



双特异性抗体

Bispecific antibodies

双特异性抗体



武汉大学药学院
School of Pharmaceutical Sciences

► Definition and Principle

定义及原理

► Action principle

种类及特点

The preparation methods

制备方法

Prospects for development

发展前景



THE FIRST PART

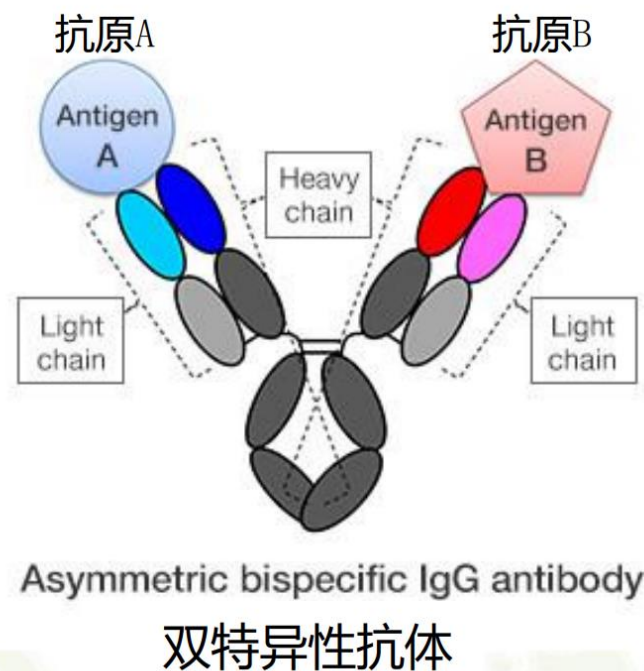
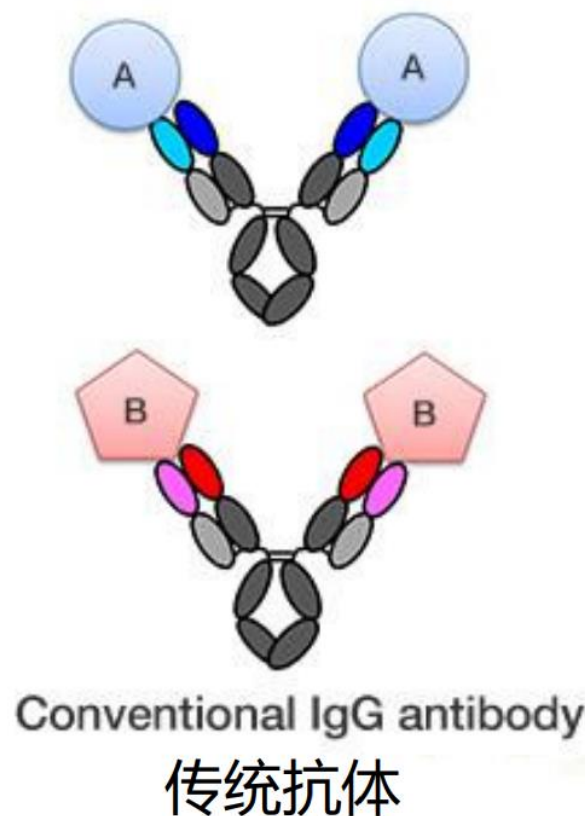
定义及原理 Definition and Principle

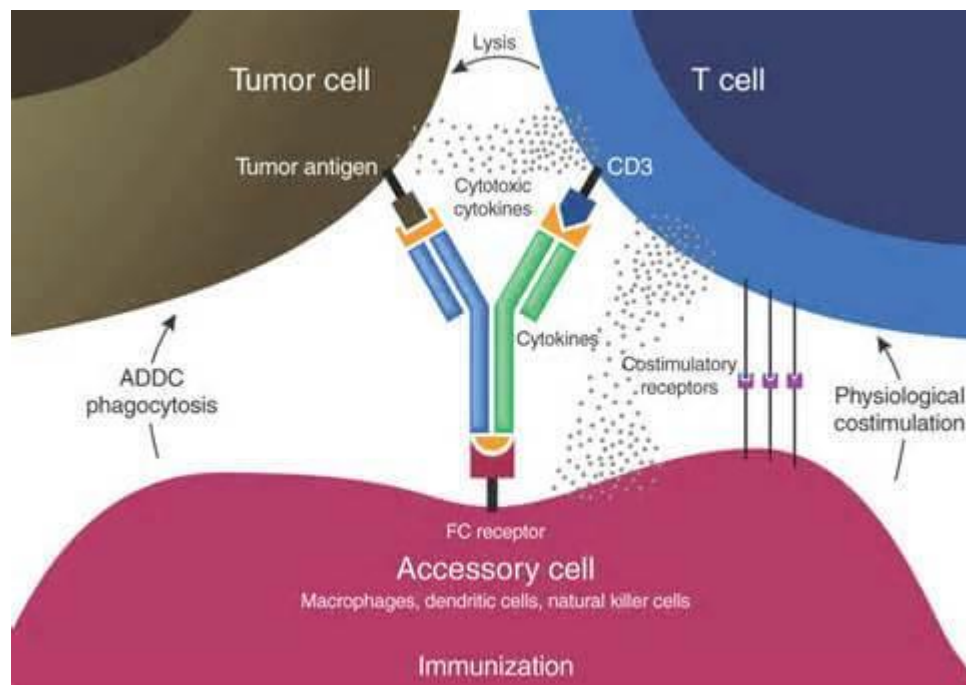
双特异性抗体

双特异性抗体是指能同时特异性结合两种抗原或两个表位的抗体分子。

1960年, A. Nisonoff等人提出了双特异性抗体 (bispecific antibodies) 的这一概念。

1986年, Staerz 和 Bevan 第一次利用双特异性抗体把细胞毒性T淋巴细胞(CTL)运用于癌细胞溶解实验。





Catumaxomab卡妥索单抗
2009年批准上市的双特异性抗体药物

1

介导免疫细胞杀伤

双特异性抗体有两条抗原结合臂，其中一条与靶抗原结合，另一条与效应细胞上的标志抗原结合，后者可以激活效应细胞，使其靶向杀灭肿瘤细胞。

2

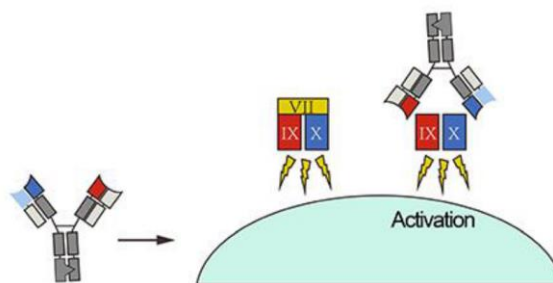
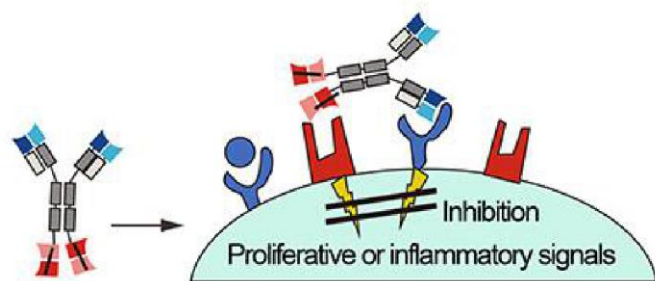
双靶点信号阻断

同时结合双靶点，阻断双信号通路是双特异性抗体的另一个重要作用机制

3

促进蛋白形成功能性复合体

利用双特异性抗体两个抗原结合臂可以结合不同抗原的特点，两个抗原结合臂分别结合两种特定蛋白分子，形成功能性复合体。利用该种复合体给药，可以减少机体内排斥反应，提高临床治疗效果。



2

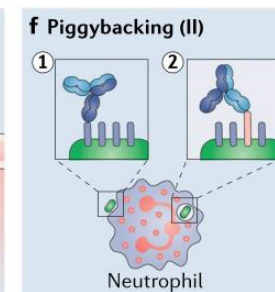
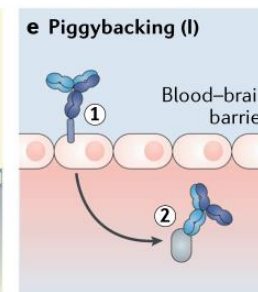
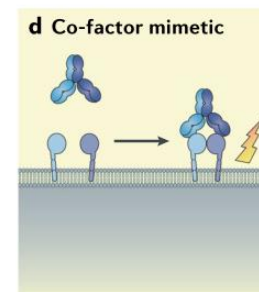
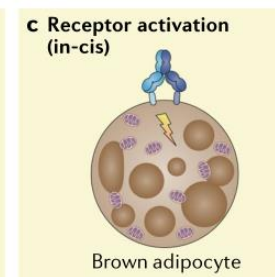
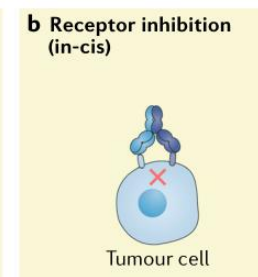
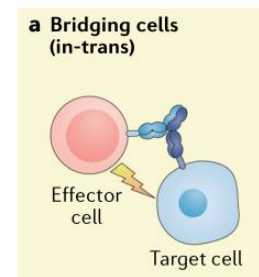
双靶点信号阻断

同时结合双靶点，阻断双信号通路是双特异性抗体的另一个重要作用机制受体酪氨酸激酶RTKs

3

促进蛋白形成功能性复合体

利用双特异性抗体两个抗原结合臂可以结合不同抗原的特点，两个抗原结合臂分别结合两种特定蛋白分子，形成功能性复合体。利用该种复合体给药，可以减少机体内排斥反应，提高临床治疗效果。





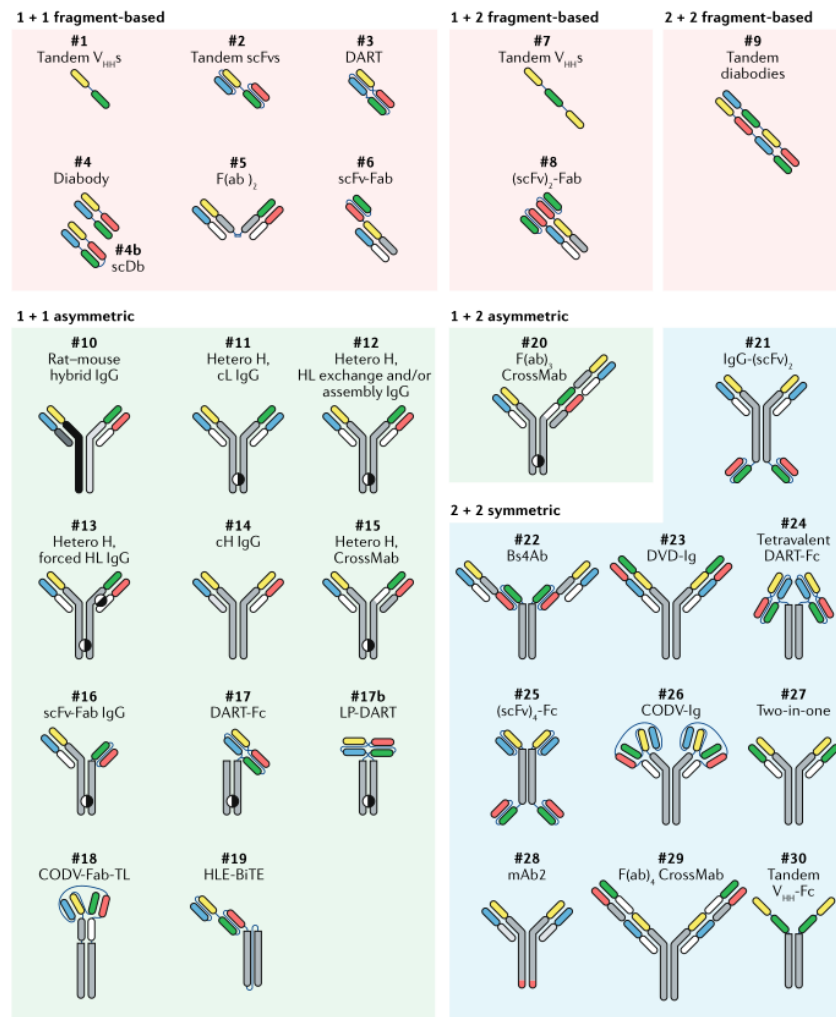
THE SECOND PART

种类及特点

Types and characteristics

种类及特点

Types and characteristics



含有Fc 区 IgG-like

Triomabs
Knobs-into-holes
Crossmab
Ortho-Fab
DVD-Ig
Two-in-one
IgG-scFv 及 scFv2-Fc

不含Fc 区 non-IgG-like

BiTE 双特异性抗体
DART 双特异性抗体
TandAbs 双特异性抗体
bi-Nanobody 双特异性抗体

种类及特点

Types and characteristics

含有Fc 区IgG-like

优势

1) 新生儿Fc受体 (FcRn) 主要表达于造血细胞以及血管内皮细胞、上皮细胞等表面，抗体的Fc通过与新生儿Fc受体结合进入胞饮再循环过程而避免被溶酶体降解，导致双抗在血液中半衰期更长；

2) Fc区含有蛋白A/G的识别区，工业化规模可采用高特异性亲和层析的方法，对目标蛋白进行高效的模式化分离纯化；

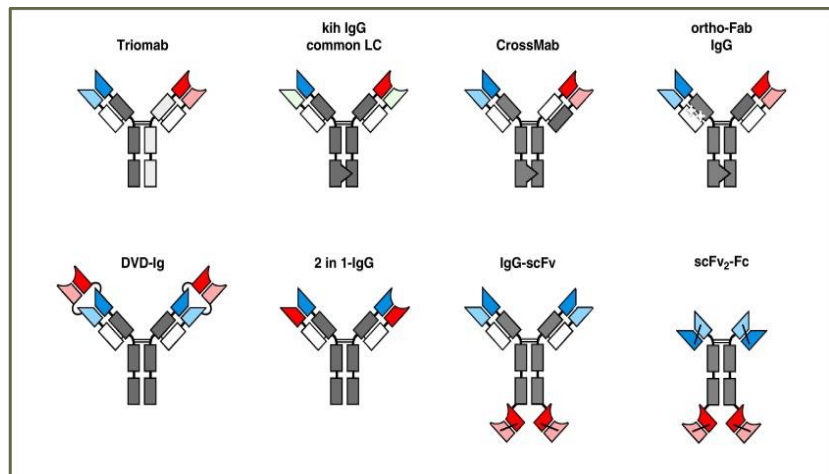
3) 具有Fc区域的IgG样bsAb保留了Fc介导的ADCC、CDC和ADCP作用，临床治疗潜力更大。

不足

1) 由于含Fc片段的双抗分子量较大，对肿瘤组织的渗透性较差；

2) 生产工艺复杂，生产成本较高；

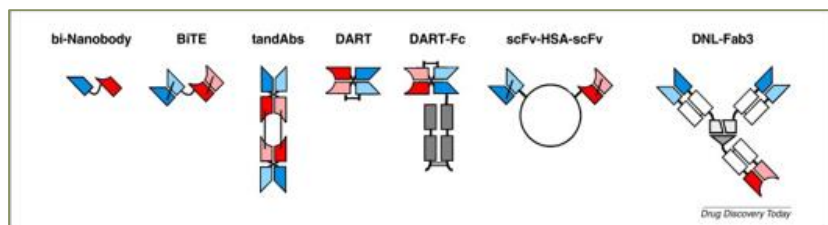
3) Fc片段具有免疫原性，可能引起非肿瘤依赖的T细胞激活，极端情况下产生“细胞因子风暴风险”，通常须对Fc区进行工程化改造。



不含Fc 区non-IgG-like

优势

- 1) 结构简单，可利用低真核细胞和原核表达，成本较低；
- 2) 组织穿透能力较强，临床给药量低，实体瘤潜在治疗效果；
- 3) 由于缺乏Fc片段，仅通过抗原结合力发挥治疗作用，免疫原性较低。



不足

循环动力学较低、半衰期较短且无Fc介导的效应功能

频繁用药，病人顺应性差



THE THIRD PART

制备方法

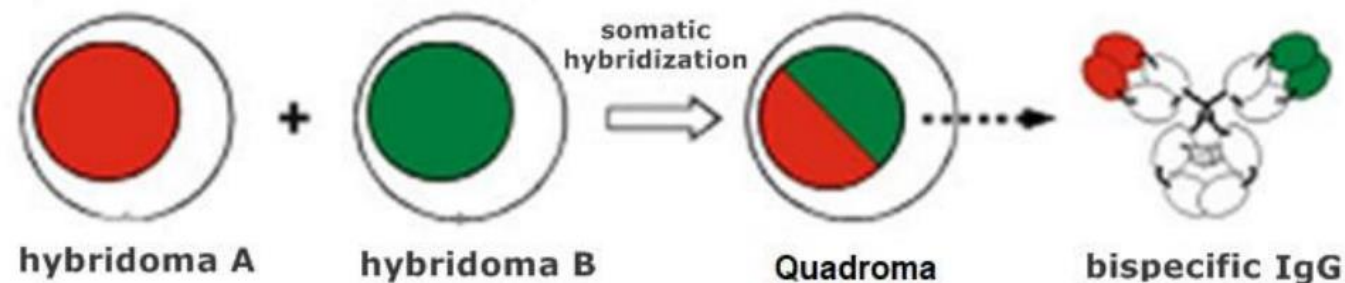
The preparation methods

制备方法

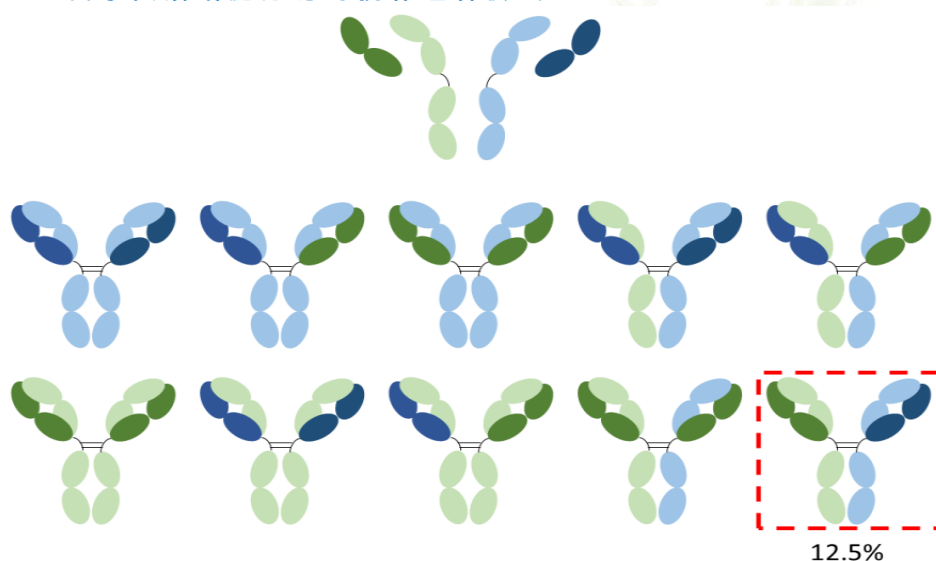
The preparation methods

常规方法 (Quadromas)
杂交-杂交瘤技术
(Hybrid-hybridoma
Technology)

四杂交瘤 (Quadroma) 技术诞生于1983年, 融合2种杂交瘤细胞可制备双特异性抗体。

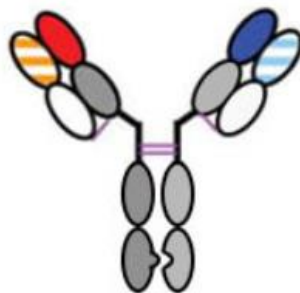


• 四杂交瘤细胞分泌的抗体组合模式

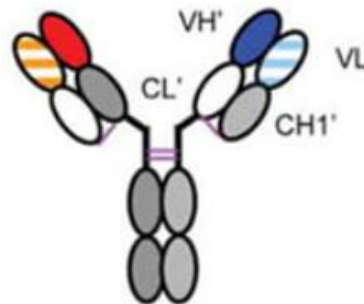


四杂交瘤细胞可以分泌生成4个抗体组件(2种轻链和两种重链), 总有16种可能的组装模式。其中有6种是重复的, 包括期望的双特异性抗体, 所以总共有10种可能。目标抗体的总产率是12.5%(6.25% $\times$ 2)。所有组装模式中仅有目标抗体有双特异性。

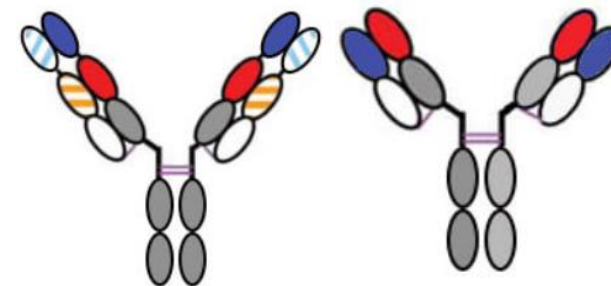
IgG-like


**Knob In Hole
Antibody**

组成双特异性抗体的两对轻重链对, 其中一对的重链的CH3区 (366 位 407 位) 发生突变形成一个突起的“杵”的结构, 另一对的重链的CH3区发生突变形成一个凹陷的“臼”的结构, 杵臼结构设计有利于两种种异源抗体重链的正确装配, 现有更先进3+1模式。静电导向


CrossMab^{CH1-CL}

CrossMAB是一种抗体Fab抗体臂的功能区互换的技术, 是由罗氏开发的技术平台。该技术在“knob-in-hole”技术的基础上通过Fab臂功能区互换, 解决了同源轻重链正确装配的问题, 进一步提高了装配的成功率。相互排斥原理。


DVD-Ig
2 in 1-IgG

在正常抗体轻、重链的N 末端分别再接入另一个抗体的VL 和VH,形成双特异性抗体。

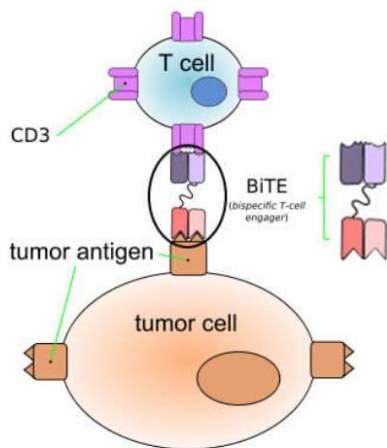
又称作DAF 抗体 (Dual Action Fab), 是普通抗体经过噬菌体展示技术改造得到的抗体, 其结构特点为每一个抗原结合臂都有两种抗原的结合靶点。

制备方法

The preparation methods

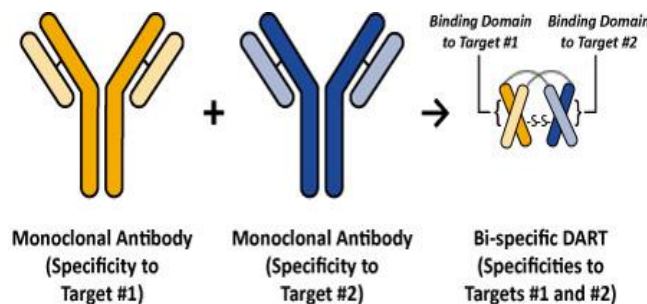


non-IgG-like



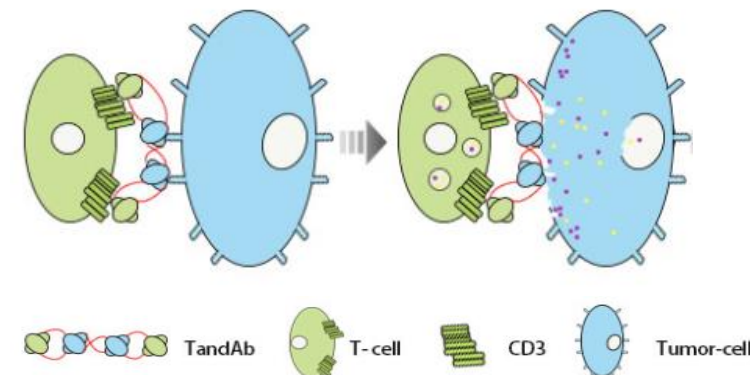
BiTE

抗 CD3 单链抗体(scFv) 与不同抗肿瘤细胞表面抗原的单链抗体 (scFv) 通过肽段进行连接而获得, 可同时结合 CD3 阳性 T 细胞及肿瘤细胞并诱导T细胞靶向杀伤肿瘤细胞。小分子, 渗透性好, 可以到达大分子抗体难以到达的部位与抗原发生结合。但亲和力较低, 在体内的半衰期较短。



DART

DART 双特异性抗体是由两条多肽链结合形成的异源二聚体抗体, 其结构是将一个抗体可变区的 VH 和 VL 序列分别与另一个抗体可变区的 VL 和 VH 序列连接形成。此外, 在两条多肽链的 C 末端引入了半胱氨酸, 通过半胱氨酸形成链间二硫键, 提高产品的稳定性。



TandAb

双特异性抗体是四价的抗体分子, 结构为 Fv11-Fvh2-Fvl2-Fvh1, 是由两分子肽链反向配对形成的同源二聚体分子。TandAbs 相对分子质量约为 110 kD, 介聚体分子于全分子抗体及 BiTE之间。半衰期延长。TandAbs 可以同两种抗原结合, 并且每种抗原都有两个结合位点



THE FOURTH PART

发展前景

Prospects for development

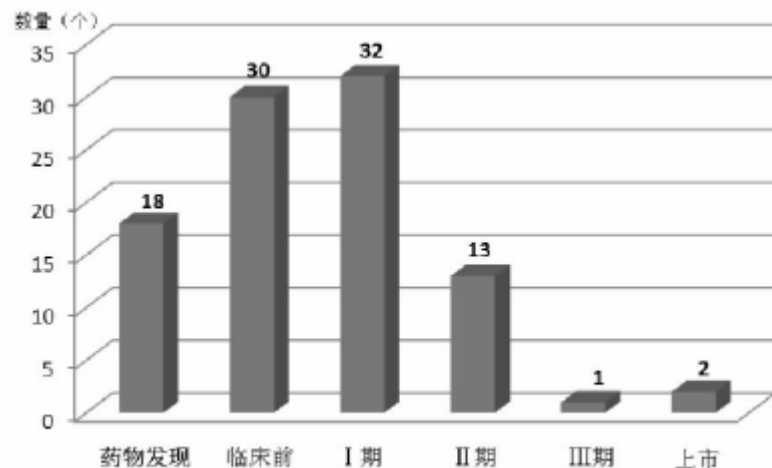


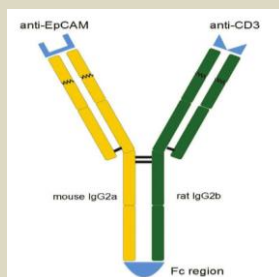
图1 2017年前在研双特异性抗体药物统计

随着全球环境的恶化和人们生活习惯的改变，肿瘤的发病率越来越高，肿瘤患者的死亡率也逐渐上升，故抗肿瘤药物的市场将不断扩大。双特异性抗体是抗体药物领域中的一个新概念，被视为肿瘤治疗的第二代抗体，拥有广阔前景。

靶点	企业	药物名称	适应症	试验分期	首次公示时间	试验状态
CD3×EpCAM	凌腾医药	卡妥索单抗	卡介苗治疗失败或不耐受的非肌层浸润性膀胱癌	I/II期	2021-04-12	进行中 尚未招募
			伴腹膜转移的晚期胃癌	I/III期	2020-07-17	进行中 招募中
	友芝友生物	M701	恶性腹水	I期	2018-08-14	进行中 招募中
	健能隆	A-337	恶性实体瘤	I期	2017-06	-
CD3×CD19	绿竹生物	K193	难治性/复发性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤	I期	2019-11-18	进行中 招募中
	健能隆	A319	B 细胞恶性肿瘤	I期	2018-11	-
	爱思迈	EX102	B 细胞急性淋巴细胞白血病	临床前	-	-
	衍绎生物	B-193	急性淋巴细胞性白血病	临床前	-	-

尽管国内布局CD3×EpCAM和CD3×CD19的双抗企业大多数并未单独上市，但这并不意味着上市公司不看好这一领域。相反，上市公司对双抗药物寄予厚望，倾向于通过投资、兼并收购、License in等方式切入双抗创新药的研发浪潮，以资本的力量推动产业的发展，深度参与双抗药物的研发。

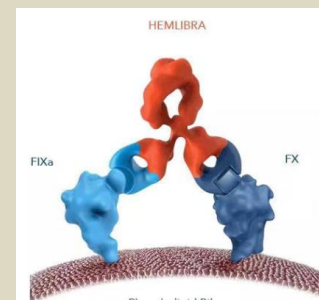
全球上市双特异性抗体



首款上市药品卡妥索单抗为T细胞重定向抗体，获批适应症为癌性腹水。但该药上市后由于销售额表现不佳，于2017年宣布退市。近期国内凌腾药业已在全球范围内重启该药物的上市流程，截至目前，已在中国启动了针对膀胱癌患者的I/II期临床试验，结合肿瘤细胞表面的EpCAM和T细胞表面的CD3



第二款上市双抗药品为安进研发的非IgG类药物博纳吐单抗，获批适应症是B细胞性白血病。博纳吐2020年销售额3.79亿元，同比增长21.47%，影响其销售额的主要原因是半衰期只有2个小时，降低患者用药依从性。国内百济神州已获得该药引进授权，纳入CDE优先审评。针对CD19的双特异性CD3 T细胞接合器



第三款上市双抗为罗氏研发的艾美赛珠单抗，艾美赛珠单抗是一款治疗A型血友病抗体，IX和X因子都有结合位点，通过模拟FVIII的作用，桥连FIX和FX，促进FIXa的产生，该药物的上市打破了血友病只能依靠VIII因子的替代疗法。艾美赛珠单抗2020年全球销售额达到23.35亿美元，于2018年11月通过优先审评在国内上市。



第四款药物为强生的埃万妥（Amivantamab）批准用于EGFR（表皮生长因子）外显子20插入突变阳性的非小细胞肺癌患者治疗，这是对此类型的基因突变型肺癌的首款精准疗法。



**THANK YOU
FOR WATCHING**
