

Development Status and Prospect of Antibody Drugs*

Yaonan Liu, Wenfei Wang[#]

College of Life Science, Northeast Agricultural University, Haerbin
Email: #wenfeiwang_bio@126.com

Received: Apr. 8th, 2013; revised: Apr. 16th, 2013; accepted: Apr. 27th, 2013

Copyright © 2013 Yaonan Liu, Wenfei Wang. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract: After years of development, antibody drugs have made the transition from the polyclonal exogenous antibody to the monoclonal antibodies, humanized antibodies, small molecule antibodies and the fully human antibodies. The safety and effectiveness of therapeutic antibody drugs in clinical practice depend on the nature of the target antigens and the mechanisms. At present, the growth ratio of the antibody drugs is higher than that of chemical compounds in the market. This review provides a brief summary of the history, current state, market and the trend of antibody drugs.

Keywords: Antibody; Drugs; Growing Trend

抗体药物的发展现状及展望*

刘要南, 王文飞[#]

东北农业大学生命科学学院, 哈尔滨
Email: #wenfeiwang_bio@126.com

收稿日期: 2013年4月8日; 修回日期: 2013年4月16日; 录用日期: 2013年4月27日

摘要: 过了多年的发展, 抗体药物已经从原来的多克隆外源抗体过渡到单克隆抗体、人源化抗体、小分子抗体以及目前的全人抗体药物。在临床使用中, 抗原靶标及作用机制特点决定了抗体药物在临床使用中的安全性和疗效。目前, 市场上抗体药物的发展速度要显著高于化学药物, 本文就抗体药物发展的历史、现状、市场及未来展望作了简要综述。

关键词: 抗体; 药物; 发展趋势

1. 引言

抗体系指机体在抗原性物质的刺激下由自身B细胞所分泌的一种可与对应抗原特异性结合的免疫球蛋白。依托抗体能与细菌、病毒或毒素等异源性物质结合这一特性而制备的以抗体为基础的药物称之为抗体药物。近年, 抗体类药物以其高特异性、有效性和安全性正在成为药品研发领域上的热门方向。

*项目资助: 国家自然科学基金, 东北农业大学生物学理科基地科研训练及科研能力提高项目, 项目编号: J1210069-31; 东北农业大学博士启动基金 2010RCB52。

[#]通讯作者。

2. 抗体药物的历史

200多年前, 人们发现用白喉毒素免疫后的马血清可以治疗白喉。在1891年, 法国人 Babes 开创了用含抗狂犬病的抗体的血清治疗狂犬病的先例^[1], 意味着用抗体治疗疾病的开始。但这些病例中采用的都还是含有大量多克隆抗体的血清。由于血清中成分复杂, 因此在治疗中极易出现严重的副作用。为建立均一性强的抗体制剂, 1975 单克隆抗体(monoclonal antibody, McAb)生产平台的建立是产生抗体的重大技术革命。但是单克隆抗体仍然含有大量的鼠源序列,

进而引起的 HAMA 反应制约了它的应用。1989 年底,英国剑桥的 Winter 小组与 Scrips 研究所的 Lerner 小组利用 PCR 技术克隆出人的全部抗体基因,并构建了抗体基因表达文库,利用标记抗原将相应的抗体从抗体文库中筛选出来,这种得到抗体的方法被称为组合抗体库技术。应用该技术可以不断地衍生出针对不同抗原的各种人源化抗体,也包括单价小分子抗体、多价小分子抗体、融合蛋白抗体等不同形式的抗体^[2]。近年来,发展的噬菌体抗体库技术及核糖体展示抗体库技术,更易于筛选高亲和力抗体和利用在体外进行的方法对抗体性状进行改造^[3]

3. 抗体药物的研究现状

目前,抗体药物的研究主要集中地在两个方面:一方面是关于抗体序列的优化,即减弱鼠源抗体的免疫原性,最终实现抗体的全人源改造;另一方面是抗体结构的改造,包括小分子抗体,融合蛋白,多价抗体的构建等。

3.1. 抗体的人源化改造

虽然单抗的问世是抗体药物发展的里程碑,但在实际应用中研究人员发现鼠源单抗应用人体有许多限制,这包括由于鼠源 Fc 不能识别并激活人体 Fc 受体及补体系统,导致鼠源抗体无法有效发挥生物学作用。而且作为外源蛋白,鼠源单抗在人体内易被酶解,进而导致半衰期短,降低了药物的有效剂量,尤其是外源抗体能够诱使人体产生人抗鼠抗抗体免疫反应(HAMA)^[4]。在治疗黑色素瘤、结肠癌、乳癌和卵巢癌患者时,鼠源性单抗引发的 HAMA 的发生率高达 100%^[5]。上述缺点极大地限制了鼠源单抗在临床治疗中的应用。1980 至 1987 年,进入临床研究的鼠源抗体药物占同期总数的 89%,但基本没有成功;之后进入临床研究的鼠源抗体药物显著减少,至 2003 年再没有新的鼠源抗体药物进入临床研究^[6],因此减少抗体中的外源序列是研究人员的首要目标。随着分子生物学的发展以及对抗体序列的深入研究,尤其是对恒定区,可变区以及可变区内部高变区和骨架区的划分,使研究人员能够在保证抗体亲和力不被影响的情况下尽可能的去掉与抗体亲和力无关的区域。嵌合抗体就是其中技术较为成熟的一种。最初的嵌合抗体主

要是将鼠源单抗的恒定区换成了人源序列以减少外源性,但该类型抗体中鼠源部分仍然占总体的 33%左右,仍然会诱发机体产生人抗嵌合抗体(Human antichimeric antibodies, HACA)反应。随后研究人员通过骨架移植将鼠源的抗原互补决定区(CDR)嵌入到人抗体骨架中,发展了外源性更低的人源化抗体,抗体中外鼠源部分仅占总抗体的 5%~10%。大大降低了抗体的免疫原性。但是这种抗体往往会对抗体的亲和性带来较大影响。

3.2. 抗体的结构改造

结合对抗体结构的深入研究,目前抗体药物领域正在向多样化抗体结构发展,目前研究较为热门的有五大类型抗体,包括域抗体(domain antibodies, Dabs)、抗体-药物共轭体(antibody drug-conjugates, ADCs)、双特异性抗体(bispecific antibodies)、三功能抗体(trifunctional antibodies)和 Fc 片段工程抗体(Fc engineered antibodies)。这五大抗体种类药物大多用于肿瘤的治疗,研究和发展的进度更加地迅速,其中只有部分的抗体药物用于自身免疫疾病、传染病以及心血管疾病的治疗。

1) 域抗体(domain antibodies, Dabs)主要用于心血管疾病和自身免疫疾病和其他疾病的治疗。并且域抗体(domain antibodies, Dabs)是一种小分子抗体⁰,因此具有较高的亲和性和穿透性,能够识别普通抗体不能识别或不能接近的抗原⁰、在严苛环境下的稳定性好、易形成聚体形式提高抗体功效⁰和以表达⁰的特点。目前,该抗体在临床预防、诊断和治疗等多个领域呈现出很好的发展势头,尤其在心血管疾病和抗病毒感染的应用方面,迄今为止至少有 15 种 Dabs 处于临床前到临床 II 期阶段⁰。

2) 抗体-药物共轭体(antibody drug-conjugates, ADCs)主要用于肿瘤的治疗,ADCs 不仅具有对肿瘤相关抗原的高度特异性,而且具有小分子毒性物质。这样的性质不仅可以增强毒性物质对肿瘤细胞攻击效率,同时还避免了化学疗法中毒性物质对正常组织细胞非特异性杀伤力而引起的不良反应⁰。传统制造 ADC 药物的方法具有多种混合效果,部分抗体会比其他抗体携带更多的药物,因此很难确定最佳的药物用量。近年研究人员开发出一种可确定携带药物量的

ADC药物制造新方法。与以前的方法相比,化学治疗药物以一种可繁殖的方式被束缚在抗体上,因此对健康细胞的副作用就更少。同时,在抗体的结构上研究人员修改了特别位点以促进药物的束缚,同时又不会影响抗体的整体结构或识别癌细胞的能力。对模式小鼠的研究显示,这种新型ADC药物比传统的ADC药物更有效:只有一半剂量的药物就能杀死同样多的癌细胞。而且,对兔子和猴子来说,它们对这种新型的ADC药物具有更好的耐受性,意味着这种药物对人有更小的副作用。

3) 双特异性抗体(bispecific antibodies, BsAb)主要也是用于对肿瘤的治疗。双特异性抗体是一种能与两个不同抗原靶点特异性结合的抗体融合体。最新的研究表明 BsAb 可以与相同疾病发生途径中的不同靶点抗原结合,阻滞和中和作用也都有所增强,还可以阻断单抗药物单一靶点疗法中出现的代偿现象。而且 BsAb 可与同一个靶抗原的不同抗原决定簇结合,使亲和力和抗体依赖的效应作用都有所增强^[15,16]。

4) 三功能抗体(trifunctional antibodies)主要用于 EPCAM 阳性的恶性腹水、卵巢癌、胃癌的治疗。三功能抗体不仅具有两个不同的抗原(通常为 T 细胞上的 CD3 和肿瘤细胞上的抗原)结合位点,还具有完整的 Fc 片段^[17,18]。

5) Fc 片段工程抗体(Fc-engineered antibodies)主要用于非霍奇金淋巴瘤和 T 细胞淋巴瘤的治疗。Fc 片段能够介导抗体依赖细胞介导性细胞毒作用和补体依赖性细胞毒作用,以此来激活 NK 细胞、巨噬细胞、T 细胞等免疫细胞,加强抗体对抗原的杀伤力和治疗活性^[19-21]。

4. 抗体药物最新应用进展

随着分子生物学技术的发展,人类对抗体药物这种靶向药物的研究越来越深入,抗体药物的应用也越来越广泛。尤其在肿瘤、心血管疾病、自身免疫疾病、类风湿性关节炎等疾病的研究上,抗体应用更是有着突破性的进展。

4.1. 抗肿瘤抗体药物

慢性淋巴细胞白血病是目前一种常见的血癌,其细胞能表达高水平的表面糖蛋白受体 CD44。美国加

州大学圣迭戈分校的研究人员在新一期美国《国家科学院学报》报告显示,他们已开发出一种人源化单克隆抗体 RG7356,该抗体能够绑定 CD44 并向其传递“死亡信号”,引导慢性淋巴白血细胞自杀。除此之外研究人员还发现,约有半数慢性淋巴细胞白血病患者癌细胞表达 ZAP-70,这类患者通常比不表达 ZAP-70 的患者症状严重。而 RG7356 却能统计显示癌细胞表达 ZAP-70 的量,并且可以诱导表达 ZAP-70 蛋白的慢性淋巴细胞白血细胞凋亡。因此研究负责人托马斯·基普斯表示, RG7356 的临床试验将在不久的将来启动,真正意义上地为慢性淋巴白血病患者所用。

4.2. 心血管疾病的抗体药物

在心血管疾病的抗体药物的研发方面,如比利时的 Ablynx 公司是纳米抗体药物研究的领跑者,它的在研药物 ALX-0081 的二阶段药效概念证明已取得了可喜的成果,ALX-0081 是用于经皮冠状动脉介入治疗的急性冠状动脉综合征的治疗,与 ALX-0681 都处于临床 II 期,作用靶点为血管假性血友病因子(vonwillebrand factor)。以全新的作用模式防止血栓形成和血小板黏附于血管壁,适应症为一系列的心脑血管疾病,包括急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)和血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)^[22]。临床前的研究结果表明,这两种纳米抗体不会带来出血性风险而高效阻止血栓形成,具有广泛的应用前景^[23]。

4.3. 自身免疫疾病抗体药物

家族性地中海热(FMF)和肿瘤坏死因子受体相关周期综合症(TRAPS)是两种罕见的严重遗传性自身免疫性疾病,其发病特征为周期性高烧、皮疹、关节炎等,严重症状时可致命。2012 年诺华(Novartis)公布了有关单抗药物 Ilaris (canakinumab)的 2 项 II 期(FMF 和 TRAPS)临床研究的新数据。Ilaris (ACZ885)是一种全人源化单克隆抗体,靶向阻断促炎症因子 IL-1 β 。诺华公布的最新的研究数据表明,在为期 3 个月的治疗期间,全部 FMF 患者的发作频率降低至少 50%。试验涉及的 9 例患者中有 8 例患者在 3 个月治疗期间疾病没有发作,同时血液中炎症标志物水平也正常化。而对 TRAPS 的研究,经 Ilaris 治疗仅 1 周,90%的

TRAPS 患者便经历了显著的症状改善; 治疗 2 周后, 具有显著症状改善的患者达到了 95%。并且经 Ilaris 的治疗后, TRAPS 患者疾病无复发的平均时间达 3 个月。

以上的研究数据显示, Ilaris 不仅显著改善了患者的症状, 同时降低了疾病的发作频率。并且 Ilaris (ACZ885) 已获批用于冷吡啉相关周期性综合症 (CAPS) 的治疗。Ilaris (ACZ885) 的研发成功不仅是单抗药物全人源化的又一个里程碑, 更是自身免疫疾病的研发上的一大进步。

4.4. 类风湿关节炎抗体药物

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的首发通常在 35-55 岁之间, 其中女性受到的影响可能是男性的 3 倍。2012 年安斯泰来(Astellas)和比利时 UCB 公司宣布, Cimzia (塞妥珠单抗, certolizumab pegol)上市许可申请已获日本卫生劳动福利部批准。Cimzia (塞妥珠单抗, certolizumab pegol)是唯一一种聚乙二醇修饰的无 Fc 抗肿瘤坏死因子(TNF)药物, 用于治疗成人中度到重度的活动性风湿关节炎(RA) Cimzia。

据公司的临床试验项目的数据显示, 超过 2300 名患者及 4000 病人年经验的 4 个多中心安慰剂对照第三期研究。并且 certolizumab (200 mg 每隔一周) 和甲氨蝶呤(MTX)合用也要比单用 MTX 缓解 RA 症状、提高机体功能的效果要显著。在减少疼痛方面, 患者用药的第一周就有起色, 到 24 周后可以起到维持作用, 维持期可达到 1 年之久。

因此, 聚乙二醇肿瘤坏死因子抑制剂的获批, 不仅推动了对类风湿关节炎进一步研究, 也推动了抗体药物在类风湿关节炎研发方面的发展^[24]。

5. 抗体药物的展望

随着生物技术的迅速发展, 抗体的发展阶段也从鼠源抗体, 嵌合抗体再到人源化抗体, 现已发展到全人源化抗体, 成为近年来复合增长率最快的一类生物技术药物, 已占有生物制药研发总数的 35% 左右^[18]。

如今全球已有 200 多家公司正在研究抗体药物, 已研发的单抗有 100,000 种, 工程抗体有 1000 多种, 人源化抗体约有 200 种, 处于临床试验的不同阶段的单抗有 220 多种, 处于临床前研究阶段的诊断和治疗

用抗体 500 多种。经调查至 2011 年, 单抗药物以 480 亿美元的销售额领跑全球药品市场^[25]。在未来的药品市场, 小分子药物由于受仿制药的竞争, 其增长率估计仅为 0.6%, 而抗体药物却正好相反。据 Thomson Reuters 预测, 到 2014 年全球前十大畅销药中将有 8 只为生物药物, 其中 6 只将是抗体药物, 前三大畅销药物有可能是依那西普、阿达木单抗和贝伐单抗^[26]。并且随着分子生物技术的持续发展, 单抗药物未来的研发和发展将会更加的深入和广阔。

6. 结语

综上所述, 抗体药物的研发和进展随着现代生物技术的快速发展, 和人类基因组研究的不断深入, 抗体药物的全人源化、靶向性可以得到更好地完善, 同时对人体的伤害也会越来越小。抗体药物的价格一直都很高, 但是由于生物技术的迅速发展, 总有一天可以实现抗体药物的平民化发展, 更好地广泛地实现抗体药物的药学价值。

参考文献 (References)

- [1] M. Lhira, T. Yoshikawa, Y. Enomodo, et al. Rapid diagnosis of human herpes virus 6 infection by a novel DNA amplification method, loop-mediated isothermal amplification. *Journal of Clinical Microbiology*, 2004, 42(1): 140-145.
- [2] JM 沃克等编, 谭天伟等译. 分子生物学与生物技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2003.
- [3] 卢圣栋. 现代分子生物学实验技术[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1999.
- [4] D. Hughes. Therapeutic antibodies make a comeback. *Drug Discovery Today*, 1998, 3(10): 439-442.
- [5] D. McLaughlin. Rituximab: Perspective on single agent experience, and future directions in combination trials. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2001, 40(10): 3-16.
- [6] J. M. Reichert, C. K. Rosensweig, L. B. Faden, et al. Monoclonal antibody success in the clinic. *Nature Biotechnology*, 2005, 23(9): 1073.
- [7] S. Muyldermans, T. N. Baral, V. C. Retamozzo, et al. Camelid immunoglobulins and nanobody technology. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2009, 128(1-3): 178-183.
- [8] J. Wesolowski, V. Alzogaray, J. Reyelt, et al. Single domain antibodies: Promising experimental and therapeutic tools in infection and immunity. *Medical Microbiology and Immunology*, 2009, 198(3): 157-174.
- [9] J. A. Kolkman, D. A. Law. Nanobodies—From llamas to therapeutic proteins. *Drug Discovery Today: Technologies*, 2010, 7(2): e139-e146.
- [10] B. Stijlemans, G. Caljon, S. K. A. Natesan, et al. High affinity nanobodies against the Trypanosome brucei VSG are potent trypanolytic agents that block endocytosis. *PLOS Pathogens*, 2011, 7(6): e1002072.
- [11] I. Hmila, D. Saerens, R. Ben Abderrazek, et al. A bispecific nanobody to provide full protection against lethal scorpion envenoming. *The FASEB Journal*, 2010, 24(9): 3479-3489.
- [12] R. Klooster, M. R. Eman, Q. Le Duc, et al. Selection and char-

- acterization of KDEL-specific VHH antibody fragments and their application in the study of ER resident protein expression. *Journal of Immunological Methods*, 2009, 342(1-2): 1-12.
- [13] 王志明, 杨丽霞, 贾寅星, 贺丞基. 基于新兴技术的单克隆抗体药物的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2012, 21(18): 2149-2154.
- [14] M. Goozner. FDA increases focus on postmarketing studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 2010, 102(17): 1302-1304.
- [15] R. Bargou, E. Leo, G. Zugmaier, et al. Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody. *Science*, 2008, 321(5891): 974-977.
- [16] D. M. Goldenberg, E. A. Rossi, R. M. Sharkey, et al. Multifunctional antibodies by the Dock-and-Lock method for improved cancer imaging and therapy by pretargeting. *Journal of Nuclear Medicine*, 2008, 49(1): 158-163.
- [17] P. Chames, D. Baty. Bispecific antibodies for cancer therapy: The light at the end of the tunnel? *Mabs*, 2009, 1(6): 539-547.
- [18] M. Sebastian, P. Kiewe, W. Schuette, et al. Treatment of malignant pleural effusion with the trifunctional antibody catumaxomab (Removab) (anti-EpCAM × Anti-CD3): Results of a phase 1/2 study. *Journal of Immunotherapy*, 2009, 32(2): 195-202.
- [19] A. Natsume, M. In, H. Takamura, et al. Engineered antibodies of IgG1/IgG3 mixed isotype with enhanced cytotoxic activities. *Cancer Research*, 2008, 68(10): 3863-3872.
- [20] T. Robak. GA-101, a third-generation, humanized and glycol-engineered anti-CD20 mAb for the treatment of B-cell lymphoid malignancies. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2009, 10(6): 588-596.
- [21] 周晓冰, 李波. 食蟹猴静脉注射抗 CD20 功能人源化单克隆抗体(SM09)重复给药毒性研究[J]. *中国新药杂志*, 2012, 21(6): 616-622.
- [22] F. Van Bockstaele, J. B. Holz and H. Revets. The development of nanobodies for therapeutic applications. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2009, 10(11): 1212-1224.
- [23] H. Ulrichs, K. Silence, A. Schoolmeester, et al. Antithrombotic drug candidate ALX-0081 shows superior preclinical efficacy and safety compared with currently marketed antiplatelet drugs. *Blood*, 2011, 118(3): 757-765.
- [24] 《生物谷》《生物医药产业》《新药研发动态》国际新药研发动态, 2013.
- [25] 美国食品药品监督管理局(FDA)批准的治疗性抗体药物[URL]. <http://oneyao.net/article/2011/0411/25585.html>
- [26] 魏赞. 中国抗体药后来居上[N]. *医药经济报*, 2010-7-28(003).