

# 迷你抗体抗癌有一手

## 源自鲨鱼骆驼 有助癌症和其他疾病药物研制

Helen Dooley 承认,当她描述自己的工作,经常得到困惑的反应。“人们会说,‘你靠替鲨鱼抽血为生?’”

虽然这有点言过其实,但 Dooley 和助手每两周便会拜访美国马里兰州巴尔的摩海港海洋与环境技术研究所的若干玻璃水箱。他们网住猫鲨或者护士鲨,并将其挪到一个含有低剂量镇静剂的小水池中。这种药物能让鲨鱼保持镇静,从而使 Dooley 和助手得以将其从水中抬起并且穿刺尾巴上的静脉。Dooley 介绍说,抽几毫升血“只需要几秒钟”。随后,他们会将鲨鱼放回水族馆休养生息。“只过了1分钟左右,它们通常能完全正常地四处游动并且寻找食物。”

在20年的时间里,身为马里兰大学(UMD)医学院免疫学家的 Dooley 一直在采集鲨鱼血液。其理由和其他研究人员从美洲驼、骆驼及其近亲身上抽血的原因相同。所有这些动物都会释放大小只有传统抗体一半的不同寻常的微型抗体。

自上世纪80年末以来,研究人员便知道这些微小的蛋白质。当时,比利时布鲁塞尔自由大学(VUB)的科学家偶然间发现了它们。但波士顿儿童医院生物化学家 Hidde Ploegh 表示,“从2012年起,该领域才真正起飞”。和传统抗体相比,这些分子及其更加微小的片段(通常被称为纳米抗体)对于研究人员来说更容易产生、更耐用,可溶性也更强。小型抗体可在细胞内部发挥作用,同时其大小允许它们进入组织深处,而常规抗体则很难渗透进去。

### 微小抗体扮演重要角色

人类和小鼠偶尔会产生仅含有重链的抗体,但研究人员认为,它们是功能失调的B细胞(此类蛋白质的免疫工厂)产生的“次品”。相比之下,鲨鱼和骆驼家族产生的微小抗体并非半成品的“劣质货”。尽管它们缺少帮助常规抗体识别和抓住抗原的轻链,但能以极大的特异性和其目标紧密结合在一起。同时,它们似乎是这些动物对病原体产生反应的关键部分。当 Dooley 和 UMD 医学院进化免疫学家 Martin Flajnik 将刺激免疫反应的抗原注射进护士鲨体内时,他们发现在几个月内,这些动物产生了多种靶向外来分子的小型抗体。

Flajnik 和其他研究人员推测,微小抗体使免疫系统得以对抗更广泛范围的病原体。传统抗体擅长粘住病毒和细菌分子上的平整表面。斯坦福大学医学院结构免疫学家 K. Christopher Garcia 表示,只含有重链的抗体“非常小,因此或许能穿过常规抗体无法进入的‘峡谷’和‘裂缝’”。

VUB 分子生物学家 Serge Muyldermans 认为,小型抗体肯定扮演了重要角色,因为它们有多达3个不同的世系中独立出现:鲨鱼、骆驼以及一种可能类似于鲨鱼的鱼类。不过,它们赋予了这些动物哪些优势一直是谜。Dooley 介绍说,比如,科学家对鲨鱼病原体知之甚少,甚至无法确定鲨鱼何时生病。对于骆驼及其近亲来说,虽然研究人员



来自鲨鱼的血液提供了被称为小型抗体的免疫蛋白质。

图片来源:MATT ROTH

对它们的疾病有更好的了解,但仍无法确定这些小型抗体对抗的是哪些病原体。Muyldermans 说,对于这些分子为何会进化,目前“我们并没有线索”。

### 纳米抗体的诸多优势

不过,这并未阻止科学家将其运用到工作中。对于大多数医学和研究用途来说,科学家会删除小型抗体,仅留下同抗原结合的顶端。Ploegh 介绍说,纳米抗体有很多便于使用的属性。比如,得到充分研究的大肠杆菌能产生它们。

“你可以在大肠杆菌中表达它们并且获得异常高的产量。同时,它们很容易纯化。”Ploegh 说。相比之下,在大肠杆菌中产生能发挥作用的完整尺寸抗体被证实非常困难。因此,研究人员通常从更加昂贵的哺乳动物细胞培养物中获得它们。

纳米抗体也能在细胞内保持功能性,而传统抗体通常会在细胞质中四分五裂。“突然间,我们能利用抗体在细胞内部做一些聪明的事情。”瑞士巴塞尔大学发育生物学家 Markus Affolter 介绍说,一种聪明的用途是“我们找到了操纵蛋白质的全新方法”。

例如,Affolter 和同事利用纳米抗体将特定蛋白质从细胞中清除。该团队从改造细胞以产生纳米抗体入手。这些抗体在未被结合一端携带着将蛋白质引向细胞“垃圾处理

厂”的分子。纳米抗体的另一端能识别并且黏附特定蛋白质。2012年,研究人员报告称,刺激细胞产生纳米抗体,导致蛋白质靶点最快在3个小时内消失。

作为基础研究中的标准方法,通过诱导基因突变清除蛋白质会将其永久删除。相比之下,纳米抗体技术使科学家得以将其删除然后将分子恢复,从而更详细地探寻它们的作用。例如,2015年,一个由得克萨斯州贝勒医学院研究人员领导的团队改造了果蝇,以产生“抓住”Dunce 蛋白质的纳米抗体并促进它的毁灭。Dunce 蛋白质对于昆虫的学习和记忆能力至关重要。随后,研究人员训练果蝇避开特定的门。当该团队刺激果蝇开始产生对抗 Dunce 的纳米抗体时,该蛋白质的水平骤降。此时,昆虫变得更加愚蠢——它们在学习避开门时变得更加困难。当该团队停掉这种纳米抗体的生产时,Dunce 的水平再次上升,而果蝇又重新变聪明。

### 相关疗法进入临床试验

鲨鱼、美洲驼和骆驼或许很快能帮助病人。总部位于比利时根特的 Ablynx 公司从一个发现非正规抗体的初始团队分拆而来。它已经完成了针对此类蛋白质——caplacizumab 的3期临床有效性试验。其治疗的是一种名为血栓形成性血小板减少性紫癜的罕见疾病。患上该疾病后,很多血栓会触

发中风、器官衰竭或者死亡。源自美洲驼的分子通过紧紧抓住一种名为血管假性血友病因子,可促进凝血的血液蛋白并使其失活而发挥作用。Ablynx 首席执行官 Edwin Moses 介绍说,这种分子比传统抗体更具黏附性。2017年,该公司在亚特兰大举行的美国血液学会会议上展示了上述试验的阳性反应结果。目前,其已在欧洲出售该药物并且计划于今年年底在美国做同样的事情。

至少还有7种来源于小型抗体的其他疗法已经进入临床试验。它们靶向的是诸如类风湿性关节炎、牛皮癣、红斑狼疮等疾病。同时,还有30多种疗法正处于研发中。大多数此类分子源自骆驼及其近亲的抗体,但由总部位于澳大利亚墨尔本公司的 AdAlta 公司生产的首个基于鲨鱼的药物应当在今年年底进入临床试验。该公司首席科学官 Mick Foley 介绍说,这种药物旨在缓解肺部纤维化——瘢痕组织累积引发的器官僵化。

研究人员还希望,小型抗体的独特属性将其得以撬开血脑屏障。这是一个治疗很多大脑疾病的障碍,因为它会“拒绝”大多数大型分子,包括标准抗体和很多其他药物。总部位于费城的生物科技 Ossia 公司设计了一种鲨鱼小型抗体的碎片,能黏附控制通过该障碍的受体。该公司首席执行官 Frank Walsh 表示,通过刺激受体,这些碎片或许能作为诸如杀死癌症的传统抗体——利妥昔单抗等药物打通进入大脑的道路。(宗华编译)

### 科学线人

全球科技政策新闻与解析

## 世卫组织称 刚果(金)埃博拉疫情有限



在刚果民主共和国姆班达卡港口,埃博拉病毒的筛查尤其困难,这个大型城市有一例确诊病例。

图片来源:BRYAN DENTON

刚果民主共和国目前的埃博拉疫情仅限于很小的地域,不足以成为国际关注的突发公共卫生事件(PHEIC)——这一特殊状态将要求世界卫生组织(WHO)发布影响深远的建议阻止该疫情。这是一个WHO高级顾问小组5月18日得出的结论。

截至目前,刚果(金)的监测小组已经确认了45个疑似、可能和确诊的埃博拉病例,其中包括25例死亡病例,疫情涉及该国赤道省的3个地区。在14例确诊病例中,最令人担忧的是姆班达卡,这是刚果河上人口密集的港口城市,连接着邻国的居民。

《国际卫生条例》(IHRs)是WHO关于如何应对疾病暴发的协议。它规定,如果有“重大”的国际传播风险,就会将其宣布为“PHEIC”。WHO 应急委员会负责人 Robert Steffen 在5月18日于瑞士日内瓦召开的新闻发布会上宣布,这次疫情还没有达到“PHEIC”的状态。

Steffen 指出,大多数病例都发生在偏远地区,因此传播风险有限。他进一步解释说,刚果(金)、WHO 和国际伙伴在10天前证实疫情暴发,并迅速作出反应,还“提供了充分的理由,相信目前的情况处于控制之下”。他补充说,刚果(金)决定采用一种实验性埃博拉疫苗增加了“一些乐观情绪,让人们相信疫情将很快得到遏制”。

WHO 卫生应急计划负责人 Peter Salama 说,两批疫苗已经通过航运抵达刚果(金),将有多达1万人可接受疫苗接种。疫苗团队将为接触过感染者的人、他们的接触者和前线急救人员(包括医务人员、运输团队和埋葬工人)注射疫苗。(晋楠)

## 欧洲推动开放获取 拒绝为期刊访问付费



在瑞典国家图书馆,谈判者就开放获取条款讨价还价,拒绝订购出版商爱思唯尔下属期刊。

图片来源:Sharon Hahn Darlin

将学术出版推向开放获取模式的努力正在汇聚力量。来自欧洲各大图书馆和大学联盟的谈判代表们正在分享如何促成新协议的策略,这些协议可以让更多文章位于付费墙之外。受德国对付费墙的影响,代表们越来越多地表示,如果不喜欢出版商提供的服务,就会拒绝为期刊访问付费。5月16日,瑞典的一个联盟成为最新一个声称不会与出版巨头爱思唯尔续约的组织。

根据新合同,即被称为“阅读和出版”的协议,图书馆仍然要支付订阅费才能访问付费墙下的文章,但他们的研究人员也可以在开放获取的条款下发表成果,这样任何人都可以免费阅读其成果。

支持者说,这样的协议可能有助于加速开放获取运动的进程。尽管几十年来一直在推动研究论文公开发表——其理由是所有人都应该可以获取和阅读由公众资助的研究成果,然而学术出版的主导商业模式仍是发表付费阅读的文章和从图书馆收集订阅。但如果许多大型图书馆联盟达成了“阅读和出版”协议,那么开放获取文章的比例将会激增。

“整个欧洲都有改变的基础。”VSNU 首席谈判代表 Koen Becking 说。这是一个由14个荷兰研究机构组成的联盟,2014年,VSNU 是第一个通过谈判达成订阅协议的国家联盟,该协议包括使其学者拥有公开发表所有成果的权利。此后,它又达成了若干协议,包括不同程度的公开出版。奥地利、英国、瑞典和芬兰的联盟也达成了类似的协议,而瑞士今年将开始谈判其首个开放获取协议。

总部位于比利时的布鲁塞尔的欧洲大学联盟在今年4月发表的一项调查报告称,欧洲去年11%的谈判联盟达成的协议考虑到了开放获取的出版成本,63%的联盟计划将在未来考虑这一因素。(冯维维)

# 老鼠,再见!

## 南乔治亚岛灭鼠成功

位于南大西洋的南乔治亚岛在进行了迄今为止最大规模的啮齿动物根除努力后,告别了鼠患。位于英国敦提的南乔治亚岛遗产信托(SGHT)在近期的新闻发布会上表示,一项监测调查称,没有发现任何证据显示岛上还有啮齿动物。

几年来,该机构在南乔治亚岛上投放了约300吨有毒诱饵,以剿灭威胁当地鸟类的鼠害。自然资源保护论者对这一结果表示赞赏,并表示必须保持警惕,以确保工作成果不会付诸东流。

“南乔治亚岛再没有鼠患真让人兴奋。”未参与灭鼠计划的英国皇家鸟类保护协会国际物种恢复项目负责人 Clare Stringer 说,“这正是我们所希望的。”

18世纪,啮齿动物被船只带到了南乔治亚岛。当时这里是一个没有永久居民的英国海外领地。老鼠很快就开始威胁岛上的鸟类种群,它们吃鸟蛋和攻击雏鸟。为此,2011年,SGHT 开始了一项雄心勃勃的项目:投入1000万英镑消灭老鼠。人们利用直升机向鼠患严重的区域投放诱饵。2013年和2015年,该组织又增加了两季的投放,覆盖了啮齿动物占据的其他区域。

SGHT 栖息地恢复项目指导委员会主席 Mike Richardson 表示,这种分阶段的策略是有效的,因为岛上的冰川是大鼠和老鼠栖息地之间的天然屏障,因此,在处理过程中,不太可能相互影响。该项目最终覆盖了超过10万公顷的面积,横跨170公里,比以往任何一个岛屿清除有害物种的项目都大了几倍。

实际上,灭鼠行动在2015年就完成了,但



一个嗅探犬团队帮助南乔治亚岛调查了啮齿动物剩余情况。

图片来源:OLI PRINCE

是必须再等上两年半才能宣布成功。SGHT 项目主管 Dickie Hall 说,由于幸存的啮齿动物很难被找到,因此难以立即得出结论说它们已经被消灭了,但几年后,成果就能凸现出来:啮齿动物繁殖迅速,即使是少数幸存者也能导致种群激增。

Hall 团队在2017年底开始了对南乔治亚岛的最后一次调查,升级并监测了用于探测剩余啮齿动物的设备。这些设备包括所谓的“咀

嚼棒”——通常饥饿的啮齿动物会在上面留下痕迹,还有相机陷阱和追踪隧道——老鼠穿过隧道会留下脚印。

这支队伍还配有3只专门训练识别啮齿动物气味的狗,它们能忽略地上成千上万的海豹和企鹅的气味。经过6个月的搜寻,研究小组没有发现任何大鼠或老鼠。

Richardson 说,所有的迹象都表明,南乔治亚岛的啮齿动物被消灭了。尽管人们还没有