

抗体工程制药技术

- 鼠源性单克隆抗体
- ➔ ●人源化单克隆抗体
- 人源性单克隆抗体

单选题 1分

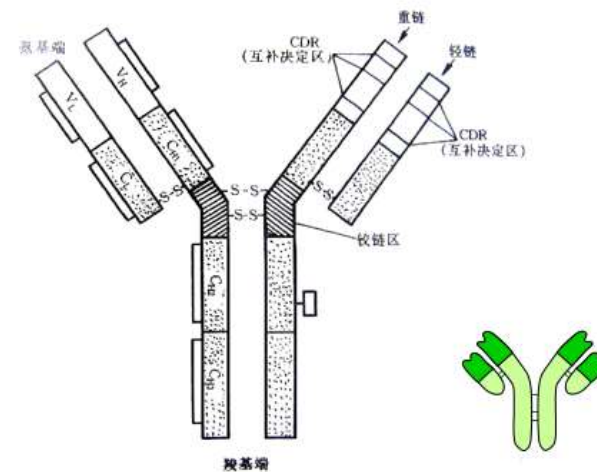
商业上解决利用单克隆抗体检测目标抗原仍然存在假阳性的方案是

- A 只用一种单抗检测
- B 多种单抗检测
- C 获得纯度更高，活性更高的单抗
- D 开发人源性而不是鼠源性的单抗

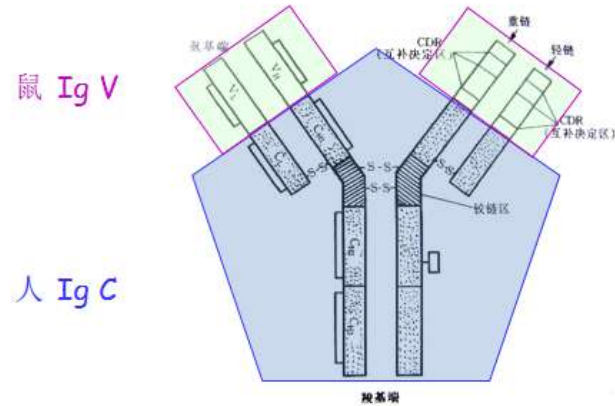
改造鼠源性单克隆抗体

- 使用局限性
 - 引起人抗鼠抗体；难以到达有效部位
- 改造目的
 - 降低免疫原性
 - 增加组织通透性
- 改造后的类型
 - 人-鼠嵌合抗体、改形抗体、小分子抗体等

抗体分子的结构模式

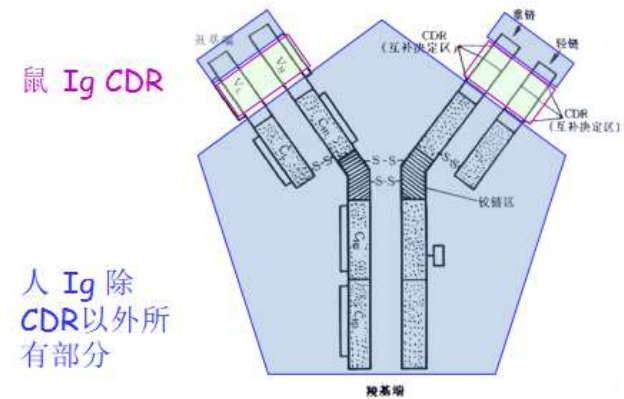


人-鼠嵌合抗体



将鼠抗体的V区基因连接到含有人抗体C区基因的分子载体上，然后转染到骨髓瘤细胞中，筛选后即可得到分泌人-鼠嵌合抗体的骨髓瘤细胞。

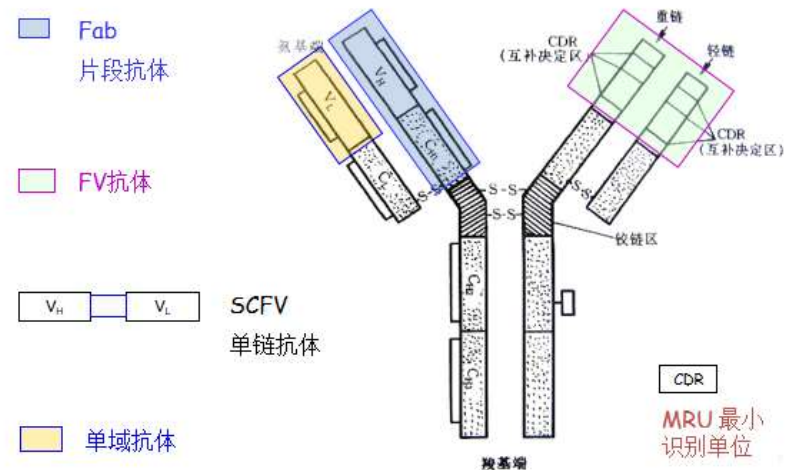
改形抗体



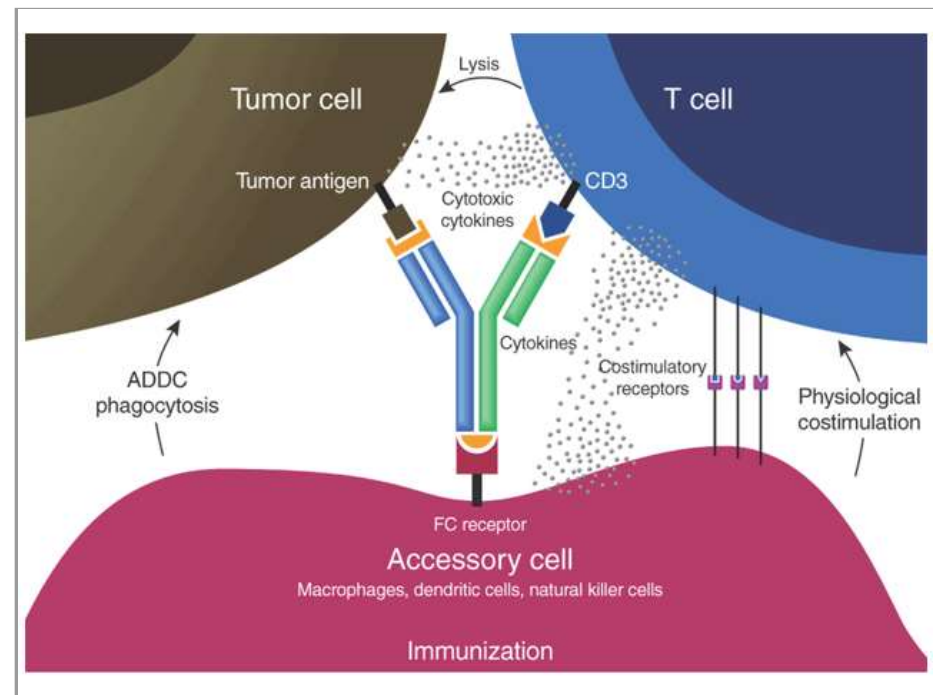
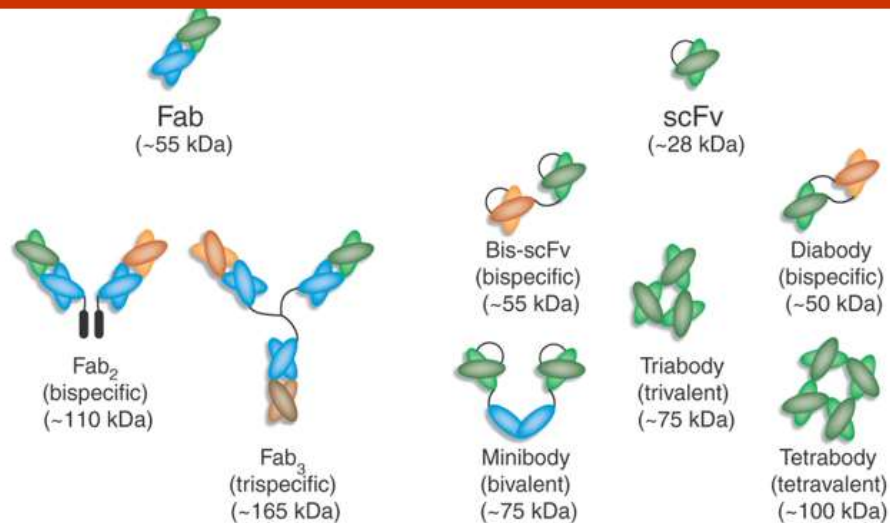
改形抗体及潜在的临床应用

识别的抗原	潜在的临床应用价值
CDw52 (CAMPATH 1-H)	淋巴瘤、系统性脉管炎、风湿性关节炎
CD3	器官移植
CD4	器官移植、风湿性关节炎、节段性回肠炎 (Crohn's disease)
CD5	移植物抗宿主反应 (GVHR)、类风湿关节炎、I 型糖尿病、系统性红斑狼疮 (SLE)
IL-2R (Tac)	白血病和淋巴瘤、器官移植、GVHR
TNF- α	脓毒性休克 (Septic shock)
HIV	AIDS
RSV	呼吸道合胞病毒感染
HSV	单纯疱疹病毒感染
Lewis - Y	肿瘤治疗
PLAP	肿瘤治疗
CEA	肿瘤治疗
CD29	抑制 T 淋巴细胞活化
CD18	抗炎症
IgE	介导 I 型变态反应
Gp11b/IIIa	抗血小板凝集及纤维蛋白的结合

小分子抗体



多功能抗体



双功能抗体

- **化学交联法**
 - 通过二硫键随机交联两个Ig分子或Fab片段
- **杂种—杂交瘤技术**
 - 用杂交瘤细胞和分泌另一种抗体的脾细胞融合，再筛选能产生双功能抗体的杂交瘤细胞
- **基因工程法**
 - 如 (SCFV)₂

抗体工程制药技术

- 鼠源性单克隆抗体
- 人源化单克隆抗体
- ➔ ● 人源性单克隆抗体

噬菌体抗体库技术

• 事件

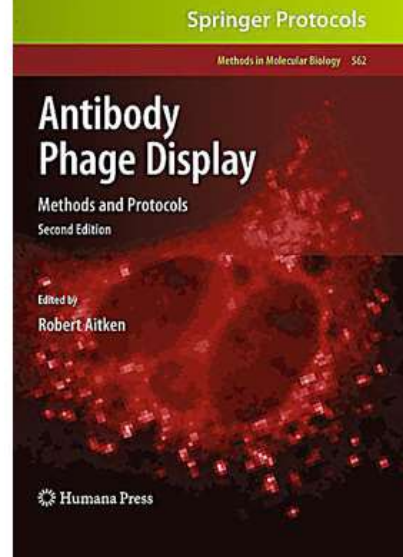
- 1994年Winter等人创建了噬菌体抗体库技术

• 优点

- 克服了杂交瘤技术不能大量获得人源性单克隆抗体的缺点

• 做法

- 用人的外周血制备抗体文库，从而获得人源性基因工程抗体



噬菌体抗体库技术的基本方法

• 获得目的基因

- 从某个特定组织中分离mRNA（如人的外周血）；
- RT-PCR获得抗体某一特定区段的基因片段；

• 创建噬菌体抗体库

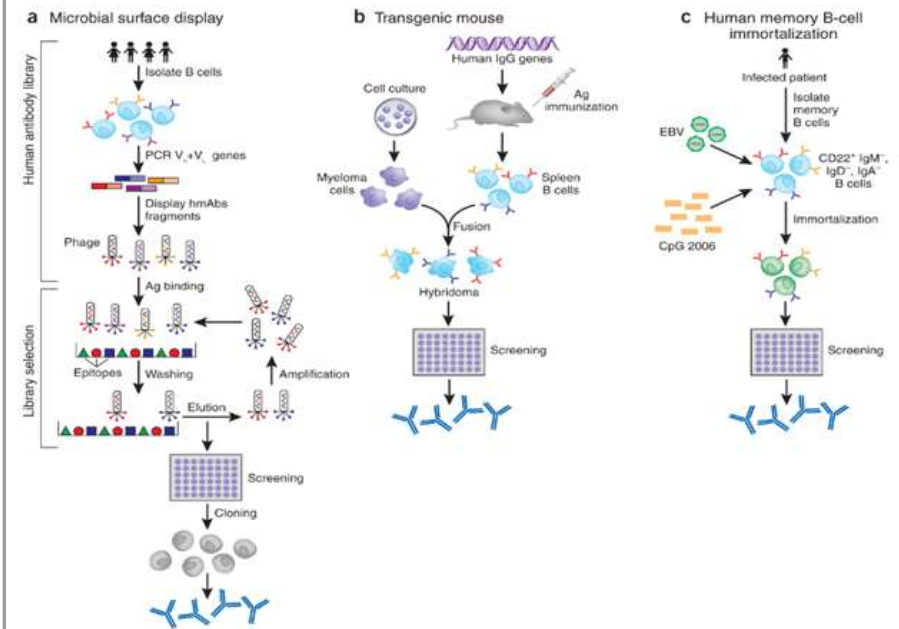
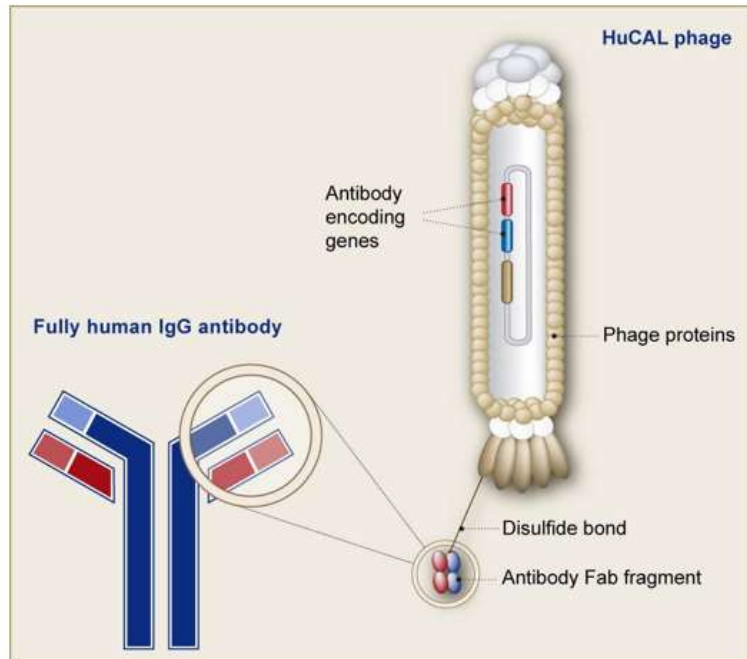
- 将目的基因与载体分子重组，在噬菌体颗粒表面与表面蛋白以融合蛋白形式表达；

• 淘筛

- 抗原固定化到某一载体（如凝胶）；
- 用固相化的抗原吸附重组的噬菌体颗粒，找到能与目的抗原亲和结合的噬菌体；
- 获得能表达与目的抗原结合的抗体蛋白所对应的目的基因；

• 表达与鉴定

- 目的基因重组后转入宿主菌株进行可溶性表达，Western blot分析鉴定。



噬菌体抗体库技术的特点

• 模拟天然全套抗体库

- 外源基因来自人的外周血、骨髓或脾脏淋巴细胞；

• 避开了人工免疫动物和杂交瘤技术

- 可从抗体库中任意调出所需基因，再利用基因工程技术规模化生产抗体（特别是人源抗体）；

• 可获得高亲和力的人源性抗体

- 筛选出来的抗体一定是和目的抗原高度亲和的抗体

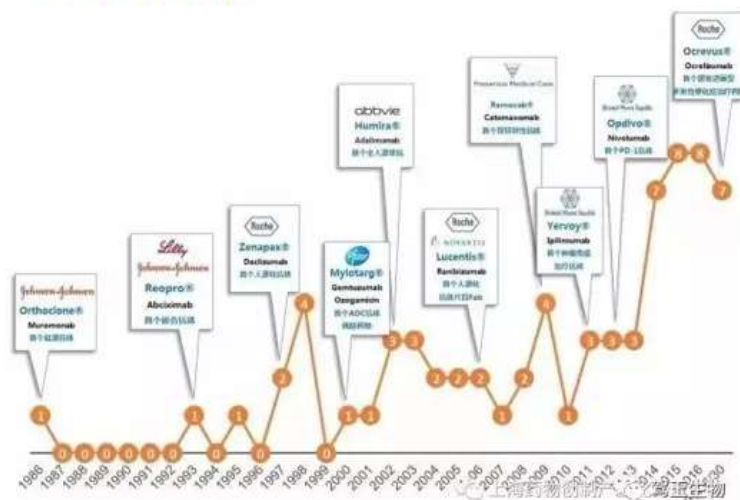
世界生物技术制药的发展现状

2016年世界销售额前十位的药物

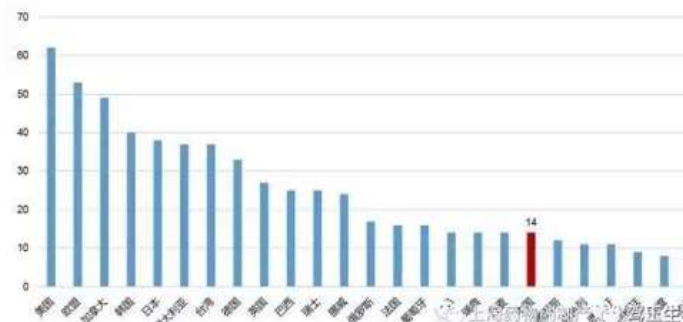
类别	产品	公司	适应症	销售额 (亿美元)
TNF单抗	Humira	Abbott	类风湿性关节炎、克罗恩氏病等	12002
雷迪帕韦	Harvoni	吉利德	丙肝	90.8
rTNF受体	Enbrel	Amgen	类风湿性关节炎	83.7
TNF单抗	Remicade	强生	克罗恩氏病、类风湿	76.7
CD-20单抗	Rituxan	Genentech	非霍奇金淋巴瘤、	69.4
来那度胺	Revlimid	新基	多发性骨髓瘤	69.7
VEGF单抗	Avastin	Genentech	结直肠癌、非小细胞肺癌	67.2
Her2单抗	Herceptin	Roche	转移性乳腺癌	67.1
甘精胰岛素	Lantus	赛诺菲-安万特	1型和2型糖尿病	60.5
肺炎链球菌	Revnar	辉瑞	肺炎	57.2



截至2019年，全球获批治疗性单抗70个，2019年上半年获批7个。



批准上市的单抗品种数量和排名来看，美国共批准上市单抗药物62个，位居榜首，其次是欧盟、加拿大、韩国、日本，而中国批准上市单抗14个，排在19位，其中9个批准进口（表二），比较CFDA批准进口年份，我国病人对这些创新单抗药物的可及性平均滞后约6年。



全球各国或地区获批上市单抗药物数量TOP25

自首个鼠源单抗Muromonab-CD3获批以来，基因工程技术的发展使科学家们将更多的鼠源序列置换成人源序列，发展出了嵌合抗体、人源化抗体，乃至全人源抗体，降低了抗体免疫原性，提高了安全性。在现有上市的64个单抗药物中，全人源单抗24个、人源化单抗27个、嵌合单抗10个、鼠源单抗3个；上市产品中包括3个是鼠源单抗、3个人源化单抗（图3）。2016年以来，全人源单抗已占上市品种的47%。未来，非人源化单抗仍将有品种上市，但全人源单抗是发展趋势。

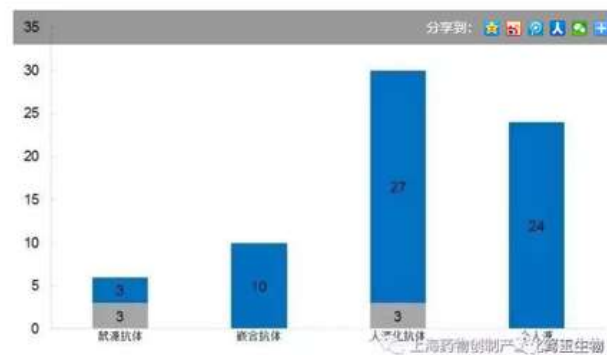


图3 全球已上市和上市单抗药物种类类型