

抗体药物发现服务

一站式药物发现服务，仅需您确认靶点



- 抗体开发
- Lead鉴定及优化
- 瞬时或稳定表达

www.GenScript.com.cn

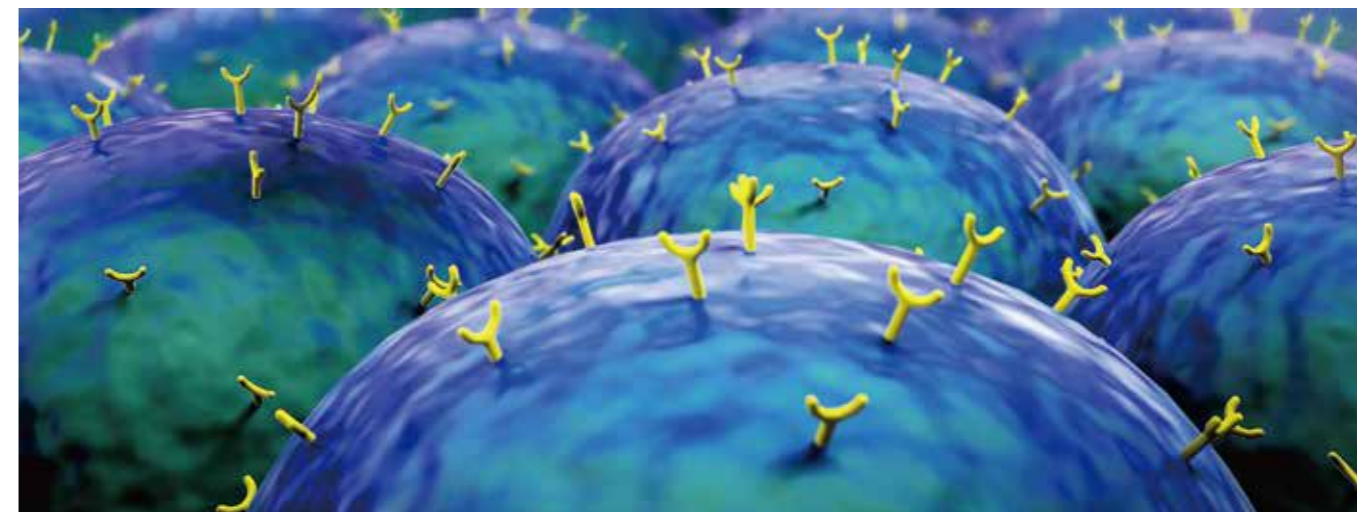
江苏省南京市
江宁科学园雍熙路28号

电话: 400-025-8686-5809
Email: antibody_drug@genscript.com.cn



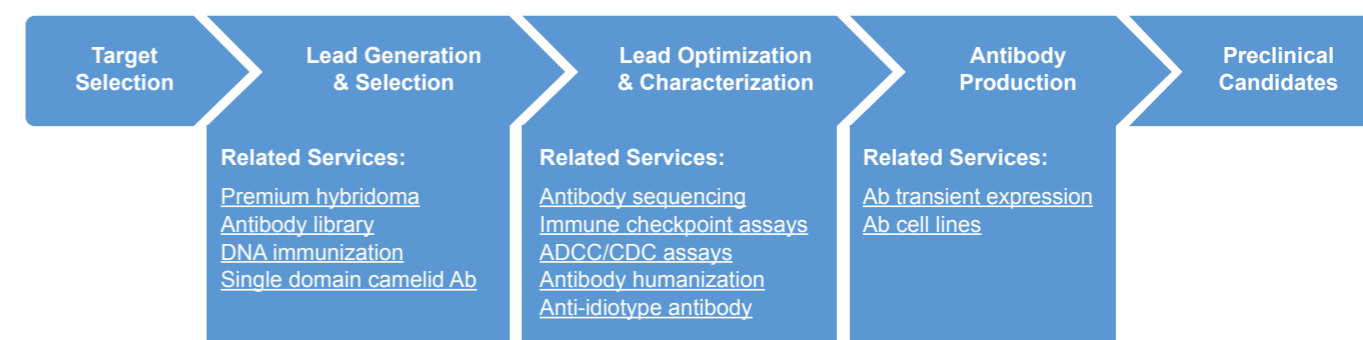
微信扫描二维码





抗体药物发现流程

2004年以来，金斯瑞抗体定制服务被广泛应用于多种领域，截至目前，我们的团队已有100多个抗体药物发现项目的研发经验。凭借丰富的项目经验，我们非常自豪能够为客户提供抗体药物发现关键服务。在金斯瑞，您可以选择您需要的某项技术服务，或直接尝试我们全面的一体化服务平台，从lead生产快速、顺利过渡到优化。



金斯瑞服务优势：

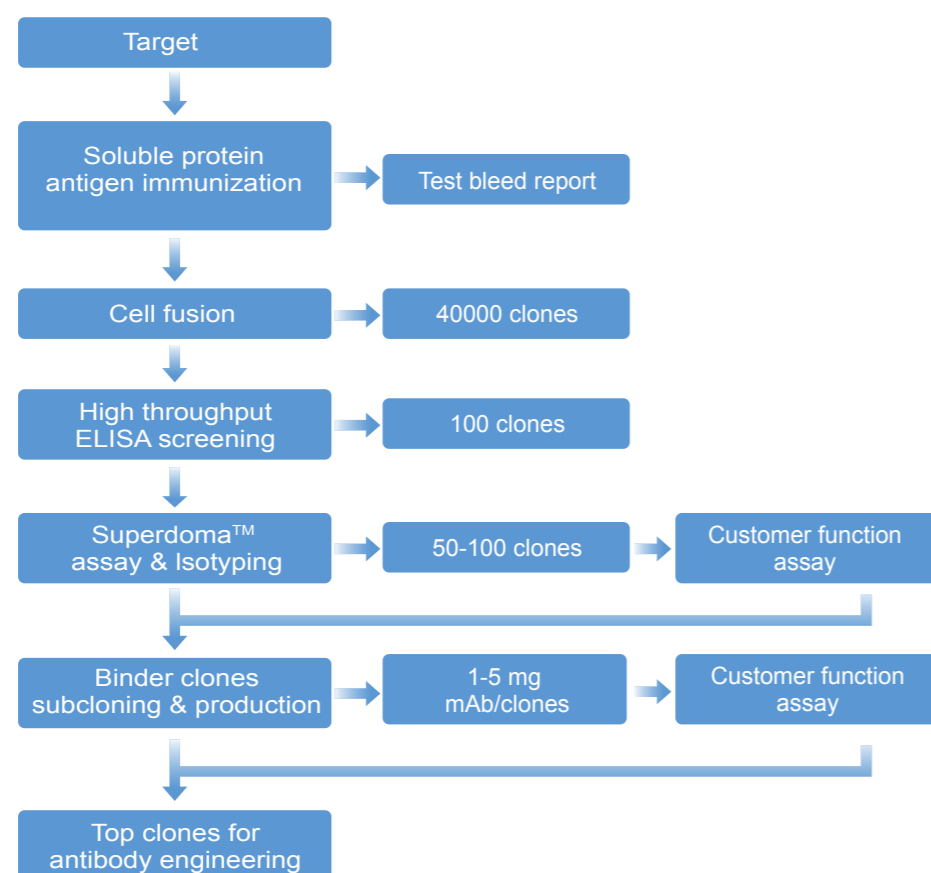
- 已针对可溶性的、单跨膜和多跨膜靶点设计并成功交付抗体药物
- DNA免疫服务通过天然蛋白抗原表达机制解决复杂蛋白抗原生产问题
- 生产抗独特型抗体的成功率高达100%
- 行业领先的单域抗体服务可针对靶点制备大小为传统抗体十分之一的单域抗体
- 可构建多样性高达数十亿的抗体噬菌体展示文库
- 动物实验设施已顺利通过三次AAALAC认证、两次OLAW认证

杂交瘤抗体药物发现

凭借标准生产流程及13年的定制化抗体生产经验，金斯瑞6个月内即可交付客户定制化的杂交瘤细胞株。

服务特色：

- 全面的免疫方法: 可提供蛋白, 多肽, 全细胞及DNA等多种抗原免疫方案, OptimumAntigen™抗原设计工具保证免疫效果
- 最优化免疫: 转基因小鼠可生产高亲和力的抗体, 自主研发的免疫佐剂和免疫修饰可成功打破免疫耐受, 获得优越的免疫应答效果
- 一站式服务: 提供从抗原生产到杂交瘤研发及鉴定的所有服务
- 高通量筛选: 筛选效率高, NativeSelect™ ELISA筛选可溶性靶点, HT March™、iQue HT Screener、BD FACS Calibur with HT loader筛选膜靶点
- 全面的功能检测服务: 功能验证检测平台提供可信赖的体外药效学检测服务
- 多种下游服务无缝对接: 抗体测序, 抗体人源化, 大规模抗体生产, 以及抗独特型抗体等多种下游药物发现服务, 帮助您加快抗体药物研究的步伐



注: 1)我们可以根据您的具体要求定制您需要的项目内容。

2) 我们提供6个月免费细胞系存储服务, 时间从细胞冻存开始计算。如果6个月之后, 客户需要持续的存储服务, 需额外收费。

*)我们推荐您采用金斯瑞生产的高质量免疫原。

DNA免疫

体内抗原表达的影响：

金斯瑞DNA免疫技术是帮助针对膜蛋白、难溶、不稳定或难纯化等其它复杂蛋白定制抗体的有力工具。这种创新的DNA免疫技术可直接在体内产生抗原, 无需在体外生产及纯化蛋白抗原。此外, 与传统的免疫方案相比, 基因免疫导致蛋白质的少量表达, 最终可产生更高亲和力的抗体, 同时这也是一个很好的密码子优化及质粒载体设计的机会, 可有效提升转染效率。此外, 我们自主研发的佐剂和免疫介质可以促进免疫应答的产生。除了上述这些优点之外, 传统的免疫方案和基因免疫基本无差别。



步骤	周期
<ul style="list-style-type: none"> • 密码子优化 • 基因合成、质粒制备 • 体外细胞转染, 表达鉴定 	4-5周
<ul style="list-style-type: none"> • 基因枪DNA免疫 (金粒子轰击法) • ELISA, FACS, FMAT等方法检测抗血清 	10-12周
<ul style="list-style-type: none"> • 基于效价选择动物, 细胞融合 • ELISA, FACS, FMAT等方法对整个细胞进行初筛 • 客户可评估杂交瘤上清, 根据应用选择最佳克隆 • 多项附加筛选 (可选, 需额外收费) 	4-6周
<ul style="list-style-type: none"> • 根据客户评估结果进行亚克隆、扩增、冻存 	4-6周
<ul style="list-style-type: none"> • 每株细胞系生产单抗, 滚瓶培养 • 纯化 • QC检测 	项目决定

如同所有的金斯瑞服务一样, 我们可以根据您的需求, 定制适合您的实验方案。

噬菌体抗体展示文库

另一种经典的杂交瘤替代方案

噬菌体展示技术是一种生产抗体的快速、有效的方法。细菌被用于制造自身或免疫后抗体片段，与噬菌体外壳蛋白融合表达，展示在它们的表面。可针对靶点进行筛选，从数十亿多样性的抗体片段中筛到靶点特异性的克隆。噬菌体展示技术对于毒性抗原，CTL表位或自身抗原同源性高导致免疫应答受限的抗原来说，是传统杂交瘤方法的一种替代方案。

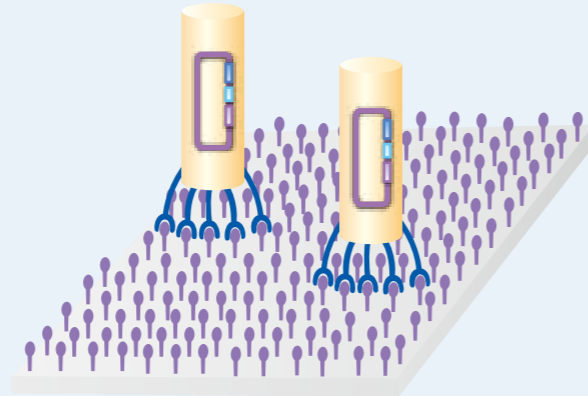
Antibody Library & Phage Display Services:

Services include:

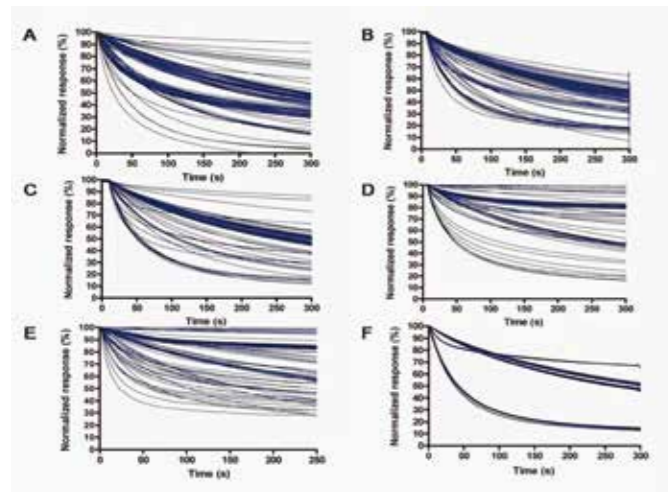
- Immune antibody libraries (llama, rodent, rabbit)"
- Naïve library
- Synthetic or semi-synthetic antibody libraries
- scFv or Fab antibody libraries
- Selection of binders through phage display screening

Advantages:

- Capability: Years of experience and excellent track record
- Speed: As fast as one month
- Size: **10 billion functional clones possible**
- FASEBA: Determine expression levels, stabilities and affinities to assess antibody developability early in screening stages.



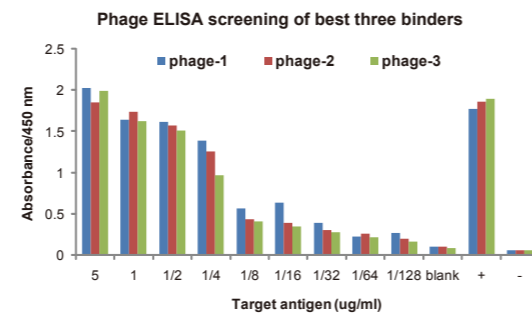
Affinity Ranking



Phage display and GenScript's proprietary screening method easily allows for ranking affinities from thousands of positive clones.

Panning against target and control protein

Round	Input	Output	Enrichment
1 st	1.5×10 ¹¹ pfu	1.04×10 ⁸ pfu	1
2 nd	1×10 ¹¹ pfu	2.05×10 ⁹ pfu	2900
	1×10 ¹⁰ pfu	8.24×10 ⁸ pfu	11800
	1×10 ⁹ pfu	6.9×10 ⁷ pfu	9950



Recursive panning of an immunized library assesses antibody target interaction and enriches for highest affinity antibodies.

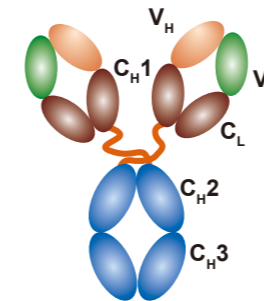
单域抗体

少即是多

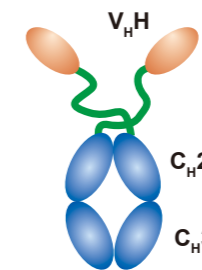
在当前的抗体药物开发中，科学家一直致力于各种重组抗体片段的研发，包括Fab、Fv、scFv、双体和单域抗体(sdAb)，以制造更好的研究工具并解决尚未回答的医学问题。单域抗体优势主要有：分子小，能够结合一些隐蔽的抗原表位，特别适用于比较难被传统抗体识别的靶点，如 GPCR，离子通道和酶活中心等；是真正的单价抗体，有利于下游的优化和改造；具有稳定性高及灵活的给药体系的特征，大大扩展了其应用前景；容易进行抗体工程的改造，符合当前抗体药物研发趋势，如构建双特异性抗体或多特异性抗体。各种优越特征使单域抗体成为非常有效的治疗性抗体。金斯瑞可提供客户基于sdAb生产和研发的全方位服务。

竞争性优势

- 2009年起就提供单域抗体药物研发的服务，拥有7年的单域抗体药物开发经验，是国际领先的单域抗体服务供应商
- 有此领域经验丰富的技术人员和自主研发的关键技术
- 拥有高通量单域抗体筛选的关键技术专利的独家许可权
- 拥有单域抗体的酵母表达及发酵平台
- 提供抗体药物一站式筛选平台，配套人源化和亲和力成熟等抗体工程改造服务，另外也提供抗体功能鉴定及下游稳定株构建的服务。



Conventional IgGs consist of two heavy chains and two light chains. Variable regions of both chains contribute to antigen binding.



Camelids (eg. llamas) produce antibodies composed of only two heavy chains, called **heavy chain antibody (HCAb)**.



Single domain antibodies (sdAb) consist of only the variable region of HCAb, since it is the sole region responsible for binding. These are called VHH fragments.

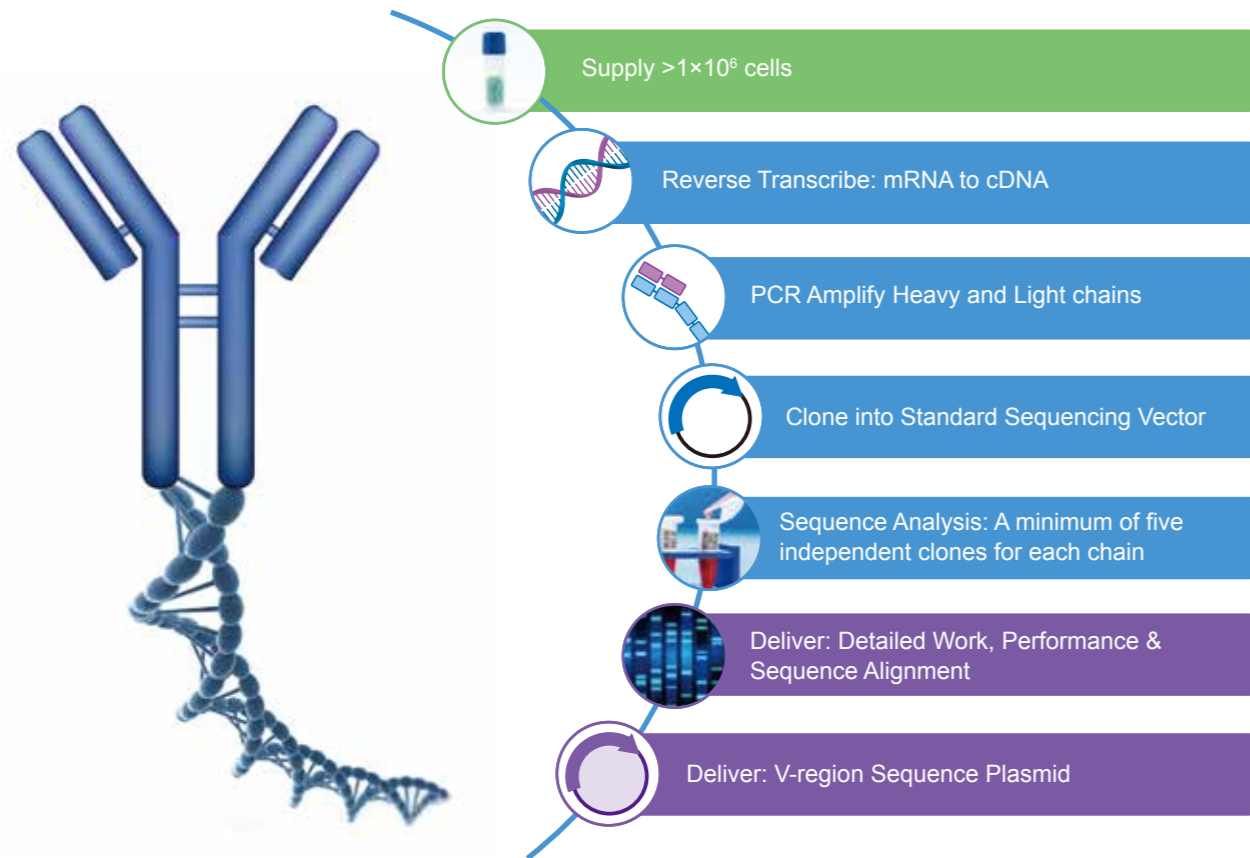
单域抗体药物开发流程



抗体测序

我们丰富的操作经验，交付您独特的序列

金斯瑞确保所测抗体序列100%准确。每一条链通过5个独立的克隆交叉验证。提供全长序列、可变区及前导序列测序，保证不引入突变。

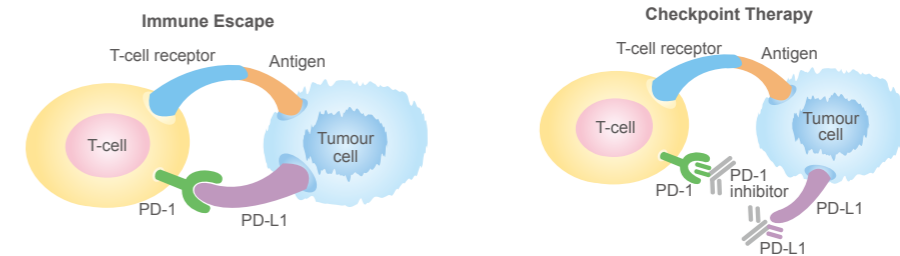


服务交付:

短短6天时间，以极具市场竞争力的价格，金斯瑞提供您服务数据，并保护您的知识产权。我们同样提供抗体进一步改造和优化服务，如亲和力成熟、人源化、稳定细胞表达，及其它重组抗体技术。

免疫检查点检测

免疫调节抗体的检测



金斯瑞基于细胞水平的检测体系

金斯瑞开发了包括PD-1/PD-L1、CTLA-4、OX40、CD47等多种免疫检查点靶向抗体药物活性检测及评价服务，以cytokine分泌、报告基因等方式作为分析指标，以临床抗体药物作为阳性参照，客户可根据自身需求选择定制化的细胞水平检测服务。

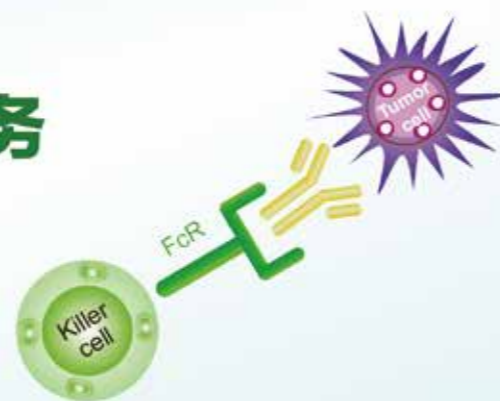
服务内容	交付内容	交付周期
PD-1 或PD-L1 混合淋巴细胞反应	分析报告（树突状细胞群体的验证和抗体活性评价，以临床抗体药物作为阳性参照）。	4-6 周
细胞水平的抗CTLA-4活性检测	分析报告（树突状细胞群体的验证和抗体活性评价，以临床抗体药物作为阳性参照）。	4-6 周
细胞水平的OX40活性检测	交付内容同上，根据客户要求采用其它临床抗体药物作为对照。	3-5 周
CD47细胞吞噬作用	交付内容同上，以临床抗体药物作为阳性参照。	4-5 周

我们开发了全球最大的Immuno-Oncology相关靶点过表达稳定细胞株库，用于细胞免疫、亲和力分析、交叉反应及功能分析等。

Target	Cell Line	Target	Cell Line
4-1BB	CHO-K1/human 4-1BB	PD-1	CHO-K1/human PD-1
	CHO-K1/mouse 4-1BB		CHO-K1/mouse PD-1
	CHO-K1/cyno 4-1BB		CHO-K1/cyno PD-1
B7-H3	CHO-K1/human B7-H3	PD-L1	CHO-K1/human PD-L1
B7-H4	CHO-K1/human B7-H4		HEK293/human PD-L1
BTLA	CHO-K1/human BTLA		CHO-K1/mouse PD-L1
CD160	CHO-K1/human CD160	TIGIT	CHO-K1/cyno PD-L1
CD200 R1	CHO-K1/human CD200 R1		CHO-K1/human TIGIT
CD40	CHO-K1/human CD40	Tim3	CHO-K1/human Tim3
CD80	CHO-K1/human CD80	VISTA	CHO-K1/human VISTA
CD86	CHO-K1/human CD86	FLT3	CHO-K1/human FLT3
CTLA4	CHO-K1/human CTLA4		CHO-K1/human FLT3 mutant
	CHO-K1/mouse CTLA4		CHO-K1/mouse FLT3
	CHO-K1/cyno CTLA4	CHO-K1/cyno FLT3	
GITR	CHO-K1/human GITR	CD38	CHO-K1/human CD38
Lag3	CHO-K1/human Lag3	CD27	CHO-K1/human CD27
OX-40L	CHO-K1/human OX-40L	OX-40	CHO-K1/human OX-40
TIGIT	CHO-K1/human TIGIT	mTNFα	CHO-DG44/mTNFα
			Jurkat/mTNFα

ADCC & CDC 分析服务

Dramatic improvement of ADCC with recombinant NK cells



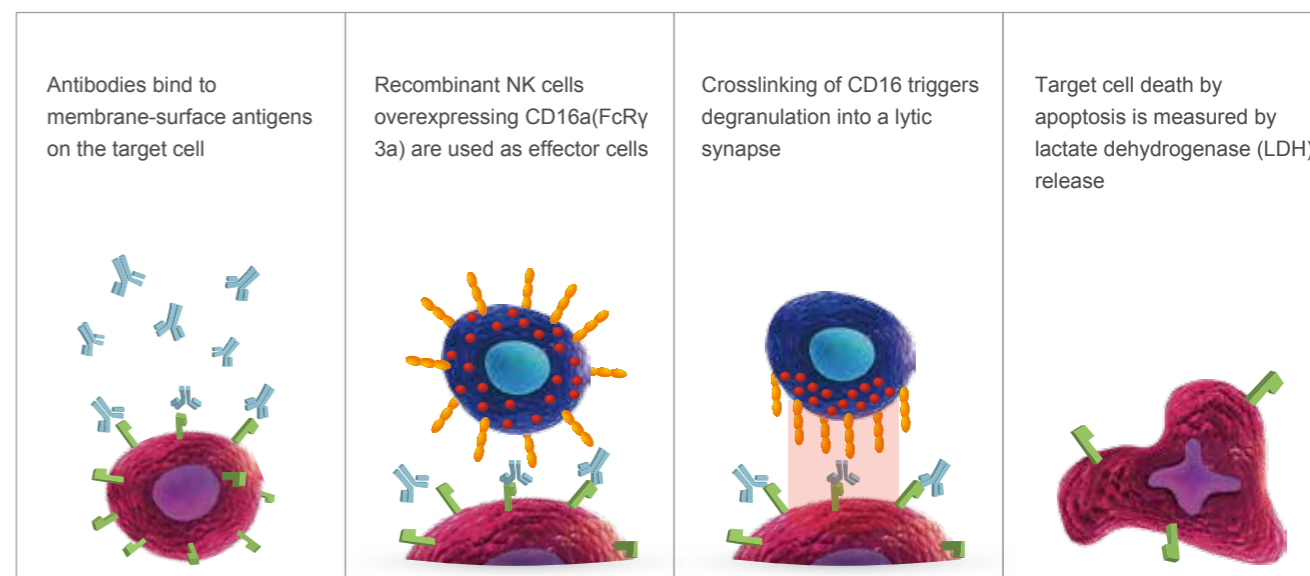
ADCC & CDC分析

金斯瑞生物分析中心有着经验丰富的技术团队，经过几年的技术积累，面向国内外客户提供专业的以ADCC和CDC为特色的生物大分子体外药效学评价。

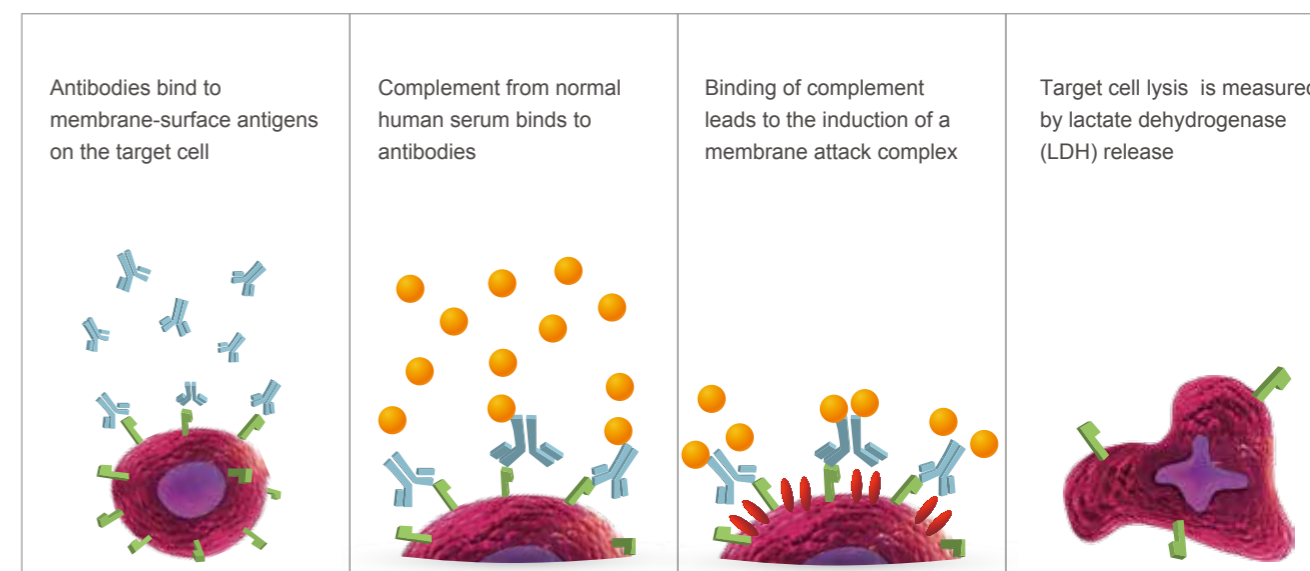
服务特色：

- ADCC效应细胞来源多样，可从外周血中分离效应细胞（PBMC），通过免疫磁珠进一步纯化血细胞NK细胞，Monocyte；
- 拥有基于自然杀伤细胞系的表达Fc受体的效应细胞稳定细胞系（自然杀伤细胞系/FcRG3a/158V以及自然杀伤细胞系/FcRG3a/158F）；
- 可提供通量更高、价格更低、实验周期更短的服务，尤其适合于抗体开发早期筛选阶段；
- 22种癌症类型包含240多种细胞系，您可以从中挑选细胞系作为您的研究对象；
- 数据稳定性好：在每块微孔板上设置注射用曲妥珠单抗，利妥昔单抗注射液，西妥昔单抗注射液作为检测对照，并具有这些原研药丰富的历史数据作为参考；
- 对于热门靶点开发了成熟的检测体系，如果您开发的药物属于以下范畴，您可以通过我们轻松地对药物进行评估：
 - 已开发的成熟ADCC检测：HER2/ErbB2, CD20, EGFR, and TNF α
 - 已开发的成熟CDC检测：CD20 and TNF α
 - 已开发的成熟ADCP检测：HER2/ErbB2, CD20
- 定制性强：您可以设置样品的浓度检测范围，或者使用金斯瑞默认的检测范围；
- 服务周期短：ADCC最快1周内，CDC最快几个工作日内即可完成数据报告。

Antibody Dependent Cell Mediate Cytotoxicity (ADCC)



Complement-Dependent Cytotoxicity (CDC)



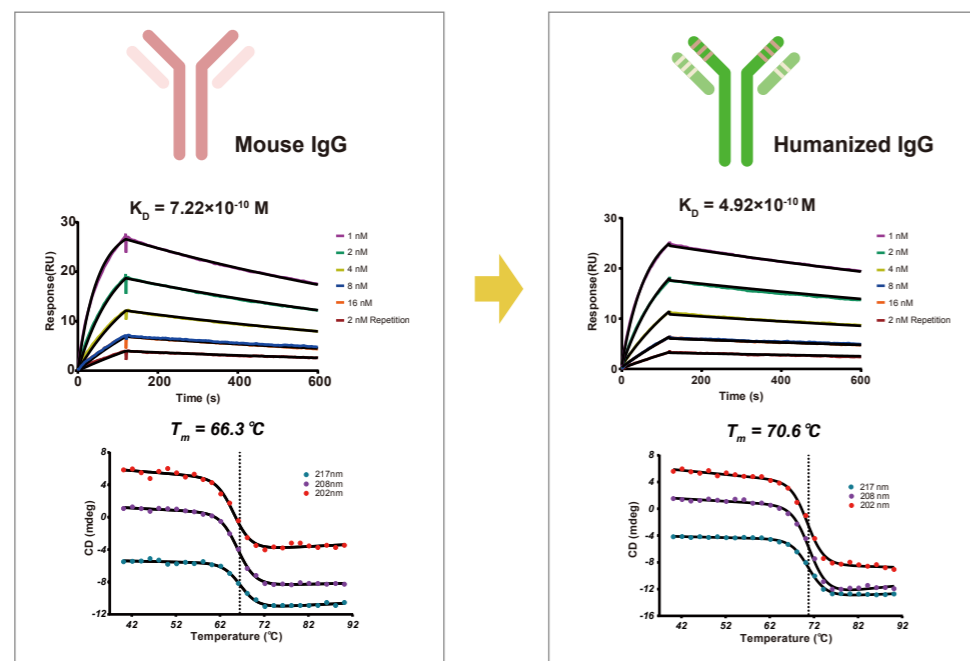
抗体人源化

降低免疫原性风险，保持亲和力和特异性

抗体人源化在将非人源抗体转化为有效安全的治疗药物过程中起到非常重要的作用。金斯瑞根据客户的需求提供了不同的人源化设计策略，其中一种新颖的人源化方案结合使用文库构建，噬菌体展示和FASEBA (FAst Screening for Expression level, Biophysical properties, and Affinities) 高通量筛选技术，提供了一种更有效更经济的抗体人源化方法。

我们的策略:

- 基于生物信息学的序列分析和人类供体序列筛选
- 基于结构生物学的同源建模以及计算机辅助设计和抗体改造
- CDR移植技术 (CDR-grafting)
- 基于空间结构及序列分析的重要氨基酸的回复突变 (back mutation)



抗体工程及筛选流程一体化，我们可以保证人源化抗体的亲和力将与嵌合抗体的亲和力相当。

服务内容	交付内容	交付时间
人源化抗体Fab文库的设计和构建	<ul style="list-style-type: none"> • 序列，及1 mg纯化抗体 (亲和力与嵌合抗体相当) • 报告 	大约20周
噬菌体展示及FASEBA筛选		
人源化抗体生产及鉴定		

抗独特型抗体

检测靶向部分

抗体药物的药代动力学 (PK)，药效学 (PD)，和免疫原性研究依赖于循环系统中抗体药物浓度的测量结果，而在药物中添加一个人工抗体标记或标签均可能引入混淆的结果。为了避免这种风险，金斯瑞针对抗体药物的独特序列CDR区生产抗体。这种抗独特型抗体(anti-ID)有自身CDR区，特异性针对抗体药物的可变区。抗独特型抗体可用于直接检测抗体药物PK / PD的水平，或可以作为免疫原性研究的阳性对照。由于CDR区相对于整个免疫球蛋白来说是很小的一部分，针对这部分产生特异性抗体难度较大。尽管如此，凭借自主研发的抗体亲和力和特异性开发技术，截至目前为止，金斯瑞生产抗独特型抗体的成功率高达100%。

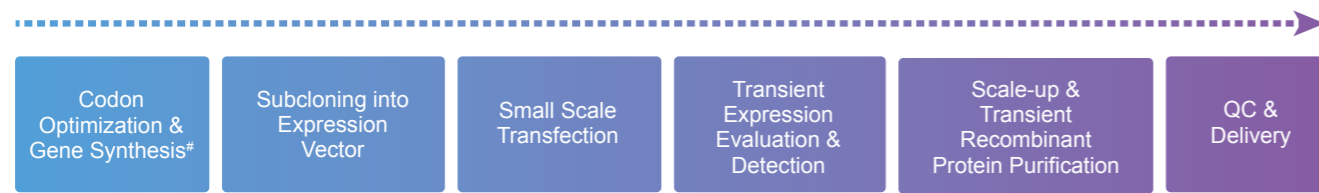
服务	抗独特型单克隆抗体	抗独特型多克隆抗体
原始材料	靶向抗体药物2-3 mg	靶向抗体药物20 mg或更多
操作流程	<ul style="list-style-type: none"> 使用靶向抗体药物免疫小鼠/大鼠 细胞融合后，生产10000-20000个克隆 使用靶向抗体药物筛选阳性克隆，鉴定 >100 binders 对照抗体进行特异性筛选 挑选克隆，亚克隆，收集上清，交付客户 	<ul style="list-style-type: none"> 采集免疫前血清 使用靶向抗体药物免疫兔子 一免 检测血液及ELISA 二免 (必要时三免) 最终采血 使用靶向抗体药物纯化抗独特型抗体 使用对照IgG交叉吸附
QC	对照IgG交叉反应<10%	对照IgG交叉反应<10%
交付内容	杂交瘤细胞系，上清，已纯化抗独特型抗体 (可选)	0.5-3 mg纯化抗独特型抗体/每只兔子

瞬时表达

扩大化生产

真核细胞可以生产重组蛋白，可促进我们了解基因的功能意义。当下游应用中需要进行翻译后修饰及正确的蛋白质折叠时，瞬时表达在哺乳动物细胞中是特别重要的。金斯瑞哺乳动物瞬时蛋白表达服务生产周期短，规模灵活，可提供从微克到克级的高品质重组蛋白和单抗。

瞬时表达服务流程图



#保证型套餐必选，定制化服务可选

我们使用中国仓鼠卵巢细胞（CHO）和人胚胎肾细胞293（HEK 293）作为我们瞬时表达的基本细胞系，这两种细胞系容易培养，增长率高，易于转染，并且生产重组蛋白的能力强。

表达套餐	服务特色	交付周期	选择指南	下游应用
抗体保证型表达服务	<ul style="list-style-type: none"> 密码子优化 & 基因合成 保证型服务 交付客户优化后合成的基因，基因序列报告，承诺数量及纯度的抗体，QC数据 	仅需5周	当您需要轻松合成高质量的基因，获得保证型瞬时表达的抗体时，建议选择此项服务。	
高通量抗体纯化服务	<ul style="list-style-type: none"> 密码子优化后基因合成或使用客户提供的DNA 交付客户亲和纯化的抗体，报告及QC数据 	仅需3周	用于瞬时重组抗体的生产，最小样品数目为24。3周即可交付最多1 mg纯化的重组抗体，加速您抗体开发项目的进程。	<ul style="list-style-type: none"> 功能分析 蛋白质-蛋白质相互作用 酶动力学 药物发现及确认 动物研究 诊断应用 治疗性抗体及疫苗研发 蛋白质工程研究
蛋白保证型表达服务	<ul style="list-style-type: none"> 密码子优化 & 基因合成 保证型服务 交付客户合成的基因，基因序列报告，承诺数量及纯度的目标蛋白，QC数据及最终报告 	9-11周	当您需要轻松合成高质量的基因，获得保证型瞬时表达的蛋白时，建议选择此项服务。	
订制型分泌蛋白瞬时表达服务	<ul style="list-style-type: none"> 密码子优化后基因合成或使用客户提供的表达载体 定制化服务，灵活选择表达规模 交付客户合成的基因（可选）表达报告及纯化的蛋白 	仅需5周	当需要量身定制规模灵活的瞬时表达项目，建议选择我们的定制化服务。	

*QC 数据：采用SDS-PAGE检测蛋白质纯度，BCA或Bradford assay测量蛋白质浓度， A_{280} 测量抗体浓度，MALDI-TOF肽图分析检测蛋白质序列一致性(如需要)。

稳定细胞系开发

金斯瑞提供全面的稳定细胞系的开发服务，客户可直接提供DNA，或提供目的序列，与我们快速、高效的基因合成服务相结合，我们都将最终交付您高品质的稳定克隆。如果您需要长期、一致、稳定可靠的抗体生产，可以从下方表格中选择您需要的稳定细胞系服务：

		Guaranteed Gram Level (SC1709)	Stable Bioproduction (SC1503)	Advanced Bioproduction (SC1557)
特色	可选择表达系统		GS 或 DHFR	
步骤	保证型服务	✓	-	✓
	1. 基因合成 & 亚克隆 (可选)	✓	✓	✓
	2. 瞬时表达评估	✓	✓	✓
	3. 稳定细胞株构建	✓	✓	✓
	4. 工艺过程开发	可选	可选	✓
	5. 生产服务	可选	可选	可选
交付内容	合成的目的基因 (pUC57内) & 载体图谱	✓	✓	✓
	表达报告	✓	✓	✓
	3个最好的稳定克隆 (SC1557交付5个克隆)	✓	✓	✓
	详细实验报告	-	-	✓
交付时间	周	14-17	26-29	36-39

上述表格中的三种服务实验操作均符合GLP要求，服务价格请详询。

稳定转染与细胞系开发服务流程图

