



发现

Retrogenix细胞微阵列平台

Retrogenix细胞微阵列是一种体外测定,它使用生物合成的人类细胞表面蛋白来识别主要受体和多种模式下的脱靶结合。该平台所生成的数据可以为先导选择提供信息,让人们人们对孕妇的安全持有信心,并支持IND(研究型新药)申请的提交。在接下来的采访中,技术开发负责人Mark Aspinall-O' Dea向大家介绍该平台是怎样以其独特的方式生成这种数据的。

是什么让Retrogenix细胞微阵列如此独特?

Retrogenix细胞微阵列平台经过全新设计,可使用人类细胞系表达系统表达具有细胞外结构域或与毒理学相关的蛋白质。与其他现有的基于阵列的技术不同,Retrogenix平台支持细胞表面的天然蛋白质表达,这种表达依靠的是细胞结构,而不是重组表达或荧光标记。这就使我们能够在考虑药物特异性时对分子进行筛查,无论是为了鉴定新的相互作用的伙伴还是为了了解脱靶的情况。通过这种方式,这种技术可以生成非常特定的数据集,而不是大量潜在的候选命中,从而使得我们的客户能够加快药物开发的进程。

Retrogenix数据在药物研发的流程中是否有特别强大的功能?

Retrogenix平台已被广泛用于IND申请的提交。临床前开发有一个对IND进行安全评估的阶段,我们为全球客户所做的大约70%的工作都在这个领域。通常情况下,这一领域的重点是靶向特异性,我们的研究旨在为即将进入临床阶段的候选药物检查潜在的脱靶倾向。

但是,该技术同样能够在开发过程的更早阶段发挥作用,帮助用户对带到临床的新候选药物进行分类,特别是在大分子领域。有许多客户使用这种阵列来实现这一目的,我们能够在这一过程中对数百种分子进行筛查。

EVERY STEP OF THE WAY

这个阵列广泛适用于大分子和小分子的研究。该阵列用于哪些大分子治疗药物？

该技术被广泛用于大分子模式；如果我们可以使用某种形式的荧光标记系统或二级检测试剂在阵列上看到候选药物，那么我们通常就可以对其进行研究。这方面的一个很好的例子是抗体领域，该平台已被广泛用于验证血浆中自身抗体的两种新型表型靶标，也被用于一些其他对象，包括设计用来命中特定靶标并需要筛查脱靶倾向的单克隆抗体。这是我们在High Peak使用阵列所开展的工作的重要组成部分，目的是为了支持全球的研究项目，包括众多的亚洲客户。

虽然这项技术可以在非常广泛的模式中发挥作用，但它能在多大程度上用于支持CAR T或细胞疗法的开发？

通过评估与细胞外人类蛋白质的相互作用，该技术已被广泛用于筛查CAR T测试对象以及替代分子，从而检查靶标的特异性。这一点可以从多个IND申请的提交和申报中得到证明，例如，在对BLA（即生物制剂许可）的成功申请中——诺华制药对Kymriah的申请，杨森生物技术公司/传奇生物科技对Carvkyti的申请，它们分别使用了来自scFv和整个CAR T细胞的特异性数据。

运行Retrogenix筛查需要什么条件？

这取决于正在测试的方式；比如说，我们在进行抗体测试时，通常我们会在筛查期间使用大约5毫克的测试抗体来寻找脱靶倾向，这将用于可支持IND申请的安全性研究。如果是在寻找先导候选药物的早期，我们可以使用更少的材料，可能少至150或200微克的水平。

当我们的工作对象是细胞时，这个数字就会有一些变化；这将取决于您的研究方法。例如，对于使用CAR T细胞进行的研究，如果测试材料有限，可以使用替代分子进行测试；若发现有相互作用，随后可用CAR-T细胞来进行确认。在和您一起设计您的研究时，我们会对这些选项进行详细的说明。

对于亚洲客户，你们通常是如何给他们提供测试物品的？

我们的一些亚洲客户能够在美国或欧洲生成并发送材料。有时，我们可以将替代分子（如scFvs和抗体）或者替代细胞系（如CAR-Jurkat细胞）作为CAR的前体分子来筛查。我们还能够在欧洲这边生产T细胞，并将其用于运行完整的CAR T特异性筛查。

如何使用Retrogenix细胞微阵列以突显人们对产前安全性的信心？

将产前蛋白质纳入用于筛查目的的Retrogenix蛋白库*可使客户有条件考虑降低未来用于临床怀孕患者身上的分子的风险，并评估这些新的候选分子对怀孕期间相关蛋白质的潜在影响。

如果使用较传统的方法进行此类研究就会有一定的挑战性，因此它为客户提供了在提交IND申请之前的任何阶段评估其分子并对结合情况进行评估的机会。这是作为蛋白库中已存在的蛋白质队列的一部分建构的，因此当您对照全库进行筛查时，您将自动获得对产前部分的访问权，并能够降低分子针对这些靶标的风险。

例如, 在2021年底, 葛兰素史克和Vir就能将Retrogenix的筛查数据添加到他们为Sotrovimab提交的监管申请中, 以此作为对怀孕患者安全性的支持证据。Sotrovimab现已在16个监管区域注册, 用于治疗轻度或中度的新冠病毒感染患者。

如果将Retrogenix数据添加到自己的研究中, 哪些人会从中受益?

任何在大分子或小分子领域开发新型候选药物的组织, 在临床前发现阶段使用这种技术都能从中受益。在早期阶段, 可以利用阵列对潜在候选对象进行分类, 并识别那些可能在表型上相关但具有显著脱靶潜力的候选对象, 而这种情况可能会随着分子的发展而引发问题。Retrogenix的数据可以在减少某些候选物的风险的过程中提供帮助, 并有助于确定哪些候选对象可以得到进一步开发。

最后, 如果我们以抗体领域为例, 当您经历了亲和力成熟化和对资产进行进一步开发这一过程并进入临床阶段时, 您可以对阵列进行更广泛的评估; 这个过程和之前类似, 但是是对该分子进行的更为全面的评估。

在开发周期的后期阶段, 进入IND申请之前, Retrogenix细胞微阵列筛查可以成为对较传统的安全评估形式的补充, 如组织交叉反应性筛查。

对于希望评估Retrogenix数据如何支持其项目的研究人员来说, 第一步是什么?

Retrogenix特异性数据已被纳入世界各地众多成功的IND申请中, 在这一领域事实上还没有另一种技术可以提供同等一致性和质量的数据。您要做的第一步是[与我们的科研人员联系并讨论您的要求和研究目标](#), 他们将与您一起探讨并设计一项完全满足您期望和需求的研究。我们会非常乐意尽早地和研究人员对此展开探讨。

Mark Aspinall-O' Dea是多篇同行评审论文的第一作者, 他是Charles River高级模态团队的高级负责人。Mark的科研经历包括10年的博士后研究(包括临床和学术研究)以及10年以上生物制药领域的商业经验。Mark目前领导着一个大型研究团队, 专注于Retrogenix细胞微阵列平台和未来的技术发展。

如果您想全面了解Retrogenix筛查如何能够支持您的研究目标, 请[联系我们](#)或[通过微信联系我们](#)。

*未使用任何人体组织生成筛查库。产前蛋白的识别采用了生物信息学的技术, 经过合成后, 可代表存在于10-18周孕期的98%以上人类表面蛋白质组和分泌蛋白质组。