczne lub degradują. W przeciwieństwie do nich, przeciwciała poliklonalne, które stanowią mieszaninę przeciwciał, rozpoznają wiele epitopów, co czyni je bardziej tolerancyjnymi w przypadku niewielkich zmian antygenu. Rozpoznawanie wielu epitopów

powoduje, że przeciwciała poliklonalne częściej reagują krzyżowo z innymi antygenami o podobnej strukturze [19].

W laboratorium, przeciwciała monoklonalne wytwarzane są przez komórki hybrydomy. Ich produkcja odbywa się dzięki fuzji nieśmiertelnej komórki szpiczaka (komórka nowotworowa) z komórkami śledziony pobranymi od myszy, które wcześniej zostały zaszczepione pożądanym antygenem. Przeciwciała poliklonalne otrzymuje się na drodze immunizacji odpowiednich ssaków (np. królików), którym wstrzykuje się roztwór zawierający specyficzny antygen. Dzięki temu dochodzi do wywołania odpowiedzi immunologicznej i produkcji przez limfocyty B mieszaniny przeciwciał swoistych wobec danego antygenu [19]. Surowicę odpornościową bogatą w przeciwciała poliklonalne można otrzymać w krótkim czasie (od 4-8 tygodni), przy niewielkich nakładach finansowych, z kolei proces otrzymywania przeciwciał monoklonalnych trwa od 3 do 6 miesięcy [21].

Przygotowanie antygenów do produkcji przeciwciał

W trakcie produkcji przeciwciał należy wziąć pod uwagę właściwości antygenu tj. jego jakość i ilość. Swoistość uzyskanej odpowiedzi immunologicznej zależy między innymi od czystości zastosowanego antygenu. Zanieczyszczenia będące na poziomie <1% mogą prowadzić do wytworzenia przeciwciał, które posiadają większą aktywność wobec zanieczyszczeń, niż w stosunku do antygenu będącego przedmiotem zainteresowania. Sam proces oczyszczania antygenu jest niezwykle czasochłonny, lecz potencjalnie bardzo opłacalny [21]. Co ważne przed rozpoczęciem immunizacji zwierząt należy sprawdzić toksyczność preparatu antygenu (antygen może być zanieczyszczony np. endotoksynami takimi jak lipopolisacharyd bądź chemicznymi pozostałościami stosowanymi w celu inaktywacji mikroorganizmów) oraz jego pH [21]. Wszystkie rozcieńczalniki stosowane do antygenów powinny być wolne od endotoksyn, a ich pH powinno być regulowane do granic fizjologicznych. Prawidłowe wartości wszystkich stosowanych odczynników są niezwykle ważne zarówno dla immunizowanych zwierząt, jak i samego powodzenia całego procesu produkcji przeciwciał [21].

Otrzymywanie komórek hybrydomy

Prawdziwym przełomem w otrzymywaniu przeciwciał monoklonalnych było opracowanie w 1975 r. przez Köhler'a i Milstein'a metody uzyskiwania komórek hybrydowych. Za to odkrycie naukowcy otrzymali Nagrodę Nobla w 1984 r., w dziedzinie medycyny. Wydarzenie niewątpliwie było przełomem w medycynie, a przeciwciała monoklonalne zyskały szerokie zastosowanie. Aktualnie wykorzystywane są zarówno w diagnostyce, jak i w leczeniu wielu chorób, dzięki czemu stały się podstawowym narzędziem pracy wielu naukowców i ośrodków badawczych [1], [2].

W najnowszych technikach molekularnych wykorzystywanych do otrzymywania ludzkich przeciwciał monoklonalnych wykorzystuje się biblioteki fagowe bądź transgeniczne myszy z genami ludzkich immunoglobulin. Immunizacja transgenicznych myszy Xenomouse (Abgenix) i HuMab Mouse (Medarex), które zawierają wymienione immunoglobulinowe łańcuchy ciężkie i kappa na ludzkie odpowiedniki, pozwala na uzyskanie znaczących ilości ludzkich przeciwciał które, co więcej nie wymagają już dalszej obróbki biotechnologicznej, przez co znacząco skrócony jest czas ich

otrzymywania [2].

Pierwsze publikacje, w których opisano sposób otrzymywania przeciwciał monoklonalnych (mAb) ukazały się w 1973 r. (autorami byli Jerrold Schwaber i Edward Cohen). W artykule przedstawiono proces produkcji przeciwciał monoklonalnych otrzymywanych z połączenia komórek nowotworowych i ludzkich limfocytów krwi obwodowej. Doniesienia te budziły ogromne kontrowersje, ponieważ w doświadczeniach wykorzystano komórki ludzkie, co w ówczesnych czasach było nowością. Mimo to praca była szeroko cytowana w kręgach medycznych i naukowych ze względu na przedstawioną w niej nową technologię. Ostateczną wersję metody produkcji przeciwciał monoklonalnych przypisano G. Köhlerowi i C. Milsteinowi (1975 r.), którzy jak wspomniano w 1984 r. otrzymali Nagrodę Nobla z medycyny i fizjologii [10].

Przeciwciała monoklonalne znalazły szerokie zastosowanie ze względu na ich wysoką specyficzność. Są stosowane w leczeniu ludzi, oczyszczania białek, tłumienia odpowiedzi immunologicznej, a także do diagnozowania chorób (leczenie raka, diagnoza alergii). Ponadto wykorzystywane są w różnego rodzaju testach, a także do przygotowywania szczepionek oraz zwiększania skuteczności substancji leczniczych [9]. mAb przyczyniają się do identyfikacji różnych typów komórek, które biorą udział w odpowiedzi immunologicznej oraz ujawniania interakcji zachodzących w tym procesie [9].

Budowa przeciwciał

Przeciwciała wykorzystywane są przez układ odpornościowy do zwalczania patogenów. Oprócz tego pełnią wiele ważnych funkcji, wśród których można wymienić wiązanie się z antygenami (w celu zapobiegania uszkodzenia komórek) czy udział w humoralnej odpowiedzi immunologicznej. Każdy rodzaj produkowanych przez organizm przeciwciał ma swoją rolę w układzie odpornościowym [20].

Przeciwciała (inaczej immunoglobuliny) są białkowymi cząsteczkami o masie ok. 150-970 kDa. Zaliczane są do glikoprotein, należących do grupy białek cytoplazmatycznych. W organizmie wytwarzane przez komórki w wyniku aktywacji tzw. odpowiedzi immunologicznej. Układ odpornościowy ssaków (w tym również człowieka) produkuje od 10^6 do 10^8 różnorodnych przeciwciał [12]. Pod względem kształtu przypominają one literę „Y”, ponieważ złożone są z czterech łańcuchów peptydowych. Dwa z tych łańcuchów, określane są mianem łańcuchów ciężkich (są one dłuższe i połączone ze sobą wiązaniami dwusiarczkowymi). Kolejne dwa łańcuchy (tzw. lekkie) są związane z łańcuchami ciężkimi również za pomocą mostków dwusiarczkowych. Łańcuchy ciężkie w danej cząsteczce są identyczne i podobnie jest z łańcuchami lekkimi. Każdy łańcuch zbudowany jest: z części stałej (identycznej we wszystkich przeciwciałach danej klasy np. IgG, IgA, IgD, IgE, IgM) oraz części zmiennej (różniącej się wśród przeciwciał o różnej swoistości).

Informacje dnia: Nowa metoda stereo EEG daje szansę pacjentom z lekooporną padaczką Wrocław/ Muzeum Medycyny Sądowej Wirus Nipah nie stanowi obecnie dla nas zagrożenia epidemicznego Tłuszcz beżowy wpływa na ciśnienie krwi Obiecująca metoda leczenia raka trzustki

Przeszczepy kałowe mogą zwiększyć skuteczność leczenia raka nerki Nowa metoda stereo EEG daje szansę pacjentom z lekooporną padaczką Wrocław/ Muzeum Medycyny Sądowej Wirus Nipah nie stanowi obecnie dla nas zagrożenia epidemicznego Tłuszcz beżowy wpływa na ciśnienie krwi Obiecująca metoda leczenia raka trzustki Przeszczepy kałowe mogą zwiększyć skuteczność leczenia raka nerki Nowa metoda stereo EEG daje szansę pacjentom z lekooporną padaczką Wrocław/ Muzeum Medycyny Sądowej Wirus Nipah nie stanowi obecnie dla nas zagrożenia epidemicznego Tłuszcz beżowy wpływa na ciśnienie krwi Obiecująca metoda leczenia raka trzustki Przeszczepy kałowe mogą zwiększyć skuteczność leczenia raka nerki

Partnerzy