

# 人源化抗体研究历程及发展趋势

林 芸<sup>1,2</sup> 阎锡蕴<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>(中国科学院生物物理研究所分子生物学研究中心,北京 100101)

<sup>2</sup>(中国科学院微生物研究所微生物资源前期开发国家重点实验室,北京 100080)

**摘 要** 单克隆抗体从问世到目前广泛应用于临床,经历了一段曲折的发展历程。其中人源化抗体是一个重要的里程碑,并伴随着一系列重大的技术革新,如 PCR 技术、抗体库技术、转基因动物等。人源化抗体的形式也从最初的嵌合抗体、改型抗体等逐步发展为今天的人抗体。抗体人源化已经成为治疗性抗体的发展趋势,同时各种抗体衍生物也不断涌现,它们从不同角度克服抗体本身的应用局限,也为治疗人类疾病提供了更多利器。对单克隆抗体进行改造使之应用于临床治疗,不仅需要对抗体效应机制进行更细致深入的研究,同时还有赖于对人类免疫系统调控机制的全面精确认识。

**关键词** 治疗性抗体,人源化,人抗体

中图分类号 R392.11 文献标识码 A 文章编号 1000-3061(2004)01-0001-05

抗体药物的最大特征在于它识别抗原的专一性。本文主要介绍治疗性抗体尤其是人源化抗体的发展历程与研究进展,概述抗体衍生物的研究现状,二者的有机结合将是治疗性抗体的发展趋势。

## 1 治疗性抗体的发展历程与现状

### 1.1 治疗性抗体的研究历程

早在一个世纪以前,Paul Ehrlich 就把抗体的这种特征形容为“魔弹”,但只有在 1975 年杂交瘤技术建立之后,研究人员才有可能获得大量的含有相同抗原决定簇的单克隆抗体,从而在临床试验中评价抗体的“魔弹”作用。当时,人们对于抗体的治疗作用寄予厚望并做出种种乐观的推测,认为“魔弹”理论不久将变为现实。1982 年,当 Philip Karr 将第一株抗独特型单抗(anti-Id)应用于 B 细胞淋巴瘤的临床治疗并取得成功之后<sup>[1]</sup>,治疗性抗体的研究很快成为生物医药的热点,许多以单克隆抗体为研究对象的公司相继成立<sup>[2]</sup>。然而,随着单克隆抗体研究的广泛深入开展,大量临床实验结果背离了人们的期望。许多单抗在动物实验中显示出极强的抑瘤效果,但在临床应用中却屡遭失败。直到 1994 年,只有一株用于治疗急性移植排斥反应的单克隆抗体 OKT3 被 FDA 批准上市。此时,人们对于治疗性单抗研究的热情开始消退,转而冷静地思考和分析单抗应用中存在的问题:一是抗体的鼠源性,鼠杂交瘤分泌的单抗不仅受到人体免疫系

统的排斥,而且其 Fc 段不能有效地激活人体效应系统;此外,单抗的生产成本高,用药难度大。1994 年,用于治疗风湿性关节炎的抗体 Campath 1H 的研发计划因其毒副作用强、抑制免疫系统等原因而被中止,这使得人们本已低落的研究热情雪上加霜,治疗性抗体的研究也陷入低谷。

尽管人们十分清楚,用人抗体取代鼠抗体,是克服鼠单抗临床应用障碍的关键,然而反复实验证明,杂交瘤技术不能提供稳定分泌人抗体的细胞株。80 年代末期,随着分子生物学研究的深入,在抗体基因工程研究领域相继出现了一些技术突破,如用 PCR 方法扩增抗体可变区基因、大肠杆菌表达功能性抗体片段以及噬菌体展示抗体功能片段等,这些技术为抗体人源化和人抗体的研究奠定了基础。人源化抗体的出现被誉为是继单克隆抗体之后,抗体研究领域的第二个里程碑,它使沉寂多年的治疗性抗体再次成为生物医药研究的热点。在疾病治疗中,人源化抗体之所以优于鼠抗体,不仅因为抗体中鼠源成分的减少降低了机体的免疫排斥反应,还在于人抗体中的 Fc 段能够诱发机体的效应功能——募集效应因子或效应细胞,后者对靶细胞具有杀伤作用。人抗体的另一大优点是它在体内的半衰期长。鼠抗的半衰期不到 20h,而人源化抗体可达数天甚至有时接近 21d。对于该现象的解释是:人源化抗体中的 Fc 段可以特异结合人血管内皮细胞上的 Fc 受体(FcRn),使抗体内化到血管内皮细胞而不被降解,并能够回到血液中参与循环。鼠抗体由于不

收稿日期 2003-06-06,修回日期 2003-08-25。

基金项目 国家高技术研究发展计划项目基金资助(No. 2001AA215321)。

\* 通讯作者。 Tel : 86-10-64888583 ; Fax : 86-10-64888583 ; E-mail : yanxy@sun5.ibp.ac.cn

© 中国科学院微生物研究所期刊联合编辑部 http://journals.im.ac.cn

能有效的与人  $Fc\gamma Rn$  结合而很快从循环系统中清除<sup>[3]</sup>。

## 1.2 人源化抗体的特点与应用

根据抗体恒定区结构与功能的不同,人体中天然抗体可被分为9种不同类型。从表1中不难看出,IgG1是治疗性抗体的首选,因为它具有较长的体内半衰期并且能与人体免疫系统发生较强的相互作用。因此,目前人源化抗体中的恒定区多选用IgG1亚型。

在当前研发的生物医药中,抗体及其衍生物约占25%。自1994年以来,已经有13株单克隆抗体通过FDA批准在临床上应用于抗肿瘤<sup>[4-6]</sup>、抗移植排斥<sup>[7]</sup>、抗凝血反应<sup>[8]</sup>以及治疗各种免疫系统疾病<sup>[9,10]</sup>(表2)。目前市场上销售的治疗性抗体绝大部分为人源化抗体(嵌合或CDR移植抗体),它

们含有10%~30%的鼠源蛋白,因而在临床应用时,或多或少的一些免疫排斥反应,所以治疗性抗体的发展目标是全人抗体。当前正处于临床研究的70多种抗体中<sup>[11]</sup>,嵌合抗体和人源化抗体所占比例大于70%,另外还有6株为全人抗体。我国在研究治疗性抗体方面也取得了阶段性的成果,许多实验室成功获得针对各种抗原,如VEGF、CEA、TNF $\alpha$ 等的人-鼠嵌合抗体、单链抗体、双特异性抗体和其它小分子抗体。有很多试剂抗体或诊断用抗体进入市场,而治疗用抗体只有少数进入临床试验。截至2002年,我国还没有人源化抗体上市,但是抗CEA<sup>[12]</sup>嵌合抗体正在申报新药,另外人源化的抗人VEGF<sup>[13]</sup>抗体和抗CD3嵌合抗体也取得了重要进展。

表1 人同种异型抗体的理化性质及功能

Table 1 Characteristics and functional properties of human antibody isotypes

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA1	IgA2	IgD	IgE
分子量/kD	146	146	165	146	970	160	160	184	188
血清含量( mg/mL)	9	3	1	0.5	1.5	30.	5	0.03	5E <sup>-5</sup>
血清中半衰期/d	21	20	7	21	10	6	6	3	2
激活补体	++	+	+++	+	+++	-	-	-	-
胎盘通透性	+++	+	++	+/-	-	-	-	-	-
粘膜通透性	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+++	+++	-	-
结合吞噬细胞	+++	++*	+++	+/-	-	++	++	-	+
浆细胞和嗜碱性粒细胞结合活性	-	-	-	-	-	+	+	-	+++

表2 已上市的治疗性抗体

Table 2 Monoclonal-antibody-based therapeutics on the market

商品名	抗原	应用范围	分子结构	注册时间
Orthoclone OKT3	CD3	抗急性肾移植排斥反应	鼠单抗	1986
ReoPro	GPIIb/IIIa	抗凝血	来自嵌合抗体的 Fab	1994
Panorex	17-1a, EpCAM	结肠癌	鼠单抗	1995
Mabthera/Rituxan	CD20	非何杰金氏淋巴瘤	嵌合抗体	1997
Zenapax	CD25	急性肾移植排斥	人源化单抗	1997
Herceptin	HER-2	高表达 HER-2 的转移性乳腺癌	人源化单抗	1998
Synagis	RSV	RSV 引起的幼儿呼吸道疾病	人源化单抗	1998
Simulect	CD25	急性肾移植排斥	嵌合抗体	1998
Remicade	TNF- $\alpha$	库鲁氏病,风湿性关节炎	嵌合抗体	1998,1999
Mylotarg	CD33	急性骨髓淋巴瘤	人源化单抗	2000
Campath	B 淋巴细胞	慢性 B 细胞淋巴细胞白血病	人源化单抗	2001
CroFab	蛇毒	响尾蛇解毒剂	绵羊 Fab	2000
DigiFab	地高辛	地高辛过量	绵羊 Fab	2001
Zevalin	CD20	非何杰金氏淋巴瘤	鼠单抗	2002

引自 Marc A van Dijk, Current Opinion in Chemical Biology, 2001; Peter J Hudson & Chritelle Souriau, Nature Medicine 2003.

## 2 人源化抗体的演变与研究进展

人源化抗体是从鼠源单抗到全人抗体的过渡形式。在鼠单抗的基础上,用人抗体恒定区置换鼠抗体的相应部位,形成人鼠嵌合抗体。这类抗体分子约70%为人源,在抗原特异性和亲和力方面都较好的保留了亲代抗体的特征,而免疫原性降低至12%左右,在体内的半衰期和效应功能也更加接

近于人抗体。现在已有5种嵌合抗体进入市场,用于治疗癌症、风湿性关节炎、心肌梗塞和移植排斥<sup>[14,15]</sup>。

在嵌合抗体基础上进一步减少鼠源成分,仅保留鼠抗体CDR区,其余全部替换成人抗体相应部分,这种改型抗体的人源成分达90%,即通常所指的人源化抗体。至今共有5种人源化抗体被批准上市<sup>[6]</sup>。值得注意的是CDR移植常常导致亲和力下降,而且并非对每一种鼠抗都适用。

全人抗体是治疗性抗体的发展趋势。目前生产全人抗体的方法已达到比较成熟的阶段,主要包括抗体库技术和转基因小鼠技术<sup>[16]</sup>。

抗体库技术的发展使体外不经过免疫获得抗体成为可能。经典的抗体库都是通过噬菌体外壳蛋白 III 和蛋白 VIII 融合单链抗体(ScFv)的形式展示于噬菌体表面,继而通过多轮的抗原淘选可获得完全人源的单链抗体(ScFv)。现在有一种改进的方法可以使 ScFv 的筛选完全在体外完成。该技术从 ScFv 基因文库开始,在非细胞系统使基因转录,基因中不插入终止子,形成一个 RNA-ribosome-ScFv 复合体,以类似噬菌体库的筛选方式得到特异结合靶分子的复合物之后,分离 RNA 进行 PCR 扩增,在扩增的同时还能引入突变,刺激亲和力成熟过程并获得包含更高亲和力的次级抗体库<sup>[17]</sup>。

在转基因动物方面,有几种不同的途径生产人抗体,其中一种方法是将已产生一定免疫反应的供者或癌症患者的淋巴细胞导入严重联合免疫缺陷小鼠(SCID)或 Trimer 小鼠<sup>[18-19]</sup>,作为暂时的人免疫系统发挥有限的功能。取鼠脾细胞与人骨髓瘤细胞杂交就可能获得分泌人抗体的杂交瘤。但是这种系统必须依赖已产生一定免疫反应的供体,而且不可能用预先选择的抗原进行免疫。所以绝大部分人们感兴趣的针对治疗性靶标的抗体都无法用这种技术获得。另一条生产人抗体的途径是通过基因敲除技术使小鼠自身的基因失活并导入新基因,创造出携带人抗体重链基因簇而自身抗体基因失活的转基因小鼠。这种转人抗体基因小鼠(通常称为 HuMaB, Human antibody mouse)所带的人 DNA 片段具有完备的功能,可以有效的进行同种型转换和亲和力成熟。任何靶抗原均可被用来免疫该小鼠使其产生高亲和力的人抗体<sup>[20-22]</sup>。该领域的最新进展是所谓“转染色体小鼠”的产生。这种小鼠携带人微小染色体,即从人 14 及 2 号染色体上分离的含有全部人抗体重链胚系基因簇(包括所有的 V, D, J 片段和抗体恒定区)的染色体片段。这种携带微小染色体的小鼠能够提供几乎完全相同的人免疫球蛋白基因环境并在鼠体内精确的重现了人抗体的产生过程<sup>[23-24]</sup>。目前中科院上海生化细胞所已经开始了转人染色体小鼠的研究工作。

无论是通过抗体库还是转基因小鼠技术,最终仍需细胞水平生产抗体。尽管研究完整抗体的表达系统很多,如昆虫、酵母、植物等,但目前上市的所有抗体均为哺乳细胞系统所生产,因为抗体在哺乳细胞系中表达可以获得正确的折叠和糖基化,而其它表达系统生产的人抗体可能存在异源性糖基化,如非哺乳细胞系酵母、细菌等在生产抗体的应用中就因无法提供正确的折叠和糖基化而不被关注,但是通过植物生产抗体也许是可行的<sup>[25-26, 27]</sup>。虽然植物的糖基化方式与人不同而导致植物抗体的临床应用还存在问题<sup>[28]</sup>,但将来也许可以通过遗传改造来克服这一障碍<sup>[29]</sup>。

由于在临床治疗时患者一般都需反复大剂量的用药(一次数百微克),无形中增加了治疗费用,而发展转基因动物,如山羊和牛,从其乳汁中获取单抗,则是一条经济的途径<sup>[30]</sup>。

目前的技术使嵌合抗体和人抗体的生产成为可能,它们不仅具有较长的半衰期,低免疫原性,还能与天然效应因子相互作用。将来通过噬菌体抗体库和转人抗体基因小鼠技术制备的人单抗有望被应用于一系列免疫和感染性疾病。同时,这些抗体还能被用于靶向参与控制免疫系统调节的各种细胞因子、化学因子、它们的受体以及参与细胞间相互作用的细胞外配体。就癌症而言,裸抗的应用可能会进展得相对缓慢,因为特异性是制约其应用的关键问题。较为可行的发展方向是选择那些能对弱免疫反应起调控作用的因子作为靶标。

### 3 抗体衍生物

抗体包含两个功能域(靶向识别(Fv 或 Fab)及效应功能(Fc 段))。这两个特点是研究者偏爱将完整抗体应用于临床的原因。但并不是任何情况下都需要两个功能域同时存在,比如 Fab 就已经应用于临床的肿瘤治疗。结合血小板糖蛋白 II b/III a 受体的抗体 Fal(Reopro),通过抑制血小板活化<sup>[31]</sup>预防冠脉血管成形术的并发症。由于 Fab 在体内的半衰期很短,一般可通过偶联 PEG 加以改善。对抗 CD146 抗体进行基因工程改造构建的一种新型三结构域单链抗体 V<sub>H</sub>/κ,不仅识别人肿瘤组织血管,还在鸡胚尿囊膜实验中显示出了血管抑制活性。由于该分子具有分子量小、稳定性高的特点,故而极有潜力应用于肿瘤及血管相关疾病的治疗<sup>[32]</sup>。

靶向识别域也同时能作为一种有效的“弹头”搭载毒素到特定部位发挥效力。通常把放射性核素、毒素以及酶等物质与抗体偶联形成免疫复合物,或将这些功能蛋白的基因与抗体可变区基因连接形成双功能融合蛋白,用于肿瘤或其它疾病的治疗。例如由 FDA 批准上市的 Gemtuzumab( Mylotarg ),是一种抗 CD33 的抗体与 Calicheamicin( 加利霉素 )的偶联物,被应用于急性骨髓白血病的治疗<sup>[33]</sup>;另外,放射免疫疗法也展现出良好的发展势头与应用潜力。治疗淋巴瘤的放射性免疫偶联物 Ibritumomab( Zevalin )刚刚通过了 FDA 的认证,而 tositumomab( Bexxar )<sup>[34, 35]</sup>也正在临床进行试验。免疫毒素疗法与 ADEPT( 抗体导向的酶前药疗法 )仍处于早期临床阶段<sup>[9, 11]</sup>。

### 4 结 语

近年来,无论是科学界还是商业团体都对治疗性抗体的研究表现出越来越多的关注。本文中所讨论的许多抗体及小分子都已进入大规模生产阶段,有些已经进入了临床试验。人源化抗体和人抗体的出现为治疗性抗体的广泛应用带来了新的希望,但人抗体是否可以解决鼠抗体临床应用中出现的所有问题,还有待大量临床试验的检验。由于影响抗体免疫原性的因素很多,如抗原呈递方式、次级信号系统以及患者的个体差异性等等,而抗体的人源化只能解决一个方面的问题,其广泛应用将有赖于对机体免疫系统调节机制进行更加细致深入的研究。同样,抗体衍生物也会面临诸如免疫原性、毒副作用等自身固有的问题,所以可行的发展方向

是完善人抗体技术的同时,推进治疗性小分子抗体衍生物的研究。根据临床实际设计灵活的治疗方案,使人源化抗体和抗体衍生物互为补充,达到最佳治疗效果。

也许不久的将来我们还会看到现有抗体技术与智能化的芯片技术相结合,不仅提供一种高效发现新药物的手段,也可作为强有力的工具筛选疾病相关靶分子,揭示疾病发生的分子机理,人源化抗体的研究也会同时得到推进。从已上市的抗体药物不难看出,未来的治疗性抗体将朝着人源化和小型化发展,通过两条途径的结合最大程度的克服鼠单抗的缺陷,使抗体药物得到更为深广的应用。

## REFERENCES(参考文献)

- [ 1 ] Miller RA. Treatment of B-cell lymphoma with monoclonal anti-idiotype antibody. *New Engl J Med*, 1982, **306**( 9 ):517 - 522
- [ 2 ] Dickman S. Antibodies stage a comeback in cancer treatment. *Science*, 1998, **280**( 5367 ):1196 - 1197
- [ 3 ] Ghetie V and Ward ES. FeRn: the MHC class-I-related receptor that is more than an IgG transporter. *Immunol Today*, 1997, **18**( 12 ):592 - 598
- [ 4 ] Cragg MS, French RR, Glennie MJ. Signaling antibodies in cancer therapy. *Curr Opin Immunol*, 1999, **11**( 5 ):541 - 547
- [ 5 ] Farah RA, Clinchy B, Herrera L *et al.* The development of monoclonal antibodies for the therapy of cancer. *Crit Rev Eukaryotic Gene Expr*, 1998, **8**( 3 - 4 ):321 - 356
- [ 6 ] Hudson PJ, Souriau C. Engineered Antibodies. *Nat Med*, 2003, **9**( 1 ):129 - 134
- [ 7 ] Berard JL, Velez RL, Freeman RB *et al.* A review of interleukin-2 receptor antagonists in solid organ transplantation. *Pharmacotherapy*, 1999, **19**( 10 ):1127 - 1137
- [ 8 ] Juberlirer SJ. Acute profound thrombocytopenia following C7E3 Fab ( abciximab ) therapy : case reports, review of the literature and implications for therapy. *Am J Hematol*, 1999, **61**( 3 ):205 - 208
- [ 9 ] Maini R, St Clair EW, Breedveld F *et al.* Infliximab( chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody ) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate : a randomized phase III trial. *Lancet*, 1999, **354**( 9194 ):1932 - 1939
- [ 10 ] Sandborn WJ, Hanauer SB. Antitumour necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease : a review of agents, pharmacology, clinical results and safety. *Inflamm Bowel Dis*, 1999, **5**( 2 ):119 - 133
- [ 11 ] Quan MP, Carter P. The rise of monoclonal antibodies as therapeutics. In *Lung Biology in Health and Disease Anti-IgE and Allergic Disease*( Jardieu PM and Fick R eds ), Marcel Dekker( in press )
- [ 12 ] Ran YI( 冉宇靓 ), Kong X( 孔健 ), Zhao ZQ( 赵泽国 ) *et al.* High-level expression of anti-CEA antibody in CHO-dhfr cells. *Immunological Journal* ( 免疫学杂志 ) 2000, **16**( 6 ):407 - 410
- [ 13 ] Ran YI( 冉宇靓 ), Yang ZH( 杨治华 ), Sun LX( 孙利新 ) *et al.* High-level expression of anti-vascular endothelial growth factor chimeric antibody in eukaryotic cells. *Chinese Journal of Cancer*( 癌症 ), 2001, **20**( 3 ):283 - 286
- [ 14 ] Reff ME, Camer K, Chambers KS *et al.* Depletion of B-cells *in vivo* by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*, 1994, **83**( 2 ):425 - 445
- [ 15 ] Fisher RG, Johnson JE, Dillon SB *et al.* Prophylaxis with respiratory syncytial virus F-specific humanized monoclonal antibody delays and moderately suppresses the native antibody response but does not impair immunity to late challenge. *J Infect Dis*, 1999, **180**( 3 ):708 - 713
- [ 16 ] Vaughan TJ, Osbourn JK, Tempest PR. Human antibodies by design. *Nat Biotechnol*, 1998, **16**( 6 ):535 - 539
- [ 17 ] Hanes J, Schaffitzel C, Knappik A *et al.* Picomolar affinity antibodies from a fully synthetic naive library selected and evolved by ribosome display. *Nat Biotechnol*, 2000, **18**( 12 ):1287 - 1292
- [ 18 ] Reisner Y, Dagan S. The Trimer mouse : generating human monoclonal antibodies and an animal model for human diseases. *Trends Biotechnol*, 1998, **16**( 6 ):242 - 246
- [ 19 ] Dekel B, Marcus H, Shenkman B *et al.* Human/BALB radiation chimera engrafted with splenocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura produce human platelet antibodies. *Immunology*, 1998, **94**( 3 ):410 - 416
- [ 20 ] Nerberger M. Generating high-avidity human Mabs in mice. *Nat Biotechnol*, 1996, **14**( 7 ):826
- [ 21 ] Yang XD, Corvalan JR, Wang P *et al.* Fully human anti-interleukin-8 monoclonal antibodies : potential therapeutics for the treatment of inflammatory disease states. *J Leukocyte Biol*, 1999, **66**( 3 ):401 - 410
- [ 22 ] Fishwild DM, O'Donnell SL, Bengoechea T *et al.* High-avidity human IgG kappa monoclonal antibodies from a novel strain of minilocus transgenic mice. *Nat Biotechnol*, 1996, **14**( 7 ):845 - 851
- [ 23 ] Tomizuka K, Shinohara T, Yoshida H *et al.* Double trans-chromosomal mice : maintenance of two individual human chromosome fragments containing Ig heavy and kappa loci and expression of fully human antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**( 2 ):722 - 727
- [ 24 ] Kuroiwa Y, Tomizuka K, Shinohara T *et al.* Manipulation of human minichromosomes to carry greater than megabase-sized chromosome inserts. *Nat Biotechnol*, 2000, **18**( 10 ):1086 - 1090
- [ 25 ] Fischer R, Hoffmann K, Schillberg S *et al.* Antibody production by molecular farming in plants. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2000, **14**( 2 ):83 - 92
- [ 26 ] Larrick JW, Yu L, Chen J *et al.* Production of antibodies in transgenic plants. *Res Immunol*, 1998, **149**( 6 ):603 - 608
- [ 27 ] Russell DA. Feasibility of antibody production in plants for human therapeutic use. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1999, **240**:119 - 138
- [ 28 ] Cabanes-Macheteau M, Fitchette-Laine AC, Loutelier-Bourhis C *et al.* N-Glycosylation of a mouse IgG expressed in transgenic tobacco plants. *Glycobiology*, 1999, **9**( 4 ):365 - 372
- [ 29 ] Bakker H, Bardor M, Molthoff JW *et al.* Galactose-extended glycans of antibodies produced by transgenic plants. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**( 5 ):2899 - 2904
- [ 30 ] Pollock DP, Kutzko JP, Birck-Wilson E *et al.* Transgenic milk as a method for the production of recombinant antibodies. *J Immunol Methods*, 1999, **231**( 1 - 2 ):147 - 157
- [ 31 ] Collier BS. GP II b/III a antagonists : pathophysiologic and therapeutic insights from studies of c7E3 Fab. *Thromb Haemost*, 1997, **78**( 1 ):730 - 735
- [ 32 ] Wu XF( 吴小平 ), Yand DI( 杨东玲 ), Zhang ZQ( 张志强 ) *et al.* A three-domain antibody fragment VH/L specific to tumor blood vessels. *Chinese Journal of Biotechnology* ( 生物工程学报 ), 2001, **17**( 1 ):50 - 54
- [ 33 ] Niculescu-Duvaz I. Technology evaluation : gemtuzumab ozogamicin, Celltech group. *Curr Opin Mol Ther*, 2000, **2**( 6 ):691 - 696
- [ 34 ] Witzig TE. The use of ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol*, 2000, **27**( 6 suppl 12 ):74 - 78
- [ 35 ] Kaminski MS, Estes J, Zasadny KR *et al.* Radioimmunotherapy with iodine( 131 I ) tositumomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma : updated results and long-term follow-up of the University of

## Progression and Direction of Humanized Antibody Research

LIN Yun<sup>1,2</sup> YAN Xi-Yun<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>( Center of Molecular Biology , Institute of Biophysics , Chinese Academy of Sciences , Beijing 100101 , China )

<sup>2</sup>( State Key Laboratory of Microbial Resources , Institute of Microbiology , Chinese Academy of Sciences , Beijing 100080 , China )

**Abstract** After its advent , monoclonal antibody has gone an uneven way to its present wide applications in clinical practices , during which the humanized antibody set an important milestone accompanying a series of technique renovations , such as PCR technique , phage display and transgenic animals . Humanized antibody has developed from chimeric antibody and reshaped antibody to the present fully human antibody . Humanization of murine antibodies has been the future direction of therapeutic antibodies and this can be reflected from the fact that humanized antibodies or even human antibodies have made up majority of the therapeutic antibodies both in clinical test and in the market . The present techniques have enabled the production of fully human antibodies and given chances to the arising of antibody derivatives . They not only overcome the deficiency in application of murine antibody with different strategies , but also provide more weapons for human therapeutics . However , modifications of monoclonal antibody aiming at clinical applications need more research work in the mechanisms of antibody effector system , as well as comprehensive understanding in regulation of human immune system .

**Key words** therapeutic antibody , humanization , human antibody

Received : 06-06-2003

This work was supported by Grant from Project of Chinese National Programs for High Technology Research and Development ( No. 2001AA215321 ) .

\* Corresponding author . Tel : 86-10-64888583 ; Fax : 86-10-64888583 ; E-mail : yanxy@sun5 . ihp . ac . cn .

## The Second Editorial Board of Chinese Journal of Biotechnology

### ADVISOR

JIAO Rui-Shen ( J. S. Chao ) Professor

( Institute of Plant Physiology and Ecology , Shanghai Institutes for Biological Sciences , Chinese Academy of Sciences , Shanghai 200032 , China )

### EDITOR-IN-CHIEF

YANG Sheng-Li Academician

( Shanghai Research Center for Biotechnology , Chinese Academy of Sciences , Shanghai 200233 , China )

### VICE-EDITOR-IN-CHIEF ( alphabetically )

FANG Rong-Xiang Academician

( Institute of Microbiology , Chinese Academy of Sciences , Beijing 100080 , China )

HE Fu-Chu Academician

( Institute of Radiation Medicine , Academy of military Medical Sciences , Beijing 100850 , China )

SU Zhi-Guo Professor

( Institute of Process Engineering , Chinese Academy of Sciences , Beijing 100080 , China )

YANG Kai-Yu Professor

( Institute of Microbiology , Chinese Academy of Sciences , Beijing 100080 , China )

YANG Yun-Liu Professor

( Institute of Plant Physiology and Ecology , Shanghai Institutes for Biological Sciences , Chinese Academy of Sciences , Shanghai 200032 , China )

### MEMBERS OF THE BOARD ( alphabetically )

CAO Yi-Lin	CHEN Jian	CHEN Qing-Xuan	CHEN Shou-Yi	CHEN Su-Min
CHENG Jing	GAO You-He	HAN Yu-Min	JIA Ji-Zeng	JIANG Ning
LI Yu-Yang	LI Zai-Ping	LIU Shuang-Jiang	MA Qing-Jun	MENG Guang-Zhen
QIANG Bo-Qin	SI Shu-Yi	TAN Tian-Wei	TONG Guang-Zhi	WANG Jun ( Hong Kong )
WANG Shu-Qing	WANG Yi-Ping	WU Xiang-Fu	XIE Yi	YANG Ke-Qian
YANG Xiao	YAO Bin	ZHANG Si-Liang	ZHANG Xian-En	ZHANG Zhi-Qing
ZHAO Guo-Ping	ZHU Zhen			

### MANAGING EDITORS

WU Wen YE Jun