

## 附件 4

# 中华预防医学会科学技术奖项目公示内容

一、项目名称：抗埃博拉病毒治疗性抗体 MIL77 研发关键技术及应用

二、推荐单位（专家）及推荐意见：同意推荐

三、项目简介：（项目简要介绍，技术路线，创新点及项目产出。）

埃博拉病毒 (Ebola virus) 是一种烈性病毒，潜伏期长、易传播、能够感染人类和灵长类动物，死亡率可达 50~90%。2013 年底开始的西非埃博拉疫情中出现两万七千余例感染患者，死亡一万余例。疫情期间，WHO 允许临床试验药物和疫苗在疫区开展干预研究，其中抗体药物以安全性高、靶向特异、副作用小、可在感染后给药等特征备受关注。美国 Mapp 公司与加拿大公共卫生局联合研制的 Zmapp 在紧急状态下，基于“同情性用药”的原则被批准用于临床，显示了令人瞩目的疗效。ZMapp 是一种烟草表达系统生产的抗体药物，由 c2G4、c4G7 和 c13C6 三种单克隆抗体组成，分别识别埃博拉病毒表面糖蛋白 (GP) 的 GP2、GP1-C、sGP 结构域，通过阻断 GP 蛋白与宿主细胞表面受体的相互作用、介导 ADCC 效应等机制发挥抗病毒效应。

本研究基于 Zmapp 抗体序列，采用基因工程技术，经密码子优化，在去除岩藻糖的哺乳动物细胞中表达抗埃博拉抗体 MIL77。MIL77 包括 MIL77-1、MIL77-2、MIL77-3 三株人鼠嵌合单抗。值得一提的是，

美、加两国的研究团队在 Zmapp 生产过程中遭遇了烟草表达系统产量低的瓶颈，因此，在 MIL77 的研发中我们充分考虑到了产量稳定这一原则，选用哺乳动物细胞建立了稳定的抗体生产工艺，获得了质量可控、批间产品性质稳定的 MIL77 抗体；同时，充分考虑了烟草表达系统所表达的抗体无岩藻糖修饰的特征，采用了拥有自主知识产权的、经去岩藻糖化基因工程改造的中国仓鼠卵巢细胞 CHO-K1-AF 来表达抗体，获得了岩藻糖去除率大于 95% 的产品，其 ADCC 效应增加。临床前药效、药理、药代、安全性评价等结果显示，MIL77 安全、特异、半衰期长于 ZMapp、疗效更优。

在西非疫情期间，我们完成了 MIL77 的应急生产储备，先后制备了百余人份的储备抗体，并陆续治愈了英国、意大利等国家的 4 名患者，为我国赢得了国际声誉。2015 年习主席访英期间，还特别提到了 MIL77 抗体，以彰显中、英友谊。目前 MIL77 已经获得了 CFDA 颁发的临床研究批件、军队特需药品临床研究批件并完成了临床 I 期研究；进一步，在表位预测及确证的基础上，我们证实 MIL77-1 和 MIL77-2 的表位重叠，优化了 MIL77 的成分，基于 MIL77-1 和 MIL77-3 基因，构建了新型双特异性抗体。体内外药效学结果显示，新型双功能抗体与 MIL77 的保护效应相似。

综上所述，本研究获得的抗埃博拉病毒抗体 MIL77 安全有效，能够提高我国生物安全应急能力，为保护一线医护人员、防控埃博拉疫情提供及时、有效的保障，具有重要的战略意义。在此基础上创新优化的双特异性抗体具有良好的应用前景；同时，本研究所采用的岩藻



糖敲除的哺乳动物工程细胞表达系统可广泛应用于蛋白类糖基敲除药物的制备，为推动我国相关产业升级奠定了实验依据和技术保障。

四、主要支撑材料目录（被引用论文题目及作者）

Qiu X\*, Audet J#, Lv M#, He S#, Wong G, Wei H, Luo L, Fernando L, Kroeker A, Fausther Bovendo H, Bello A, Li F, Ye P, Jacobs M, Ippolito G, Sapphire EO, Bi S, Shen B, Gao GF, Zeitlin L, Feng J\*, Zhang B\*, Kobinger GP\*. Two-mAb cocktail protects macaques against the Makona variant of Ebola virus. Sci Transl Med 2016, (329): 329ra33.

五、主要完成人及完成单位情况

排名	姓名	单位
1	冯健男	中国人民解放军军事科学院军事医学研究院
2	邱香果	中国科技大学生命科学与医学部
3	吕明	中国人民解放军军事科学院军事医学研究院
4	李锋	北京天广实生物技术股份有限公司
5	王海彬	浙江海正药业股份有限公司
6	沈倍奋	中国人民解放军军事科学院军事医学研究院
7	乔春霞	中国人民解放军军事科学院军事医学研究院
8	罗龙龙	中国人民解放军军事科学院军事医学研究院

六、主要完成单位及排名情况

排名	单位名称
1	中国人民解放军军事科学院军事医学研究院
2	中国科技大学生命科学与医学部
3	北京天广实生物技术股份有限公司
4	浙江海正药业股份有限公司

公示单位： 签章

2023年3月14日

