

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

Nguyễn Huỳnh Phương Trâm<sup>1,2</sup>, Mai Hoàng Thùy Dung<sup>1,2</sup>, Trần Văn Hiếu<sup>1,2,\*</sup>



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

## 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

<sup>1</sup>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

<sup>2</sup>Đại 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:

## DOI:



## 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.



## 1 MỞ ĐẦU

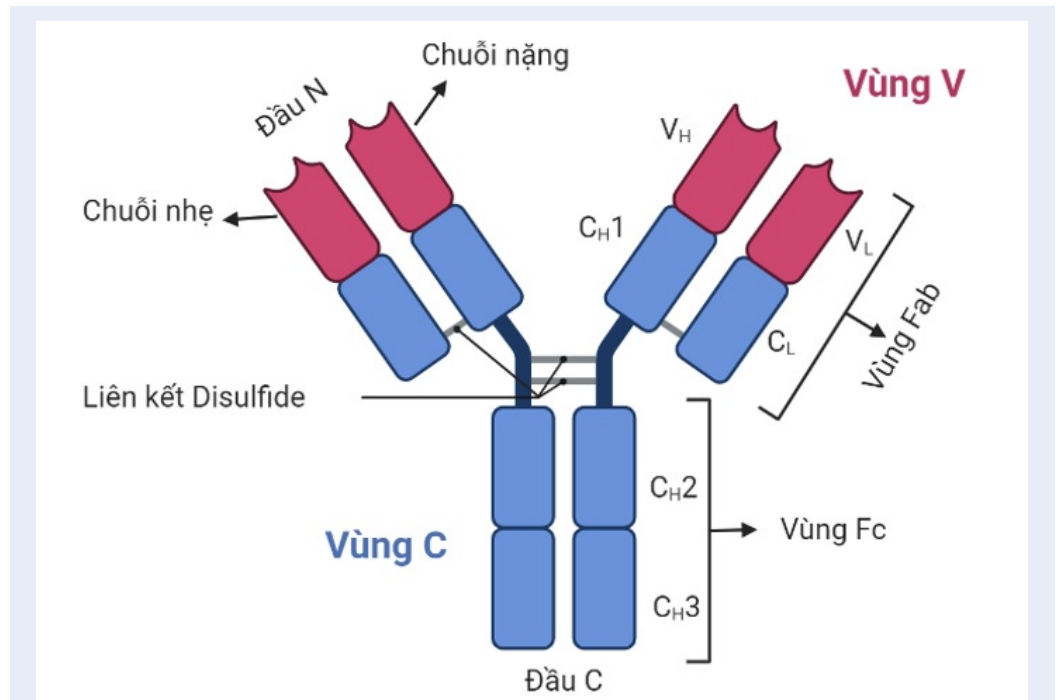
2 Kháng thể là một protein quan trọng, bảo vệ cơ thể  
3 chống lại các tác nhân gây bệnh. Được tạo ra từ hệ  
4 thống miễn dịch, kháng thể có khả năng di chuyển  
5 trong máu và niêm mạc, tương tác với các tác nhân  
6 gây bệnh, kháng nguyên, hoặc trung hòa độc tố của  
7 vi khuẩn<sup>1</sup>. Liên kết đặc hiệu giữa kháng nguyên –  
8 kháng thể có ý nghĩa quan trọng trong các ứng dụng  
9 lâm sàng.  
10 Kháng thể đơn dòng và đa dòng được phân lập từ  
11 động vật đã được cấp phép sử dụng trong điều trị một  
12 số căn bệnh ở người. Kháng huyết thanh chống lại độc  
13 tố *Corynebacterium diphtheriae* được dùng trong điều  
14 trị bệnh bạch cầu vào năm 1895<sup>2</sup>. Khoảng những  
15 năm 1930, kháng thể đa dòng được ứng dụng điều  
16 trị các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn như viêm phổi,  
17 bệnh than hoặc ngộ độc botulism<sup>3</sup>. Năm 1985, kháng  
18 thể đơn dòng của chuột OKT3 được sử dụng nhằm  
19 hạn chế thải ghép cấp tính khi ghép thận phổi hợp  
20 với thuốc ức chế miễn dịch azathioprine và corticos-  
21 teroid<sup>4</sup>. Sử dụng thuốc ức chế miễn dịch dẫn đến các  
22 bệnh cơ hội và khả năng tạo đáp ứng miễn dịch với  
23 các kháng thể có nguồn gốc khác loài đặc trưng của  
24 hệ miễn dịch, gây ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị.  
25 Tuy nhiên, qua đó vẫn cho thấy tiềm năng của kháng  
26 thể trong việc phát triển các liệu pháp điều trị bệnh  
27 ác tính ở người. Các kháng thể đơn dòng và đa dòng  
28 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)<sup>5</sup>.

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)<sup>3</sup>. 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 tủy, mỗi dòng tế bào lai  
thường tiết một loại IgG nhận diện đặc hiệu một epi-  
tope trên một kháng nguyên mục tiêu<sup>6</sup>. 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; ():1-12.



**Hình 1:** Cấu trúc cơ bản của kháng thể<sup>2</sup>. 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).

57 cao và hiệu suất thu nhận kháng thể đơn dòng thấp<sup>7</sup>.  
 58 Quá trình xử lý và trình diện kháng nguyên mục tiêu  
 59 kích hoạt đáp ứng miễn dịch dịch thể có thể tạo ra  
 60 các dòng kháng thể IgG không có khả năng nhận diện  
 61 hoặc có ái lực thấp khi tiếp xúc với kháng nguyên tự  
 62 nhiên<sup>8</sup>. Ngày nay, công nghệ tạo kháng thể tái tổ hợp  
 63 cung cấp một quy trình được tối ưu hóa nhằm tạo ra  
 64 các kháng thể tiềm năng cho nghiên cứu.  
 65 Trước những ưu, nhược điểm của kháng thể đa dòng  
 66 và đơn dòng (Bảng 1), các thể hệ kháng thể tái tổ hợp  
 67 được dòng hóa trên một số hệ thống chủng chủ phổ  
 68 biến ở vi khuẩn, nấm men, mang các đặc trưng của  
 69 kháng thể đơn dòng và các ưu điểm vượt trội. Kháng  
 70 thể tái tổ hợp hầu hết chỉ là một phần của kháng thể  
 71 tự nhiên nhưng vẫn duy trì ái lực liên kết và tính đặc  
 72 hiệu với kháng nguyên<sup>9-11</sup>. Quy trình sản xuất kháng  
 73 thể tái tổ hợp đơn giản, dễ dàng tối ưu hóa và những  
 74 lợi thế về cấu trúc là cơ sở cho thấy tiềm năng trong  
 75 các ứng dụng lâm sàng so với kháng thể đa dòng và  
 76 đơn dòng.

## 77 KHÁNG THỂ TÁI TỔ HỢP

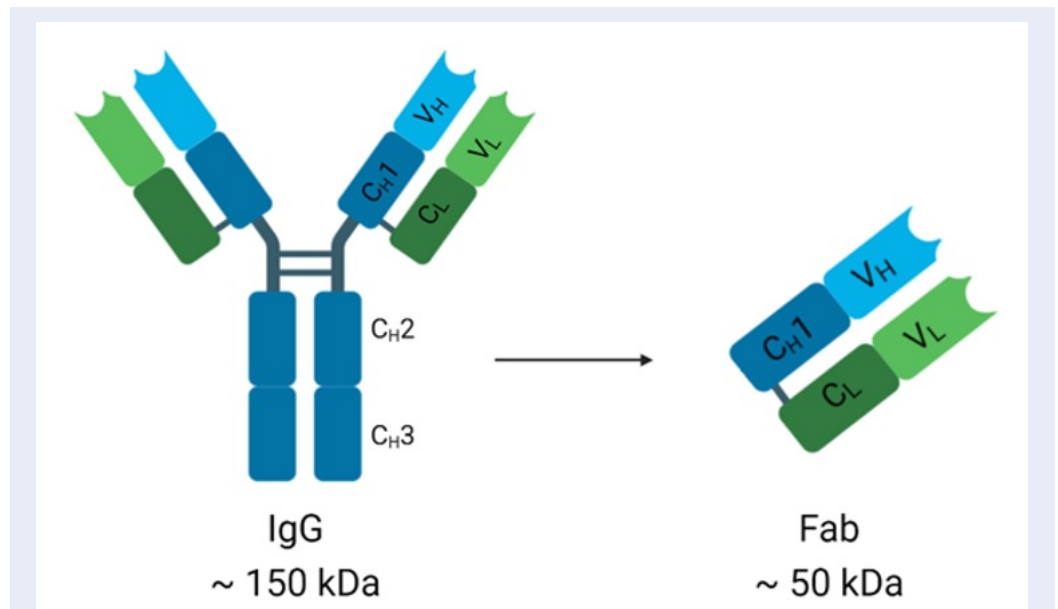
### 78 Fab - thể hệ kháng thể tái tổ hợp đầu tiên

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

81 IgG gồm một chuỗi nhẹ ( $V_L$  và  $C_L$ ) và một chuỗi nặng  
 82 ( $V_H$  và  $C_H1$ ) liên kết với nhau bằng liên kết disulfide  
 83 (Hình 2). Fab có khối lượng phân tử khoảng 50 kDa  
 84 nhỏ hơn khoảng ba lần so với IgG nhưng vẫn duy trì  
 85 liên kết đặc hiệu với kháng nguyên. Có kích thước  
 86 nhỏ, Fab dễ dàng xâm nhập vào mô bị nhiễm các tác  
 87 nhân mục tiêu<sup>12</sup>. Fab không chứa vùng Fc, điều này  
 88 rất quan trọng trong việc hạn chế kích hoạt các đáp  
 89 ứng miễn dịch không mong muốn. Tính linh động  
 90 cao bởi khả năng chuyển đổi IgG qua Fab và trở lại  
 91 IgG mà không cần thay đổi các miền nhận diện kháng  
 92 nguyên, nhiều Fab đã được triển khai thử nghiệm lâm  
 93 sàng vào khoảng giữa những năm 1990. Đến nay,  
 94 một số Fab được FDA phê duyệt được phép sử dụng  
 95 điều trị các bệnh trên người như abciximab (Reopro<sup>®</sup>),  
 96 idarucizumab (Praxbind<sup>®</sup>), ranibizumab (Lucentis<sup>®</sup>),  
 97 và certolizumab pegol (Cimzia<sup>®</sup>)<sup>12,13</sup>.  
 98 Fab có kích thước nhỏ làm giảm thời gian bán hủy  
 99 trong huyết thanh; đẩy nhanh quá trình thải loại qua  
 100 thận; tổng ái lực và độ ổn định của Fab thấp hơn so  
 101 với IgG. Để tăng thời gian bán hủy, ổn định cấu trúc,  
 102 và tối ưu hóa các ứng dụng của Fab, một số chiến  
 103 lược đã dung hợp Fab với một số phân tử có ý nghĩa  
 104 trong miễn dịch như PEG (Polyethylene glycol), các  
 105 protein liên kết với albumin hoặc hình thành cấu trúc  
 106  $F(ab')_2$ <sup>14,15</sup>.

**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        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tổng ái lực cao đối với kháng nguyên mục tiêu</li> <li>- Dễ dàng thu được một lượng lớn kháng thể từ vật chủ (chuột, thỏ)</li> <li>- Thiết bị sử dụng đơn giản, dễ thao tác</li> <li>- Ít tốn thời gian, chi phí thấp</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Độ đặc hiệu kháng nguyên cao</li> <li>- Khả năng sản xuất vô hạn, đồng nhất</li> <li>- Độ nhạy cao</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Độ đặc hiệu kháng nguyên cao</li> <li>- Khả năng sản xuất vô hạn, đồng nhất</li> <li>- Độ nhạy cao</li> <li>- Kích thước nhỏ, tăng khả năng xâm nhập mô</li> <li>- Quy trình đơn giản, dễ dàng tối ưu hóa</li> <li>- Hiệu xuất thu nhận kháng thể cao trong thời gian ngắn</li> </ul> |
| Nhược điểm     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Khả năng phản ứng chéo cao</li> <li>- Đáp ứng của kháng thể phụ thuộc vào vật chủ</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cần rất nhiều thời gian và chi phí khá cao</li> <li>- Hiệu xuất thu nhận kháng thể đơn dòng thấp</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thời gian bán hủy trong huyết thanh nhanh</li> <li>- Nhanh chóng bị thải loại qua thận</li> </ul>   |

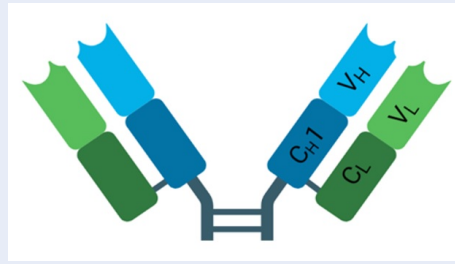


**Hình 2:** Cấu trúc kháng thể Fab tái tổ hợp (bên phải)<sup>12</sup>. Kháng thể Fab bao gồm một chuỗi nhẹ ( $V_L$  và  $C_L$ ) liên kết với một chuỗi nặng ( $V_H$  và  $C_H1$ ) bằng liên kết disulfide.

107  $F(ab')_2$  gồm hai đoạn Fab liên kết với nhau bằng vùng  
 108 bản lề của Ig, có khối lượng phân tử khoảng 110 kDa  
 109 (Hình 3). Cấu trúc lớn hơn làm  $F(ab')_2$  duy trì độ  
 110 mạnh tổng ái lực, giảm khả năng xâm nhập mô nhưng  
 111 vẫn hiệu quả hơn so với kháng thể tự nhiên. Vùng bản  
 112 lề mềm dẻo, linh động giúp  $F(ab')_2$  tăng cường khả  
 113 năng liên kết kháng nguyên.

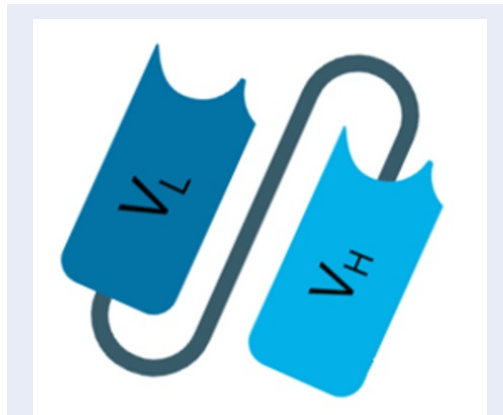
### ScFv - Một định dạng khác của Fab

114  
 115 Kháng thể scFv ( single-chain variable fragment) –  
 116 kháng thể chuỗi đơn được cấu tạo từ một vùng biến  
 117 đổi  $V_L$  của chuỗi nhẹ và một vùng biến đổi  $V_H$  của  
 118 chuỗi nặng được liên kết bằng một peptide ngắn  
 119 khoảng 35 Å từ đầu carboxyl của miền biến đổi  $V_L$   
 120 đến đầu amino của miền biến đổi  $V_H$  (Hình 4)<sup>16</sup>.  
 121 Một số scFv trong phát triển lâm sàng gồm ganco-  
 122 tamab (Merrimack Pharma), pexelizumab (Alexion),  
 và brolocizumab (Novartis)<sup>17</sup>.  
 123



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

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



**Hình 4:** Cấu trúc scFv<sup>16</sup>. 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.

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

144 cường, và khả năng liên kết đặc hiệu với protein A/G  
145 thông qua vùng Fc (Hình 5)<sup>20,21</sup>.

146 ScFv biểu hiện trên bề mặt phage (phage-displayed  
147 single-chain fragment variable) là một chiến lược biểu  
148 hiện giúp tăng tính ổn định của scFv và mở ra một số  
149 ứng dụng trong y sinh. Các mảnh scFv được biểu hiện  
150 trên bề mặt phage, chủ yếu ở phage M13 đặc trưng bởi  
151 kích thước nhỏ (Hình 6) và dễ dàng lây nhiễm vào vi  
152 khuẩn như *E. coli*. Sự ổn định của phage giúp tăng sự  
153 ổn định scFv và có thể lưu trữ kháng thể trong nhiều  
154 năm<sup>22</sup>. Một số thư viện biểu hiện trên phage hình  
155 thành, cung cấp các cơ sở dữ liệu phục vụ cho việc  
156 sàng lọc các mảnh kháng thể scFv tương tác đặc hiệu  
157 kháng nguyên mục tiêu với ái lực cao từ các dòng thực  
158 khuẩn thể có sẵn<sup>9</sup>.

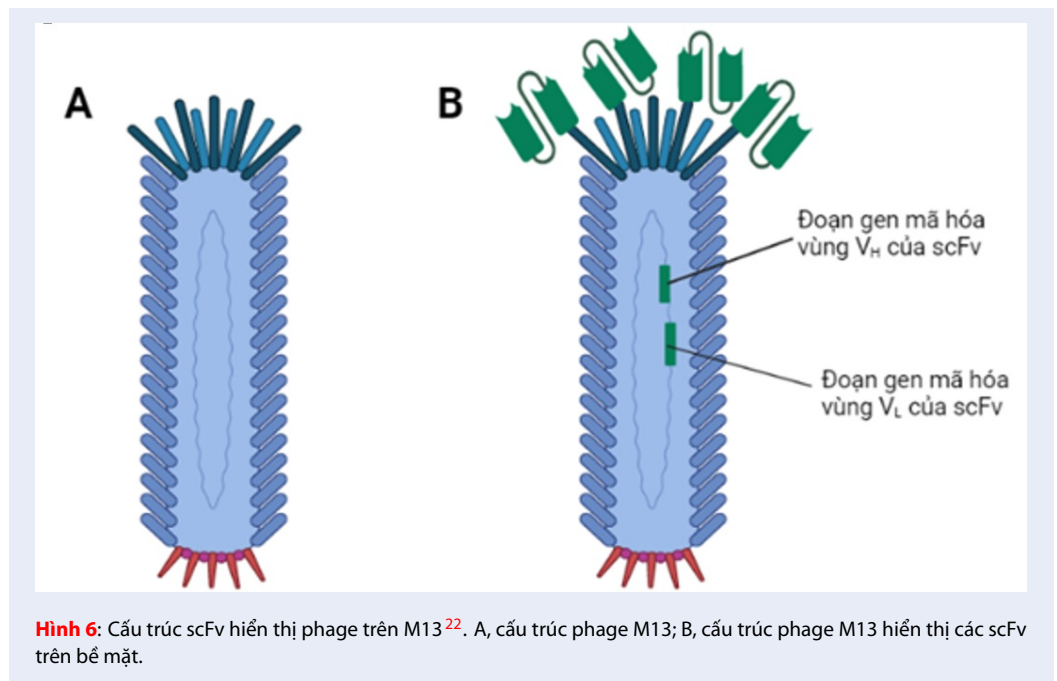
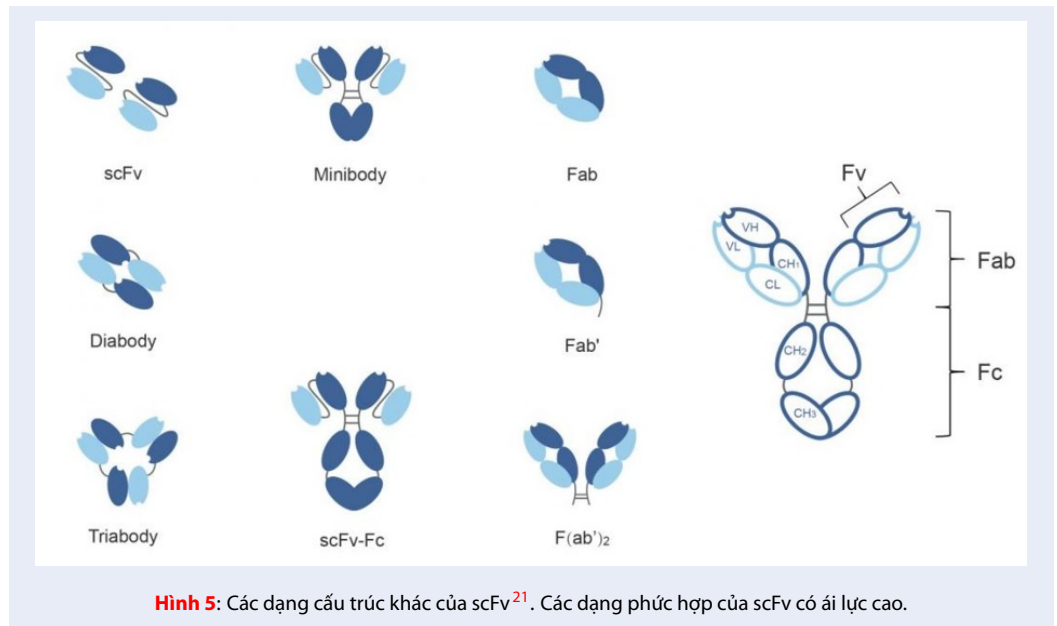
### Nanobody - Kháng thể tái tổ hợp thể hệ thứ ba

159 Nanobody là kháng thể tái tổ hợp có kích thước nhỏ  
160 nhất hiện nay, đang được nghiên cứu lâm sàng và tiến  
161 lâm sàng. Có nguồn gốc từ kháng thể chỉ chuỗi nặng  
162 (HcAbs) ở lạc đà và lớp cá sụn, cấu trúc của nanobody  
163 là vùng biến đổi ( $V_{HH}$  ~15 kDa) – vùng quyết định  
164 khả năng liên kết đặc hiệu với kháng nguyên của  
165 HcAbs (Hình 7)<sup>15,23</sup>.  $V_{HH}$  có kích thước nano, chứa  
166 ba vùng liên kết kháng nguyên CDR1, CDR2 và CDR3  
167 ở đầu N<sup>24</sup>. Trong đó, vùng CDR3 có cấu trúc lớn hơn  
168 so với vùng CDR3 trong kháng thể tự nhiên ở người  
169 và chuột nhằm làm nanobody có ái lực và tính đặc  
170 hiệu cao với kháng nguyên, tăng khả năng xâm nhập  
171 sâu vào khối u và hoạt động trong môi trường pH phi  
172 sinh lý<sup>23,25,26</sup>.

173 Nanobody cho thấy tiềm năng lớn trong việc kích  
174 thích hệ miễn dịch chống lại khối u hoặc vận chuyển  
175 thuốc gây độc đến đúng tế bào mục tiêu<sup>15</sup>. Việc bám  
176 đặc hiệu với một số loại kháng nguyên u (như thụ  
177 thể nhân tố tăng trưởng biểu bì 2 - HER2, thụ thể  
178 CTLA-4 thường hiện diện ở tế bào ung thư gây ức chế  
179 hệ thống miễn dịch) của các nanobody tái tổ hợp có  
180 gắn một mồi dò phân tử giúp phát hiện sự hiện diện  
181 của khối u (Hình 7). Tuy nhiên, kích thước nano làm  
182 nanobody nhanh chóng bị thải loại khỏi cơ thể<sup>27</sup>.

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

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



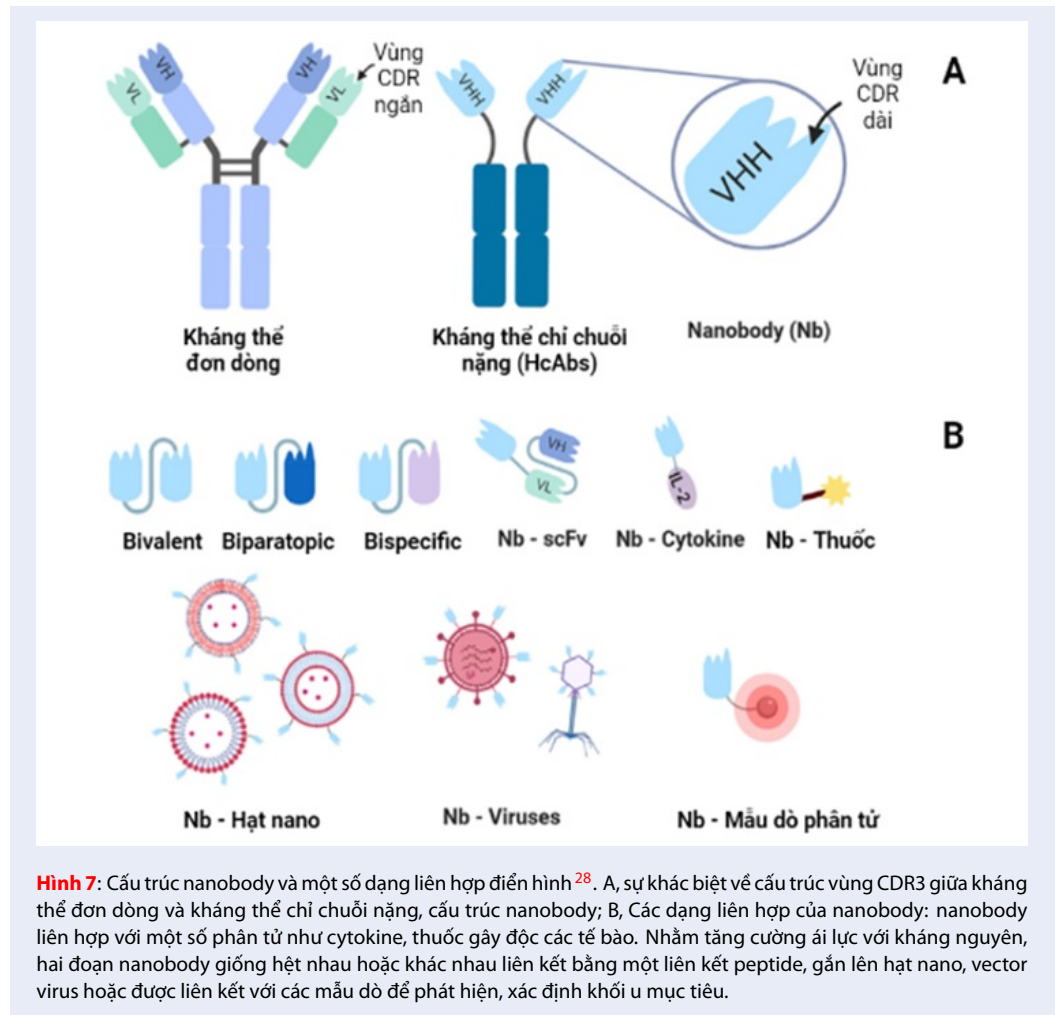
195 Fcab có bản chất là vùng Fc của kháng thể tự nhiên,  
 196 kéo dài thời gian bán hủy trong huyết thanh. Cấu tạo  
 197 Fcab tạo điều kiện thuận lợi trong các ứng dụng liên  
 198 hợp thuốc nhắm trúng đích khối u rắn bởi kích thước  
 199 nhỏ, khả năng xâm nhập mô tốt và có thể tồn tại lâu  
 200 dài. Tiềm năng của phức hợp Fcab dung hợp thuốc  
 201 trong khả năng phối nhiệm đến các khối u rắn có hiệu  
 202 quả tốt hơn so với các thuốc liên hợp dựa trên các ảnh  
 203 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

204  
 205  
 206  
 207 Ung thư là một trong số các căn bệnh thế kỷ. Các tế  
 208 bào ung thư có khả năng xâm lấn, tấn công các mô  
 209 lân cận hoặc di căn đến các vùng khác trên cơ thể.  
 210 Các biện pháp điều trị lâm sàng phổ biến hiện nay là  
 211 phẫu thuật, hóa trị, xạ trị và liệu pháp hormon hầu





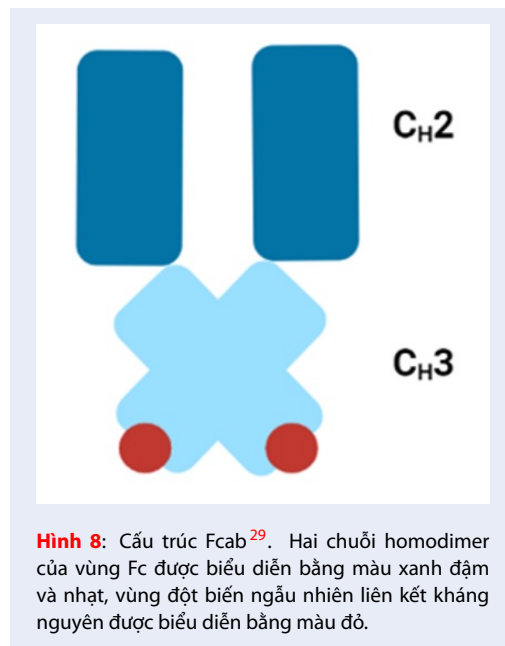
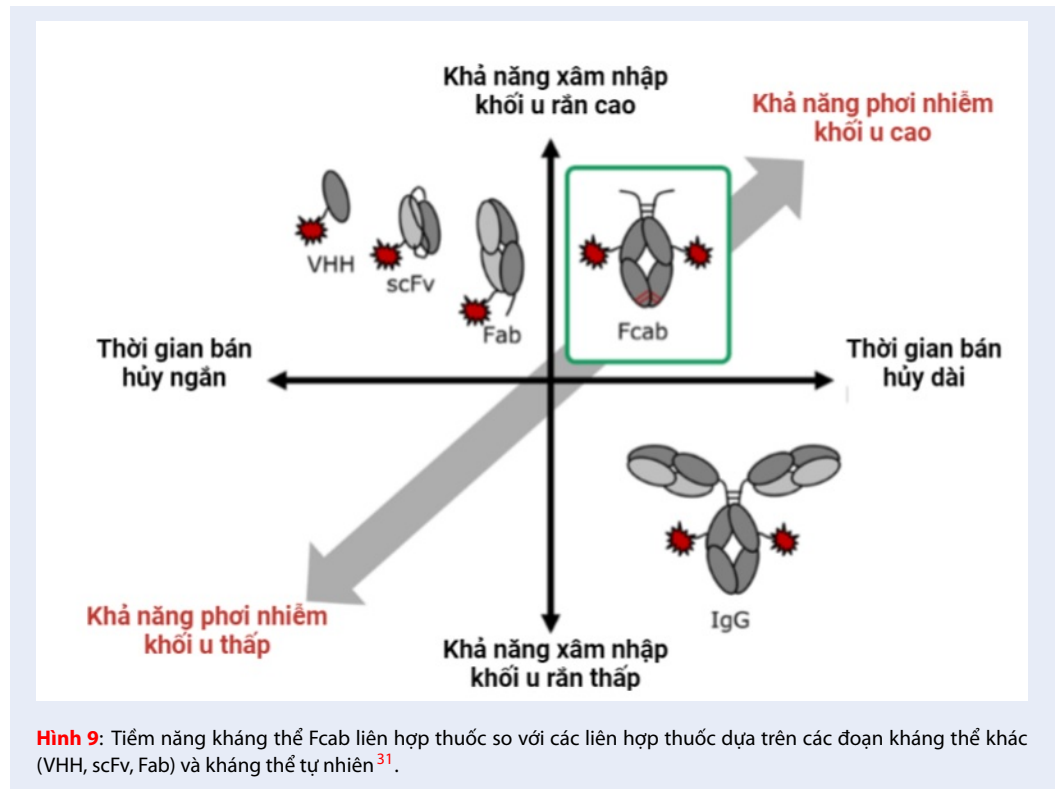
212 hết không thể loại bỏ hoàn toàn các tế bào ung thư di  
 213 căn vào máu, dẫn đến bệnh có thể tái lại đồng thời để  
 214 lại nhiều tác dụng phụ không mong muốn sau điều trị.  
 215 Sử dụng các đoạn kháng thể tái tổ hợp đặc hiệu kháng  
 216 nguyên u nhằm chẩn đoán, xác định cấu trúc, tiêu diệt  
 217 khối u đang cho thấy hiệu quả trong các thử nghiệm  
 218 *in vitro*, *in vivo*. Một số chiến lược sử dụng kháng thể  
 219 tái tổ hợp trong điều trị đã được cấp phép sử dụng trên  
 220 người (Bảng 2)<sup>9,15</sup>. Bên cạnh khả năng điều trị ung  
 221 thư một cách hiệu quả, kháng thể tái tổ hợp còn được  
 222 sử dụng trong các xét nghiệm miễn dịch, bệnh truyền  
 223 nhiễm, chống lại vi khuẩn và trung hòa độc tố<sup>32</sup>.

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

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

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

244 Ranibizumab là một ứng dụng của Fab được FDA phê  
 245 duyệt trong điều trị ung thư ruột, ung thư phổi, và ung  
 246 thư vú di căn. Thuốc có khả năng liên kết với VEGF-  
 247 A (yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu) làm chậm  
 248 sự phát triển mạch máu dẫn đến giảm lượng máu đến  
 249 nuôi dưỡng khối u<sup>30</sup>. Vào những năm 1990, một số



250 Fab được gắn trực tiếp với tác nhân phóng xạ phát ra  
 251 tia  $\gamma$  đã được FDA chấp thuận để chẩn đoán hình ảnh  
 252 của nhiều loại bệnh ung thư<sup>12</sup>.  
 253 Trong điều trị ung thư, một phức hợp protein  
 254 (scFv35-ETA) bao gồm một đoạn kháng thể scFv

kháng fAChR và *Pseudomonas* exotoxin A (ETA) 255  
 đã được dùng trong điều trị u cơ vân RMS (Rhab- 256  
 domyosarcoma) ở giai đoạn phổi. Acetylcholine receptor (AChR) – thụ thể acetylcholine được tìm thấy 257  
 trên bề mặt khoảng 20% các khối u ác tính. Các thí 258  
 nghiệm *in vitro* đã cho thấy scFv35-ETA nhắm mục 259  
 tiêu AChR- $\gamma$  hiện diện trên dòng tế bào RMS gây ung 260  
 thư bằng đoạn scFv35 đặc hiệu và giải phóng ETA gây 261  
 apoptosis tế bào RMS trên mô hình chuột<sup>33</sup>. 262  
 Nanobody ứng dụng trong điều trị ung thư thông qua 263  
 ức chế sự hình thành mạch máu ở khối u. Nhắm mục 264  
 tiêu phân tử VEGF (yếu tố tăng trưởng nội mô mạch 265  
 máu) và các thụ thể trên bề mặt tế bào, nanobody ngăn 266  
 cản sự liên kết ligand - phối tử bằng cách tương tác 267  
 với ligand (như VEGFR-2) ngăn cản đường truyền tín 268  
 hiệu tăng sinh ở tế bào. Một số nanobody đang trong 269  
 giai đoạn thử nghiệm điều trị ung thư bao gồm anti- 270  
 VEGFR2 VHH ức chế sự hình thành mạch trong tế 271  
 bào nội mô ở người, anti-c-Met VHH nhắm mục tiêu 272  
 các tế bào khối u liên quan đến yếu tố tăng trưởng 273  
 tế bào gan (Met) và CXCR7 VHH chống lại thụ thể 274  
 chemokine ngăn cản sự hình thành và phát triển của 275  
 khối u<sup>15,28</sup>. 276  
 Ngoài ra, nanobody được ứng dụng để phát hiện sự 277  
 tồn tại của khối u, thông qua một đầu dò phân tử liên 278  
 kết với kháng nguyên khối u. Khả năng xâm nhập 279  
 khối u cao và thời gian bán hủy trong huyết thanh 280  
 281

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<sup>28,34</sup>. 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<sup>34,35</sup>. 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.

### 303 **Kháng thể tái tổ hợp trong các xét nghiệm** 304 **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 FLISA<sup>40</sup> giúp tiết kiệm chi phí và thời gian sản xuất<sup>41</sup>. 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 triển<sup>42</sup>. 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)<sup>43</sup>.

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 phế nang 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-1<sup>32</sup>. 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')<sub>2</sub> 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 rắn<sup>44</sup>. 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.

### TRIỆU 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.

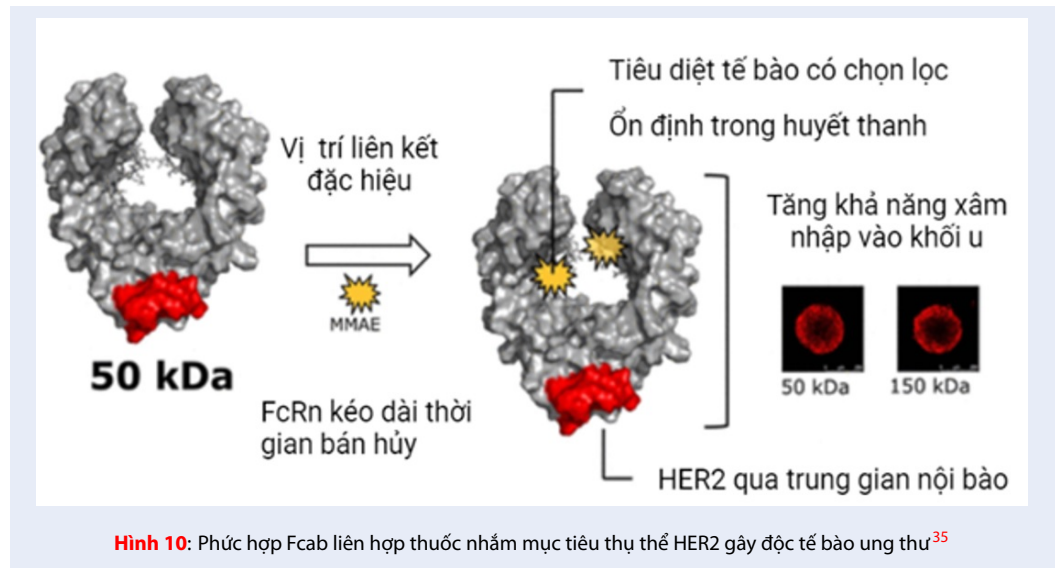
### KẾT LUẬN

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)

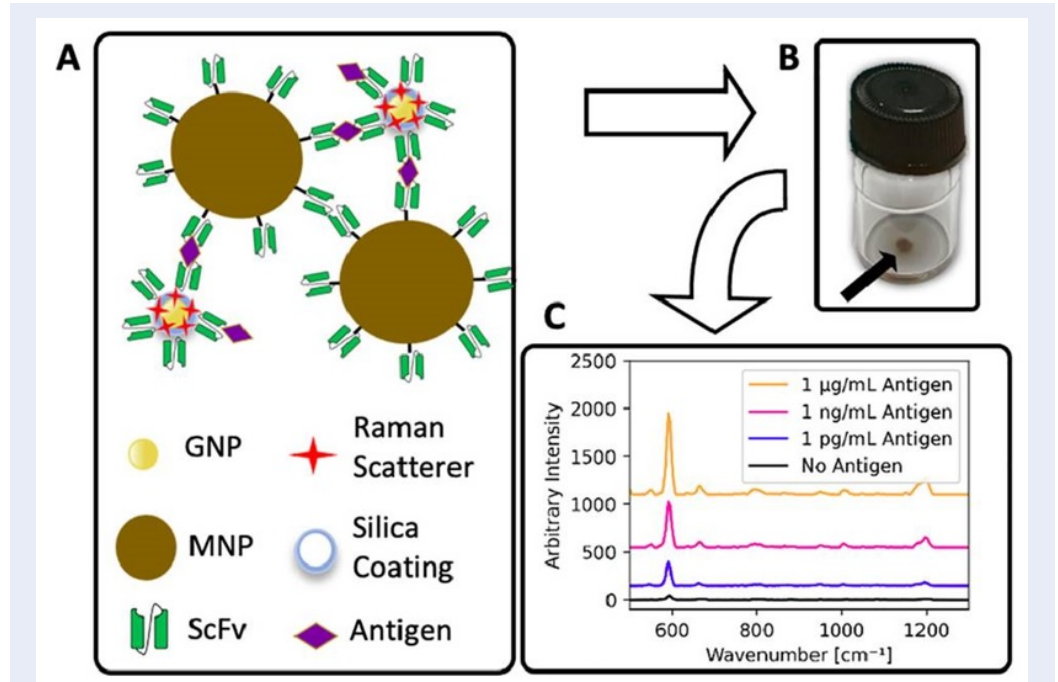




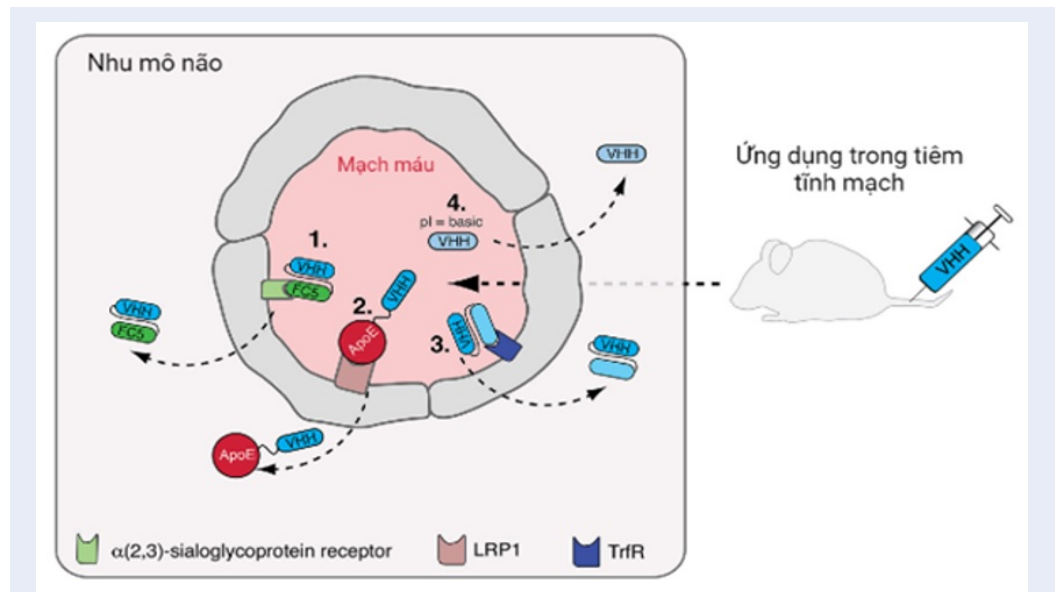
**Bảng 2:** Một số ứng dụng lâm sàng của các loại kháng thể tái tổ hợp trong chẩn đoán điều trị các bệnh ung thư ở người.

| 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 <sup>36</sup>                         |
| 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 <sup>37</sup> |
| 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% <sup>38</sup>                                      |
| 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% <sup>39</sup>                                    |

383 BBB: Hàng rào các mạch máu nuôi dưỡng hệ thần kinh trung ương (The blood-brain-barrier) 391  
 384 Fcab: Đoạn Fc liên kết với kháng nguyên (Fc fragment with antigen-binding) 392  
 385 CDR: Vị trí bắt kháng nguyên (Complementarity-determining regions) 393  
 386 HcAbs: Kháng thể chỉ chuỗi nặng (A heavy chain antibody) 394  
 387 ETA: Ngoại độc tố A (Exotoxin A) 395  
 388 IFN: Interferon 396  
 389 EBD: Extra-domain B 397  
 390 Fab: Mảnh liên kết kháng nguyên (Fragment antigen binding) 398  
 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-2<sup>43</sup>. 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 kinh<sup>45</sup>. (1) antibody-FC5, liên kết thụ thể  $\alpha(2,3)$ -sialoglycoprotein, có ý nghĩa trong vận chuyển thuốc đến não; (2-3) antibody-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.

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

## 407 XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

408 Các tác giả cam kết không có xung đột lợi ích

## 409 ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

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

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

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

## 415 TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 416 1. 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/>.
- 417 2. 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/10.1097/0000441-200207000-00004>.
- 418 3. Newcombe C, Newcombe AR. Antibody production: polyclonal-derived biotherapeutics. *J Chromatogr B Anal 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>.
- 419 4. 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>.
- 420 5. *Antibodies: A Laboratory Manual* - Edward Harlow, David Lane - Google Sách [Internet]. [cited 2023 Mar 5];Available from: <https://books.google.com.vn/>.
- 421 6. 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>.
- 422 7. 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>.
- 423 8. 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>.
- 424 9. 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>.
- 425 10. 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>.

- 426 11. Peltomaa R, Barderas R, Benito-Peña E, Moreno-Bondi MC. Recombinant antibodies and their use for food immuno-analysis. *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>.
- 427 12. 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>.
- 428 13. 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>.
- 429 14. 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/>.
- 430 15. 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>.
- 431 16. 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/>.
- 432 17. GANCOTAMAB | Genophore [Internet]. [cited 2023 Mar 4];Available from: <https://genophore.com/app/drugs/antibody/148/gancotamab/>.
- 433 18. 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/>.
- 434 19. 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>.
- 435 20. 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>.
- 436 21. scFv antibody production-sdAb-fragment expression - BiologicsCorp [Internet]. [cited 2023 Mar 4];Available from: <https://www.biologicscorp.com/scfv-antibody-production/>.
- 437 22. 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>.
- 438 23. 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>.
- 439 24. 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/>.
- 440 25. 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.
- 531 26. Rissiek B, Koch-Nolte F, Magnus T. Nanobodies as modulators  
532 of inflammation: potential applications for acute brain injury.  
533 Front Cell Neurosci [Internet]. 2014 Oct 21 [cited 2022 May  
534 28];8(OCT);Available from: <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00344>.
- 535 27. Papadopoulos KP, Isaacs R, Bilic S, Kentsch K, Huet HA, Hof-  
536 mann M, et al. Unexpected hepatotoxicity in a phase I study  
537 of TAS266, a novel tetravalent agonistic Nanobody® target-  
538 ing the DR5 receptor. Cancer Chemother Pharmacol [Inter-  
539 net]. 2015 May 1 [cited 2022 May 28];75(5):887-95;Available  
540 from: <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2712-0>.
- 541 28. Yang EY, Shah K. Nanobodies: Next Generation of Cancer  
542 Diagnostics and Therapeutics. Front Oncol. 2020 Jul  
543 23;10:1182;Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01182>.
- 544 29. Wozniak-Knopp G, Bartl S, Bauer A, Mostageer M,  
545 Woisetschläger M, Antes B, et al. Introducing antigen-binding  
546 sites in structural loops of immunoglobulin constant do-  
547 mains: Fc fragments with engineered HER2/neu-binding sites  
548 and antibody properties. Protein Engineering, Design and  
549 Selection [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2022 May 28];23(4):289-  
550 97;Available from: <https://doi.org/10.1093/protein/gzq005>.
- 551 30. Wozniak-Knopp G, Stadlmayr G, Perthold JW, Stadlbauer  
552 K, Woisetschläger M, Sun H, et al. Designing Fcabs: well-  
553 expressed and stable high affinity antigen-binding Fc frag-  
554 ments. Protein Engineering, Design and Selection [Internet].  
555 2017 Sep 1 [cited 2023 Mar 4];30(9):657-71;Available from:  
556 <https://doi.org/10.1093/protein/gzx042>.
- 557 31. Jäger S, Wagner TR, Rasche N, Kolmar H, Hecht S,  
558 Schröter C. Generation and biological evaluation of  
559 Fc antigen binding fragment-drug conjugates as a  
560 novel antibody-based format for targeted drug deliv-  
561 ery. Bioconjug Chem [Internet]. 2021 Aug 18 [cited  
562 2022 May 28];32(8):1699-710;Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.bioconjchem.1c00240>.
- 563 32. Kuhn P, Fühner V, Unkauf T, Moreira GMSG, Frenzel A, Mi-  
564 ethe S. Recombinant antibodies for diagnostics and therapy  
565 against pathogens and toxins generated by phage display.  
566 Proteomics Clin Appl [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Jul  
567 21];10(9-10):922;Available from: [/pmc/articles/PMC7168043/](https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.proteomics.6b00434).
- 568 33. Gattenlöhner S, Jörißen H, Huhn M, Vincent A, Beeson D,  
569 Tzartos S. A human recombinant autoantibody-based im-  
570 munotoxin specific for the fetal acetylcholine receptor in-  
571 hibits rhabdomyosarcoma growth in vitro and in a murine  
572 transplantation model. J Biomed Biotechnol [Internet]. 2010  
573 [cited 2022 May 28];2010:11;Available from: <https://doi.org/10.1155/2010/187621>.
- 574 34. Lecocq Q, Zeven K, de Vlaeminck Y, Martens S, Massa S,  
575 Goyvaerts C. Noninvasive Imaging of the Immune Check-  
576 point LAG-3 Using Nanobodies, from Development to Pre-  
577 Clinical Use. Biomolecules [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022  
578 May 28];9(10);Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31569553/>.
- 579 35. Leung KM, Batey S, Rowlands R, Isaac SJ, Jones P, Drewett  
580 V, et al. A HER2-specific Modified Fc Fragment (Fcab) In-  
581 duces Antitumor Effects Through Degradation of HER2 and  
582 Apoptosis. Mol Ther [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2022 May  
583 28];23(11):1722-33;Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26234505/>.
- 584 36. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grun-  
585 wald JE, et al. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment  
586 of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 2-Year  
587 Results: Comparison of Age-related Macular Degeneration  
588 Treatments Trials (CATT) Research Group\*. Ophthalmology  
589 [Internet]. 2012 Jul [cited 2023 Jul 21];119(7):1388;Available  
590 from: [/pmc/articles/PMC3389193/](https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.optha.2c01933).
- 591 37. Weide B, Eigentler TK, Pflugfelder A, Zelba H, Martens A,  
592 Pawelec G. Intralesional treatment of stage III metastatic  
593 melanoma patients with L19-IL2 results in sustained clinical  
594 and systemic immunologic responses. Cancer Immunol Res  
595 [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2023 Jul 21];2(7):668-78;Available  
596 from: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-13-0206>.
- 597 38. Chekol Abebe E, Yibeltal Shiferaw M, Tadele Admasu F, Asma-  
598 maw Dejenie T. Ciltacabtagene autoleucel: The second anti-  
599 BCMA CAR T-cell therapeutic armamentarium of relapsed or  
600 refractory multiple myeloma. Front Immunol [Internet]. 2022  
601 Sep 2 [cited 2023 Jul 21];13;Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.991092>.
- 602 39. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K.,  
603 Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive  
604 Breast Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2020 Feb 2 [cited  
605 2023 Jul 21];382(7):610;Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510>.
- 606 40. Furtaw MD, Steffens DL, Urlacher TM, Anderson JP. A near-  
607 infrared, surface-enhanced, fluorophore-linked immunosor-  
608 bent assay. Anal Chem [Internet]. 2013 Aug 6 [cited 2022  
609 May 28];85(15):7102-8;Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23796076/>.
- 610 41. Kerschbaumer RJ, Hirschl S, Kaufmann A, Ibl M, Koenig R,  
611 Himmler G. Single-chain Fv fusion proteins suitable as coat-  
612 ing and detecting reagents in a double antibody sandwich  
613 enzyme-linked immunosorbent assay. Anal Biochem [Inter-  
614 net]. 1997 Jul 1 [cited 2022 May 28];249(2):219-27;Available  
615 from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9212874/>.
- 616 42. Kim HY, Lee JH, Kim MJ, Park SC, Choi M, Lee W, et al. Devel-  
617 opment of a SARS-CoV-2-specific biosensor for antigen detec-  
618 tion using scFv-Fc fusion proteins. Biosens Bioelectron. 2021  
619 Mar 1;175:112868;Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112868>.
- 620 43. Antoine D, Mohammadi M, Vitt M, Dickie JM, Jyoti SS, Tilbury  
621 MA, et al. Rapid, Point-of-Care scFv-SERS Assay for Femtogram  
622 Level Detection of SARS-CoV-2. ACS Sens [Internet]. 2022 Mar  
623 25 [cited 2023 Mar 4];7(3):866-73;Available from: <https://doi.org/10.1021/acssensors.1c02664>.
- 624 44. Bush SP, Green SM, Moynihan JA, Hayes WK, Cardwell MD.  
625 Crotalidae polyvalent immune Fab (ovine) antivenom is effi-  
626 cacious for envenomations by Southern Pacific rattlesnakes  
627 (Crotalus helleri). Ann Emerg Med [Internet]. 2002 Dec 1 [cited  
628 2023 Mar 4];40(6):619-24;Available from: <https://doi.org/10.1067/mem.2002.129939>.
- 629 45. Rissiek B, Koch-Nolte F, Magnus T. Nanobodies as modulators  
630 of inflammation: potential applications for acute brain injury.  
631 Front Cell Neurosci [Internet]. 2014 Oct 21 [cited 2022 May  
632 28];8(OCT);Available from: <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00344>.
- 633 644  
645

# Recombinant antibodies and their applications in biomedicine

Nguyen Huynh Phuong Tram<sup>1,2</sup>, Mai Hoang Thuy Dung<sup>1,2</sup>, Tran Van Hieu<sup>1,2,\*</sup>



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

## 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

<sup>1</sup>Faculty of Biology and Biotechnology, University of Science, Ho Chi Minh City, Vietnam.

<sup>2</sup>Vietnam 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:

## DOI :



## 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; ( ):1-1.