

Kháng thể tái tổ hợp và một số ứng dụng trong y sinh học

Nguyễn Huỳnh Phương Trâm^{1,2}, Mai Hoàng Thùy Dung^{1,2}, Trần Văn Hiếu^{1,2,*}

TÓM TẮT

Kháng thể tái tổ hợp ngày càng cho thấy tiềm năng trong điều trị các căn bệnh hiểm nghèo ở người. Bài viết nhằm cung cấp thông tin tổng quát về kháng thể tái tổ hợp và một số ứng dụng của chúng trong y sinh học, đặc biệt trong điều trị ung thư. Kháng thể tái tổ hợp duy trì khả năng liên kết đặc hiệu với kháng nguyên như kháng thể đơn dòng và đa dòng đồng thời có thêm một số ưu điểm vượt trội. Hệ thống kháng thể tái tổ hợp đầu tiên Fab cùng một vài định dạng khác nổi bật như scFv cho thấy tính linh động cao với lợi thế cấu trúc nhỏ, có khả năng xâm nhập mô và nhắm mục tiêu các tế bào u, từ đó ứng dụng trong điều trị các bệnh ung thư, hỗ trợ chẩn đoán hình ảnh. Nanobody là một đại diện cho kháng thể tái tổ hợp có kích thước nhỏ nhất hiện nay. Kích thước nano tăng cường khả năng xâm nhiễm mô, dễ dàng vượt qua hàng rào máu não (Blood-Brain-Barrier, BBB), nanobody trở thành công cụ đắc lực trong điều trị ung thư và một số bệnh liên quan đến thần kinh. FcAb là kháng thể tái tổ hợp có nguồn gốc từ vùng Fc có khả năng liên kết đặc hiệu kháng nguyên, kích thích đáp ứng miễn dịch, và có tính ổn định cao trong cơ thể. Hầu hết các kháng thể tái tổ hợp đều được nghiên cứu ứng dụng trong phân phối và giải phóng các loại thuốc gây độc đến tế bào mục tiêu thông qua phức hợp kháng thể - thuốc (ADC).

Từ khóa: điều trị trúng đích, điều trị ung thư, Fc, FcAb, kháng thể tái tổ hợp, nanobody, scFv

¹Khoa Sinh học – Công nghệ Sinh học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Liên hệ

Trần Văn Hiếu, Khoa Sinh học – Công nghệ Sinh học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Email: tvhieu@hcmus.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 15-4-2023
- Ngày sửa đổi: 22-7-2023
- Ngày chấp nhận: 30-8-2024
- Ngày đăng: 30-9-2024

DOI:

<https://doi.org/10.32508/stdjns.v8i3.1282>



Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



MỞ ĐẦU

Kháng thể là một protein quan trọng, bảo vệ cơ thể chống lại các tác nhân gây bệnh. Được tạo ra từ hệ thống miễn dịch, kháng thể có khả năng di chuyển trong máu và niêm mạc, tương tác với các tác nhân gây bệnh, kháng nguyên, hoặc trung hòa độc tố của vi khuẩn¹. Liên kết đặc hiệu giữa kháng nguyên – kháng thể có ý nghĩa quan trọng trong các ứng dụng lâm sàng.

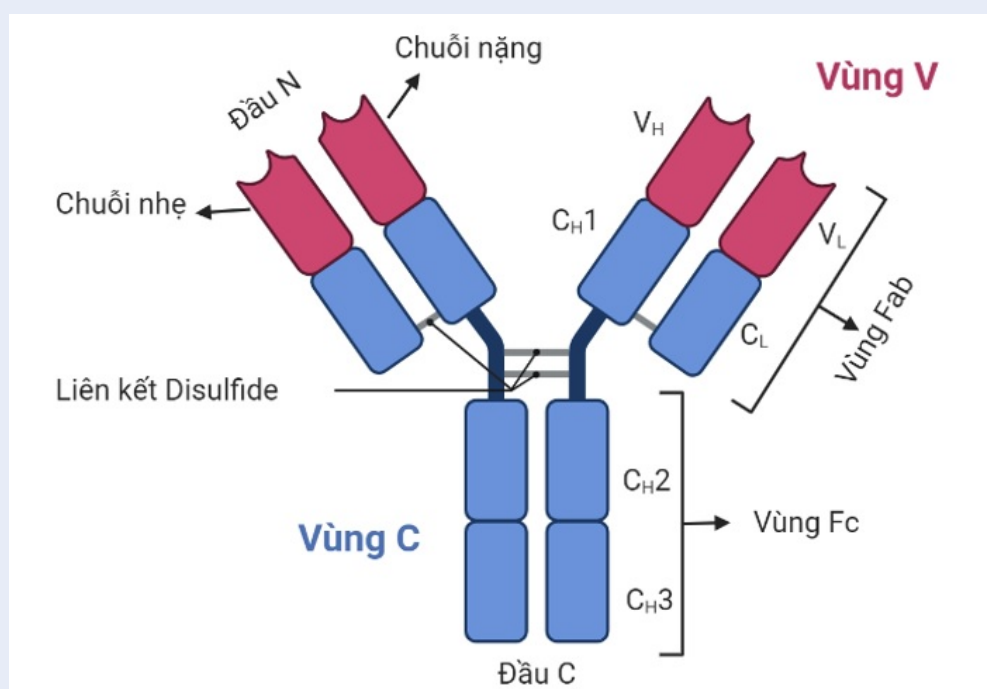
Kháng thể đơn dòng và đa dòng được phân lập từ động vật đã được cấp phép sử dụng trong điều trị một số căn bệnh ở người. Kháng huyết thanh chống lại độc tố *Corynebacterium diphtheriae* được dùng trong điều trị bệnh bạch cầu vào năm 1895². Khoảng những năm 1930, kháng thể đa dòng được ứng dụng điều trị các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn như viêm phổi, bệnh than hoặc ngộ độc botulism³. Năm 1985, kháng thể đơn dòng của chuột OKT3 được sử dụng nhằm hạn chế thải ghép cấp tính khi ghép thận phổi hợp với thuốc ức chế miễn dịch azathioprine và corticosteroid⁴. Sử dụng thuốc ức chế miễn dịch dẫn đến các bệnh cơ hội và khả năng tạo đáp ứng miễn dịch với các kháng thể có nguồn gốc khác loài đặc trưng của hệ miễn dịch, gây ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị. Tuy nhiên, qua đó vẫn cho thấy tiềm năng của kháng thể trong việc phát triển các liệu pháp điều trị bệnh ác tính ở người. Các kháng thể đơn dòng và đa dòng sử dụng trong điều trị chủ yếu thuộc lớp IgG bởi tính

linh động, nồng độ cao, và thời gian bán hủy dài trong huyết thanh (Hình 1)⁵.

Phương pháp điều trị bằng kháng thể đa dòng đã sớm được ứng dụng lâm sàng trong điều trị các bệnh cấp tính. Kháng thể đa dòng có nguồn gốc từ huyết thanh, có khả năng liên kết nhiều epitope trên một kháng nguyên duy nhất, được tạo ra bằng cách tiêm tác nhân gây bệnh để kích thích đáp ứng miễn dịch trên vào động vật. Do đó, chúng có tổng ái lực (avidity) cao đối với kháng nguyên mục tiêu. Đồng thời, kháng thể đa dòng có khả năng nhận diện kháng nguyên mục tiêu kể cả khi có những đột biến nhỏ trong cấu trúc ứng dụng trong điều trị ngộ độc digoxin, digitoxin (các chất gây độc có cấu trúc tương tự)³. Tuy nhiên, khả năng nhận diện nhiều epitope của kháng thể đa dòng làm tăng nguy cơ phản ứng chéo, dẫn đến các bệnh tự miễn, gây quá mẫn và sốc phản vệ khi ứng dụng lâm sàng. Trước những hạn chế của kháng thể đa dòng, kháng thể đơn dòng được nghiên cứu đặc hiệu với kháng nguyên mục tiêu.

Các kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng nguyên mục tiêu được phát triển phổ biến bằng công nghệ dung hợp tế bào (công nghệ hybridoma). Bằng cách dung hợp tế bào B đã được lây nhiễm kháng nguyên mục tiêu và một dòng tế bào u tùy, mỗi dòng tế bào lai thường tiết một loại IgG nhận diện đặc hiệu một epitope trên một kháng nguyên mục tiêu⁶. Công nghệ dung hợp tế bào cần rất nhiều thời gian, chi phí khá

Trích dẫn bài báo này: Trâm N H P, Dung M H T, Hiếu T V. **Kháng thể tái tổ hợp và một số ứng dụng trong y sinh học.** *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.* 2024; 8(3):3003-3015.



Hình 1: Cấu trúc cơ bản của kháng thể². Hình chữ Y đặc trưng bởi hai chuỗi nặng (H) và hai chuỗi nhẹ (L) liên kết với nhau bằng các cầu nối disulfide, mỗi chuỗi gồm một vùng V (vùng biến đổi – variant) và một số vùng C (vùng hằng định – constant).

cao và hiệu suất thu nhận kháng thể đơn dòng thấp⁷. Quá trình xử lý và trình diện kháng nguyên mục tiêu kích hoạt đáp ứng miễn dịch dịch thể có thể tạo ra các dòng kháng thể IgG không có khả năng nhận diện hoặc có ái lực thấp khi tiếp xúc với kháng nguyên tự nhiên⁸. Ngày nay, công nghệ tạo kháng thể tái tổ hợp cung cấp một quy trình được tối ưu hóa nhằm tạo ra các kháng thể tiềm năng cho nghiên cứu.

Trước những ưu, nhược điểm của kháng thể đa dòng và đơn dòng (Bảng 1), các thể hệ kháng thể tái tổ hợp được dòng hóa trên một số hệ thống chủng chủ phổ biến ở vi khuẩn, nấm men, mang các đặc trưng của kháng thể đơn dòng và các ưu điểm vượt trội. Kháng thể tái tổ hợp hầu hết chỉ là một phần của kháng thể tự nhiên nhưng vẫn duy trì ái lực liên kết và tính đặc hiệu với kháng nguyên⁹⁻¹¹. Quy trình sản xuất kháng thể tái tổ hợp đơn giản, dễ dàng tối ưu hóa và những lợi thế về cấu trúc là cơ sở cho thấy tiềm năng trong các ứng dụng lâm sàng so với kháng thể đa dòng và đơn dòng.

KHÁNG THỂ TÁI TỔ HỢP

Fab - thể hệ kháng thể tái tổ hợp đầu tiên

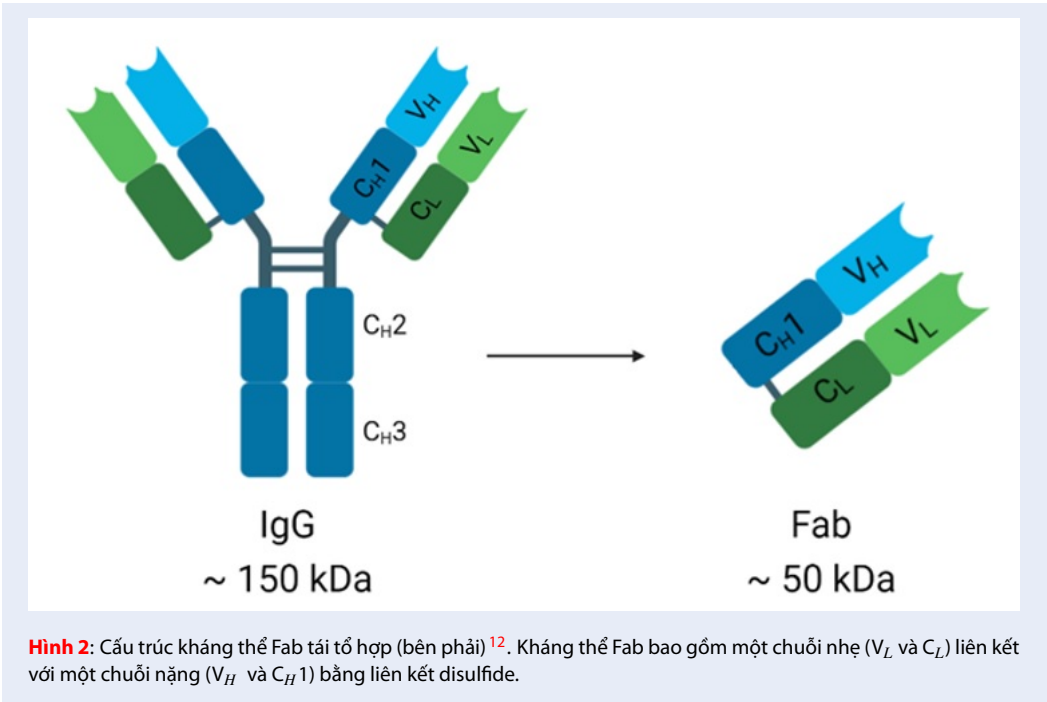
Fab (Fragment antigen binding) – mảnh liên kết kháng nguyên có nguồn gốc từ kháng thể tự nhiên

IgG gồm một chuỗi nhẹ (V_L và C_L) và một chuỗi nặng (V_H và C_H1) liên kết với nhau bằng liên kết disulfide (Hình 2). Fab có khối lượng phân tử khoảng 50 kDa nhỏ hơn khoảng ba lần so với IgG nhưng vẫn duy trì liên kết đặc hiệu với kháng nguyên. Có kích thước nhỏ, Fab dễ dàng xâm nhập vào mô bị nhiễm các tác nhân mục tiêu¹². Fab không chứa vùng Fc, điều này rất quan trọng trong việc hạn chế kích hoạt các đáp ứng miễn dịch không mong muốn. Tính linh động cao bởi khả năng chuyển đổi IgG qua Fab và trở lại IgG mà không cần thay đổi các miền nhận diện kháng nguyên, nhiều Fab đã được triển khai thử nghiệm lâm sàng vào khoảng giữa những năm 1990. Đến nay, một số Fab được FDA phê duyệt được phép sử dụng điều trị các bệnh trên người như abciximab (Reopro[®]), idarucizumab (Praxbind[®]), ranibizumab (Lucentis[®]), và certolizumab pegol (Cimzia[®])^{12,13}.

Fab có kích thước nhỏ làm giảm thời gian bán hủy trong huyết thanh; đẩy nhanh quá trình thải loại qua thận; tổng ái lực và độ ổn định của Fab thấp hơn so với IgG. Để tăng thời gian bán hủy, ổn định cấu trúc, và tối ưu hóa các ứng dụng của Fab, một số chiến lược đã dung hợp Fab với một số phân tử có ý nghĩa trong miễn dịch như PEG (Polyethylene glycol), các protein liên kết với albumin hoặc hình thành cấu trúc $F(ab')_2$ ^{14,15}.

Bảng 1: Ưu và nhược điểm của các dạng kháng thể ứng dụng trong điều trị lâm sàng.

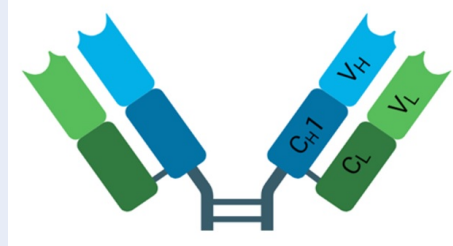
Loại kháng thể	Kháng thể đa dòng	Kháng thể đơn dòng	Kháng thể tái tổ hợp
Ưu điểm	- Tổng ái lực cao đối với kháng nguyên mục tiêu - Dễ dàng thu được một lượng lớn kháng thể từ vật chủ (chuột, thỏ) - Thiết bị sử dụng đơn giản, dễ thao tác - Ít tốn thời gian, chi phí thấp	- Độ đặc hiệu kháng nguyên cao - Khả năng sản xuất vô hạn, đồng nhất - Độ nhạy cao	- Độ đặc hiệu kháng nguyên cao - Khả năng sản xuất vô hạn, đồng nhất - Độ nhạy cao - Kích thước nhỏ, tăng khả năng xâm nhập mô - Quy trình đơn giản, dễ dàng tối ưu hóa - Hiệu xuất thu nhận kháng thể cao trong thời gian ngắn
Nhược điểm	- Khả năng phản ứng chéo cao - Đáp ứng của kháng thể phụ thuộc vào vật chủ	- Cần rất nhiều thời gian và chi phí khá cao - Hiệu xuất thu nhận kháng thể đơn dòng thấp	- Thời gian bán hủy trong huyết thanh nhanh - Nhanh chóng bị thải loại qua thận



F(ab')₂ gồm hai đoạn Fab liên kết với nhau bằng vùng bản lề của Ig, có khối lượng phân tử khoảng 110 kDa (Hình 3). Cấu trúc lớn hơn làm F(ab')₂ duy trì độ mạnh tổng ái lực, giảm khả năng xâm nhập mô nhưng vẫn hiệu quả hơn so với kháng thể tự nhiên. Vùng bản lề mềm dẻo, linh động giúp F(ab')₂ tăng cường khả năng liên kết kháng nguyên.

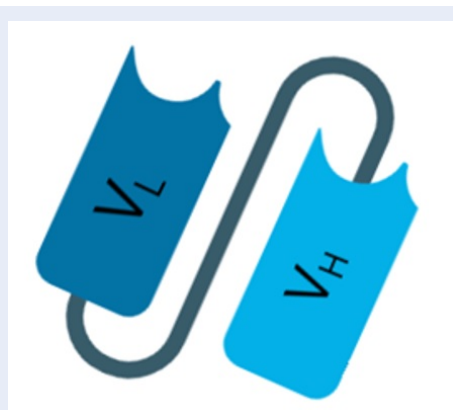
ScFv - Một định dạng khác của Fab

Kháng thể scFv (Single-chain variable fragment) – kháng thể chuỗi đơn được cấu tạo từ một vùng biến đổi VL của chuỗi nhẹ và một vùng biến đổi VH của chuỗi nặng được liên kết bằng một peptide ngắn khoảng 35 Å từ đầu carboxyl của miền biến đổi VL đến đầu amino của miền biến đổi VH (Hình 4)¹⁶. Một số scFv trong phát triển lâm sàng gồm ganco-tamab (Merrimack Pharma), pexelizumab (Alexion), và brolucizumab (Novartis)¹⁷.



Hình 3: Cấu trúc mảnh $F(ab')_2$ ¹⁵. Mảnh $F(ab')_2$ gồm hai mảnh Fab liên kết với nhau bằng vùng bản lề mềm dẻo Ig.

Kháng thể ScFv có trọng lượng phân tử khoảng 25 kDa nhỏ hơn rất nhiều so với kháng thể tự nhiên. Kích thước nhỏ giúp scFv dễ dàng tiếp cận và xâm nhập đến mô càng hiệu quả, nổi bật bởi khả năng xâm nhập sâu vào các khối u. Cấu trúc kháng thể scFv không chứa vùng Fc cho phép scFv dễ dàng tiếp cận vào tế bào mục tiêu mà không gây ra các đáp ứng tế bào chủ^{9,18,19}.



Hình 4: Cấu trúc scFv¹⁶. Biến đoạn chuỗi đơn (scFv) gồm các vùng biến đổi V_L của chuỗi nhẹ và V_H của chuỗi nặng được liên kết bởi một peptit ngắn.

ScFv có thời gian thải loại qua thận nhanh. Do đó, trong các nghiên cứu lâm sàng ứng dụng scFv, kháng thể cần được cung cấp lặp lại thường xuyên làm tăng khả năng gây đáp ứng miễn dịch do sự kết cụm (tủa) các cấu trúc scFv cùng nhau^{9,15,18}. Liên kết với albumin hoặc PEG cũng có khả năng tăng thời gian bán hủy của scFv trong cơ thể. Các đoạn scFv thường có ái lực thấp hơn so với toàn bộ kháng thể đầy đủ và các đoạn scFv phức hợp thành dimer (diabody), trimer (triabodies) v.v. Các định dạng scFv khác như minibodies, mảnh scFv-Fc có ái lực cao với kháng nguyên, cấu trúc ổn định, thời gian bán hủy được tăng

cường, và khả năng liên kết đặc hiệu với protein A/G thông qua vùng Fc (Hình 5)^{20,21}.

ScFv biểu hiện trên bề mặt phage (phage-displayed single-chain fragment variable) là một chiến lược biểu hiện giúp tăng tính ổn định của scFv và mở ra một số ứng dụng trong y sinh. Các mảnh scFv được biểu hiện trên bề mặt phage, chủ yếu ở phage M13 đặc trưng bởi kích thước nhỏ (Hình 6) và dễ dàng lấy nhiễm vào vi khuẩn như *E. coli*. Sự ổn định của phage giúp tăng sự ổn định scFv và có thể lưu trữ kháng thể trong nhiều năm²². Một số thư viện biểu hiện trên phage hình thành, cung cấp các cơ sở dữ liệu phục vụ cho việc sàng lọc các mảnh kháng thể scFv tương tác đặc hiệu kháng nguyên mục tiêu với ái lực cao từ các dòng thực khuẩn thể có sẵn⁹.

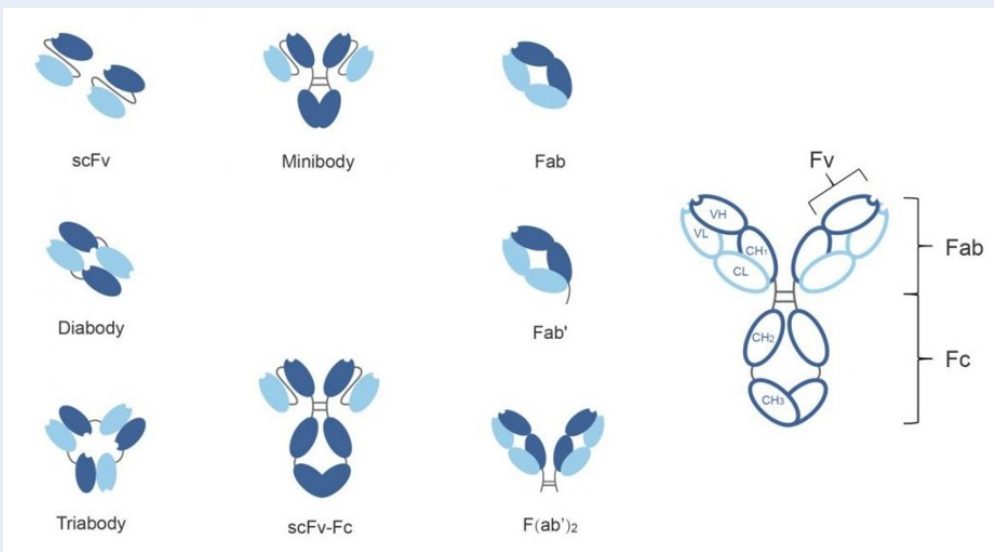
Nanobody - Kháng thể tái tổ hợp thể hệ thứ ba

Nanobody là kháng thể tái tổ hợp có kích thước nhỏ nhất hiện nay, đang được nghiên cứu lâm sàng và tiến lâm sàng. Có nguồn gốc từ kháng thể chỉ chuỗi nặng (HcAbs) ở lạc đà và lớp cá sụn, cấu trúc của nanobody là vùng biến đổi (V_{HH} ~15 kDa) – vùng quyết định khả năng liên kết đặc hiệu với kháng nguyên của HcAbs (Hình 7)^{15,23}. V_{HH} có kích thước nano, chứa ba vùng liên kết kháng nguyên CDR1, CDR2 và CDR3 ở đầu N²⁴. Trong đó, vùng CDR3 có cấu trúc lớn hơn so với vùng CDR3 trong kháng thể tự nhiên ở người và chuột nhằm làm nanobody có ái lực và tính đặc hiệu cao với kháng nguyên, tăng khả năng xâm nhập sâu vào khối u và hoạt động trong môi trường pH fisi sinh lý^{23,25,26}.

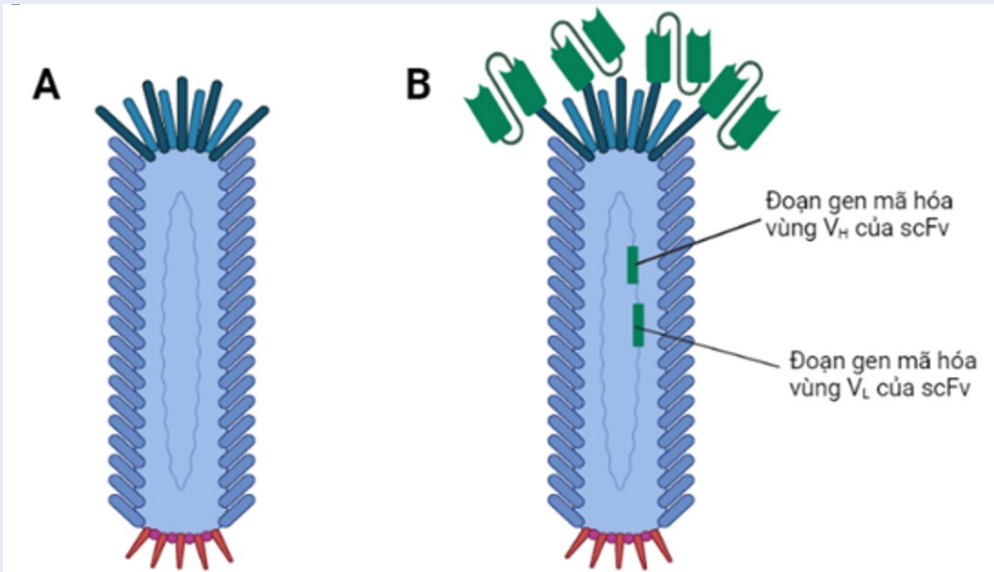
Nanobody cho thấy tiềm năng lớn trong việc kích thích hệ miễn dịch chống lại khối u hoặc vận chuyển thuốc gây độc đến đúng tế bào mục tiêu¹⁵. Việc bám đặc hiệu với một số loại kháng nguyên u (như thụ thể nhân tố tăng trưởng biểu bì 2 - HER2, thụ thể CTLA-4 thường hiện diện ở tế bào ung thư gây ức chế hệ thống miễn dịch) của các nanobody tái tổ hợp có gắn một mẫu dò phân tử giúp phát hiện sự hiện diện của khối u (Hình 7). Tuy nhiên, kích thước nano làm nanobody nhanh chóng bị thải loại khỏi cơ thể²⁷.

Fcab - Kháng thể tái tổ hợp cấu tạo từ vùng Fc

Fcab (Fc fragment with antigen-binding) là một đoạn Fc (nguồn gốc từ IgG, khối lượng 50 kDa) được gây đột biến tại các vùng lặp lại cuối đầu C của miền C_H3 giúp chúng có khả năng liên kết với kháng nguyên (Hình 8) nhưng không làm thay đổi chức năng chính của các vùng Fc trong tự nhiên: kích thích đáp ứng gây độc tế bào thông qua kháng thể, vị trí liên kết protein A và protein G, tính ổn định cao trong cơ thể^{29,30}.



Hình 5: Các dạng cấu trúc khác của scFv²¹. Các dạng phức hợp của scFv có ái lực cao.



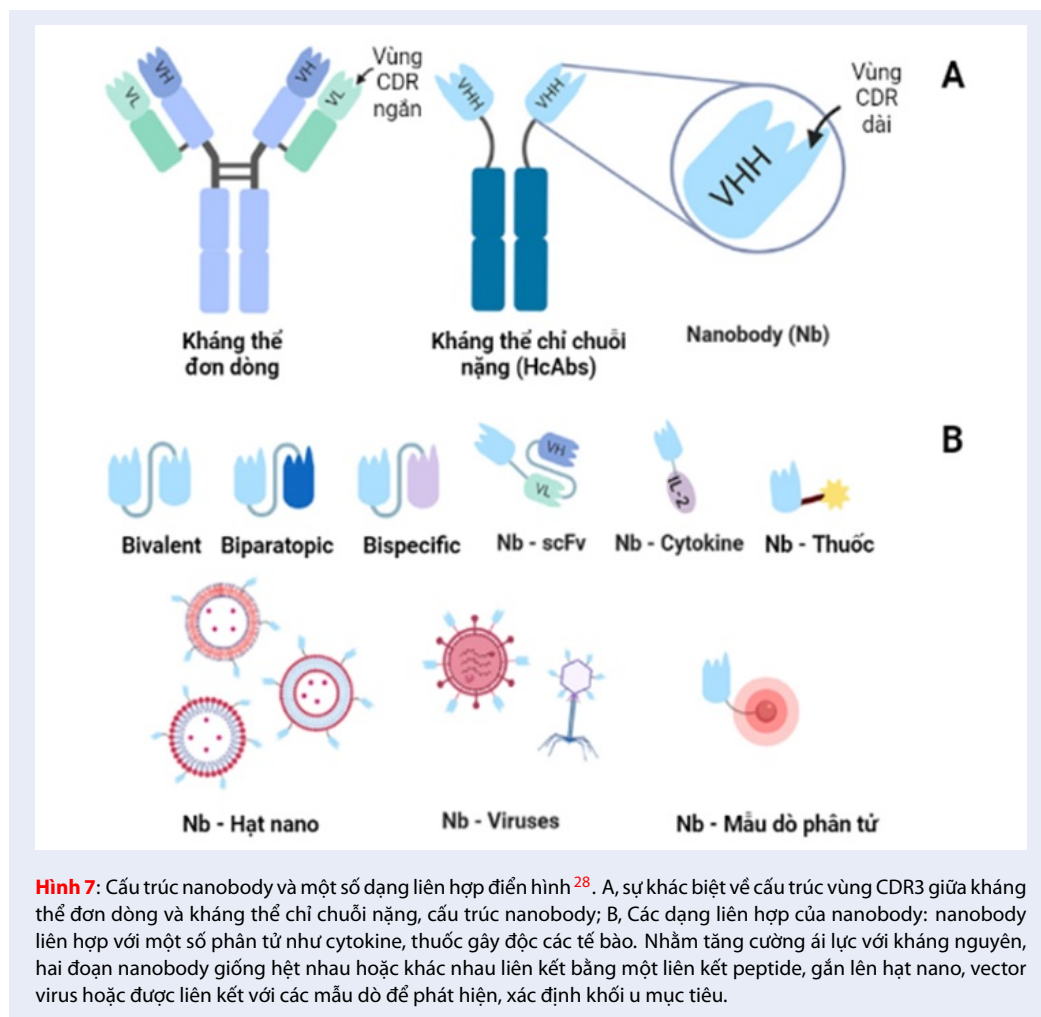
Hình 6: Cấu trúc scFv hiển thị phage trên M13²². A, cấu trúc phage M13; B, cấu trúc phage M13 hiển thị các scFv trên bề mặt.

Fcab có bản chất là vùng Fc của kháng thể tự nhiên, kéo dài thời gian bán hủy trong huyết thanh. Cấu tạo Fcab tạo điều kiện thuận lợi trong các ứng dụng liên hợp thuốc nhằm trúng đích khối u rắn bởi kích thước nhỏ, khả năng xâm nhập mô tốt và có thể tồn tại lâu dài. Tiềm năng của phức hợp Fcab dung hợp thuốc trong khả năng phơi nhiễm đến các khối u rắn có hiệu quả tốt hơn so với các thuốc liên hợp dựa trên các ảnh kháng thể tái tổ hợp khác có kích thước tương tự hoặc

so với kháng thể đơn dòng (Hình 9).

ỨNG DỤNG CỦA KHÁNG THỂ TÁI TỔ HỢP

Ung thư là một trong số các căn bệnh thế kỷ. Các tế bào ung thư có khả năng xâm lấn, tấn công các mô lân cận hoặc di căn đến các vùng khác trên cơ thể. Các biện pháp điều trị lâm sàng phổ biến hiện nay là phẫu thuật, hóa trị, xạ trị và liệu pháp hormon hầu



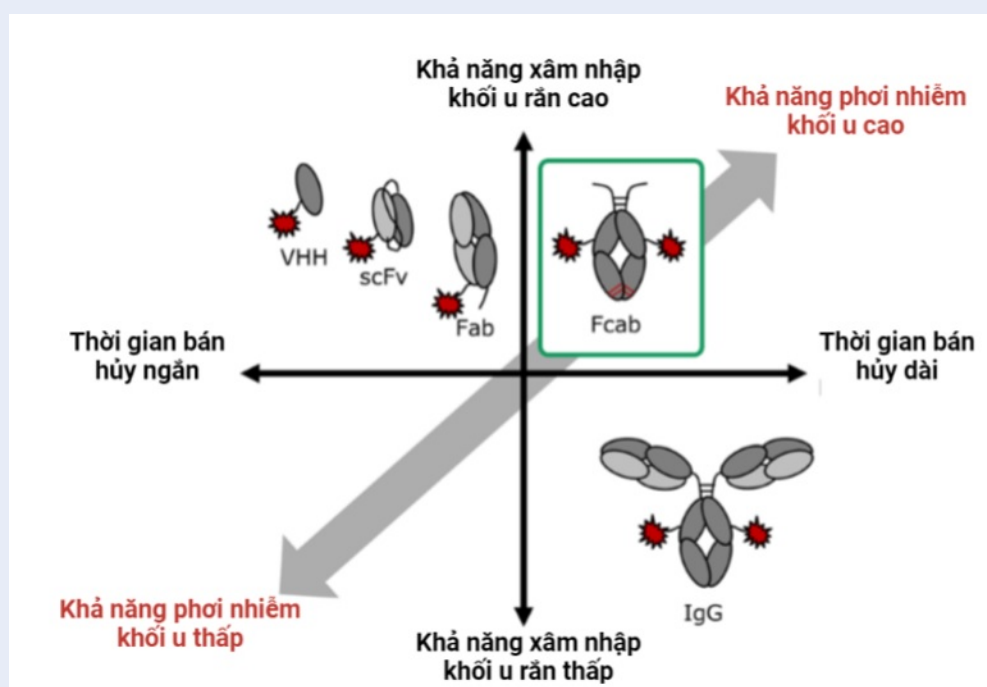
hết không thể loại bỏ hoàn toàn các tế bào ung thư di căn vào máu, dẫn đến bệnh có thể tái lại đồng thời để lại nhiều tác dụng phụ không mong muốn sau điều trị. Sử dụng các đoạn kháng thể tái tổ hợp đặc hiệu kháng nguyên u nhằm chẩn đoán, xác định cấu trúc, tiêu diệt khối u đang cho thấy hiệu quả trong các thử nghiệm *in vitro*, *in vivo*. Một số chiến lược sử dụng kháng thể tái tổ hợp trong điều trị đã được cấp phép sử dụng trên người (Bảng 2)^{9,15}. Bên cạnh khả năng điều trị ung thư một cách hiệu quả, kháng thể tái tổ hợp còn được sử dụng trong các xét nghiệm miễn dịch, bệnh truyền nhiễm, chống lại vi khuẩn và trung hòa độc tố³².

Dung hợp kháng thể – thuốc định hướng tiêu diệt tế bào ung thư bằng cách nhắm mục tiêu kháng nguyên u ứng dụng trong chẩn đoán và điều trị

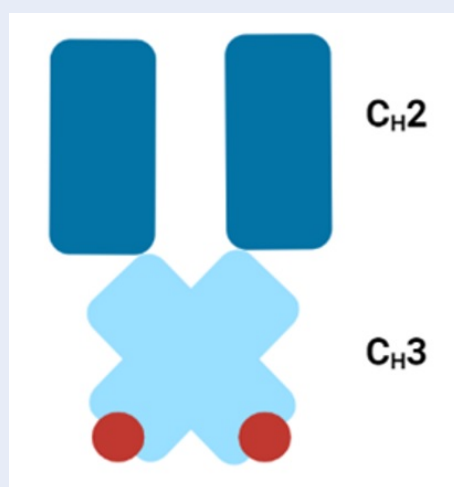
ADCs (Antibody-drug conjugates) – phức hợp kháng thể - thuốc đang là một chiến lược ứng dụng phổ biến

trong điều trị ung thư hiện nay. ADC có khả năng liên kết đặc hiệu với các kháng nguyên u. Kháng thể tái tổ hợp dễ dàng xâm nhập vào bên trong tế bào ung thư nhờ vào kích thước nhỏ, dung hợp với các lysosome thông qua dung hợp bóng màng, giải phóng thuốc gây độc tế bào khi lysosome bị ly giải, phá hủy DNA hoặc ức chế sự phân chia tế bào tiêu diệt khối u^{15,29}. Các đoạn kháng thể tái tổ hợp được dung hợp với cytokine như interleukin (như IL-2), interferon (IFN), chemokine, các yếu tố hoại tử u, yếu tố kích thích tạo khóm tế bào (như h-CSF), và một số loại cytokine khác nhằm mục tiêu ngăn chặn một số đường truyền tín hiệu của các thụ thể trong tế bào u có ý nghĩa trong điều trị các bệnh liên quan đến thần kinh.

Ranibizumab là một ứng dụng của Fab được FDA phê duyệt trong điều trị ung thư ruột, ung thư phổi, và ung thư vú di căn. Thuốc có khả năng liên kết với VEGF-A (yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu) làm chậm sự phát triển mạch máu dẫn đến giảm lượng máu đến nuôi dưỡng khối u³⁰. Vào những năm 1990, một số



Hình 9: Tiềm năng kháng thể Fcab liên hợp thuốc so với các liên hợp thuốc dựa trên các đoạn kháng thể khác (VHH, scFv, Fab) và kháng thể tự nhiên³¹.



Hình 8: Cấu trúc Fcab²⁹. Hai chuỗi homodimer của vùng Fc được biểu diễn bằng màu xanh đậm và nhạt, vùng đột biến ngẫu nhiên liên kết kháng nguyên được biểu diễn bằng màu đỏ.

Fab được gắn trực tiếp với tác nhân phóng xạ phát ra tia γ đã được FDA chấp thuận để chẩn đoán hình ảnh của nhiều loại bệnh ung thư¹².

Trong điều trị ung thư, một phức hợp protein (scFv35-ETA) bao gồm một đoạn kháng thể scFv

kháng fAChR và *Pseudomonas* exotoxin A (ETA) đã được dùng trong điều trị u cơ vân RMS (Rhabdomyosarcoma) ở giai đoạn phổi. Acetylcholine receptor (AChR) – thụ thể acetylcholine được tìm thấy trên bề mặt khoảng 20% các khối u ác tính. Các thí nghiệm *in vitro* đã cho thấy scFv35-ETA nhằm mục tiêu AChR- γ hiện diện trên dòng tế bào RMS gây ung thư bằng đoạn scFv35 đặc hiệu và giải phóng ETA gây apoptosis tế bào RMS trên mô hình chuột³³.

Nanobody ứng dụng trong điều trị ung thư thông qua ức chế sự hình thành mạch máu ở khối u. Nhằm mục tiêu phân tử VEGF (yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu) và các thụ thể trên bề mặt tế bào, nanobody ngăn cản sự liên kết ligand - phối tử bằng cách tương tác với ligand (như VEGFR-2) ngăn cản đường truyền tín hiệu tăng sinh ở tế bào. Một số nanobody đang trong giai đoạn thử nghiệm điều trị ung thư bao gồm anti-VEGFR2 VHH ức chế sự hình thành mạch trong tế bào nội mô ở người, anti-c-Met VHH nhằm mục tiêu các tế bào khối u liên quan đến yếu tố tăng trưởng tế bào gan (Met) và CXCR7 VHH chống lại thụ thể chemokine ngăn cản sự hình thành và phát triển của khối u^{15,28}.

Ngoài ra, nanobody được ứng dụng để phát hiện sự tồn tại của khối u, thông qua một đầu dò phân tử liên kết với kháng nguyên khối u. Khả năng xâm nhập khối u cao và thời gian bán hủy trong huyết thanh

ngắn của nanobody tạo ra hình ảnh có độ tương phản cao, được ứng dụng trong chẩn đoán hình ảnh quang học, siêu âm, chụp cộng hưởng từ (MRI). Gần đây, nanobody liên kết LAG-3 cho phép thu được hình ảnh quét SPECT/CT của chuột mang khối u^{28,34}.

Các mảnh Fcab tái tổ hợp đã được sử dụng trong liên hợp thuốc điều trị khối u (liên hợp thuốc nhắm mục tiêu khối u rắn). Một chất ức chế sự phân bào monomethyl auristatin E (MMAE) được dung hợp các biến thể Fcab nhắm mục tiêu HER2 (nhân tố thúc đẩy sự phát triển của tế bào ung thư). HER2 biểu hiện quá mức trong 20–30% trường hợp ung thư vú, và ung thư dạ dày^{34,35}. Trong đó, Fcab có vai trò như một “vector” phân phối thuốc đến các tế bào ung thư bằng tương tác đặc hiệu với HER2, giải phóng MMAE gây độc một cách đặc hiệu tế bào ung thư (Hình 10). Bên cạnh những ứng dụng cho thấy hiệu quả vượt trội trong chẩn đoán điều trị ung thư, các đoạn kháng thể tái tổ hợp cũng cho thấy tiềm năng ứng dụng trong các xét nghiệm miễn dịch và điều trị một số căn bệnh khác ở người.

Kháng thể tái tổ hợp trong các xét nghiệm miễn dịch và một số ứng dụng khác

Kháng thể tái tổ hợp được sử dụng làm thuốc thử trong chẩn đoán hoặc ứng dụng trong phát hiện tại chỗ vi sinh vật gây bệnh, phổ biến là đoạn scFv tái tổ hợp. Nhờ khả năng liên kết với nhiều loại kháng nguyên và được sàng lọc nhanh chóng từ thư viện hiển thị phage, scFv được ứng dụng trong xét nghiệm ELISA và FLISA⁴⁰ giúp tiết kiệm chi phí và thời gian sản xuất⁴¹. Trong những năm gần đây, đại dịch COVID-19 gây hậu quả nghiêm trọng, cảm biến sinh học phát hiện kháng nguyên virus bằng cách dung hợp kháng thể tái tổ hợp được phát triển⁴². Kháng thể tái tổ hợp scFv được ứng dụng trong xét nghiệm miễn dịch SERS (Surface-enhanced Raman scattering) – Point-of-Care scFv-SERS cho phép phát hiện tại chỗ, nhanh chóng các trường hợp nhiễm SARS-CoV-2 (tác nhân gây bệnh) với độ nhạy cao, cung cấp một công cụ quan trọng trong kiểm soát dịch bệnh (Hình 11)⁴³.

Công nghệ biểu hiện bề mặt phage phát triển tạo nên một bước tiến mới trong việc tạo kháng thể tái tổ hợp điều trị các bệnh liên quan đến vi sinh vật. Thư viện bề mặt phage cung cấp một lượng lớn trình tự cho ứng dụng sàng lọc nhằm xác định nhanh chóng dòng kháng thể scFv nhận diện kháng nguyên 85 (Ag85) – kháng nguyên được vi khuẩn *Mycobacterium tuberculosis* tiết nhiều nhất khi xâm nhiễm vào đại thực bào phagocytosis gây lao phổi. Từ đó, hỗ trợ phát hiện sớm giúp cải thiện quá trình điều trị và công tác kiểm soát

bệnh lây lan. Các sàng lọc tương tự được sử dụng sàng lọc các dòng kháng thể tái tổ hợp (scFv, Fab) nhận diện kháng nguyên p24 và gp41 trên HIV-1³². Các kháng thể trung hòa chống lại độc tố có thể được tạo ra từ thư viện biểu hiện bề mặt phage. Các đoạn kháng thể tái tổ hợp Fab, F(ab')₂ có khả năng phân bố rộng, nhanh chóng được sử dụng trung hòa độc tố, chất độc thần kinh trong cơ thể. Kháng nọc độc Cro-talidae Polyvalent Immune Fab (Ovine; CroFab) được nghiên cứu cho thấy khả năng trung hòa các loại nọc độc rắn⁴⁴.

Nanobody đã được thử nghiệm trên các mô hình chuột cho thấy khả năng xâm lấn vượt qua hàng rào máu não (BBB) cung cấp một giải pháp giúp phân phối thuốc điều trị, nhắm mục tiêu các tế bào não. Một số chiến lược phân phối thuốc điều trị được trình bày trong (Hình 12). Qua đó cho thấy tính linh động của nanobody và tiềm năng trong việc cải thiện các tình trạng, hậu quả nghiêm trọng của các bệnh liên quan đến thần kinh.

TRIỂN VỌNG TRONG TƯƠNG LAI

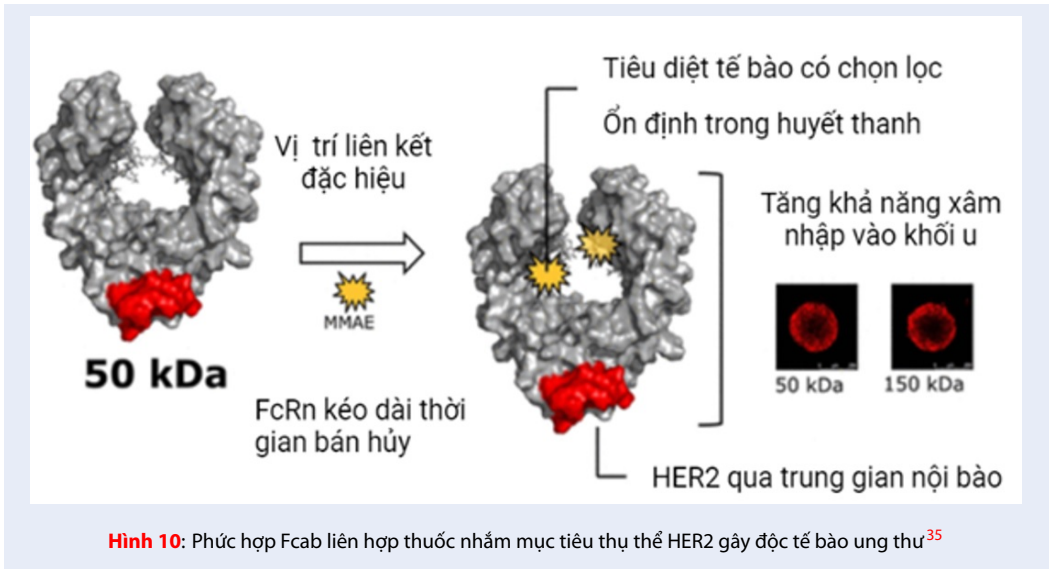
Ngày nay, trước sự phát triển mạnh mẽ của công nghệ gene và kỹ thuật di truyền, các kháng thể tái tổ hợp mở ra cơ hội tiếp cận điều trị giá thành phù hợp cho các bệnh nhân mắc các căn bệnh ác tính. Với tính đặc hiệu cao và điều trị lâm sàng hiệu quả, kháng thể tái tổ hợp đang trở thành mục tiêu nghiên cứu, tối ưu hóa quy trình, sản phẩm, hướng đến việc tạo vaccine điều trị ung thư hiệu quả, ít để lại tác dụng phụ không mong muốn. Hơn nữa, kháng thể tái tổ hợp có thể được sử dụng kết hợp, hỗ trợ tăng cường đáp ứng miễn dịch, tăng cường ái lực với kháng nguyên, mở ra một hướng tiếp cận mới trong nghiên cứu giải pháp phòng ngừa phát hiện sớm các bệnh truyền nhiễm nguy hiểm.

KẾT LUẬN

Kháng thể tái tổ hợp cho thấy khả năng thay thế các kháng thể đơn dòng và đa dòng trong điều trị, chẩn đoán các bệnh ở người đặc biệt là ung thư, thông qua phát triển các phức hợp phân phối thuốc trúng đích và chẩn đoán hình ảnh. Linh động trong các chiến lược điều trị, dễ dàng thiết kế, và tổng hợp, kháng thể tái tổ hợp là một giải pháp tiềm năng trong nghiên cứu, chẩn đoán, và điều trị nhiều căn bệnh nguy hiểm ở hiện tại trong tương lai.

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

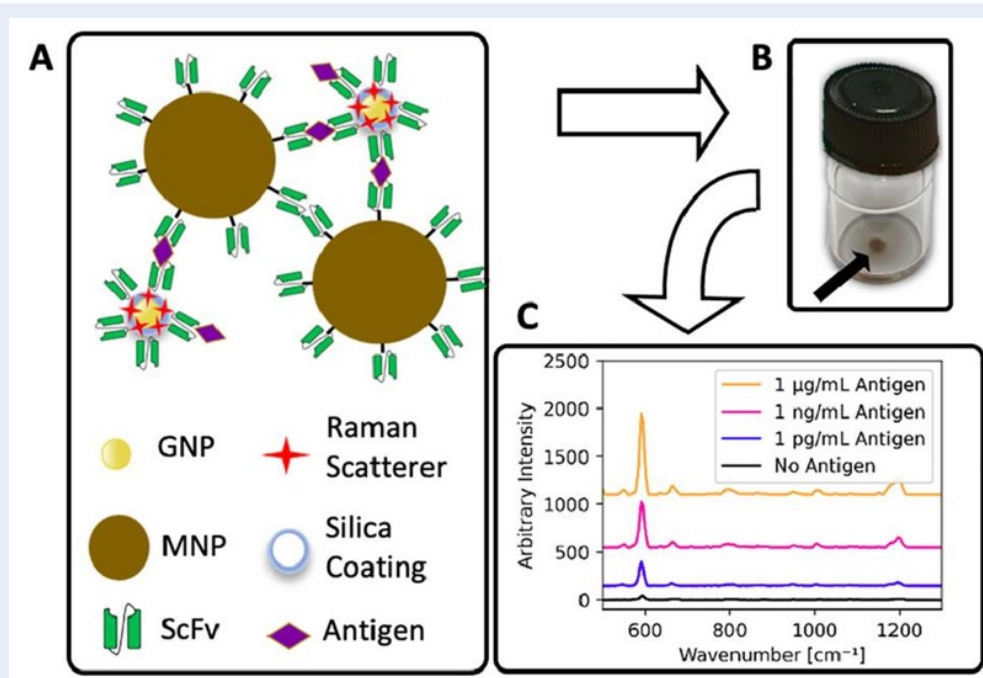
AchR: Thụ thể acetylcholine (Acetylcholine receptor)
ADCs: Phức hợp kháng thể - thuốc (Antibody-drug conjugate)
ApoE: Protein chuyển hóa (Apolipoprotein E)



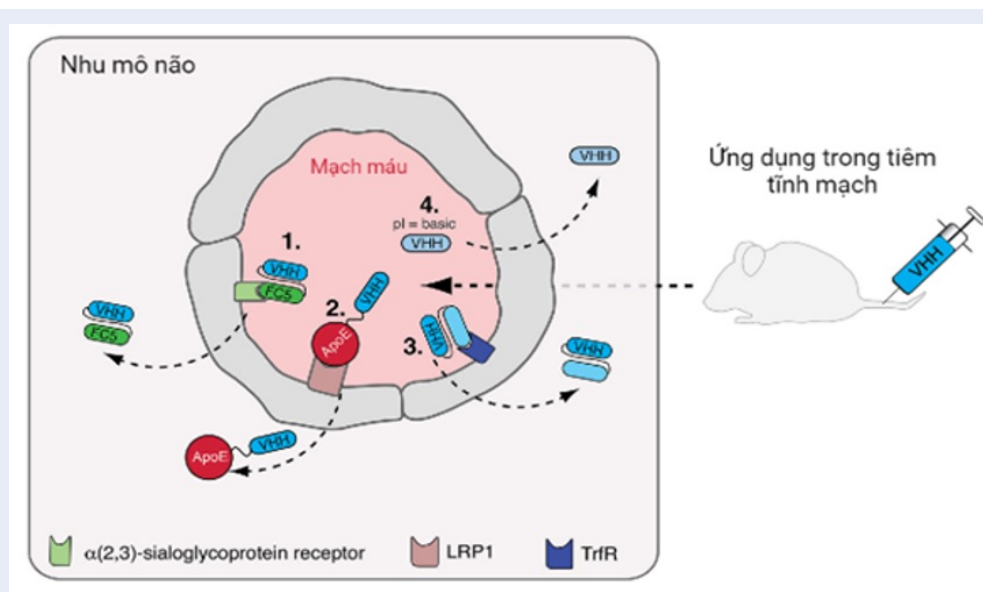
Bảng 2: Một số ứng dụng lâm sàng của các loại kháng thể tái tổ hợp trong chẩn đoán điều trị các bệnh ung thư ở người.

Tên	Loại kháng thể tái tổ hợp	Mục tiêu	Cơ chế	Chỉ định	Hiệu quả
Ranibizumab (2006, Genentech, Inc.)	Fab	VEGF-A	Ức chế sự hình thành mạch	Uveal melanoma	Thị lực tăng từ 5-14% trong 2 năm điều trị ³⁶
L19-IL2 (thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III)	scFv	EDB	Kích thích đáp ứng miễn dịch	Ung thư hắc tố	48% bệnh nhân ung thư hắc tố giai đoạn IIIC sống sót sau hơn 2 năm ³⁷
D2C7-IT (thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I, 2015)	scFv	EGFRwt và EGFRvIII	Độc tố miễn dịch	U thần kinh đệm ác tính	
BCMA CAR-T Cell (Cilta-cel, Carvykti, 2022)	VHH nanobody	BCMA	Gây độc tiêu diệt tế bào	U tủy	Tỷ lệ đáp ứng tổng thể là 88% ³⁸
Trastuzumab deruxtecan (2019)	nanobody	HER2	Định lượng sự hấp thu 68GaNOTA-Anti-HER2 VHH1	Ung thư vú	Tỷ lệ đáp ứng tổng thể là 60,9% ³⁹

BBB: Hàng rào các mạch máu nuôi dưỡng hệ thần kinh trung ương (The blood-brain-barrier)
CDR: Vị trí bắt kháng nguyên (Complementarity-determining regions)
ETA: Ngoại độc tố A (Exotoxin A)
EBD: Extra-domain B
Fab: Mảnh liên kết kháng nguyên (Fragment antigen binding)
Fcab: Đoạn Fc liên kết với kháng nguyên (Fc fragment with antigen-binding)
HcAbs: Kháng thể chỉ chuỗi nặng (A heavy chain antibody)
IFN: Interferon
IL: Interleukin
Nb: Nanobody
PEG: Poly Ethylene Glycol



Hình 11: Quy trình xét nghiệm miễn dịch SERS phát hiện tại chỗ các trường hợp nhiễm SARS-CoV-2⁴³. A, các hạt nano từ tính (MNP) và nano vàng (GNP) hấp thụ tán xạ Raman được phủ trên bề mặt các mảnh kháng thể scFv liên kết đặc hiệu protein gai của SARS-CoV-2 tạo phức hợp miễn dịch; B, phức hợp miễn dịch được kết cụm lại bằng lực từ; C, máy quang phổ Raman cầm tay được sử dụng để phát hiện tín hiệu dương tính với virus.



Hình 12: Ứng dụng nanobody trong điều trị các bệnh về thần kinh⁴⁵. (1) anobody-FC5, liên kết thụ thể $\alpha(2,3)$ -sialoglycoprotein, có ý nghĩa trong vận chuyển thuốc đến não; (2-3) anobody-Apolipoprotein E (ApoE) liên kết thụ thể lipoprotein related protein 1 (LRP1) và nanobody liên kết thụ thể transferrin (TrfR) kích hoạt quá trình vận chuyển xuyên bào (transcytosis), ứng dụng trong vận chuyển vật thể nano hỗ trợ điều trị; (4) Can thiệp điểm đẳng điện (pI) tạo điều kiện vận chuyển các vật thể nano này vượt qua BBB.

ScFv: Đoạn biến đổi chuỗi đơn (Single-chain variable fragment)
 ELISA: The enzyme linked immunosorbent assay
 FLISA: The fluorophore-linked immunosorbent assay
 SERS: Tán xạ Raman tăng cường bề mặt (Surface-enhanced Raman scattering)
 MRI: Chụp cộng hưởng từ (Magnetic Resonance Imaging)

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Các tác giả cam kết không có xung đột lợi ích

ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

Nguyễn Huỳnh Phương Trâm: tổng hợp, viết, và chỉnh sửa bản thảo

Mai Hoàng Thùy Dung: góp ý, chỉnh sửa bản thảo

Trần Văn Hiếu: lên ý tưởng, góp ý, chỉnh sửa, và chấp thuận bản thảo

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Chiu ML, Goulet DR, Teplyakov A, Gilliland GL. Antibody Structure and Function: The Basis for Engineering Therapeutics. Antibodies (Basel) [Internet]. 2019 Dec 3 [cited 2022 May 28];8(4):55;Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31816964/>.
- Berger M, Shankar V, Vafai A. Therapeutic Applications of Monoclonal Antibodies. Am J Med Sci [Internet]. 2002 [cited 2022 Dec 25];324(1):14;Available from: <https://doi.org/10.1097/00000441-200207000-00004>.
- Newcombe C, Newcombe AR. Antibody production: polyclonal-derived biotherapeutics. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci [Internet]. 2007 Mar 15 [cited 2023 Jul 17];848(1):2-7;Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.07.004>.
- Lerut J, van Thuyne V, Mathijs J, Lemaire J, Talpe S, Roggen F, et al. Anti-CD2 monoclonal antibody and tacrolimus in adult liver transplantation. Transplantation [Internet]. 2005 Nov [cited 2022 May 28];80(9):1186-93;Available from: <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000173996.81192.F9>.
- Antibodies: A Laboratory Manual - Edward Harlow, David Lane - Google Sách [Internet]. [cited 2023 Mar 5];Available from: <https://books.google.com.vn/>.
- Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 1975 256:5517 [Internet]. 1975 Aug 1 [cited 2023 Mar 18];256(5517):495-7;Available from: <https://www.nature.com/articles/256495a0>.
- Mitra S, Tomar PC. Hybridoma technology; advancements, clinical significance, and future aspects. Journal of Genetic Engineering & Biotechnology [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Mar 18];19(1):159;Available from: <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00264-6>.
- Basu K, Green EM, Cheng Y, Craik CS. Why recombinant antibodies - benefits and applications. Curr Opin Biotechnol. 2019 Dec 1;60:153-8;Available from: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2019.01.012>.
- Ahmad ZA, Yeap SK, Ali AM, Ho WY, Alitheen NBM, Hamid M. ScFv antibody: Principles and clinical application. Clin Dev Immunol. 2012;2012;Available from: <https://doi.org/10.1155/2012/980250>.
- Basu K, Green EM, Cheng Y, Craik CS. Why recombinant antibodies - benefits and applications. Curr Opin Biotechnol. 2019 Dec 1;60:153-8;Available from: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2019.01.012>.
- Peltomaa R, Barderas B, Benito-Peña E, Moreno-Bondi MC. Recombinant antibodies and their use for food immunanalysis. Anal Bioanal Chem [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 May 28];414(1):193-217;Available from: <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03619-7>.
- Rader C. Overview on Concepts and Applications of Fab Antibody Fragments. Curr Protoc Protein Sci [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2022 May 28];55(1):6.9.1-6.9.14;Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/0471140864.ps0609s55>.
- Bates A, Power CA. David vs. Goliath: The Structure, Function, and Clinical Prospects of Antibody Fragments. Antibodies [Internet]. 2019 Apr 9 [cited 2022 May 28];8(2):28;Available from: <https://doi.org/10.3390/antib8020028>.
- Müller D, Karle A, Meißburger B, Höfig I, Stork R, Kontermann RE. Improved pharmacokinetics of recombinant bispecific antibody molecules by fusion to human serum albumin. J Biol Chem [Internet]. 2007 Apr 27 [cited 2022 May 28];282(17):12650-60;Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17347147/>.
- Jin S, Sun Y, Liang X, Gu X, Ning J, Xu Y, et al. Emerging new therapeutic antibody derivatives for cancer treatment. Signal Transduction and Targeted Therapy 2022 7:1 [Internet]. 2022 Feb 7 [cited 2022 May 28];7(1):1-28;Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00868-x>.
- Bird RE, Hardman KD, Jacobson JW, Johnson S, Kaufman BM, Lee SM, et al. Single-chain antigen-binding proteins. Science [Internet]. 1988 [cited 2022 May 28];242(4877):423-6;Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3140379/>.
- GANCOTAMAB | Genophore [Internet]. [cited 2023 Mar 4];Available from: <https://genophore.com/app/drugs/antibody/148/gancotamab/>.
- Verma R, Boleti E, George AJT. Antibody engineering: comparison of bacterial, yeast, insect and mammalian expression systems. J Immunol Methods [Internet]. 1998 Jul 1 [cited 2022 May 28];216(1-2):165-81;Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9760222/>.
- Gandhi S, Banga I, Maurya PK, Eremin SA. A gold nanoparticle-single-chain fragment variable antibody as an immunoprobe for rapid detection of morphine by dipstick. RSC Adv [Internet]. 2018 Jan 4 [cited 2023 Mar 4];8(3):1511-8;Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2018/ra/c7ra12810j>.
- Mallender WD, Carrero J, Voss EW. Comparative Properties of the Single Chain Antibody and Fv Derivatives of mAb 4-4-20: Relationship between interdomain interactions and the high affinity for fluoresceinligand. Journal of Biological Chemistry. 1996 Mar 8;271(10):5338-46;Available from: <https://doi.org/10.1074/jbc.271.10.5338>.
- scFv antibody production-sdAb-fragment expression - BiologicsCorp [Internet]. [cited 2023 Mar 4];Available from: <https://www.biologicscorp.com/scfv-antibody-production/>.
- Burritt JB, Bond CW, Doss KW, Jesaitis AJ. Filamentous Phage Display of Oligopeptide Libraries. Anal Biochem. 1996 Jun 15;238(1):1-13;Available from: <https://doi.org/10.1006/abio.1996.0241>.
- Rissiek B, Koch-Nolte F, Magnus T. Nanobodies as modulators of inflammation: potential applications for acute brain injury. Front Cell Neurosci [Internet]. 2014 Oct 21 [cited 2022 May 28];8(OCT);Available from: <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00344>.
- Genst E, Silence K, Decanniere K, Conrath K, Loris R, Kinne J, et al. Molecular basis for the preferential cleft recognition by dromedary heavy-chain antibodies. Proc Natl Acad Sci USA [Internet]. 2006 Mar 21 [cited 2022 May 28];103(12):4586-91;Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16537393/>.
- Mitchell LS, Colwell LJ. Analysis of nanobody paratopes reveals greater diversity than classical antibodies. Protein Engineering, Design and Selection [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 May 28];31(7-8):267-75;Available from: <https://academic.oup.com/peds/article/31/7-8/267/5058991>.

26. Rissiek B, Koch-Nolte F, Magnus T. Nanobodies as modulators of inflammation: potential applications for acute brain injury. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2014 Oct 21 [cited 2022 May 28];8(OCT);Available from: <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00344>.
27. Papadopoulos KP, Isaacs R, Bilic S, Kentsch K, Huet HA, Hofmann M, et al. Unexpected hepatotoxicity in a phase I study of TAS266, a novel tetravalent agonistic Nanobody® targeting the DR5 receptor. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2022 May 28];75(5):887-95;Available from: <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2712-0>.
28. Yang EY, Shah K. Nanobodies: Next Generation of Cancer Diagnostics and Therapeutics. *Front Oncol*. 2020 Jul 23;10:1182;Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01182>.
29. Wozniak-Knopp G, Bartl S, Bauer A, Mostageer M, Woisetschlager M, Antes B, et al. Introducing antigen-binding sites in structural loops of immunoglobulin constant domains: Fc fragments with engineered HER2/neu-binding sites and antibody properties. *Protein Engineering, Design and Selection* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2022 May 28];23(4):289-97;Available from: <https://doi.org/10.1093/protein/gzq005>.
30. Wozniak-Knopp G, Stadlmayr G, Perthold JW, Stadlbauer K, Woisetschlager M, Sun H, et al. Designing Fcabs: well-expressed and stable high affinity antigen-binding Fc fragments. *Protein Engineering, Design and Selection* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Mar 4];30(9):657-71;Available from: <https://doi.org/10.1093/protein/gzx042>.
31. Jäger S, Wagner TR, Rasche N, Kolmar H, Hecht S, Schröter C. Generation and biological evaluation of Fc antigen binding fragment-drug conjugates as a novel antibody-based format for targeted drug delivery. *Bioconjug Chem* [Internet]. 2021 Aug 18 [cited 2022 May 28];32(8):1699-710;Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.bioconjchem.1c00240>.
32. Kuhn P, Fühner V, Unkauf T, Moreira GMSG, Frenzel A, Mieth S. Recombinant antibodies for diagnostics and therapy against pathogens and toxins generated by phage display. *Proteomics Clin Appl* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Jul 21];10(9-10):922;Available from: <https://doi.org/10.1002/prot.2016043>.
33. Gattenlöhner S, Jörißen H, Huhn M, Vincent A, Beeson D, Tzartos S. A human recombinant autoantibody-based immunotoxin specific for the fetal acetylcholine receptor inhibits rhabdomyosarcoma growth in vitro and in a murine transplantation model. *J Biomed Biotechnol* [Internet]. 2010 [cited 2022 May 28];2010:11;Available from: <https://doi.org/10.1155/2010/187621>.
34. Lecocq Q, Zeven K, de Vlaeminck Y, Martens S, Massa S, Goyvaerts C. Noninvasive Imaging of the Immune Checkpoint LAG-3 Using Nanobodies, from Development to Pre-Clinical Use. *Biomolecules* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 May 28];9(10);Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31569553/>.
35. Leung KM, Batey S, Rowlands R, Isaac SJ, Jones P, Drewett V, et al. A HER2-specific Modified Fc Fragment (Fcab) Induces Antitumor Effects Through Degradation of HER2 and Apoptosis. *Mol Ther* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2022 May 28];23(11):1722-33;Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26234505/>.
36. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 2-Year Results: Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group*. *Ophthalmology* [Internet]. 2012 Jul [cited 2023 Jul 21];119(7):1388;Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.05.007>.
37. Weide B, Eigentler TK, Pflugfelder A, Zelba H, Martens A, Pawelec G. Intravesical treatment of stage III metastatic melanoma patients with L19-IL2 results in sustained clinical and systemic immunologic responses. *Cancer Immunol Res* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2023 Jul 21];2(7):668-78;Available from: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-13-0206>.
38. Chekol Abebe E, Yibeltal Shiferaw M, Tadele Admasu F, Asmamaw Dejenie T. Ciltacabtagene autoleucel: The second anti-BCMA CAR T-cell therapeutic armamentarium of relapsed or refractory multiple myeloma. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Sep 2 [cited 2023 Jul 21];13;Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.991092>.
39. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 2 [cited 2023 Jul 21];382(7):610;Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510>.
40. Furtaw MD, Steffens DL, Urlacher TM, Anderson JP. A near-infrared, surface-enhanced, fluorophore-linked immunosorbent assay. *Anal Chem* [Internet]. 2013 Aug 6 [cited 2022 May 28];85(15):7102-8;Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23796076/>.
41. Kerschbaumer RJ, Hirschl S, Kaufmann A, Ibl M, Koenig R, Himmler G. Single-chain Fv fusion proteins suitable as coating and detecting reagents in a double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *Anal Biochem* [Internet]. 1997 Jul 1 [cited 2022 May 28];249(2):219-27;Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9212874/>.
42. Kim HY, Lee JH, Kim MJ, Park SC, Choi M, Lee W, et al. Development of a SARS-CoV-2-specific biosensor for antigen detection using scFv-Fc fusion proteins. *Biosens Bioelectron*. 2021 Mar 1;175:112868;Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112868>.
43. Antoine D, Mohammadi M, Vitt M, Dickie JM, Jyoti SS, Tilbury MA, et al. Rapid, Point-of-Care scFv-SERS Assay for Femtomolar Level Detection of SARS-CoV-2. *ACS Sens* [Internet]. 2022 Mar 25 [cited 2023 Mar 4];7(3):866-73;Available from: <https://doi.org/10.1021/acssensors.1c02664>.
44. Bush SP, Green SM, Moynihan JA, Hayes WK, Cardwell MD. Crotalidae polyvalent immune Fab (ovine) antivenom is efficacious for envenomations by Southern Pacific rattlesnakes (*Crotalus helleri*). *Ann Emerg Med* [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2023 Mar 4];40(6):619-24;Available from: <https://doi.org/10.1067/mem.2002.129939>.
45. Rissiek B, Koch-Nolte F, Magnus T. Nanobodies as modulators of inflammation: potential applications for acute brain injury. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2014 Oct 21 [cited 2022 May 28];8(OCT);Available from: <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00344>.

Recombinant antibodies and their applications in biomedicine

Nguyen Huynh Phuong Tram^{1,2}, Mai Hoang Thuy Dung^{1,2}, Tran Van Hieu^{1,2,*}

ABSTRACT

Recombinant antibodies are increasingly showing potential in the treatment of severe human diseases. This paper aims to provide a general information about recombinant antibodies and some of their applications in biomedicine, especially in the cancer treatment. Recombinant antibodies maintain the antigen-specific binding ability in the same way as monoclonal and polyclonal antibodies, with several additional advantages. The first generation of recombinant antibodies "Fab antibodies" and more formats such as scFv showed high mobility and small structure, with tissue invasion and tumor targeting applications in the cancer immunotherapy and diagnostic imaging. Nanobody represented the smallest type of recombinant antibodies. With excellent tissue distribution, and the blood-brain barrier (BBB) crossing ability, nanobody became an effective tool in the treatment of cancer and neuroinflammatory diseases. Fcab was a recombinant antibody originating from the Fc fragment with antigen-specific binding and immune response stimulating ability and was highly stable in the body. In recent years, most recombinant antibodies have been studied for the application in the delivery and release of cytotoxic drugs by the antibody-drug complex (ADC). With the strong development of gene engineering and immunotherapies, recombinant antibodies are now a potential therapy in the treatment of deadly diseases in humans.

Key words: Fc, Fcab, nanobody, scFv, recombinant antibodies, targeted therapy, cancer treatment

¹Faculty of Biology and Biotechnology,
University of Science, Ho Chi Minh City,
Vietnam.

²Vietnam National University, Ho Chi
Minh City, Vietnam.

Correspondence

Tran Van Hieu, Faculty of Biology and
Biotechnology, University of Science, Ho
Chi Minh City, Vietnam.

Vietnam National University, Ho Chi
Minh City, Vietnam.

Email: tvhieu@hcmus.edu.vn

History

- Received: 15-4-2023
- Revised: 22-7-2023
- Accepted: 30-8-2024
- Published Online: 30-9-2024

DOI : <https://doi.org/10.32508/stdjns.v8i3.1282>



Copyright

© VNUHCM Press. This is an open-
access article distributed under the
terms of the Creative Commons
Attribution 4.0 International license.



Cite this article : Tram N H P, Dung M H T, Hieu T V. **Recombinant antibodies and their applications in biomedicine.** *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.* 2024, 8(3):3003-3015.