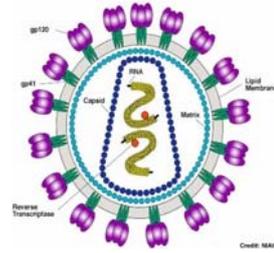
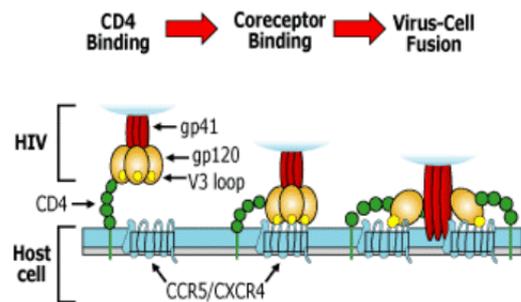


聯亞開發之「抗愛滋病治療性單株抗體，dB4 mAb」簡介

目前全球受到人類免疫缺陷病毒 (HIV) (見右圖) 感染的人口已經超過 4 仟 3 百萬，且此數目不斷逐年上升中。在治療 HIV 感染的醫療市場上，對於輔助與改善目前藥物的免疫治療藥物 (Immunotherapeutics) 有相當迫切的需求。目前的抗 HIV 藥物並無法完全治療愛滋病 (AIDS)，主要原因是高突變率、捉摸不定的 HIV 很容易對藥物產生抗藥性，並且，這類藥物的對人體毒性也很高，藥物產生的副作用包括有噁心、肝腎衰竭和心臟疾病等。另外，每天需要服用上百顆藥片的治療方式容易導致病人服藥依囑性不佳。

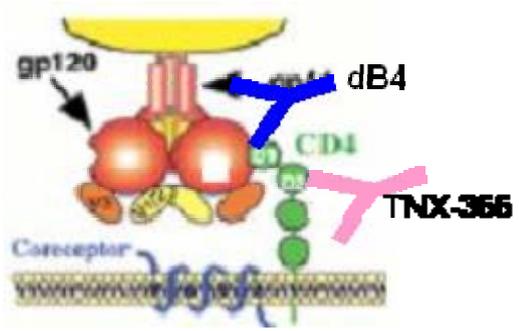


利用被動免疫治療 (passive immunotherapy)，也就是給予中和性單株抗體 (neutralizing monoclonal antibody)，是一種作用立即且適當的治療策略。但針對 HIV 病毒表面抗原所設計的單株抗體，面臨和抗 HIV 藥物相同的問題，即 HIV 病毒的高突變率所產生的抗藥性。目前抗 HIV 藥物研發的新趨勢在於設法阻斷 HIV 侵入寄主細胞 (右圖，HIV 侵入寄主細胞流程)，而抑制 HIV 病毒和寄主細胞上的 CD4 受體複合分子 (receptor complex) 結合是其中一種有效的策略，由於抗體的標的是相當穩定的宿主細胞受體，而不是突變率極高的 HIV 本身，具有較不會產生抗藥性的優點。



聯亞生技與美國母公司 UBI 利用上述原理開發出能專一準確地結合至 CD4 受體複合分子，而達成阻止 HIV 入侵宿主細胞之 B4 單株抗體^{1,2,3}。實驗證明 B4 單株抗體具有極佳的 HIV 中和力，能有效中和 HIV-1 不同臨床分離株 (A, B, C, D, E 及 F 亞型)、HIV-2、SIV 及 SHIV。在免疫缺陷小鼠、狒狒、黑猩猩等動物模型中，亦驗證 B4 單株抗體具有優異的抗 HIV 效力，其中黑猩猩 (chimpanzee) 動物實驗顯示 B4 單株抗體不但具有預防 HIV 感染的能力更具有 HIV 感染後治療效果，此研究成果已發表在美國國家科學院期刊，PNAS USA¹。為降低鼠源抗體對人體可能產生之免疫刺激性 (immunogenicity)，B4 單株抗體利用去免疫化技術 (Deimmunization) 完成 B4 抗體擬人化工作。實驗證明去免疫化的 B4 單株抗體不但保有和原始 B4 單株抗體一樣的 HIV 中和效力，且確實降低抗體對人體免疫細胞之刺激性⁴。為避免抗體對 CD4 細胞可能之副作用，聯亞研發團隊將 dB4 抗體 Fc 區段進行去糖基化 (aglycosylation) 的改造。

目前研發中的同類型藥物與 dB4 抗體最類似的為 TNX-355 抗體。不同於 TNX-355 的結合位置在於 CD4 受體的 domain 2，dB4 抗體的結合位置正是 HIV 病毒與 CD4 受體的結合點 domain 1。因此，dB4 抗體的抑制模式是屬於競爭性抑制作用 (competitor inhibition)，在病毒侵入抑制試驗(entry inhibition)顯示，在有效作用濃度下，dB4 抗體幾乎可以百分之百



阻斷 HIV 病毒侵入寄主細胞，因而產生抗藥性突變株的可能性較低。反之，TNX-355 抗體的抑制模式是一種非競爭性抑制作用 (non-competitor inhibition)，較可能因無法百分之百阻斷所有病毒，而產生突變株⁵。在臨床試驗中，TNX-355 抗體確實產生抗藥性突變株⁵。此外，由於 TNX-355 抗體臨床有效劑量高達 10 到 15 mg/Kg，且 TNX-355 抗體歷經 Biogen (抗體原創公司)，Tanox 與 Genentech 等多家公司輪替開發以及利用 PDL 之 CDR 嫁接技術完成擬人化 (Humanization) 工作，其未來生產成本及累積之高額權利金，將是此抗體商業化一大課題。

dB4 抗體的研發乃結合台灣聯亞/美國 UBI 的研發團隊以及與 HIV 病毒學專家 Dr. Carl Hanson (California Department of Health Services)及利用靈長類動物模型探討 HIV 病毒學之專家 Dr. Kris Murthy (Southwest Foundation for Biomedical Research, SFBR)的長期合作，研究成果受到國際矚目，榮獲美國國家衛生研究院 (NIH)及台灣經濟部科專多次補助。dB4 抗體目前正在 SFBR 以狒狒進行藥動學及毒理試驗，預計於 2008 年初進行人體臨床試驗。優異的效力、安全性及國際的研發合作加上美台政府的支持，使得 dB4 抗體成功上市的機會高，能於不久的將來造福愛滋病患。而嚴謹之專利保護及自主之智慧產權，將成為聯亞/UBI 在 dB4 抗體商業化過程中具有主動性及高效性的主因。

References

1. Wang, CY, Sawyer LSW, Murthy KK, Fang XD, Walfield AM, et al. Postexposure immunoprophylaxis of primary isolates by an antibody to HIV receptor complex. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999; 96:10367-10372.
2. Wang, CY. Antibodies Against A Complex of CD4 and Chemokine Receptor Domain, and their Use Against HIV Infections. U.S.Pat No. 5,961,976.
3. Wang, CY. Antibodies Against A Complex of CD4 and Chemokine Receptor Domain, and their Use Against HIV Infections. U.S.Pat No. 5,912,176, and International patents.
4. Lynn, S and Wang, CY. Designed deimmunized monoclonal antibodies for protection against HIV exposure and treatment of HIV infection, USPTO 2004013700A.
5. Geetha P. Bansal. A summary of the workshop on passive immunization using monoclonal antibodies for HIV/AIDS, held at the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 10 March 2006. Biologicals 2007, 35:367-371.