

# 单克隆抗体药物与血液系统恶性肿瘤的治疗

范娜娜 丁倩 赵田田 詹金彪\*

(浙江大学医学院生物化学与遗传学系, 杭州 310058)

**摘要** 单克隆抗体凭借其特异性强、副作用较小的优点, 越来越广泛地应用于疾病的诊断与治疗。单克隆抗体药物在血液系统恶性肿瘤的治疗中也发挥了重要作用。目前, 经美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗血液系统恶性肿瘤的单克隆抗体药物已有六种, 在临床取得良好的治疗效果。单克隆抗体药物主要通过通过对肿瘤细胞的直接杀伤作用、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性反应(ADCC)、补体依赖性细胞毒性反应(CDC)和改变信号通路等机制达到治疗肿瘤的效果。另外, 将单克隆抗体与放射性核素、化疗药物和毒素等偶联, 用于肿瘤等疾病的靶向治疗研究, 成为生物治疗领域的热点。该文对近年来国际上用于血液系统恶性肿瘤治疗的单克隆抗体药物进行了概括和总结, 讨论了治疗性单克隆抗体药物存在的问题和应用前景。

**关键词** 单克隆抗体药物; 血液系统; 恶性肿瘤

自上世纪70年代Kohler等<sup>[1]</sup>创立杂交瘤技术以来, 单克隆抗体药物在医学领域已有着广泛的应用。肿瘤是目前导致人类死亡的主要疾病之一, 据世界卫生组织和国际抗癌联盟的统计, 全球约有2 200万人罹患恶性肿瘤, 而每年约有700万人死于肿瘤。单克隆抗体可以准确地攻击靶分子, 且毒副作用较低, 已成为一种治疗肿瘤的理想药物。迄今为止, 经FDA批准应用的单克隆抗体药物达到三十余种, 其中抗肿瘤单克隆抗体药物有十种, 占抗体药物的1/3。目前, 单克隆抗体药物已成为生物制药领域的热点。

## 1 概述

### 1.1 概念

单克隆抗体(monoclonal antibody, McAb, 以下简称单抗)是只识别一种抗原表位的抗体, 来源于单个B淋巴细胞的克隆或一个杂交瘤细胞的克隆。其性状高度均一、生物活性单一、特异性强。

### 1.2 分类

临床中常用的单抗药物有几种不同的结构, 根据分子结构不同可将其分为: 全抗体, 抗体片段(如抗原结合片段Fab、可变区片段Fv、单链可变区片段scFv等)和抗体偶联物[如放射免疫偶联物(radioimmunoconjugate)、化学免疫偶联物(chemo-immunoconjugate)和免疫毒素(immunotoxin)等]。

根据目前常用的抗肿瘤单抗药物的靶点不同

可大致分为以下几类: 以白细胞分化抗原CD分子为靶点的单抗, 如抗CD20、CD33、CD52等单抗, 多用于治疗白血病和淋巴瘤; 以表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)家族为靶点的单抗, 如抗EGFR单抗、抗表皮生长因子受体2 (epidermal growth factor receptor 2, HER2)单抗, 多用于治疗实体肿瘤; 以血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)为靶点的单抗, 多用于治疗结肠癌和胃癌。

### 1.3 应用范围

目前, 单抗药物主要有以下几种用途: (1) 抗器官移植排斥反应。1986年, FDA批准的第一个单抗OKT3, 用于治疗急性肾移植排斥反应; (2) 肿瘤诊断。重组抗体用于卵巢癌的早期诊断<sup>[2]</sup>; (3) 肿瘤治疗。单抗与肿瘤细胞靶抗原结合, 通过多种途径杀伤肿瘤细胞; (4) 自身免疫性疾病的治疗。2003年, FDA批准的Omalizumab, 用于治疗过敏性哮喘; (5) 抗独特型抗体作为分子疫苗治疗肿瘤。如抗鼻咽癌单抗FC2 (Ab1)<sup>[3]</sup>; (6) 双功能抗体的特殊用途。以EGFR和HER2为靶点的双功能抗体具有较强的抗肿瘤活性<sup>[4]</sup>。

收稿日期: 2011-03-14 接受日期: 2011-05-25

浙江省重大科技专项(No.2009C13041)和中央高校基本业务费专项资金资助项目

\*通讯作者。Tel: 0571-88208272, E-mail: jzhan2k@zju.edu.cn

## 1.4 现状和产值

单抗药物在临床中已占有越来越重要的地位。据统计,单抗药物全球销售额已超过400亿美元,每年还在以20%以上的速度快速增长;2009年单抗药物销售额占全球医药市场总销售额的4.9%左右,占全球生物工程药品和生化药品销售额的31%。

目前,经FDA批准的抗肿瘤单抗药物有十余种,其中治疗血液系统肿瘤的有六种(表1)。

## 2 抗血液系统恶性肿瘤单抗

血液系统恶性肿瘤是指造血干细胞异常增生的恶性克隆性疾病,是一种严重威胁人类健康的疾病,临床上常见的有白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等。化疗和造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是当前主要治疗手段。但化疗的选择性差,毒副作用大;HSCT会产生移植物抗宿主病,且易复发。随着免疫学的快速发展,单抗药物的治疗可以部分解决这一问题。

### 2.1 抗肿瘤机制

2.1.1 免疫介导的效应功能 包括抗体依赖性细胞介导的细胞毒性反应(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)和补体依赖性细胞毒性反应(complement-dependent cytotoxicity, CDC),这两种效应均依赖免疫球蛋白的Fc段。单抗与肿瘤细胞靶抗原特异性结合后,其Fc段可以与NK细胞、巨噬细胞和中性粒细胞等效应免疫细胞表面的Fc受体(FcR)结合,激活细胞内信号,发挥效应功能。NK细胞通过释放细胞毒性颗粒(穿孔素和颗粒酶)导致靶细胞的凋亡<sup>[5]</sup>;释放细胞因子和趋化因子抑制细胞增殖及血管生成。巨噬细胞可以吞噬肿瘤细胞,释放蛋白酶、活性氧和细胞因子等加强ADCC作用<sup>[6]</sup>。

单抗与肿瘤细胞表面的靶抗原结合后,可以招募补体C1q,通过激活补体级联反应,在肿瘤细胞表面形成攻膜复合体(membrane attack complex, MAC),插入细胞膜,裂解肿瘤细胞,同时活化的补体也可以加强ADCC作用。

2.1.2 对肿瘤细胞的直接杀伤作用 有些单抗本身无明显的抗肿瘤作用,将单抗与细胞毒性药物或放射性核素偶联,通过抗体部分靶向结合于肿瘤细胞后,偶联的细胞毒性药物或放射性核素在肿瘤局部达到高浓度,或内化入肿瘤细胞,从而对肿瘤细胞产生较强的杀伤作用,如抗体偶联物Ibritumomab和Tositumomab均是抗CD20单抗偶联放射性核素,用于治疗非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)。目前,使用的细胞毒性药物有抗生素类、微管蛋白抑制剂和拓扑异构酶抑制剂等;常用的放射性核素有 $\beta$ -发射体<sup>131</sup>I、<sup>90</sup>Y、<sup>188</sup>Re和 $\alpha$ -发射体<sup>225</sup>Ac、<sup>213</sup>Bi、<sup>211</sup>At等。其抗肿瘤机制如图1。

### 2.2 抗血液系统恶性肿瘤单抗的分类

白细胞在正常分化的不同谱系和不同阶段以及活化过程中,会呈现不同的细胞表面标志物,即白细胞分化抗原。血液系统恶性肿瘤细胞会特异性或过量表达某些白细胞分化抗原,如CD4、CD20、CD22、CD23、CD33、CD45、CD52、CD66等。至今,FDA已批准六种治疗血液系统恶性肿瘤的单抗药物,均以白细胞分化抗原为靶点。

2.2.1 以CD20为靶点的单抗 CD20是一种B淋巴细胞表面抗原,表达于95%以上的正常和恶性B淋巴细胞表面,可通过钙通道启动细胞内信号,调节B细胞的增殖和分化。抗CD20单抗与CD20结合后,可以影响B细胞的增殖,抑制分化。

利妥昔单抗Rituximab是FDA批准的第一个治

表1 FDA批准的单克隆抗体药物

Table 1 Antibody drugs approved by FDA

商品名	抗体名称	公司	抗体类型	靶抗原	适应症	批准时间
Trade name	Antibody name	Companies	Isotype	Target antigen	Cancer indication	Launch date
Rituxan	Rituximab	Genetech/Roche	Chimeric IgG1	CD20	NHL	1997年
Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicin	Wyeth	Humanized IgG4-ozogamicin	CD33	AML	2000年
Campath	Alemtuzumab	Millennium	Humanized IgG1	CD52	CLL	2001年
Zevalin	Ibritumomab tiuxetan	Biogen/Idec	Murine IgG1-Y <sup>90</sup> /In <sup>111</sup>	CD20	NHL	2002年
Bexxar	<sup>131</sup> I-Tositumomab	GSK	Murine IgG2a- <sup>131</sup> I	CD20	NHL	2003年
Arzerra	Ofatumumab	GSK	Human IgG1	CD20	CLL	2009年

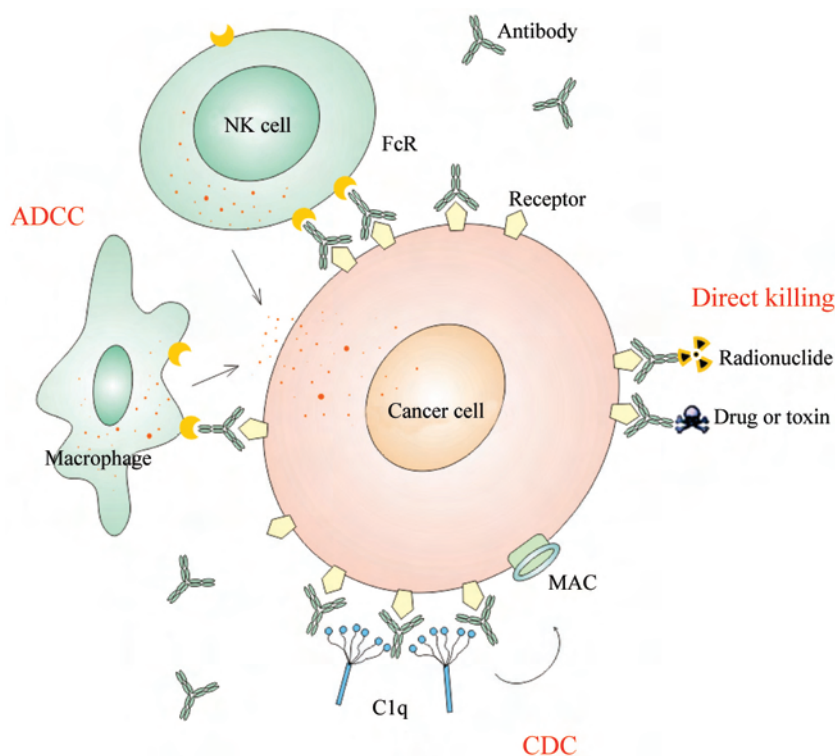


图1 单抗药物的主要抗肿瘤机制

Fig.1 Main mechanisms of killing cancer cell by McAb drugs

疗肿瘤的单抗药物, 用于治疗复发/难治性滤泡或低分级NHL。Rituximab是人鼠嵌合单克隆抗体, 能与B淋巴细胞表面的CD20抗原特异性结合, 通过ADCC、CDC和抗体介导的细胞吞噬作用(antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP)杀伤肿瘤细胞。体外研究发现, Rituximab与CD20结合后, 可以引起细胞内级联反应, 选择性下调抗细胞凋亡因子。Rituximab阳性缓解率为50%, 但是完全缓解率只有10%, 因此多将其与化疗药物联合使用。临床研究证明, Rituximab与化疗药物氟达拉滨、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松、苯达莫司汀等联合, 治疗B细胞型NHL (B-NHL), 生存率和完全缓解率等均显著提高<sup>[7-8]</sup>。NHL细胞表面同时会过量表达CD47, Chao等<sup>[9]</sup>将Rituximab联合抗CD47单抗, 通过FcR依赖和FcR非依赖的细胞吞噬作用, 增加对NHL细胞的清除。

Ofatumumab是2009年经FDA批准的单抗药物, 是一种人源抗CD20单克隆抗体。通过ADCC和CDC作用, 治疗对氟达拉滨和Alemtuzumab难治的慢性淋巴细胞性白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)。Ofatumumab在CD20上的结合位点与Rituximab不同,

其易与靶点结合, 半衰期更长, 引起更强的CDC作用<sup>[10]</sup>。体外实验证明, 其与靶点结合更稳定, 且可作用于低表达CD20的细胞<sup>[11]</sup>。临床试验研究<sup>[12]</sup>将Ofatumumab与化疗药物联合使用, 治疗滤泡性淋巴瘤初始患者, II期临床试验证明使用O-CHOP治疗耐受性良好。

单独使用抗CD20单抗效果往往是有限的, 为提高抗体效力, 将放射性同位素与抗体偶联。替伊莫单抗Ibritumomab是经FDA批准的放射免疫偶联物。Ibritumomab是一种鼠抗CD20单抗IgG1与同位素<sup>90</sup>Y的偶联物, 适用治疗复发/难治性滤泡和低度或转化B细胞NHL, 包括Rituximab不敏感的滤泡型NHL。根据1 111名患者三年的数据分析, 平均存活率达72%, 无病生存率达67%<sup>[13]</sup>。有研究报道<sup>[14]</sup>, 在NHL病人进行自体干细胞移植前使用的化疗药物中加入Ibritumomab, 可降低化疗药物对病人的细胞毒性。托西莫单抗Tositumomab也是经FDA批准的一种放射免疫偶联物, 是鼠抗CD20单抗IgG2与同位素<sup>131</sup>I的偶联物, 用于治疗CD20阳性的滤泡型NHL及Rituximab难治和化疗后复发的患者。Kaminski等<sup>[15]</sup>临床研究证明, Tositumomab治疗滤泡型NHL有效率为95%, 痊

愈75%，五年生存率达59%。另有将其他放射性同位素与抗CD20单抗偶联，目前处于实验阶段，如抗CD20 scFv-sc抗体片段偶联<sup>124</sup>I，抗CD20 scFv-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>微抗体偶联<sup>124</sup>I/<sup>64</sup>Cu<sup>[16]</sup>。

**2.2.2 以CD33为靶点的单抗** CD33是一种糖基化的唾液酸粘附素受体，表达于正常和成熟的髓系祖细胞，胚胎干细胞表面无表达，可能介导细胞与细胞之间黏附，有抑制正常和白血病骨髓细胞增殖的作用。90%以上的急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)细胞表达CD33分子。

吉姆单抗Gemtuzumab是由重组人源化单抗IgG4与细胞毒抗肿瘤抗生素刺孢霉素偶联药物，它能与白血病细胞表面CD33分子特异性结合，快速进入细胞，转运至溶酶体内经水解释放药物，刺孢霉素结合于DNA小沟，破坏DNA双链结构，导致细胞死亡，用于治疗60岁以上第一次复发的AML患者。但由于其临床效果不明显且会引起严重的骨髓抑制和肝毒性，已于2010年6月撤出美国市场。

林妥珠单抗Lintuzumab (HuM195)是人源化IgG1，与CD33有高亲和力，通过ADCC和CDC作用，用于治疗AML，目前处于III期临床试验。I/II期临床试验提示该药的使用需要与化疗药物联用。为加强其效力，将Lintuzumab与多种放射性同位素偶联，如<sup>131</sup>I-Lintuzumab、<sup>90</sup>Y-Lintuzumab、<sup>213</sup>Bi-Lintuzumab和<sup>225</sup>Ac-Lintuzumab等，均为 $\alpha$ -发射体。其中Lintuzumab偶联<sup>213</sup>Bi，与化疗药物阿糖胞苷连续使用，耐受性良好，可以清除HSCT后的残留白血病细胞<sup>[17]</sup>。

**2.2.3 以CD52为靶点的单抗** CD52是一个高度糖基化的由12个氨基酸组成的糖蛋白，表达于B细胞、T细胞、单核细胞和巨噬细胞等表面。在淋巴细胞的激活过程中发挥作用，是一种潜在的抗体靶点。阿仑单抗Alemtuzumab是人源化的单克隆抗体，能与B细胞和T细胞表面的CD52特异性结合，通过ADCC和CDC作用，治疗对烷化剂和氟达拉滨治疗无效或复发的晚期B-CLL。Kim等<sup>[18]</sup>研究表明，阿仑单抗联合使用地塞米松、阿糖胞苷和顺铂等治疗复发性和难治性外周T细胞淋巴瘤，缓解率达50%。

**2.2.4 其他处于临床试验阶段的单抗药物** Zanolimab是人源抗CD4 IgG1，用于治疗复发或难治性T细胞淋巴瘤，处于临床试验II-III期<sup>[19]</sup>；Epratu-

zumab是抗CD22人源化IgG1，用于治疗ALL<sup>[20]</sup>；Lumiliximab是人源抗CD23 IgG1，用于治疗CLL，目前处于临床试验III期<sup>[21]</sup>；抗CD45鼠源IgG1偶联<sup>131</sup>I目前处于临床试验I期和II期，用于治疗NHL<sup>[22]</sup>；BW250/183是鼠源抗CD66 IgG1偶联<sup>188</sup>Re或<sup>90</sup>Y，用于治疗NHL和多发性骨髓瘤，目前处于临床试验I-II期<sup>[23]</sup>。

### 3 问题和展望

为了提高抗体的有效性和特异性，降低副作用，目前的研究主要致力于以下几个方面：

#### 3.1 降低抗体免疫原性

鼠源性单抗药物会产生人抗鼠抗体反应(HAMA)，抗体的人源化改造可以克服这一缺点。抗体的人源化技术包括：制备人鼠嵌合单抗、人源化单抗和全人源单抗。目前，制备全人源单抗的方法主要是建立全人源抗体库和培育转基因小鼠。本实验室在构建全人源白血病单链抗体(scFv)，已获得容量为 $1.4 \times 10^9$ 的噬菌体抗体库。转基因小鼠的方法是通过将人抗体基因转入小鼠，在小鼠体内表达人类抗体。Ofatumumab就是一种人类免疫球蛋白的转基因小鼠HCo7和KM制备的全人源单抗，免疫原性低<sup>[24]</sup>。

#### 3.2 增强抗体药效

**3.2.1 偶联细胞毒物质** 两种抗CD20放射免疫偶联物Ibritumomab和Tositumomab在治疗NHL中有很好的疗效，又有报道表明抗CD22放射免疫偶联物<sup>90</sup>Y-epratuzumab对滤泡型淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)有很好的疗效<sup>[25]</sup>。

免疫毒素是抗体或抗体片段与生物毒素的偶联物，抗体携带毒素蛋白至肿瘤细胞表面，毒素蛋白经内化进入肿瘤细胞，从而杀伤肿瘤细胞，如抗CD3 $\epsilon$ 白喉毒素免疫毒素用于治疗T-细胞淋巴瘤<sup>[26]</sup>。现在利用重组DNA技术，可直接在大肠杆菌中表达重组免疫毒素，BL22就是一种重组免疫毒素，用于治疗复发或难治性毛细胞白血病(hairy cell leukemia, HCL)<sup>[27]</sup>。

**3.2.2 改造抗体Fc段** 抗体Fc段经改造后，可引起更强的免疫效应作用。XmAb5574是一种新的基因工程抗CD19单抗，使用改造的Fc段，可以更强的结合于Fc $\gamma$ RIIIa，加强Fc介导的细胞毒作用、ADCC和ADCP作用等，用于CLL和淋巴瘤的治疗<sup>[28]</sup>。

**3.2.3 抗体融合蛋白** 抗体融合蛋白, 是抗体或抗体片段与其他生物活性蛋白融合的产物, 可融合于抗体C端或N端。如将抗CD33的单链可变区抗体片段scFv与可溶性肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体TRAIL融合, TRAIL是一种肿瘤选择性促凋亡效应分子, 表达于多种免疫细胞表面。抗体融合蛋白scFvCD33:TRAIL可用于AML的治疗<sup>[29]</sup>。

**3.2.4 双特异性抗体** 双特异性抗体在可变区有两个抗原结合位点, 可以直接连接肿瘤细胞和效应细胞; 也可以与肿瘤细胞表面两个抗原结合, 更有效清除肿瘤细胞。Singer等<sup>[30]</sup>研究出以CD33和CD16为靶点的双特异性抗体, 是抗体片段scFv的三联体, 远端两个scFv可特异性结合于肿瘤细胞表面CD33, 中间的scFv结合于NK细胞表面的CD16, 通过ADCC作用, 达到有效清除AML细胞的作用。

**3.2.5 细胞内抗体** 是指用基因重组技术, 将抗体基因导入肿瘤细胞, 在肿瘤细胞内合成抗体, 用于阻断或抑制某种靶蛋白的表达。Zhu等<sup>[31]</sup>研究一种抗人端粒酶逆转录酶的scFv片段抑制端粒酶活性, 从而抑制肿瘤细胞的增殖。

### 3.3 降低抗体药物毒性

抗体导向酶前体药物是用抗体作为载体, 将前药的专一性活化酶特异性地结合于肿瘤部位, 使无毒性的前药在肿瘤组织内转化为有活性的细胞毒性分子, 从而杀伤肿瘤细胞<sup>[32]</sup>。这是一种降低化疗产生的毒性和改善在肿瘤部位细胞毒性及其疗效的手段。

目前, 单抗药物研发的主要问题是抗体的人源化技术和规模化生产技术。单抗药物的制备过程复杂, 而临床需要的单抗药物的剂量大, 纯度要求高, 导致价格昂贵。在研究新的单抗药物和改进药物疗效的同时, 注重工程化生产技术的革新, 降低成本, 是目前临床应用所面临的主要问题。相信经过科学家和临床医师的共同努力, 单抗药物在血液系统恶性肿瘤治疗中可望发挥更加重要的作用。

### 参考文献 (References)

- 1 Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-7.
- 2 Scholler N. Novel targeting strategies using recombinant antibodies for early diagnosis and therapy of ovarian cancer. *Therapy* 2010; 7(3): 209-12.
- 3 Luo C, Wang JJ, Li YH, Hu JY, Li GC. Immunogenicity and ef-

- ficacy of a DNA vaccine encoding a human anti-idiotypic single chain antibody against nasopharyngeal carcinoma. *Vaccine* 2010; 28(15): 2769-74.
- 4 Guo XF, Zhu XF, Shang Y, Zhang SH, Zhen YS. A bispecific enediyne-energized fusion protein containing ligand-based and antibody-based oligopeptides against epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor 2 shows potent antitumor activity. *Clin Cancer Res* 2010; 16(7): 2085-94.
- 5 Weiner LM, Surana R, Wang S. Monoclonal antibodies: Versatile platforms for cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2010; 10(5): 317-27.
- 6 Iannello A, Ahmad A. Role of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in the efficacy of therapeutic anti-cancer monoclonal antibodies. *Cancer Metastasis Rev* 2005; 24: 487-99.
- 7 Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, *et al.* Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *ASCO* 2010; 28(10): 1756-65.
- 8 Lim KH, Yoon HI, Kang YA, Lee KW, Kim JH, Bang SM, *et al.* Severe pulmonary adverse effects in lymphoma patients treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) regimen plus rituximab. *Korean J Intern Med* 2010; 25(1): 86-92.
- 9 Chao MP, Alizadeh AA, Tang C. Anti-CD47 antibody synergizes with rituximab to promote phagocytosis and eradicate non-Hodgkin lymphoma. *Cell* 2010; 142(5): 699-713.
- 10 Li B, Zhao L, Guo H, Wang C, Zhang X, Wu L, *et al.* Characterization of a rituximab variant with potent antitumor activity against rituximab-resistant B-cell lymphoma. *Blood* 2009; 114: 5007-15.
- 11 Li B, Shi S, Qian W, Zhao L, Zhang D, Hou S, *et al.* Development of novel tetravalent anti-CD20 antibodies with potent antitumor activity. *Cancer Res* 2008; 68: 2400-8.
- 12 Czuczman MS, Viardot A, Hess G. Ofatumumab combined with CHOP in previously untreated patients with follicular lymphoma (FL). *J Clin Oncol* 2010; 28(15): 8042.
- 13 Hohloch K, Zinzani PL, Linkesch W, Jurczak W, Deptala A, Lorscheid M, *et al.* Radioimmunotherapy with <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan is a safe and efficient treatment for patients with B-cell lymphoma relapsed after Auto-SCT: An analysis of the international RIT-Network. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 901-3.
- 14 Krishnan A, Anemone A, Fung HC. Phase II trial of a transplantation regimen of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan and high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 90-5.
- 15 Kaminski MS, Tuck M, Estes J, Kolstad A, Ross CW, Zasadny K, *et al.* <sup>131</sup>I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 441-9.
- 16 Chopra A. <sup>124</sup>I/<sup>64</sup>Cu-labeled anti-CD20 minibody. In: *Molecular imaging and contrast agent database (MICAD)* [database online].

- Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), NCBI; 2004-2009. Available from: <http://micad.nih.gov>.
- 17 Rosenblat TL, McDevitt MR, Mulford DA, Pandit-Taskar N, Divqi CR, Panageas KS, *et al.* Sequential cytarabine and  $\alpha$ -particle immunotherapy with bismuth-213-lintuzumab (HuM195) for acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2010; 16(21): 5303-11.
  - 18 Kim SJ, Kim K, Park Y, Kim BS, Huh J, Ko YH, *et al.* Dose modification of alemtuzumab in combination with dexamethasone, cytarabine, and cisplatin in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: Analysis of efficacy and toxicity. *Invest New Drugs* 2010; doi: 10.1007/s10637-010-9523-2.
  - 19 d'Amore F, Radford J, Relander T, Jerkeman M, Tilly H, Osterborg A, *et al.* Phase II trial of zanolimumab (HuMax-CD4) in relapsed or refractory non-cutaneous peripheral T cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010; 150(5): 565-73.
  - 20 Daridon C, Blassfeld D, Reiter K, Mei HE, Giesecke C, Goldenberg DM, *et al.* Epratuzumab targeting of CD22 affects adhesion molecule expression and migration of B-cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(6): 204-15.
  - 21 Byrd JC, Kipps TJ, Flinn IW, Castro J, Lin TS, Wierda W, *et al.* Phase 1/2 study of lumiliximab combined with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2010; 115(3): 489-95.
  - 22 Gopal AK, Pagel JM, Fromm JR, Wilbur S, Press OW.  $^{131}\text{I}$  anti-CD45 radioimmunotherapy effectively targets and treats T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2009; 113(23): 5905-10.
  - 23 Josef K, Heidi M, Robert P, Pavel K, Marek T. Expression of CD66 in non-Hodgkin lymphomas and multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2010; 85(6): 496-501.
  - 24 Teeling JL, French RR, Cragg MS, van den Brakel J, Pluyter M, Huang H, *et al.* Characterization of new human CD20 monoclonal antibodies with potent cytolytic activity against non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2004; 104: 1793-800.
  - 25 Morschhauser F, Radford J, van Hoof A, Vitolo U, Soubeyran P, Tilly H, *et al.* Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5156-64.
  - 26 Woo JH, Lee YJ, Neville DM, Frankel AE. Pharmacology of anti-CD3 diphtheria immunotoxin in CD3 positive T-cell lymphoma trials. *Methods Mol Biol* 2010; 651: 157-75.
  - 27 Kreitman RJ, Stetler-Stevenson M, Margulies I, Noel P, Fitzgerald DJ, Wilson WH, *et al.* Phase II trial of recombinant immunotoxin RFB4 (dsFv)-PE38 (BL22) in patients with hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 2009; 27(18): 2983-90.
  - 28 Awan FT, Lapalombella R, Trotta R, Butchar JP, Yu B, Benson DM, *et al.* CD19 targeting of chronic lymphocytic leukemia with a novel Fc-domain-engineered monoclonal antibody. *Blood* 2010; 115(6): 1204-13.
  - 29 Cate BT, Bremer E, Bruyn MT, Bijma T, Samplonius D, Schwemmler M, *et al.* A novel AML-selective TRAIL fusion protein that is superior to Gemtuzumab Ozogamicin in terms of *in vitro* selectivity, activity and stability. *Leukemia* 2009; 23: 1389-97.
  - 30 Singer H, Kellner C, Lanig H, Aigner M, Stockmeyer B, Oduncu F, *et al.* Effective elimination of acute myeloid leukemic cells by recombinant bispecific antibody derivatives directed against CD33 and CD16. *Immunother* 2010; 33(6): 599-608.
  - 31 Zhu X, Yang N, Cai J, Yang G, Liang S, Ren D, *et al.* The intrabody targeting of hTERT attenuates the immortality of cancer cells. *Cell Mol Biol Lett* 2010; 15(1): 32-45.
  - 32 Begent R, Sharma S, Chester K. Antibody-dependent enzyme prodrug therapy (ADEPT). *Bio Life Science* 2010; 4: 431-51.

## Monoclonal Antibody Drugs for the Treatment of Hematological Malignancies

Fan Nana, Ding Qian, Zhao Tiantian, Zhan Jinbiao\*

(Department of Biochemistry and Genetics, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

**Abstract** Monoclonal antibodies with its high specificity and less side effects, are widely used in disease diagnosis and treatment. Monoclonal antibody drugs have also played an important role in the treatment of hematologic malignancies. Currently, six monoclonal antibodies have been approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of hematologic malignancies, and received good clinical responses. Monoclonal antibody drugs mainly achieve the effectiveness of treatment through the mechanisms of the direct killing tumor cells, antibody dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC), complement dependent cytotoxicity (CDC) and the interference in signaling pathways. In addition, monoclonal antibodies conjugated with radioisotopes, chemotherapeutic drugs or toxins, were used for targeted therapy of cancers and other diseases, which has become a hot spot in biological therapy. In this article, the structures and functions of therapeutic monoclonal antibodies for hematological malignancies in recent years were summarized, and the problems and prospectives of therapeutic monoclonal antibody drugs were discussed.

**Key words** monoclonal antibody drug; hematological malignancies; targeted therapy

---

Received: March 14, 2011 Accepted: May 25, 2011

This work was supported by the Department of Science and Technology, Zhejiang Province (No.2009C13041) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities

\*Corresponding author. Tel: 86-571-88208272, E-mail: jzhan2k@zju.edu.cn