



短小精悍却三头六臂

双特异性纳米抗体可有效避免免疫逃逸

◎本报记者 陈曦

双特异性纳米抗体是一种能够同时识别两种不同抗原或者表位，具有更强的特异性、靶向性和更低的脱靶毒性的靶向治疗药物。

近日，天津大学化工学院教授、国家重点研发计划首席科学家黄鹤团队在《中国生物工程杂志》上发表了一篇题为《双特异性纳米抗体的研究进展及其应用》的文章，介绍和分析了双特异性纳米抗体在感染类疾病、肿瘤以及免疫系统疾病治疗领域的研究成果、热点以及发展前景。

黄鹤表示，双特异性纳米抗体是一种能够同时识别两种不同抗原或者表位，具有更强的特异性、靶向性和更低的脱靶毒性的靶向治疗药物。形象地说，双特异性纳米抗体就是“短小精悍却又三头六臂的突击队”，利用纳米抗体易于工程化改造的特点实现细胞桥接或“同时空”阻断，可以有效避免全长单克隆抗体治疗免疫逃逸和抗体耐药的缺陷。

叠加纳米和双特异性抗体双重优势

被誉为“生物导弹”的全长单克隆抗体的开发和应用彻底改变了人类在肿瘤、自身免疫病、抗病毒等多个治疗领域的格局，尤其使恶性肿瘤治疗产生了根本性地变革。

然而全长单克隆抗体分子量较大，研发成本高、周期长，生产技术复杂等缺点，不仅提高了研发的技术门槛，也延缓了新药研发。

“纳米抗体是在传统抗体的基础上，运用分子生物学技术结合纳米科学的概念，研发出的具有抗原结合能力的最小功能分子。”黄鹤说。

纳米抗体具有很多传统抗体无可比拟的优势。首先制备简单，容易利用原核及真核表达系统获得，利于实现工业化；其次，可溶性高，容易穿透组织被吸收，在肿瘤的治疗中能够大大提高其作为药物的利用率；再者，它结构稳定，条件耐性高，能够抵抗酸性环境，研究表明在通过小鼠消化道后，它仍能保持原有的生物活性。

“这些特性对于运输保存及给药极为有利；更为重要的是，相较于全长单克隆抗体，容易通过基因工程手段改造，从而实现多价化及多特异性化。”黄鹤介绍，国内纳米抗体药物近几年发展迅猛，多个企业涉足该领域。康宁杰瑞是国内该领域的领先者，率先申报了靶向PD-L1的纳米抗体KNO35，已经获批进入临床。

与全长单克隆抗体相比，双特异性抗体可同时识别和结合两种不同的抗原或者表位，相比全长单克隆抗体，在治疗方面表现出更多的优势。

- 抗“艾”40年，有挫败更有新希望
- 世界首台30瓦 蓝激光手术设备投入使用
- 燃烧脂肪靶点被发现 躺平即可消耗卡路里
- 双特异性纳米抗体可有效避免免疫逃逸



第08版：健康

上一版

- ➔ 抗“艾”40年，有挫败更有新希望
- ➔ 世界首台30瓦 蓝激光手术设备投入使用
- ➔ 燃烧脂肪靶点被发现 躺平即可消耗卡路里
- ➔ 双特异性纳米抗体可有效避免免疫逃逸

◀ 上一篇

2021年12月01日 星期三

放大 缩小 默认

短小精悍却三头六臂

双特异性纳米抗体可有效避免免疫逃逸

纳米抗体具有很多传统抗体无可比拟的优势。首先制备简单，容易利用原核及真核表达系统获得，利于实现工业化；其次，可溶性高，容易穿透组织被吸收，在肿瘤的治疗中能够大大提高其作为药物的利用率；再者，它结构稳定，条件耐性高，能够抵抗酸性环境，研究表明在通过小鼠消化道后，它仍能保持原有的生物活性。

“这些特性对于运输保存及给药极为有利；更为重要的是，相较于全长单克隆抗体，容易通过基因工程手段改造，从而实现多价化及多特异性。”黄鹤介绍，国内纳米抗体药物近几年发展迅猛，多个企业涉足该领域。康宁杰瑞是国内该领域的领先者，率先申报了靶向PD-L1的纳米抗体KN035，已经获批进入临床。

与全长单克隆抗体相比，双特异性抗体可同时识别和结合两种不同的抗原或者表位，相比全长单克隆抗体，在治疗方面表现出更多的优势。

黄鹤介绍，双特异性抗体的双靶点信号阻断，可发挥独特或重叠的功能，有效防止耐药；具备更强特异性、靶向性和降低脱靶毒性；可有效降低治疗成本，使用剂量降低若干倍，达到优于联合用药的治疗效果。

黄鹤表示，近年来的研究热点——双特异性纳米抗体叠加了纳米抗体和双特异性抗体的双重优势，可以说是身体小本领大。

双特异性纳米抗体具有广阔应用前景

目前获批及在研的双特异性纳米抗体主要集中在抗感染、肿瘤及免疫疾病治疗和诊断领域，其中以肿瘤治疗和诊断领域研究最为广泛。

“将肿瘤治疗与免疫结合的双特异性纳米抗体具有极强的应用潜力。”黄鹤举例介绍，比如双特异性T细胞激动剂BiTE，可通过募集免疫细胞杀灭另一个靶点定位的癌细胞；抗体-蛋白双功能结构能够在肿瘤微环境中同时结合不同靶标消灭肿瘤等。

黄鹤团队作为国内较早一批开始纳米抗体研究的课题组，掌握了系统化的纳米抗体研究和开发技术路线，并持续对关键步骤进行优化。课题组成功搭建具有自主知识产权的纳米抗体体外亲和力和成熟技术平台，近期在此基础上，课题组又成功构建出基于纳米抗体的胞内抗体，实现其在肿瘤细胞内的稳定表达和亚细胞器定位，有效提高胰腺癌对一线化疗药物吉西他滨的敏感性，相关成果发表在中国科技期刊卓越行动计划入选期刊《癌症生物学与医学》。

黄鹤表示，虽然目前尚无双特异性纳米抗体的药物上市，但双特异性纳米抗体的异军突起，必将成为抗体药物“武器库”里的新宠儿。

◀ 上一篇