

抗新型冠状病毒单克隆中和抗体药物研发进展*

史瑞 严景华**

(中国科学院微生物研究所 北京 100101)

摘要 随着新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情在全球的不断蔓延,开发有效的治疗药物迫在眉睫。中和抗体作为最有希望的新型冠状病毒特异性治疗药物,已经在临床研究中展现很好的治疗效果。对抗新冠病毒单克隆中和抗体药物研发的进展、涉及的主要技术和主要临床试验结果进行了总结,以期包括 COVID-19 在内的新发、突发传染病中和抗体药物研发提供参考。

关键词 新型冠状病毒 中和抗体药物 临床试验

中图分类号 Q819

1 概述

正如历史上历次重大传染病给人类带来的巨大危害一样,2020 年新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情,也给人类诸多领域带来深刻影响。从行业角度来看,疫情蔓延对全球旅游、交通运输等行业造成直接冲击;对产业链全球化的制药、半导体、汽车制造等行业以及强顺周期的能源行业造成较大影响。疫情进一步在欧盟、美国等主要经济体蔓延,已经从生产资料供应、资本供给和最终消费需求三个方面对全球供应链产生极大的冲击。

多项研究表明,COVID-19 的病原是一种新的冠状病毒,国际病毒分类学委员会将新冠病毒命名为 SARS-CoV-2,世界卫生组织(WHO)将它引起的疾病命名为 COVID-19。SARS-CoV-2 和 2002 年出现的严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)具有很高的相似性;SARS-CoV-2、SARS-CoV 和中东呼吸综合征病毒(MERS-CoV)都属于 β -冠状病毒。SARS-CoV-2 的基因序列与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 具有一定同源性,但亦存在明显区别^[1]。目前已经证实,SARS-CoV-2 可以通过与感染者密切接触或接触已被 SARS-CoV-2 污染的区域进行传播^[2]。

SARS-CoV-2 是一种有包膜结构的单股正链 RNA

病毒,病毒颗粒呈圆形或椭圆形,直径 60 ~ 200 nm^[1]。SARS-CoV-2 刺突状的 S 蛋白是病毒最重要的表面蛋白,决定 SARS-CoV-2 的宿主范围和特异性;S 蛋白也是中和抗体(neutralizing antibody, NAb)及疫苗设计的关键靶点^[3]。S 蛋白以三聚体的形式存在于病毒表面,每个 S 蛋白包括一个头部 S1 亚基和一个 S2 亚基。其中头部 S1 亚基含有受体结合域(receptor binding domain, RBD),可以与人类受体-血管紧张素转化酶 2(ACE2)结合^[4]。S2 亚基更靠近病毒膜,负责介导病毒与宿主细胞膜的融合。SARS-CoV-2 侵入细胞的第一步是病毒表面 S 蛋白与宿主细胞表面的受体相互作用,然后诱导病毒表面 S 蛋白发生变构,继而病毒囊膜与细胞膜发生膜融合;融合后,病毒把遗传物质释放到宿主细胞中,完成入侵过程^[5]。

中和抗体是 B 淋巴细胞产生的一种能够与病原体(如病毒)表面的抗原结合,从而阻止病原体黏附宿主细胞受体或抑制其感染的免疫球蛋白分子。例如,用于乙型肝炎、狂犬病、破伤风等预防和治疗的免疫血清(多克隆抗体),用于呼吸道合胞病毒感染和埃博拉预防和治疗的单克隆抗体,均已在临床试验及临床使用中取得成功^[6-8]。靶向 SARS-CoV-2 的 RBD 区、阻断 S 蛋白与 ACE2 受体结合的抗体,能有效阻断 SARS-CoV-2 入侵宿主细胞^[9]。由于 S 蛋白主要通过 RBD 受体与 ACE2 相互作用完成入侵过程,因此大多数中和抗体靶向 RBD 的受体结合表位,通过竞争结合来实现阻断 RBD 和 ACE2 相互作用,发挥中和效

收稿日期:2021-05-14 修回日期:2021-06-01

* 国家重点研发计划(2020YFC0848300)资助项目

**通讯作者,电子邮箱:yanjh@im.ac.cn

应^[9-11]。除了阻断S蛋白与受体结合外,还有一些中和抗体可以通过其他机制发挥抗病毒作用:如抑制病毒囊膜蛋白的变构阻断病毒的膜融合过程,通过ADCC、ADCP作用或通过补体途径等清除病毒;这些机制也说明,中和抗体也可以靶向S蛋白上的其他表位^[12]。

对于治疗性中和抗体药物开发,常用的抗体分离技术主要包括:(1)分离病毒感染后康复病人的记忆性B细胞,用单细胞测序技术筛选中和抗体^[13];(2)分离病毒感染后康复病人或健康人免疫细胞,用噬菌体展示技术筛选中和抗体^[14];(3)用病毒重要抗原免疫动物,激发免疫反应,从动物体内筛选中和抗体^[15]。

2 主要抗新冠病毒中和抗体药物研发进展

目前,已有217个针对COVID-19的治疗性抗体项目进入开发阶段,包括133个靶向S蛋白的项目,其中3组抗体疗法已被授予紧急授权使用(EUA),用于治疗COVID-19患者;79个抗体项目正在临床试验中(I/II/III期),包括25个靶向S蛋白的项目;66个抗体项目处于早期发现阶段,其中60个抗体项目处于临床前阶段;至少29个国家和291家公司/机构正在开发针对新冠病毒的抗体疗法^[16](表1)。

表1 进入临床研究阶段的重要抗新型冠状病毒中和抗体药物汇总

Table 1 Summary of major neutralizing antibodies in clinical trials against SARS-CoV-2

公司	产品	抗体类型	临床阶段	试验号
再生元制药/NIAID	REGN-COV2	靶向S蛋白的人IgG1单克隆抗体	临床II/III期	NCT04452318 NCT04426695 NCT04425629
礼来制药/AbCellera/NIH	巴尼韦单抗	靶向S蛋白的人IgG1单克隆抗体	临床II/III期	NCT04497987 NCT04634409 NCT04518410
礼来制药/中国科学院微生物研究所/上海君实生物	埃特司韦单抗/巴尼韦单抗	靶向S蛋白的人IgG1单克隆抗体	临床II/III期	NCT04427501
Vir Biotechnology/GSK	VIR-7831/GSK4182136	靶向S蛋白的人IgG1单克隆抗体	临床III期	NCT04545060
AstraZeneca/Vanderbilt	AZD8895/AZD1061	靶向S蛋白的人IgG1单克隆抗体	临床III期	NCT04507256
Celltrion	CT-P59	靶向S蛋白抗原表位的人单克隆抗体	临床III期	NCT04525079
中国科学院微生物研究所/上海君实生物	埃特司韦单抗(JS016)	靶向S蛋白抗原表位的人单克隆抗体	临床II期	NCT04441918
百济神州/北京丹序生物/北京大学	BGB-DXP593	靶向S蛋白抗原表位的人IgG1单克隆抗体	临床II期	NCT04551898 NCT04532294
Tychan	TY027	-	临床I期	NCT04429529
腾盛博药/清华大学	BR11-196/BR11-198	靶向S蛋白抗原表位的人单克隆抗体	临床I期	NCT04479631 NCT04479644
神州细胞工程/中国科学院	SCTA01	靶向S蛋白抗原表位的人源化单克隆抗体	临床I期	NCT04483375
迈威生物	MW33	靶向S蛋白抗原表位的人单克隆抗体	临床I期	NCT05433048
Sorrento/Mount Sinai	COVI-GUARD/STI-1499	靶向S蛋白S1亚基的人单克隆抗体	临床I期	NCT04454398
复宏汉霖	HLX70	靶向S蛋白抗原表位的人单克隆抗体	临床I期	NCT04561076

数据来源:clinicaltrials.gov

下面针对已经进入 III 期临床试验的主要中和抗体药物进行介绍。

2.1 礼来制药抗新冠病毒中和抗体药物研发进展

作为世界知名的跨国制药集团,礼来制药公司(Eli Lilly)分别从加拿大 AbCellera 公司和上海君实生物医药科技股份有限公司(与中国科学院微生物研究所合作研发)引进两株抗新冠病毒中和抗体^[9, 17]:巴尼韦单抗(bamlanivimab, LY-CoV555)和埃特司韦单抗(etesevimab, LY-CoV016/JS016)是分别从美国和中国 COVID-19 康复患者的血液样本中发现的、针对 SARS-CoV-2 病毒刺突蛋白的 IgG1 单克隆中和抗体^[17]。

2021 年 1 月,礼来制药在 JAMA 杂志发表埃特司韦单抗与巴尼韦单抗联合疗法的 III 期临床试验结果,数据显示:与安慰剂组相比,组合疗法在治疗第 7 天时显著降低了病毒载量居高不下的患者比例,将患者与 COVID-19 相关的住院或急诊治疗风险降低 84.5%;而且在年龄 >65 岁或 BMI >35 的高风险患者中,组合疗法将患者接受住院或急诊治疗的比例从 13.5%降低为 0%。该联合疗法对轻症和普通型患者转重症和死亡病例总体下降 70% 和 100%,达到主要和次要临床终点^[18]。

2021 年 2~3 月,美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)先后批准了该联合疗法的紧急使用授权(EUA),用于治疗年龄在 12 岁及以上、不需要补充氧气且有进展为重症新冠肺炎的高风险患者;2021 年 5 月,巴西药品及生物产品总局同样授予该抗体组合疗法的紧急使用权。

2.2 再生元抗新冠病毒中和抗体药物研发进展

再生元(Regeneron)制药公司建立了 VelociSuite 技术平台,用于发现、开发和生产人源单克隆抗体;该平台的核心优势是能够简化抗体药物的研发工艺并提高抗体新药的研发品质。

再生元制药将抗新冠病毒抗体药物命名为 REGN-COV2,由 REGN10987 和 REGN10933 两种单克隆抗体组成^[19]。该公司基于 VelocImmune 转基因小鼠和 COVID-19 康复患者样本,初步筛选出 200 多株候选抗体,最终根据候选抗体和 S 蛋白的结合能力、中和能力以及三维结构表征等参数,筛选出两个最合适的单克隆抗体,组成“鸡尾酒”疗法。REGN10987 和 REGN10933 非竞争且同时与新冠病毒 S 蛋白的 RBD 结合,阻断其与受体 ACE2 的相互作用。其中 REGN10933 从上方结合病毒 RBD,而 REGN10987 从正

面和左下方结合病毒 RBD^[19]。

2020 年 10 月 28 日,再生元制药宣布,一项 II/III 期评价抗新冠病毒中和抗体鸡尾酒疗法 REGN-COV2 疗效的临床试验,达到主要和关键性次要终点^[20]。REGN-COV2 显著降低患者的病毒载量和接受进一步医疗护理的需求。最新 524 名非住院患者的临床试验结果显示:接受治疗 7 天后,患者平均病毒载量与对照组相比显著降低,携带高水平病毒载量或基线中和抗体水平低的患者,最能够从 REGN-COV2 疗法中获益;试验结果还显示,REGN-COV2 高剂量(8 g)和低剂量(2.4 g)之间的临床疗效无显著差异^[20]。2020 年 11 月 21 日,FDA 向该抗新冠病毒中和抗体组合疗法颁发了 EUA。

2.3 Vir 制药抗新冠病毒中和抗体药物研发进展

Vir Biotechnology 使用与开发 mAb114(针对埃博拉病毒的治疗性抗体药物)相同的技术平台,开发了针对新冠病毒的抗体 S309。

2020 年 5 月,Vir 制药公司发表对从 COVID-19 康复患者体内分离的抗体 S309 进行了详细的鉴定和表征的研究结果^[21]。基于 S309 抗体,Vir 制药和葛兰素史克(GSK)制药公司合作开发单克隆抗体药物 Vir-7831。Vir-7831 不但能够中和新冠病毒,而且能够有效防止因病毒突变产生的逃逸。具体而言,该中和抗体靶向 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 病毒的共享保守表位;研究显示,经过 10 次传代后,新冠病毒没有发生针对该抗体的逃逸突变。同时,单克隆抗体能够通过招募免疫细胞来杀死已经感染的细胞;抗体的 Fc 片段经过工程化改造,延长了抗体的半衰期;Fc 区域经过突变改造的抗体可以有效激活 T 细胞,从而进一步延长保护时间^[22]。

2.4 阿斯利康制药抗新冠病毒中和抗体药物研发进展

AZD7442 是由从 COVID-19 感染后恢复期患者体内分离的两株中和抗体组合而成。该抗体组合由范德堡大学医学中心发现,并于 2020 年 6 月授权给阿斯利康制药(AstraZeneca)。阿斯利康对它们进行优化,延长了抗体的半衰期,减少与 Fc 受体的结合;半衰期延长的长效中和抗体理论上应能提供 6~12 个月的保护能力;减少与 Fc 受体结合的目的在于最大限度地降低抗体依赖增强效应(ADE)风险。研究表明,这款中和抗体可以阻断 SARS-CoV-2 与宿主细胞的结合,并在细胞和动物疾病模型中展现出防止新冠病毒感染的能力^[23]。

目前,该抗体药物疗法有多项临床试验正在进行中,其中一项 III 期临床试验将在 1 400 名受试者中评估 AZD7442 的有效性(NCT04723394)。

2.5 Celltrion 抗新冠病毒中和抗体药物研发进展

Celltrion 通过与韩国疾病控制和预防中心(KCDC)的合作,鉴定出 300 株与 SARS-CoV-2 结合的候选抗体;其中一株抗体 CT-P59 展现出了极高的中和活性^[24]。

2020 年 7 月 30 日,英国药品和保健品管理局(MHRA)已批准该公司候选药物 CT-P59 的 I 期临床试验授权(CTA)申请。该临床试验旨在评估 CT-P59 的安全性、耐受性、有效性、药代动力学和免疫原性。并计划在轻度和中度 COVID-19 患者中开展进一步的全球 II/III 期试验。

2.6 国内抗新冠病毒中和抗体药物研发进展

疫情暴发以来,国内研究机构与制药企业紧密合作,快速分离到多株抗新冠病毒中和抗体并完成临床前研究。2020 年 6 月,中国科学院微生物研究所与上海君实生物医药科技股份有限公司合作开发的埃特司韦单抗率先获得临床试验许可^[9];截至目前,清华大学与腾盛博药两款中和抗体 BR11-196/BR11-198^[11]、北京大学与丹序生物的 DXP-593^[10]、迈威生物 MW33、复宏汉霖 HLX70 和神州细胞 SCTA01^[25]等抗新冠病毒中和抗体药物也相继进入临床研究阶段,具体情况将在后文进行介绍。

3 抗新冠病毒中和抗体药物研发动向

针对 COVID-19 疫情的不断变化,结合抗体药物的生物学特性,科研机构与制药企业不断优化中和抗体药物的活性,力求获得高效、安全的抗体药物,用以应对 COVID-19 疫情的蔓延。

3.1 中和抗体分离技术

从杂交瘤技术到抗体库展示,中和抗体药物的发现方法不断迭代。以新冠病毒为例,目前主要中和抗体的筛选技术包括两种。

3.1.1 从康复患者体内分离中和抗体 获取 COVID-19 康复患者的血液样本,用单个 B 细胞测序技术筛选中和抗体。具体步骤包括:先将康复患者的 B 细胞进行分选,获得能够产生特异性中和抗体的单个 B 淋巴细胞;然后通过分子生物学方法获得编码抗体的基因序列,在体外重组表达中和抗体蛋白进行后续的鉴定;这是目前获得单克隆中和抗体最快速而有效的方法。绝

大多数进入临床研究阶段的抗新冠病毒中和抗体药物都是通过这种技术获得的。例如,Vir 制药的 S309^[21]、中国科学院微生物研究所的埃特司韦单抗^[9]、礼来制药的巴尼韦单抗^[17]、Tychan 的 TY027 以及腾盛博药的 BR11-196/198^[11]等。

由于各研究团队筛选的样本来源于不同患者,不同团队筛选出相同抗体的可能性非常小。在实际操作中,从康复患者体内提取 B 细胞的时间点是影响中和抗体活性的重要因素,感染较长时间采集样本,能够给予中和抗体在体内足够的时间进行亲和力成熟,更有可能筛选到高活性候选抗体分子。其他因素,比如患者症状的持续时间和严重程度也会影响分离到中和抗体的活性。

3.1.2 从免疫动物体内分离中和抗体 通过病毒抗原蛋白免疫人源化动物,激发和分离中和抗体,也是一种很有效的技术。这类技术的典型代表为再生元制药及和铂医药。再生元制药利用 VelocImmune 转基因小鼠和 COVID-19 康复患者血液样本,初步筛选出数百株全人源中和抗体,最终选择 REGN10933 和 REGN10987 组成 REGN-COV2^[19]。和铂医药利用 H2L2 全人源转基因小鼠技术平台开发的广谱中和抗体 47D11,对 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 都具有中和活性。

3.2 新冠病毒逃逸突变与应对策略

防止因病毒突变导致中和抗体药物失效是临床前开发的难点。抗新冠病毒中和抗体药物大多靶向 S 蛋白的 RBD 区域,如果病毒在传代过程中,RBD 区关键氨基酸位点发生突变,中和抗体药物可能面临失效。为此各机构在研发中和抗体药物过程中,采取了不同的策略来降低中和抗体药物失效的风险。其中一种策略是采用多种抗体的组合,如再生元制药使用两株抗体 REGN10933 和 REGN10987 的联合疗法,这两株抗体结合 RBD 的位点不同,因此可以降低病毒通过基因突变,导致逃逸的可能性^[20]。阿斯利康制药的 AZD7442 也是由两株单克隆抗体 AZD8895 和 AZD1061 组成的联合疗法。

礼来制药在对巴尼韦单抗开展治疗轻至中度患者的 II 期临床试验中,引入中国科学院微生物研究所与上海君实生物医药科技股份有限公司联合开发的埃特司韦单抗进行联合给药,评价单克隆抗体鸡尾酒疗法的治疗效果^[18]。另有一种策略是选择相对保守的中和表位,如 Vir 制药的 S309 抗体靶向 SARS-CoV-2 上高度保守的表位,该表位位于病毒抗原结构的关键部位,如

果产生突变可能会影响到抗原的正常功能,削弱病毒的传播能力,因此其通过产生突变产生逃逸的可能性相对较小。

3.3 中和抗体 Fc 端改造

3.3.1 增强中和抗体药物的生物学效应 中和抗体能够通过 Fc 端募集和激活巨噬细胞和自然杀伤细胞(NK cell),以达到杀伤病毒的效果。Vir 公司通过对抗体 VIR-7831 的 Fc 端进行优化,增强抗体激活巨噬细胞和 NK 细胞的能力。在动物实验中,研究人员先向小鼠注射不同 Fc 修饰的中和抗体,然后使用致死剂量的病毒感染小鼠,评价不同修饰抗体的保护能力;实验结果表明,一种 Fc 区携带 GAALIE 突变的抗体(下称 GAALIE 抗体)具有最强的保护作用。对小鼠免疫细胞反应的分析显示,GAALIE 抗体增强了抗体 Fc 端与 Fc γ R 的结合能力,促进树突状细胞的成熟;树突状细胞将病毒抗原呈现在细胞表面,在激活 CD8 阳性 T 细胞方面具有关键性的作用^[22]。该中和抗体目前已经进入 III 期临床试验。

3.3.2 降低潜在 ADE 风险 ADE 的相关机制比较复杂,可能的作用机制是中和抗体的 Fc 片段与巨噬细胞表面的 Fc γ R 受体结合,导致抗体被巨噬细胞内吞,导致抗体为病毒入侵细胞提供了一个新途径^[26]。

为应对抗新冠病毒中和抗体可能引发 ADE 的潜在风险,中国科学院微生物研究所对筛选出的抗新冠病毒中和抗体埃特司韦单抗 Fc 段进行工程改造,引入 LALA 突变以避免可能出现的 ADE 效应^[9]。值得注意的是,临床试验中,中和抗体的给药浓度相对较高,高亲和力的中和抗体在高浓度下产生 ADE 效应的可能性极低^[27-28]。

3.3.3 延长药物半衰期 治疗性抗体药物的频繁注射给患者带来诸多不便,通过对 Fc 区的修饰能够有效延长抗体半衰期。其中 Fc 段进行YTE 突变等工程化改造,能够减缓抗体药物在体内的清除速率^[29];腾盛博药的 BR11-196 和 BR11-198 以及阿斯利康制药的 AZD7442 属于半衰期延长型抗新冠病毒中和抗体,理论上应能提供 6~12 个月的保护。

4 抗新冠病毒中和抗体药物自主创新情况

COVID-19 是对全球公共卫生安全的一次重大挑战。中和抗体药物作为最有希望的治疗性药物,其开发进展受到极大的关注。开发具有自主知识产权的有效药物,抢占 COVID-19 防治的制高点,不仅对我国防

控疫情具有重要意义,也能为全球 COVID-19 的防治提供中国方案,彰显我国生物技术水平和大国的负责态度,赢得世界人民的尊重。

疫情暴发以来,国内各科研团队与制药企业通力合作,快速开发出多个有效的中和抗体药物,研发速度处于世界前列。

4.1 中国科学院微生物研究所/上海君实生物医药科技股份有限公司/礼来制药

埃特司韦单抗是中国科学院微生物研究所开发的一款重组全人源抗新冠病毒单克隆中和抗体药物,可高亲和力、特异性结合 SARS-CoV-2 表面 S 蛋白的 RBD 区,并能有效阻断病毒与宿主细胞表面受体 ACE2 的结合。在恒河猴动物模型中,埃特司韦单抗能够有效抑制 SARS-CoV-2 感染实验动物,显示出良好的预防和治疗效果^[9]。

埃特司韦单抗是国内首个、全球第二个进入临床试验研究阶段的抗新冠病毒中和抗体药物。III 期临床试验期中期数据显示,巴尼韦单抗和埃特司韦单抗的联合疗法能够更有效地降低受试者体内病毒载量;在安全性方面,联合疗法的耐受性良好,且没有发生与药物有关的严重不良事件(SAEs),轻度不良事件(TEAEs)发生率与安慰剂相当。2021 年初礼来制药披露了巴尼韦单抗和埃特司韦单抗联合疗法的 III 期临床试验数据:该疗法使 COVID-19 轻症患者转为重症的比例降低 70%,死亡率降低 100%,达到主要和次要临床终点^[18]。

2021 年 2~3 月,FDA 和 EMA 先后批准巴尼韦单抗和埃特司韦单抗联合疗法的药物紧急使用授权。这是中国第一个原创抗体药物在美国和欧盟获得批准使用,具有里程碑式的意义。

4.2 清华大学/深圳市第三人民医院/腾盛博药

清华大学与深圳市第三人民医院合作,从国内 COVID-19 康复患者体内筛选出多株具有治疗潜力的全人源单克隆抗新冠病毒中和抗体。通过与腾盛博药公司合作,在 6 个月内完成临床前研究。目前,筛选出的两株单克隆中和抗体候选药物 BR11-196 和 BR11-198 已进入 III 期临床试验。

4.3 北京大学/丹序生物/百济神州

北京大学团队利用高通量单细胞测序技术,已从 COVID-19 康复者恢复期样本中筛选出多株强效抗新冠病毒中和抗体。北京大学团队和丹序生物及百济神州合作,对候选中和抗体完成了临床前研究。百济神

州计划在大中华地区以外的全球范围内针对一款或多款候选药物进行开发,而丹序生物将保留在大中华地区的相关权利。2020年9月,一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验已经在澳大利亚开展。根据ClinicalTrials资料显示,国内还有神州细胞的SCTA01、麦威生物的MW33、复宏汉霖的HLX70等多种抗新冠病毒中和抗体药物进入临床研究阶段。

5 小结与展望

COVID-19疫情暴发已经有一年多时间,目前仍在全球蔓延。截至到目前为止已经有3组抗体鸡尾酒疗法获批紧急使用,还有更多的抗体药物在临床试验中,这些抗体药物将在COVID-19预防和治疗中发挥重要作用。然而,抗体疗法也面临着诸多挑战,其中最主要的挑战是病毒株的变异;研究发现多个处于临床试验及紧急使用中的单抗药物对流行突变病毒株,如南非株、印度株的中和活性减弱。将来还会有新的变异病毒株出现,为了应对这种挑战,针对保守表位的广谱性中和抗体药物研发迫在眉睫。其次,目前的临床试验结果显示,单克隆中和抗体药物的主要适应证是轻症和普通型患者,对重症和危重症患者疗效不明显,因此需要在感染早期用药;为了降低总体重症和危重症患者比例及死亡率,必须覆盖较大大人群。另外,目前抗体药物使用剂量较大,如何降低生产成本,使更多的病患用得起药,也是一个需要考虑的问题。

总之,随着抗体药物筛选技术及下游生产技术的不断进步,单克隆中和抗体药物作为传染病防治的新手段,近年来已经取得了巨大进展。从1998年批准用于预防儿童呼吸道合胞病毒感染的帕丽珠单抗(palizumab)到今年抗新冠病毒单抗药物的临床使用,都预示着单克隆抗体药物在防控感染性疾病的流行中起着越来越重要的作用。

参考文献

- [1] Hu B, Guo H, Zhou P, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(3): 141-154.
- [2] Wiersinga W J, Rhodes A, Cheng A C, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA*, 2020, 324(8): 782.
- [3] Samrat S K, Tharappel A M, Li Z, et al. Prospect of SARS-CoV-2 spike protein: Potential role in vaccine and therapeutic development. *Virus Research*, 2020, 288: 198141.
- [4] Wang Q H, Zhang Y F, Wu L L, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell*, 2020, 181(4): 894-904. e9.
- [5] Costa L B, Perez L G, Palmeira V A, et al. Insights on SARS-CoV-2 molecular interactions with the renin-angiotensin system. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020, 8: 559841. DOI:10.3389/fcell.2020.559841.
- [6] Ehrhardt S A, Zehner M, Kräling V, et al. Polyclonal and convergent antibody response to Ebola virus vaccine rVSV-ZEBOV. *Nature Medicine*, 2019, 25(10): 1589-1600.
- [7] Domachowski J B, Khan A A, Esser M T, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of MEDI8897, an extended half-life single-dose respiratory syncytial virus prefusion F-targeting monoclonal antibody administered as a single dose to healthy preterm infants. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2018, 37(9): 886-892.
- [8] Gaudinski M R, Coates E E, Novik L, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and immunogenicity of the therapeutic monoclonal antibody MAb114 targeting Ebola virus glycoprotein (VRC 608): an open-label phase 1 study. *The Lancet*, 2019, 393(10174): 889-898.
- [9] Shi R, Shan C, Duan X M, et al. A human neutralizing antibody targets the receptor-binding site of SARS-CoV-2. *Nature*, 2020, 584(7819): 120-124.
- [10] Cao Y, Su B, Guo X, et al. Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high-throughput single-cell sequencing of convalescent patients' b cells. *Cell*, 2020, 182(1): 73-84.
- [11] Ju B, Zhang Q, Ge J W, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*, 2020, 584(7819): 115-119.
- [12] Chi X Y, Yan R H, Zhang J, et al. A neutralizing human antibody binds to the N-terminal domain of the spike protein of SARS-CoV-2. *Science*, 2020, 369(6504): 650-655.
- [13] Wang Q, Yang H, Liu X, et al. Molecular determinants of human neutralizing antibodies isolated from a patient infected with Zika virus. *Science Translational Medicine*, 2016, 8(369): 369ra179.
- [14] King D J, Bowers P M, Kehry M R, et al. Mammalian cell display and somatic hypermutation in vitro for human antibody discovery. *Curr Drug Discov Technol*, 2014, 11(1): 56-64.
- [15] Li Y, Wan Y H, Liu P P, et al. A humanized neutralizing antibody against MERS-CoV targeting the receptor-binding domain of the spike protein. *Cell Research*, 2015, 25(11): 1237-1249.
- [16] Yang L F, Liu W H, Yu X, et al. COVID-19 antibody therapeutics tracker: a global online database of antibody therapeutics for the prevention and treatment of COVID-19. *Antibody Therapeutics*, 2020, 3(3): 205-212.

- [17] Jones B E, Brown-Augsburger P L, Corbett K S, et al. LY-CoV555, a rapidly isolated potent neutralizing antibody, provides protection in a non-human primate model of SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv*, 2020, DOI:10.1101/2020.09.30.318972.
- [18] Gottlieb R L, Nirula A, Chen P, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19. *JAMA*, 2021, 325(7): 632.
- [19] Hansen J, Baum A, Pascal K E, et al. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. *Science*, 2020, 369(6506): 1010-1014.
- [20] Weinreich D M, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with covid-19. *New England Journal of Medicine*, 2021, 384(3): 238-251.
- [21] Pinto D, Park Y J, Beltramello M, et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature*, 2020, 583(7815): 290-295.
- [22] Bournazos S, Corti D, Virgin H W, et al. Fc-optimized antibodies elicit CD8 immunity to viral respiratory infection. *Nature*, 2020, 588(7838): 485-490.
- [23] Dong J H, Zost S J, Greaney A J, et al. Genetic and structural basis for recognition of SARS-CoV-2 spike protein by a two-antibody cocktail. *bioRxiv*, 2021, DOI:10.1101/2021.01.27.428529.
- [24] Cheolmin K, Dong-Kyun R, Lee J H, et al. A therapeutic neutralizing antibody targeting receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 288.
- [25] Lv Z, Deng Y Q, Ye Q, et al. Structural basis for neutralization of SARS-CoV-2 and SARS-CoV by a potent therapeutic antibody. *Science*, 2020, 369(6510): 1505-1509.
- [26] Bournazos S, Gupta A, Ravetch J V. The role of IgG Fc receptors in antibody-dependent enhancement. *Nature Reviews Immunology*, 2020, 20(10): 633-643.
- [27] Lee W S, Wheatley A K, Kent S J, et al. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nature Microbiology*, 2020, 5(10): 1185-1191.
- [28] Arvin A M, Fink K, Schmid M A, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature*, 2020, 584(7821): 353-363.
- [29] Mackness B C, Jaworski J A, Boudanova E, et al. Antibody Fc engineering for enhanced neonatal Fc receptor binding and prolonged circulation half-life. *mAbs*, 2019, 11(7): 1276-1288.

Research Progress of Neutralizing Antibody Drugs against SARS-CoV-2

SHI Rui YAN Jing-hua

(Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract With the continuous spread of the COVID-19 epidemic, it is urgent to develop effective therapeutic drugs. Neutralizing antibodies, as the most promising specific therapeutics against SARS-CoV-2, are proved to be effective in clinical trials. The research progress of neutralizing antibodies were summarized, including the involved technologies, and the clinical results in order to provide benefits for developing neutralizing antibodies in emerging infectious diseases including COVID-19.

Keywords SARS-CoV-2 Neutralizing antibodies Clinical trial