

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.03.014

· 综述 ·

抗体药物偶联物差异化研发策略

Differentiated development strategies for antibody-drug conjugates

李栋[上海荣昌生物科技有限公司,上海 201318;荣昌生物制药(烟台)股份有限公司,山东 264006]

[摘要] 抗体药物偶联物(ADC)通过抗体特异性识别与毒素精准递送的协同作用,已成为肿瘤治疗领域的重要突破。本文系统梳理ADC五大核心要素(靶点、抗体、连接子、毒素、偶联方式)的差异化研发策略,重点解析:(1)新型靶点(如肿瘤微环境相关抗原)的挖掘策略;(2)抗体工程化改造(如亲和力优化、亚型选择、小型化设计)的创新路径;(3)连接子动态释放机制(提高亲水性和膜渗透性)的技术突破;(4)毒素特性(低疏水性、强旁观者效应、高血浆稳定性及高单体ADC含量)的优化方向;(5)定点偶联技术(糖基化位点改造、非天然氨基酸引入)的均质性提升方案。同时,从下一代创新ADC的布局出发,揭示ADC通过要素间协同创新实现治疗窗口拓宽的核心逻辑,为下一代ADC设计提供理论支撑。

[关键词] 抗体药物偶联物;特征;创新;差异化;研发策略

[中图分类号] R730.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)03-0331-07

从1913年“魔法子弹”(Magic bullet)概念提出,到2000年第一款抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)吉妥珠单抗(Mylotarg)获批上市,ADC从早期阶段跨越至快速爆发阶段,成为一种有前途的癌症治疗方式^[1]。截止2024年12月,全球已有16款ADC药物获批上市^[2-4],2024年全球ADC药物市场规模达到130亿美元,同比增长24%。

随着越来越多ADC进入临床,传统技术向更强大技术转变,探索新的靶点抗原、抗体结构、毒素、连接子和偶联方法,以拓宽ADC的治疗窗口。由于ADC组成要素复杂,合理设计与优化是实现安全性和疗效的关键。本文从靶点、抗体、连接子、毒素和偶联方式五个方面探讨各要素特征与优化策略(图1),为ADC的设计与开发提供指导。

此外,ADC还面临耐药性、肿瘤异质性和不良反应等临床挑战。本文将探讨下一代ADC的创新布局与探索方向,以更好地满足临床需求,提升药物核心竞争力。

1 抗体药物偶联物的靶点选择

1.1 靶点的基本特征

靶点抗原是ADC中抗体识别的目标,决定了抗体结合和细胞毒性递送和释放区域。与治疗性单克隆抗体相比,ADC在靶点选择时除了要考虑:(1)靶点抗原在肿瘤组织和健康组织的表达差异和特定生理功能^[5]。还要考虑:(2)抗原的表达位置对于ADC设计和发挥药效的影响;(3)抗原的分泌和脱落会造成药物在肿瘤部位外结合,影响ADC的安全性和有效性;(4)抗原的内化特征、内化机制以及在细胞内循环、裂解特征对ADC作用机制的影响^[6]。

1.2 肿瘤细胞表面抗原靶点

已经获批上市的ADC选择的靶点均为肿瘤细胞表面高表达的抗原,包括实体瘤中的HER2、Nectin-4、Trop2和EGFR;血液恶性肿瘤中的CD33、CD22、CD30、CD79b、BCMA和CD19^[7-8]。选择肿瘤细胞表面抗原靶点时,要关注抗原表达丰度以及在肿瘤细胞和正常细胞表面的表达差异。例如,选择肿瘤细胞独特的糖表位(Glycoepitopes),可以作为ADC的理想靶点,通过精准识别肿瘤细胞表面的异常糖结构,提高ADC的特异性,减少对正常组织的毒性^[9-10]。另有一些肿瘤细胞表面抗原的内化不良^[11],如CD20、CD21、CD72、TAG72、CEACAM5和NKA27,可通过调整有效毒素量、给药剂量或旁杀伤效应来实现更大的治疗窗口。

1.3 肿瘤微环境细胞外蛋白靶点

肿瘤微环境细胞外蛋白靶点,包括不溶性纤维蛋白、驱动癌基因抗原、肿瘤基质抗原和脉管及新生血管系统抗原等。这些靶点突破了传统肿瘤细胞膜表面抗原限制。例如,靶向纤维连接蛋白的外结构域B(EDB)的非内化ADC(PYX-201)可以不进入肿瘤细胞内,而在肿瘤细胞外释放毒素,显著增强实体瘤穿透性^[12]。该策略通过利用肿瘤微环境独特的生化特征,突破肿瘤异质性限制,最大化潜在的旁杀伤效应,为ADC提供更广阔的靶点选择。

[基金项目] 国家重点研发计划前沿生物技术重点专项(No. 2023YFC3404000);山东省实验室项目(No. SYS202205)

[作者简介] 李栋(1985—),男,博士,高级工程师,主要从事创新药物研发。E-mail: dong.li@remegen.com

[通信作者] 李栋, E-mail: dong.li@remegen.com

2 抗体药物偶联物的抗体选择

2.1 抗体的基本特征

抗体发挥靶点特异性识别和毒素载体作用,对于药效学、药代动力学特征均有重要影响^[13]。应满足

的基本特征包括:(1)对靶点抗原的高特异性和合理的亲和力;(2)与抗原结合后促进有效的内化;(3)较低免疫原性和较长的血浆半衰期;(4)相对小的分子量和组织渗透性。

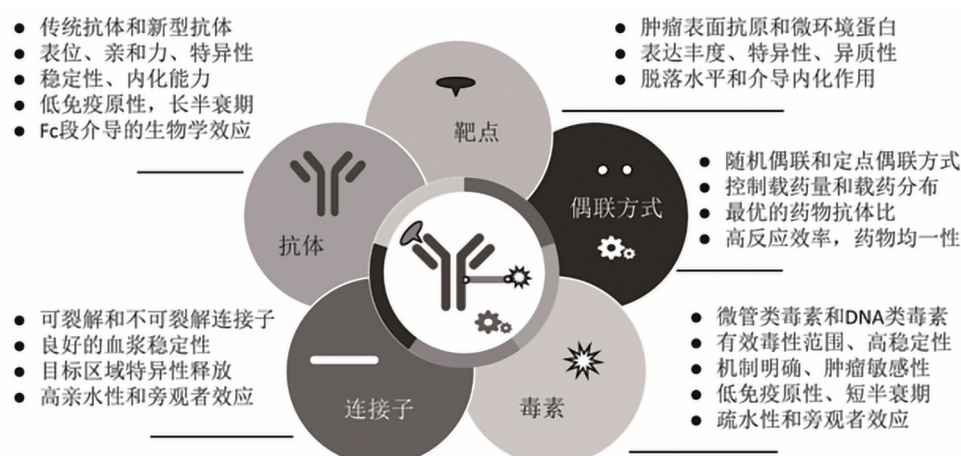


图1 抗体药物偶联物的关键要素及注意点

2.2 抗体的亲和力和内化

由于实体瘤比血液瘤的结构更为致密,存在结合位点屏障,过高的亲和力会导致抗原-ADC复合物在肿瘤细胞表面滞留,限制了组织渗透性,难以在远离血管的肿瘤部位发挥药效,因此需要优化抗原和抗体之间的亲和力,以平衡抗体偶联药物对结合和渗透能力。以靶向HER2 ADC使用的抗体为例,荣昌生物自主研发的维迪西妥单抗(RC48)使用了全新的人源化抗HER2抗体,该抗体与第一三共ADC药物德曲妥珠单抗(DS-8201)使用的曲妥珠单抗相比,识别的抗原表位不同,且与HER2的亲和力和内化能力更强^[14]。

2.3 抗体的免疫原性

ADC在早期开发阶段主要使用的是鼠源抗体,会产生严重的免疫原性副作用,随着抗体发现技术和基因重组技术的发展,抗体从鼠源抗体、嵌合抗体替换为人源化抗体和全人源抗体,显著降低了ADC整体免疫原性,将超敏反应和抗药物抗体形成的风险降至最低。

2.4 抗体的亚型选择

抗体偶联药物常使用IgG1抗体亚型,但需要注意,抗体与Fcγ受体的结合可能会导致肝细胞非特异性摄取或者肺部巨噬细胞的结合,导致肝脏和肺部毒性。FDA对德曲妥珠单抗发布了黑框警告,提示其可能带来间质性肺炎(ILD)的严重不良反应^[15]。因此,可以尝试减弱或去除抗体的与Fcγ受体的结合能力。然而,维迪西妥单抗同样使用的是野生型

IgG1抗体亚型,并没有发现明确的间质性肺炎不良反应,提示在ADC药物设计时要综合考虑抗体、毒素等特点。

2.5 抗体的渗透性

抗体的分子量大小也是影响ADC肿瘤渗透性的重要因素。实体瘤的毛细血管和基质丰富,传统IgG抗体在肿瘤组织中的渗透能力有限。为了提高ADC对实体瘤的疗效,可以尝试减小抗体的分子量,将抗体小型化,如去除Fc片段和使用纳米抗体,既保持抗体高亲和力和特异性,又增加了血管和肿瘤组织的渗透性。例如,针对癌胚抗原5T4的高亲和力全人源纳米抗体与SN38偶联物(n501-SN38)较传统单抗ADC具有更优的渗透性、组织穿透能力和更高效的抗肿瘤活性^[16]。在减少抗体大小的同时,要考虑对药物体内半衰期的影响。

3 抗体药物偶联物的连接子设计

3.1 连接子的基本特征

连接子在设计时要实现三个关键特征:(1)在循环系统中保持稳定,避免毒素在血浆中过早释放,避免脱靶毒性;(2)在所需靶向位置可以有效释放细胞毒素毒素;(3)亲水性连接子有助于偶联反应,并可防止抗体偶联药物聚集体的形成。连接子可以进一步优化,如将PEG或硫酸盐部分修饰到接头中以增加亲水性和改善稳定性,并降低免疫原性;在单个连接子上连接多个细胞毒素毒素,增加毒素数量;探索新型连接子,如焦磷酸二酯接头、芳基硫酸连接子。

3.2 可裂解连接子

可裂解连接子利用体循环和肿瘤细胞间的环境差异来调节细胞毒性毒素的释放,这类连接子灵活度较高、旁观者效应强,但容易出现脱靶毒性。酶裂解连接子,如葡萄糖醛酸键和对溶酶体蛋白酶敏感的肽键连接子,利用血液中存在蛋白酶抑制剂以及肿瘤细胞中高表达某些蛋白酶,如组织蛋白酶B、糖苷酶、硫酸酯酶,降低连接子过早裂解的风险^[17]。维迪西妥单抗的连接子为Mc-VC-PAB,而德曲妥珠单抗为GGFG四肽连接子,两者均采用可裂解连接子设计,可以发挥旁观者效应,提高药物的稳定性和疗效。此外,还有化学裂解连接子,如酸敏感型腙键连接子和对还原性谷胱甘肽(GSH)敏感的连接子,这种类型的接头可以在血液系统中保持稳定,同时特异性地释放癌细胞中的毒性毒素,但可裂解连接子也存在毒素过早释放的风险,导致毒素递送效率降低和系统毒性。

3.3 不可裂解连接子

不可裂解连接子由稳定的化学键组成,能够抵抗蛋白质水解降解,在体循环中具有极好的血浆稳定性,当抗原-ADC复合物进入溶酶体后,而抗体被降解为氨基酸,形成氨基酸-连接子-小分子毒素复合物发挥细胞杀伤作用。常用的不可裂解连接子,如硫醚键连接子和马来酰亚胺键连接子,这些连接子对体内的化学反应和酶环境是惰性的,具有较低的脱靶毒性,但也限制了毒素的药效和旁观者效应。为了增强不可裂解连接子的疗效,可通过引入亲水性基团或优化连接子的化学结构来提高其膜渗透性。例如,靶向BCMA的ADC(Belantamab mafodotin)通过马来酰亚胺基连接子增强了药物的亲和性和膜渗透性^[18]。

4 抗体药物偶联物的毒素选择

4.1 毒素的基本特征

在选择细胞毒素时要考虑:(1)作用机制明确,在细胞内环境中不易降解失活;(2)毒素本身半衰期短,减少在体循环中脱落引起的毒副作用;(3)具有相对较高的抗肿瘤活性,不同的细胞毒素杀伤能力有差别,与抗体偶联后需保持细胞毒活性和稳定性;(4)具有适当的功能基团,可被修饰或替换,便于连接子与抗体偶联;(5)具有适当的疏水性,可以从肿瘤细胞扩散到邻近细胞,发挥旁观者效应,但也要避免过度疏水性引起的抗体聚集、药物清除和肝脏摄取引起的肝毒性等问题;(6)适当的毒素量,保证旁观者效应的要求,降低毒素量或者插入亲水性基团以调节疏水性,实现毒性和药效的平衡^[19]。对于实体

瘤,中、弱毒性的毒素可以提高给药剂量至杀伤肿瘤的阈值,能够部分解决药物对肿瘤的浸润问题,而高毒性毒素杀伤力虽强,但给药剂量难以提高,限制了对实体瘤的进入和杀伤效果。

4.2 微管蛋白抑制剂

微管蛋白是细胞骨架的主要组成部分,在肿瘤细胞的有丝分裂和快速增殖过程中发挥重要作用。常用的靶向微管蛋白的毒素有MMAE(单甲基奥瑞他汀E)和MMAF(单甲基奥瑞他汀F)等奥瑞他汀类化合物,以及美登素DM1和美登素DM4等美登素衍生物类化合物。

4.3 DNA损伤剂

与微管抑制剂相比,DNA损伤剂的杀伤能力更强,以DNA损伤剂为毒素的ADC可独立于细胞周期发挥作用,甚至在抗原表达低的细胞中有效。DNA损伤剂主要包括DNA双链断裂,如卡奇霉素;DNA烷基化,如多卡霉素衍生物;DNA交联,PBD(吡咯并苯二氮杂卓)。

4.4 DNA拓扑异构酶1抑制剂

DNA拓扑异构酶1抑制剂是新一代毒素分子的代表,对非分裂的肿瘤细胞具有杀伤作用,并可杀伤对微管蛋白抑制剂耐药的肿瘤细胞。常用的DNA拓扑异构酶1抑制剂为喜树碱类衍生物,如SN-38和Dxd。

ADC毒素的选择在不断的探索和发展过程中,如维迪西妥单抗的毒素为MMAE,毒素-抗体比值为4,德曲妥珠单抗的毒素为Dxd,毒素-抗体比值为8。德曲妥珠单抗的成功推动了DNA拓扑异构酶1抑制剂的开发,如新型喜树碱衍生物ZD06519,具有中等游离效力、低疏水性、强旁观者效应、高血浆稳定性及高单体ADC含量。使用MC-GGFG连接子与不同抗体偶联时,ZD06519在多种细胞系来源的异种移植模型中展现出优异疗效,并在健康小鼠、大鼠和非人灵长类动物中表现出良好耐受性^[20]。毒素特性与药效/安全性的关联性为差异化毒素的研究提供了思路和优化方向。

5 抗体药物偶联物的偶联方式

5.1 偶联方式的基本特征

抗体偶联药物中的偶联方法要实现:(1)偶联操作相对简单,偶联效率高;(2)偶联的同质性较好,保证抗体偶联药物的均一性和安全性;(3)对抗体结构影响小,保持抗体稳定性并减少潜在免疫原性;(4)对连接子和毒素的影响小,保证毒性的连接稳定且保持有效活性;(4)合理的DAR值,兼顾毒素活性和血浆清除率^[21-22]。

5.2 随机偶联方式

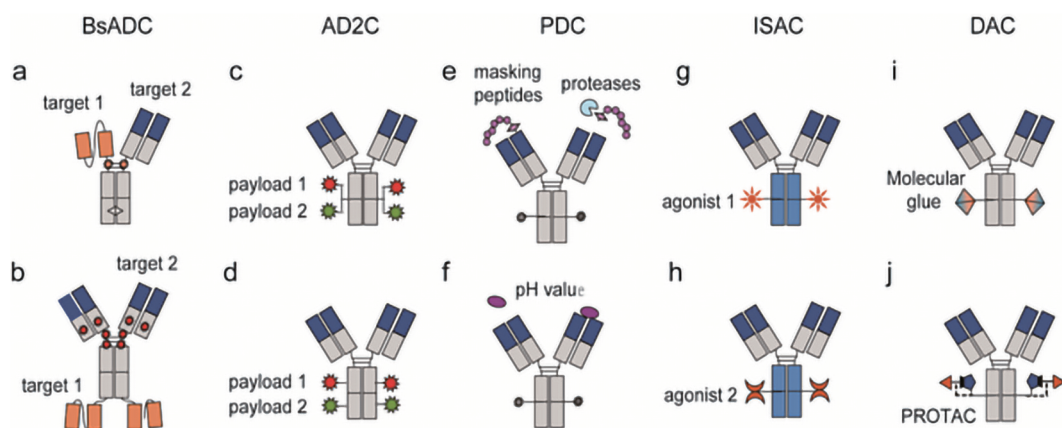
随机偶联的方式主要有基于赖氨酸的偶联方式和基于半胱氨酸的偶联方式。抗体赖氨酸残基相对较多,偶联容易,对抗体结构影响较小,但修饰位点限制大,存在产品均一性问题。半胱氨酸偶联反应速度快,对抗体结构影响较小,但对抗体的稳定性及免疫原性可能造成影响。随机偶联会得到毒素附着位点和毒素量变化的抗体偶联药物异质混合物,会导致毒素递送效率降低,在制备时需要严格控制条件。

5.3 定点偶联方式

定点偶联主要有酶促偶联方式(如工程糖苷酶、谷氨酰胺转氨酶、甲酰基甘氨酸生成酶)、改造半胱

氨酸定点偶联方式、引入非天然氨基酸偶联方式和糖基化位点偶联方式。定点偶联的偶联位点基本确定,偶联产物同质性好,但需要注意抗体结构的稳定性以及改造或引入氨基酸引起的免疫原性。可以探索高选择和高稳定氨基酸位点的偶联方法以及肽亲和标记结合偶联方式。

随机偶联易形成异质性混合物,导致药物疗效和安全性差异较大,而定点偶联能够显著提高ADC的均一性和稳定性,通过糖基化位点改造、非天然氨基酸引入,可提高ADC的均质性,提升疗效和降低毒副作用。例如,通过位点选择性半胱氨酸-赖氨酸转移(CLT)方案,有望解决赖氨酸位点选择性修饰的难题,提高ADC的性能和治疗效果^[23]。



a-b:BsADC 双特异性抗体药物偶联物;c-d:AD2C 双毒素抗体药物偶联物;e-f:PDC 条件激活抗体前药偶联物;g-h:ISAC 免疫刺激抗体药物偶联物;i-j:DAC 蛋白降解抗体药物偶联物。

图2 下一代创新抗体药物偶联物

6 新一代抗体药物偶联物的研发策略

6.1 双特异性抗体药物偶联物

双特异性抗体药物偶联物(bispecific antibody conjugates, BsADC)可以同时结合两个靶抗原或者同一靶抗原上的两个表位,可以特异性结合识别和杀伤异质肿瘤细胞,并且可以增加抗体对肿瘤细胞选择性和协同效应,减少健康组织毒性^[24-25]。因此,BsADC有望解决肿瘤异质性和耐药性导致的单靶点抗体药物偶联物有效性不足的问题。

靶向同一抗原的两个不同表位的BsADC(图2a),如靶向HER2双表位的BsADC,Zanidatamab zovodotin(ZW49)同时特异性结合HER2细胞外结构域2(ECD2)和ECD4两个非重叠表位,显示出较单抗药物偶联物更快的受体聚集、内化和溶酶体运输特征。临床I/II期研究显示,ZW49安全性可控,具有良好的抗肿瘤活性^[26-27]。靶向两种不同靶抗原的BsADC(图2b),如靶向EGFR和cMET的BsADC

AZD9592^[28-29],靶向EGFR和HER3的BsADC BL-B01D1^[30],可以增强肿瘤特异性,并能够更大范围的消除肿瘤细胞,在临床前或临床试验中显示出良好的耐受性和抗肿瘤活性。BsADC在开发时要综合考虑两种靶抗原在不同肿瘤和患者中的表达比例以及潜在获益人群,在双特异性抗体设计时考虑靶点的表位、亲和力、生物学特征和临床等因素^[31]。

6.2 双毒素抗体药物偶联物

双毒素抗体药物偶联物(dual-drug antibody conjugates, AD2C)通过不同的偶联方式偶联两种不同的细胞毒素(图2c,2d),发挥细胞毒素的协同或互补机制,来克服肿瘤的耐药性和异质性问题。比如MMAE和MMAF具有互补的理化特性,MMAE具有细胞渗透性和旁观者效应,但对MDR高表达细胞的活性降低,而MMAF对MDR阳性细胞具有活性,但细胞渗透性小。在CD30多药耐受间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)小鼠异种移植模型中,MMAE和MMAF的AD2C在显示出比单毒素抗体偶联药物更

强大的抗肿瘤活性^[32]。需要注意的是,双毒素有可能会引发协同毒性,因此,在研发AD2C时要确保两种毒素的有效整合和共同作用机制,增大疗效并减少不良反应。

6.3 条件激活抗体前药偶联物

条件激活型抗体前药偶联物(probody-drug conjugates, PDC)在肿瘤部位特定条件下发挥作用,可以避免靶外细胞毒性。常用的方式包括蛋白酶敏感自我遮蔽基团(图2e)和pH依赖性抗原结合位点(图2f),在正常组织中,抗体与靶抗原的结合能力较低,当到达肿瘤部位后,根据肿瘤局部蛋白酶表达丰度或者酸碱环境的改变,移除自我遮蔽基团或者改变抗原结合位点的构象,恢复与目标靶抗原的结合能力及毒素的释放,从而提高抗体偶联药物的治疗窗口。

靶向CD71, MMAE毒素的CX-2029引入遮蔽片段后与未引入遮蔽片段的抗体药物偶联在非人灵长类动物实验中的最大耐受剂量(MTD)从0.6毫克/千克提高到6 mg/kg,治疗指数提高了10倍^[33]。

6.4 免疫刺激抗体药物偶联物

免疫刺激抗体药物偶联物(immune-stimulating antibody conjugates, ISAC)通过受体介导在肿瘤微环境中靶向输送并释放出免疫激动剂(图2g, 2h),激活免疫系统来增强对肿瘤的免疫反应。常用的肿瘤免疫激动剂包括Toll样受体TLR7、TLR8、TLR9和干扰素基因刺激因子STING,这类分子与抗体偶联后能够避免非特异性免疫反应,并可激活固有免疫和获得性免疫,发挥更强的免疫效应,实现持久的抗肿瘤效果,并减少复发风险。

靶向HER2的TLR7和TLR8 ISAC, NJH395和SBT6050在临床试验中分别因为疗效不足和细胞因子相关的不良事件导致研究终止,但这一方向依然在探索,如靶向HER2的ISAC BDC-1001通过不可切割的连接子偶联TLR7/8激动剂,目前正在临床I/II期试验中^[34]。将cGAMP类似物IMSA172偶联到EGFR抗体上,激活cGAS-cGAMP-STING通路,在小鼠异种移植模型中显示出良好的耐受性,并可与PD-L1抗体联合治疗来增高药效^[35]。

6.5 蛋白降解抗体药物偶联物

蛋白降解抗体药物偶联物(protein-degrader ADCs, DAC)利用细胞内的蛋白降解机制靶向降解特定的蛋白,特别是之前被认为是“不可成药”的蛋白质(图2i, 2j)。常见的蛋白降解剂包括分子胶(Molecular glue)和蛋白降解靶向嵌合体(proteolysis-targeting chimera, PROTAC),其中分子胶药代动力学性质好,但靶点选择性较差,毒性较强;PROTAC包

含E3泛素连接酶配体、靶蛋白配体以及连接体,清除率高,但药代动力学不佳。将蛋白降解剂与抗体偶联,既可避免分子胶和PROTAC单药成药的缺陷,又可实现持续高效的肿瘤抑制能力。

由BRD4配体和VHL配体组成的PROTAC GNE-987在动物模型中无效,但将GNE-987通过不稳定碳酸盐连接到抗CLL1抗体上,形成均质DAC,在HL-60和EOL-1 AML小鼠荷瘤模型中,单次给药能够持续在体内暴露,并显著抑制肿瘤生长^[36]。然而,蛋白降解剂通常疏水性较高,导致DAC的整体过度疏水,为了保证药效,还需要较高的药物抗体比,进一步增加了疏水性,影响药物的药代动力学和毒性。因此,需要研发改良型降解剂和设计新型连接子来完成DAC的开发。

7 讨论与展望

国家药监局药审中心2023年9月发布了《抗体偶联药物非临床研究技术指导原则》,为ADC药物的开发提供的指导。ADC作为一个整体,要考虑以上要素组合后的整体药效和安全性,包括:(1)整体的药物作用机制;(2)对肿瘤细胞的有效杀伤;(3)连接子具有一定的水溶性且有合适位点便于抗体和毒素的偶联;(4)在血液循环系统中稳定,如发生脱落可以快速清除以降低系统毒性;(5)在肿瘤细胞内或肿瘤微环境特定定位点释放毒素;(6)按需设计旁观者效应,克服肿瘤异质性。

ADC技术发展迅速,在临床开发时要考虑研究人群的选择、给药方案的探索、毒性管理以及联合治疗策略,多维度的考量临床开发策略。此外,积极探索BsADC、AD2C、PDC、ISAC和DAC等下一代ADC^[37],利用新型ADC各自的特点和优势,立足于适应症本身,通过深入研究机制及不同机制组合、差异化药物设计,或与现有靶向或免疫治疗联用,实现各要素、新技术、临床策略的有机结合,解决肿瘤异质性和耐药性、不良事件的发生等问题,平衡安全性和有效性,拓宽治疗窗口,从而满足临床医患的需求,促进企业核心竞争力和生物医药产业的健康发展。

[参考文献]

- [1] RICCARDI F, BO M D, MACOR P, *et al.* A comprehensive overview on antibody-drug conjugates: from the conceptualization to cancer therapy[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1274088[2024-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37790810/>. DOI:10.3389/fphar.2023.1274088.
- [2] LIU K F, LI M J, LI Y D, *et al.* A review of the clinical efficacy of FDA-approved antibody-drug conjugates in human cancers[J/OL]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 62[2024-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38519953/>. DOI:10.1186/s12943-024-01963-7.

- [3] DEEKS E D. Disitamab vedotin: first approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(16): 1929-1935. DOI:10.1007/s40265-021-01614-x.
- [4] MIYAZAKI N L, FURUSAWA A, CHOYKE P L, *et al.* Review of RM-1929 near-infrared photoimmunotherapy clinical efficacy for unresectable and/or recurrent head and neck squamous cell carcinoma[J/OL]. *Cancers*, 2023, 15(21): 5117[2024-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37958293/>. DOI:10.3390/cancers15215117.
- [5] 李栋. 治疗性抗体药物差异化研发策略[J]. *生物工程学报*, 2020, 36(11): 2327-2333. DOI:10.13345/j.cjb.200147.
- [6] FU Z W, LI S J, HAN S F, *et al.* Antibody drug conjugate: the “biological missile” for targeted cancer therapy[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 93[2024-09-10]. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00947-7>. DOI:10.1038/s41392-022-00947-7.
- [7] PASSARO A, JÄNNE P A, PETERS S. Antibody-drug conjugates in lung cancer: recent advances and implementing strategies[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(21): 3747-3761. DOI:10.1200/JCO.23.00013.
- [8] GOGIA P, ASHRAF H, BHASIN S, *et al.* Antibody-drug conjugates: a review of approved drugs and their clinical level of evidence[J/OL]. *Cancers*, 2023, 15(15): 3886[2024-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37568702/>. DOI: 10.3390/cancers15153886.
- [9] BRASSARD J, HUGHES M R, ROSKELLEY C D, *et al.* Antibody-drug conjugates targeting tumor-specific mucin glycoepitopes[J/OL]. *Front Biosci*, 2022, 27(11): 301[2024-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36472102/>. DOI:10.31083/j.fbl2711301.
- [10] KATO T, UJIE H, HATANAKA K C, *et al.* A novel Tn antigen epitope-recognizing antibody for MUC1 predicts clinical outcome in patients with primary lung adenocarcinoma[J/OL]. *Oncol Lett*, 2021, 21(3): 202[2024-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33574941/>. DOI:10.3892/ol.2021.12463.
- [11] ASHMAN N, BARGH J D, SPRING D R. Non-internalising antibody – drug conjugates[J]. *Chem Soc Rev*, 2022, 51(22): 9182-9202. DOI:10.1039/D2CS00446A.
- [12] HOOPER A T, MARQUETTE K, CHANG C B, *et al.* Anti-extra domain B splice variant of fibronectin antibody-drug conjugate eliminates tumors with enhanced efficacy when combined with checkpoint blockade[J]. *Mol Cancer Ther*, 2022, 21(9): 1462-1472. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-22-0099.
- [13] YU J F, SONG Y P, TIAN W Z. How to select IgG subclasses in developing anti-tumor therapeutic antibodies[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 45[2024-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32370812/>. DOI:10.1186/s13045-020-00876-4.
- [14] YAO X J, JIANG J, WANG X, *et al.* A novel humanized anti-HER2 antibody conjugated with MMAE exerts potent anti-tumor activity[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 153(1): 123-133. DOI:10.1007/s10549-015-3503-3.
- [15] SWAIN S M, NISHINO M, LANCASTER L H, *et al.* Multidisciplinary clinical guidance on trastuzumab deruxtecan (T-DXd) -related interstitial lung disease/pneumonitis-Focus on proactive monitoring, diagnosis, and management[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 106: 102378[2024-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35430509/>. DOI:10.1016/j.ctrv.2022.102378.
- [16] WU Y L, LI Q X, KONG Y, *et al.* A highly stable human single-domain antibody-drug conjugate exhibits superior penetration and treatment of solid tumors[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(8): 2785-2799. DOI:10.1016/j.ymthe.2022.04.013.
- [17] BALAMKUNDU S, LIU C F. Lysosomal-cleavable peptide linkers in antibody-drug conjugates[J/OL]. *Biomedicines*, 2023, 11(11): 3080[2024-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38002080/>. DOI:10.3390/biomedicines11113080.
- [18] METRANGOLO V, ENGELHOLM L H. Antibody-drug conjugates: the dynamic evolution from conventional to next-generation constructs[J/OL]. *Cancers*, 2024, 16(2): 447[2024-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38275888/>. DOI: 10.3390/cancers16020447.
- [19] WANG Z J, LI H X, GOU L T, *et al.* Antibody-drug conjugates: Recent advances in payloads[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(10): 4025-4059. DOI:10.1016/j.apsb.2023.06.015.
- [20] PETERSEN M E, BRANT M G, LASALLE M, *et al.* Design and evaluation of ZD06519, a novel camptothecin payload for antibody drug conjugates[J]. *Mol Cancer Ther*, 2024, 23(5): 606-618. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-23-0822.
- [21] SAMANTASINGHAR A, SUNILDUTT N P, AHMED F, *et al.* A comprehensive review of key factors affecting the efficacy of antibody drug conjugate[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114408[2024-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36841027/>. DOI:10.1016/j.biopha.2023.114408.
- [22] CHOI Y, CHOI Y, HONG S. Recent technological and intellectual property trends in antibody-drug conjugate research[J/OL]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(2): 221[2024-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38399275/>. DOI:10.3390/pharmaceutics16020221.
- [23] HAQUE M, FORTE N, BAKER J R. Site-selective lysine conjugation methods and applications towards antibody-drug conjugates[J]. *Chem Commun*, 2021, 57(82): 10689-10702. DOI: 10.1039/d1cc03976h.
- [24] HONG Y J, NAM S M, MOON A. Antibody-drug conjugates and bispecific antibodies targeting cancers: applications of click chemistry[J]. *Arch Pharm Res*, 2023, 46(3): 131-148. DOI:10.1007/s12272-023-01433-6.
- [25] GU Y L, WANG Z J, WANG Y X. Bispecific antibody drug conjugates: making 1+1>2[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(5): 1965-1986. DOI:10.1016/j.apsb.2024.01.009.
- [26] WEISSER N E, SANCHES M, ESCOBAR-CABRERA E, *et al.* An anti-HER2 biparatopic antibody that induces unique HER2 clustering and complement-dependent cytotoxicity[J/OL]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1394[2024-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36914633/>. DOI:10.1038/s41467-023-37029-3.
- [27] HARDING J J, FAN J, OH D Y, *et al.* Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(7): 772-782. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00242-5.
- [28] COMER F, MAZOR Y, HURT E, *et al.* Abstract 5736: AZD9592: an EGFR-cMET bispecific antibody-drug conjugate (ADC) targeting key oncogenic drivers in non-small-cell lung cancer (NSCLC) and beyond[J/OL]. *Cancer Res*, 2023, 83(7_Supplement): 5736[2024-09-10]. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2023-5736>. DOI:10.1158/1538-7445.am2023-5736.
- [29] MCGRATH L, ZHENG Y, CHRIST S, *et al.* Abstract 5737: Evaluation of the relationship between target expression and in vivo

- anti-tumor efficacy of AZD9592, an EGFR/c-MET targeted bispecific antibody drug conjugate[J/OL]. *Cancer Res*, 2023, 83 (7_Supplement): 5737[2024-09-10]. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2023-5737>. DOI:10.1158/1538-7445.am2023-5737.
- [30] WAN W L, ZHAO S W, ZHUO S, *et al*. Abstract 2642: BL-B01D1, a novel EGFR × HER3-targeting ADC, demonstrates robust anti-tumor efficacy in preclinical evaluation[J/OL]. *Cancer Res*, 2023, 83 (7_Supplement): 2642[2024-09-10]. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2023-2642>. DOI:10.1158/1538-7445.am2023-2642.
- [31] 李栋. 双/多特异性抗体药物差异化研发策略[J]. *生物工程学报*, 2024, 40(11): 3974-3984. DOI:10.13345/j.cjb.240203.
- [32] CHEN R, HOU J, NEWMAN E, *et al*. CD30 downregulation, MMAE resistance, and MDR1 upregulation are all associated with resistance to brentuximab vedotin[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14 (6): 1376-1384. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-15-0036.
- [33] SINGH S, SERWER L, DUPAGE A, *et al*. Nonclinical efficacy and safety of CX-2029, an anti-CD71 probody-drug conjugate[J]. *Mol Cancer Ther*, 2022, 21(8): 1326-1336. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0193.
- [34] LI B T, PEGRAM M D, LEE K W, *et al*. A phase 1/2 study of a first-in-human immune-stimulating antibody conjugate (ISAC) BDC-1001 in patients with advanced HER2-expressing solid tumors[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): 2538[2024-09-10]. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.2538. DOI: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.2538.
- [35] WU Y T, FANG Y, WEI Q, *et al*. Tumor-targeted delivery of a STING agonist improves cancer immunotherapy[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(49): e2214278119[2024-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36442099/>. DOI:10.1073/pnas.2214278119.
- [36] PILLOW T H, ADHIKARI P, BLAKE R A, *et al*. Antibody conjugation of a chimeric BET degrader enables in vivo activity[J]. *ChemMedChem*, 2020, 15(1): 17-25. DOI:10.1002/cmdc.201900497.
- [37] TSUCHIKAMA K, ANAMI Y, HA S Y Y, *et al*. Exploring the next generation of antibody-drug conjugates[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(3): 203-223. DOI:10.1038/s41571-023-00850-2.
- [收稿日期] 2024-09-10 [修回日期] 2025-03-10
[本文编辑] 黄静怡