

抗体-药物偶联物毒性的发生机制与优化方法研究进展

贾艳丽¹, 李小钰^{2*}, 范厚武³, 段文清³, 胡丽霞³, 周健³, 冉凤鸣², 董爽²

Research Progress on Mechanisms and Optimization Methods for Toxicity Induced by Antibody-Drug Conjugates

JIA Yanli¹, LI Xiaoyu^{2*}, FAN Houwu³, DUAN Wenqing³, HU Lixia³, ZHOU Jian³, RAN Fengming², DONG Shuang² (*: Contributed Equally as the First Author)

1. Department of Oncology, Xianfeng County People's Hospital, Enshi 445600, China;

2. Department of Thoracic Oncology, Hubei Cancer Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, China;

3. Department of Oncology, Jianli City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jianli 433300, China

Corresponding Author: DONG Shuang, E-mail: dongshuang_2008@163.com

Abstract: Since the approval of gemtuzumab ozogamicin, an antibody-drug conjugate (ADC) targeting CD33 in 2000, 13 ADC drugs have been approved by the FDA. Although these drugs have clearly improved the survival of patients with various types of advanced cancers, their significant toxicity has compromised their therapeutic benefits. The adverse reactions of ADC drugs are complex and include on-target and off-target toxicities, where the payload drug is a determining factor. Antibody and linker may also affect the degree of toxicity. Combination therapy becomes an important strategy in anticancer treatment because of its increased efficiency, but treatment-related adverse reactions also increase accordingly. This review comprehensively analyzes the toxicity mechanisms of current ADC drugs and proposes various optimization strategies, including but not limited to optimizing linker molecules, upgrading antibody design, and changing drug administration strategies, to improve the overall safety profile of ADC drugs.

Key words: Antibody-drug conjugates; Targeted therapy; Toxicity; Optimization strategies

Funding: Wuhan Knowledge Innovation Foundation (No. 2023020201010175)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 自2000年抗体-药物偶联物(ADC)——针对CD33的Gemtuzumab ozogamicin(吉妥珠单抗)获批以来,到目前为止,获得FDA批准的药物已经有13种。该类药物虽然明显改善了多种类型晚期癌症患者的生存,但其明显的毒性却导致患者的治疗获益受损。ADC药物的不良反应具有复杂性,包括靶内和靶外毒性,其中载荷药物是决定因素,但抗体、连接剂均可能影响毒性程度。随着联合治疗成为抗肿瘤治疗的重要策略,在增加疗效的同时,治疗相关不良反应也相应增加。因此,本综述全面分析了当前ADC药物的毒性发生机制,并提出通过多方面优化策略来减小ADC药物毒性,如优化连接分子、升级抗体设计、改变给药策略等。

关键词: 抗体-药物偶联物; 靶向治疗; 毒性; 优化策略

中图分类号: R730.53

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



收稿日期: 2024-01-02; 修回日期: 2024-05-31

基金项目: 武汉市知识创新基金(2023020201010175)

作者单位: 1. 445600 恩施, 咸丰县人民医院肿瘤科; 2. 430079 武汉, 湖北省肿瘤医院胸部肿瘤内科; 3. 433300 监利, 监利市中医医院肿瘤科

通信作者: 董爽(1986-), 女, 博士, 主治医师, 主要从事恶性肿瘤化疗、靶向和免疫治疗的临床和基础研究, E-mail: dongshuang_2008@163.com, ORCID: 0000-0002-3627-9344

作者简介: 贾艳丽(1987-), 女, 本科, 主治医师, 主要从事恶性肿瘤的化疗、靶向及免疫治疗的临床和基础研究, ORCID: 0009-0000-9741-4821; 李小钰(1992-), 女, 博士, 住院医师, 主要从事恶性肿瘤化疗、靶向和免疫治疗的临床和基础研究, ORCID: 0009-0006-3894-341X (*: 并列第一作者)

0 引言

抗体-药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)在近几十年内发展迅速,目前, FDA已经批准了13种ADC, 还有140多种ADC正在临床研究中^[1-2]。由于大多数ADC使用的载荷分子在单独给药(即“游离药物”)时疗效差, 且有明显毒性, 因此ADC最初是通过具有高亲和力的单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)靶向特定的肿瘤细胞群体, 以增强药物传递到癌细胞的选择性, 从而提高药物的治疗指数。然而, 药物毒性不仅是ADC的

临床开发高失败率的最主要原因^[2-3]，而且对于已获得批准的ADC，仍有相当高比例的患者需要支持性治疗以缓解治疗毒性，甚至减少剂量、延迟或中断治疗等^[4]。因此，关注ADC毒性不仅有助于新ADC的开发，还出于对药物临床安全性的考虑。

1 ADC药物毒性的产生机制

根据ADC药物组成的基本原理，毒性分为两类：靶外的、肿瘤外的效应（载荷非特异性释放），与抗体载体所靶向的抗原无关；以及靶内的、肿瘤外的效应（载荷特异性释放），由抗体与非恶性组织中的同源抗原结合导致^[2,4]。目前已披露的细胞毒药物载荷已经超过80种，包括微管相关抑制剂、抗肿瘤抗生素、化疗药物活性代谢物等肿瘤抑制剂，如MMAE、MMAF、DM1、DM4、calicheamicin、SN38、Dxd和PBD。载荷药物是ADC药物毒性的决定因素^[2-3]，但ADC的其他组分，包括抗体、连接剂也可能影响ADC的毒性程度^[4]。

1.1 载荷非特异性释放导致的毒性

ADC产生毒性的原因：一是与载荷药物在体循环中过早解偶联有关，而与靶抗原的表达差异无关^[3]；二是亲脂性载荷具有细胞膜高通透性，通过被动扩散进入非靶向细胞内，导致不必要的旁观者细胞毒性^[5]。而且，具有更高药物抗体比（drug-antibody ratio, DAR）的ADC耐受性更低且治疗指数更低、安全范围更窄^[6]。此外，部分药物载荷也可能与血清白蛋白和含巯基的血浆蛋白结合，增加药物载荷的半衰期，并致药物载荷在非恶性组织中沉积^[2,4]。

除了药物载荷与ADC的解偶联之外，非恶性细胞对完整ADC的非特异性内吞作用，如库普弗细胞和肝窦内皮细胞的非特异性摄取，增加了ADC药物相关肝损伤的发生。或者，带正电的载荷分子与带负电的细胞膜相互作用，促进非特异性内吞摄取^[7]。抗体的Fc结构域与免疫细胞表达的Fc受体（FcγR）相互作用，导致ADC的靶外摄取和毒性，如T-DM1激活了巨噬细胞对FcγR的摄取，导致血小板减少的频繁发生^[4]及肺间质疾病（interstitial lung disease, ILD）的发生^[8]。

1.2 载荷特异性释放导致的毒性

ADC与在健康组织中表达的靶抗原结合也可能导致显著的毒性。例如，由于恩诺单抗（enfortumabvedotin）的靶点nectin-4在唾液腺中表达，约40%接受恩诺单抗治疗的患者经历了味觉失调^[9]。此外，在以曲妥珠单抗为基础的ADC治疗的患者中

观察到严重的、包括左心室射血分数下降在内的心脏毒性，这与曲妥珠单抗说明书中黑框警告中心肌毒性一致^[8]。

即使在正常组织中相同的靶抗原表达，ADC的特异性释放毒性也不一致，同时同一ADC治疗不同的癌症可能会导致不同的毒性。严重的皮疹是维汀-格伦托木单抗（glembatumumab vedotin）的剂量限制性毒性之一，与靶点gpNMB在皮肤中的表达有关^[10]，在晚期乳腺癌患者中≥3级皮疹的比例为4%，而在晚期骨髓瘤中为30%，眼表上皮组织中，DMUC5754A（一种抗-MUC16 MMAE-ADC）治疗的患者没有发生眼部毒性^[11]。TROP-2广泛表达于各组织中，而抗TROP-2的ADC药物戈沙妥珠单抗（sacituzumab govitecan）的临床毒性并不明显，可能原因是非恶性组织中抗原的表达量有限，或相对于癌组织，正常组织对细胞毒载荷的敏感度较低^[12]。

2 ADC毒性的临床特征

2.1 ADC毒性谱差异

周围神经病变，包括感觉相关症状（如四肢麻木、疼痛）和较轻微的运动相关症状（如肌无力），是抑制微管蛋白载荷的非靶向毒性，如vc-MMAE、SPP-DM1、SPDB-DM4^[4]。严重中性粒细胞减少症和血小板减少症是大多数ADC的常见剂量限制性血液毒性反应^[13]。眼毒性视力模糊、角膜炎、干眼症和微小囊状上皮损伤，是含有SPDB-DM4联结剂-药物载荷的ADC关键脱靶剂量限制性毒性之一，如雷坎妥珠单抗、索星-米妥昔单抗和考妥昔单抗或mc-MMAF联结剂-药物载荷（如玛贝妥单抗、AGS-16C3F和SGN-75等）^[4]。

2.2 患者相关因素

即使接受相同ADC治疗的患者，出现的不良反应和不良反应程度也存在一定的异质性，这与患者自身因素，包括基线器官功能、并发症、参与ADC代谢的酶的多态性、每个患者的体脂肪含量相关^[2-3]。如体重和白蛋白浓度的变化，已被证实会影响T-DM1、T-DXd、维汀-替索妥单抗、恩诺单抗、索星-米妥昔单抗和其他几种ADC的药代动力学。种族不同也被发现会影响ADC的代谢过程，如日本裔患者的平均血清T-DXd浓度增加了20%，因此解释了ILD发生率较高的现象^[4]。

2.3 已获批的ADC的单药毒性

目前已获批13种ADC，以下对这13种药物的毒性和特性进行简要阐述，见表1。

表 1 目前获批的13种ADC相关信息
Table 1 Information related to currently approved Thirteen ADCs

ADC	Target	Linker	Loading	Major toxicity	Recommended dose	Indications for use
Gemtuzumab ozogamicin	CD33	Cleavable	Calicheamicin	Neutropenia, thrombocytopenia, liver toxicity	3 mg/m ²	AML
Inotuzumab ozogamicin	CD22	Cleavable	Calicheamicin	Neutropenia, thrombocytopenia, liver toxicity	1.8 mg/m ² , every 3-4 weeks	B-ALL
Brentuximab vedotin	CD30	Cleavable	MMAE	Peripheral neuropathy, neutropenia, anemia, skin toxicity	1.8 mg/kg, every 3 weeks	HL, sALCL
Polatuzumab vedotin	CD79b	Cleavable	MMAE	Peripheral neuropathy, neutropenia, anemia, skin toxicity	1.8 mg/kg, every 3 weeks	DLBCL
Enfortumabvedotin	Nectin4	Cleavable	MMAE	Peripheral neuropathy, neutropenia, anemia, skin toxicity	1.25mg/kg, every 4 weeks	Urothelial carcinoma
Tisotumab Vedotin	TF	Cleavable	MMAE	Peripheral neuropathy, neutropenia, anemia, skin toxicity	2 mg/kg, every 3 weeks	Cervical cancer
Belantamab mafodotin	BCMA	Uncleavable	MMAF	Thrombocytopenia, anemia, and ocular toxicity	2.5 mg/kg, every 3 weeks	Multiple myeloma
Ado-Trastuzumab emtansine	Her-2	Cleavable	DM1	Gastrointestinal toxicity, fatigue, thrombocytopenia, hepatotoxicity, cardiotoxicity	3.6 mg/kg, every 3 weeks	Her2+ Breast cancer
Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki	Her-2	Cleavable	DXd	Gastrointestinal toxicity, fatigue, blood toxicity	5.4 mg/kg (breast cancer), 6.4 mg/kg (gastric cancer), every 3 weeks	Her2+ Breast cancer , Her2-mutated NSCLC, Her2+ gastric/ gastroesophageal junction adenocarcinoma
Mirvetuximab soravtansine	Folate receptor alpha (FR α)	Cleavable	DM4	Neutropenia, anemia, peripheral neuropathy, and ocular toxicity	6 mg/kg, every 3 weeks	Epithelial cancer of the ovary, fallopian tube, or primary peritoneal cancer
Sacituzumab govitecan	TROP-2	Cleavable	SN-38	Neutropenia, gastrointestinal toxicity	10 mg/kg, every 3 weeks	mTNBC, Urothelial carcinoma
Loncastuximab tesirine	CD19	Cleavable	PBD	Peripheral neuropathy, neutropenia, anemia, and skin toxicity	0.15 mg/kg, every 3 weeks	DLBCL
Disitamab vedotin	Her-2	Cleavable	MMAE	Peripheral neuropathy, neutropenia, anemia, and skin toxicity	2.5 mg/kg, every 2 weeks	The integration of a stomach/stomach esophagus adenocarcinoma, breast cancer, urothelial carcinoma

Notes: TF: tissue factor; AML: acute myeloid leukemia; B-ALL: B cell acute lymphoblastic leukemia; HL: Hodgkin's lymphoma; sALCL: recurrence of systemic anaplastic large cell lymphoma; DLBCL: diffuse large B cell lymphoma; NSCLC: non-small-cell lung cancer; TNBC: triple-negative breast cancer.

吉妥珠单抗（Gemtuzumab Ozogamicin），其中抗体有效链接DNA烷化卡奇霉素载荷，靶向CD33，于2000年获得FDA批准用于治疗急性髓性白血病（acute myelocytic leukemia，AML），但因毒性导致的死亡率显著增加（5.7% vs. 1.4%），在2010年6月被撤回。随后，因其以较低的推荐剂量和不同给药方案为基础的临床研究显示出的临床结果和更窄的毒性谱，在2017年重新获批上市。绝大

多数接受治疗的患者经历了3级/4级中性粒细胞减少（97%）和血小板减少（99%）^[14]。治疗中断的最常见原因是感染、出血、多器官衰竭和静脉闭塞性疾病/窦性阻塞综合征（venous occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome，VOD/SOS），其中肝VOD事件，已被纳入黑框警告。肝细胞和造血细胞中CD33的表达，很可能是造成吉妥珠单抗肝毒性和血液学毒性的主要原因。

奥加伊妥珠单抗 (Inotuzumab Ozogamicin, 也称Besponsa) 靶向CD22, 其有效载荷为卡奇霉素^[13]。14%的患者发生VOD/SOS, 而且奥加伊妥珠单抗治疗后接受造血干细胞移植的患者肝VOD的风险增加, 因此, 肝毒性已被纳入奥加伊妥珠单抗的黑框以作警告^[13]。由于CD22在肝脏中没有表达, 肝毒性可能是靶外机制。

维布妥昔单抗 (Brentuximab Vedotin, 也称Adcetris) 靶向CD30, 其有效载荷是MMAE。55%的患者治疗过程中可发生严重的3级/4级不良反应^[15]。在上市后报告了多例由John Cunningham病毒感染导致的渐进性多灶性脑白质脑病的致命病例, 因此, 维布妥昔单抗的黑框警告已经包括了这一潜在风险。

维泊妥珠单抗 (Polatuzumab Vedotin, 也称Polivy) 靶向CD79b, 载荷为MMAE。前期临床试验中2.4 mg/kg最常见的不良事件包括中性粒细胞减少 (40%)、贫血 (11%) 和周围神经病变 (9%)^[16]。因此, 在后续的临床试验中, 维泊妥珠单抗的最大联合治疗剂量被降低至1.8 mg/kg, 此剂量下常见的3~4级不良事件为贫血 (28%)、血小板减少症 (41%) 和中性粒细胞减少 (46%)^[17]。

恩诺单抗 (Enfortumab Vedotin, 也称Padcev) 靶向nectin-4, 药物中抗体与MMAE载荷相结合。推荐治疗剂量为1.25 mg/kg, 其中治疗后皮肤毒性发生率为55%, 严重皮肤反应包括致命的Stevens-Johnson综合征和毒性表皮坏死松解症, 是维泊妥珠单抗的黑框警告之一^[9]。

维汀-替索妥单抗 (Tisotumab Vedotin, 也称Tivdak) 靶向人源抗组织因子, 药物中抗体与MMAE载荷相结合。推荐治疗剂量为2.0 mg/kg, 最常见的毒性为鼻出血 (69%)、疲劳 (56%)、恶心 (52%)^[18]等。维汀-替索妥单抗治疗患者的黑框警告中包括眼部毒性及导致6%的宫颈癌患者停止治疗。

玛贝妥单抗 (Belantamab Mafodotin, 也称Blenrep) 靶向B细胞成熟抗原 (BCMA), 由IgG1抗体链连接微管抑制剂MMAF载荷组成。II期剂量为3.4 mg/kg, 最常见的3~4级别的不良事件是血小板减少 (35%)、贫血 (17%)、肺炎 (6%) 和输注相关反应 (6%)^[19]。然而, 由于未能达到III期DREAMM-3研究的目标结果, 在2022年11月自愿从美国市场下架。目前, 玛贝妥单抗正在进行确认性临床试验DREAMM-7和DREAMM-8。眼部毒性已写在商业名玛贝妥单抗说明书的黑框警告中。

恩美曲妥珠单抗 (Trastuzumab Emtansine, 也称Kadcyla) 由靶向 (HER2) 曲妥珠单抗与载荷DM1组成。3.6 mg/kg最常见的不良事件是恶心 (39.2%)、疲劳 (35.1%) 和血小板减少 (28.0%), 43.1%的患者出现了≥3级别的不良事件, 肝毒性、心脏毒性和胚胎-胎儿毒性包括在黑框警告中^[16]。

德曲妥珠单抗 (Trastuzumab Deruxtecan, 也称Enhertu) 也是HER2抗体, 与德鲁替康连接。在5.4 mg/kg治疗中, 最常见不良事件 (≥40%) 是恶心 (77.5%)、疲劳 (49.8%)、脱发 (49.8%)、呕吐 (44.3%) 和中性粒细胞减少症 (40.3%)^[20]等。

索星-米妥昔单抗 (Mirvetuximab Soravtansine, 也称Elahere) 是靶向叶酸受体α (FRα) 结合抗体与载荷微管蛋白抑制剂DM4链接, 推荐剂量6 mg/kg, 最常见的不良事件是恶心 (45.7%)、视物模糊 (42.0%)、角膜病变 (32.5%)、腹泻 (31.3%)、疲劳 (28.8%)、周围神经病变 (26.7%)、干眼症 (25.9%) 和视力下降 (19.3%)^[21]。

戈沙妥珠单抗 (Sacituzumab Govitecan, 也称Trodelvy) 是由靶向TROP-2的抗体连接到伊立替康的活性代谢物 (SN-38) 组成。临床试验中推荐8 mg/kg和10 mg/kg的剂量, 最常见不良事件是恶心 (59% vs. 63%)、腹泻 (53% vs. 62%)、中性粒细胞减少症 (42% vs. 58%)^[22]等。粒细胞减少症和严重腹泻被列入戈沙妥珠单抗的黑框警告^[22]。

朗妥昔单抗 (Loncastuximab Tesirine, 也称Zynlonta) 由靶向CD19人源化单克隆抗体连接PBD而组成的。推荐使用0.15 mg/kg剂量下的最常见治疗相关不良事件 (≥30%) 包括中性粒细胞减少症 (40%)、血小板减少症 (33%) 和γ-谷氨酰转移酶升高 (40%)^[23]等。

维迪昔妥单抗 (Disitamab Vedotin) 由人源化HER2单抗与可切割的缬氨酸-精氨酸链连接而成, 已在2021年6月获得中国药监局批准, 也获得了FDA快速通道的认可。2.5 mg/kg最常见的不良事件包括白细胞减少症 (55.4%)、脱发 (54.6%)、中性粒细胞减少症 (50.6%)^[24]等。

2.4 ADC联合治疗的毒性

ADC为联合策略提供了多种机会, 旨在实现协同抗肿瘤活性, 然而同时也存在增加治疗毒性的风险, 大多数临床试验发现, 在不同治疗联合ADC后, 常导致治疗毒性增加进而需要下调药物剂量。如在Ib期试验中, T-DM1与HER2抑制剂图卡替尼联合常伴有胃肠道和肝脏毒性反应, 需要对图卡替尼的剂量进行调整, 让我们期待III期HER2CLIMB-

02试验的最终数据^[25]；T-DM1还与不同剂量CDK4/6抑制剂——瑞博西尼联合应用，尽管临床试验没有观察到剂量限制性毒性，但由于血小板和中粒细胞减少导致58.3%的患者需要减少瑞博西尼剂量^[26]；戈沙妥珠单抗与PARP抑制剂他拉唑帕利联合应用，发生严重的骨髓抑制^[27]。然而，贝伐珠单抗添加到索星-米妥昔单抗中，用于铂类耐药的卵巢癌患者，其毒性特征与单独使用ADC相当^[28]。

T-DM1与多西他赛（联合或不联合帕珠单抗）或与5-Fu（或卡培他滨）联合均导致不良反应增加^[29]。Dato-DXd与以铂类药物为基础的化疗和帕博利珠单抗联合应用，导致60%的患者出现≥3级毒性^[30-31]。索星-米妥昔单抗与卡铂联合应用，导致67%的患者出现恶心、呕吐、腹泻、眼部毒性、疲劳和粒细胞减少等不良反应，原因可能是ADC药物载荷的靶外、肿瘤外效应导致的毒性重叠^[32]。但T-DM1联合内分泌治疗和T-DXd联合内分泌治疗的乳腺癌患者，不良反应发生率相似。同样，在I期DESTINY-Breast08试验中，在HER2低表达的HR阳性转移性乳腺癌中，阿那曲唑或氟维司群联合T-DXd，与单独使用T-DXd的毒性表现相似^[33]。

ADC与化疗药物一样，具有诱导免疫原性细胞死亡的潜力，因此可与免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICI）联合应用。尿路上皮癌患者中，恩诺单抗与帕博利珠单抗联合使用，2023年4月获得了FDA的加速批准，但和恩诺单抗单药治疗相比，临床严重治疗相关不良事件的发生率（23.7% vs. 15.1%）、致命的治疗相关不良事件（3.9% vs. 2.7%）增加^[34]。III期KATE2试验中，在T-DM1的基础上添加阿替利珠单抗，毒性有轻度增加^[9]。目前尚未见到ICI与T-DXd、Dato-DXd或戈沙妥珠单抗联合存在协同毒性的相关报道，我们期待正在进行的III期随机临床试验（NCT05629585，NCT05382286和NCT05633654）的毒性特征结果。

3 减少毒性的策略

3.1 优化连接分子的设计

由于ADC在血浆中的浓度不稳定会导致非靶内毒性增加，因此，第二代ADC使用了不可裂解连接子来降低脱靶的可能性。然而，可裂解连接剂的ADC通常表现出更出色的旁观者效应，因此含有不可裂解连接子的ADC的应用范围受限，目前主要用于治疗血液癌症或具有高抗原表达的肿瘤。后期引入可裂解的缬氨酸-瓜氨酸二肽连接子（Val-Cit），在血液循环中更稳定，而在细胞内溶酶体酶催化下

迅速裂解。第三代ADC基于二肽连接子与对氨基苄基氨基甲酸酯（PABA）和马来酰亚胺间隔子（MC）结合使用，以获得更好的与组织蛋白酶B的结合能力和更好的血浆稳定性。另一个策略是开发具有组织特异性肽酶活性的三肽连接和四肽连接剂（MC-GGFG-AM），具有非常低的血液清除率和优异的血液循环稳定性^[35]。

第三代ADC在偶联策略上的另一个里程碑式进展是采用定点偶联技术，即在CH1结构域中的Ala114位置定向突变引入额外的半胱氨酸残基，将药物载荷与这些残基进行巯基导向的交联-称为THIOMAB-药物共轭物（TDC），提高药物的均一性和稳定性，达到更好的耐受性及获得可预测的药代动力学指标。除了定点结合，另一种工程策略是在链接物中添加短的聚乙二醇（PEG）基团，以增加ADC的亲水性/减少疏水性，以降低毒性，改善疗效。近年来，随着肽基连接剂技术的发展，有研究者开发了一种具有串联裂解连接剂的抗CD79b ADC，其含有β-葡萄糖醛酸基团，显示出明显的血浆稳定性和体内疗效^[16]。使用自裂解化学连接剂，如对氨基苄氧羰基（para-aminobenzyloxycarbonyl, PABC）具有细胞内快速蛋白水解的作用，能提高ADC的稳定性、靶向性和耐受性。在13种已经批准的ADC中，该连接剂应用于4种MMAE-ADC，已经取得了显著的成绩。此外，由于采用了较高的DAR，ADC易发生抗体聚集，但通过优化连接剂/载荷、DAR和共轭化学，后代ADC的抗体聚集问题已经得到最小化^[3]。

3.2 优化抗体的设计

通过在抗体抗原结合区域遮盖可被蛋白酶切割的肽段，生成抗体前体-药物结合物（prodrug-drug conjugate, PDC）——在非恶性组织中，PDC在很大程度上保持完整，而在恶性组织中肿瘤相关蛋白酶的作用下，遮盖肽段被有效切割，使药物负荷能够特异性释放，从而提高治疗指数^[36]。

另一种减少靶向毒性的方法是研发靶向两种肿瘤相关抗原的双特异性抗体，以增强选择性和改善肿瘤细胞内吞的能力，因为只有同时高表达两种抗原的细胞才会与ADC结合。首次临床数据于2022年9月发布，针对HER2的ADC ZW49（针对两个非重叠的HER2表位）显示了31%的客观缓解率^[20]。目前正在开发其他双特异性ADC，包括HER2/Trop2、HER2/CD63、HER2/integrin、HER2/PRLR、EGFR/c-Met、EGFR/MUC1以及EGFR/HER3等^[3]。还尝试沉默抗体的Fc区域，减少免疫细胞诱导的ADC Fc

结合摄取,减少靶外及肿瘤外的毒性。为了改善ADC的治疗指数,有研究已经试图将两种不同类型的药物载荷连接到同一单克隆抗体上,如将HER2靶向抗体与MMAE和MMAF两种药物载荷结合,将FGF2靶向抗体与MMAE和 α -amanitin两种药物载荷结合,尽管目前尚无临床数据可用^[20]。

3.3 药物载荷的创新

目前,还正在研究除抗微管蛋白、拓扑异构酶I抑制剂和DNA嵌入剂以外的新型药物载荷,如拓扑异构酶II抑制剂、抑制转录或翻译的药物,以及非常规药物载荷,如类固醇、PROTAC、TLR激动剂、STING激动剂、病毒肽和RNA。然而,一项I期研究初步数据报告,HER2靶向的携带着Toll样受体7激动剂的ADC,显示细胞因子释放综合征、发热、恶心、呕吐和头痛(超过30%)的高发生率,而免疫刺激的STING-激动剂ADC XMT-2056停止了开发,因为1例患者出现与该药物相关的致命不良反应。

另一种旨在改善ADC耐受性的创新方法是开发能够与药物负荷结合的抗体片段,如抗methotrexate Fab片段,如靶向MMAE的ABC3315、靶向DM4 PBSE的单域抗体DMOH9,与ADC联合给药,可以结合、中和和清除释放血浆中的药物负载,降低进入非恶性组织的相关毒性。药物负载的化学结构的修改也可能改善ADC的耐受性,如新的DNA-烷基化代谢产物indolino-benzodiazepine二聚体(IGN),其增强的旁观效应(相对于PBD共轭ADC)转化为更好的体内疗效和耐受性。

3.4 优化给药的策略

在临床环境中,通过调整剂量强度可改善ADC的治疗指数。如对于基线体重 ≥ 100 kg的大体重晚期尿路上皮癌患者,选择了125 mg恩诺单抗的剂量上限,类似策略也适合于索星-米妥昔单抗^[37]。弥漫大B细胞淋巴瘤患者中,维泊妥珠单抗限制治疗持续最多6个疗程而不是8个疗程,由于后者发生2级以上周围神经病变的风险预测增加了50%以上^[16]。给药频率是另一个关键的变量,如吉妥珠单抗,在2017年以分割、低剂量方案(每个诱导周期的第1、4和7天)重新获得FDA批准;奥加伊妥珠单抗,当以每周分割给药而不是每三周或每四周给药时,发现其更易耐受且同样有效^[9]。维布妥昔单抗与不含博来霉素的常规治疗方案联合,避免了肺毒性,并显示出更好的疗效和总体生存率^[15]。

3.5 预防策略

在接受ADC治疗时,识别最有可能发生不良事

件的患者,是改善这类患者临床疗效的重要一步。因戈沙妥珠单抗的药物载荷(SN-38)主要通过UGT1A1的葡萄糖醛酸化途径排出,UGT1A1*28纯合子的乳腺癌患者3级以上的中性粒细胞减少和腹泻发生率都较高,建议密切监测^[38]。另一种早期检测和更好管理ADC不良事件的潜在方法是:通过可穿戴生物传感器(WBS),连续、非侵入性地测量生命体征和生物体液(如汗液、唾液和组织间液),检测氧饱和度水平和(或)心率、呼吸率的变化,提供患者用药后实时信息。这些技术有助于诊断早期有用药风险的患者和实时指导临床用药。

4 结论和展望

鉴于ADC的复杂结构和药物属性,ADC类药物生产和制造环节面临诸多挑战,主要包括单抗类药物的制备、连接子的制备和小分子载荷药物制备等一系列问题。由于药物开发影响因素较多,综合把控相对困难,需要开发更加全面的分析和验证方法,以保证ADC药物的稳定性和高效性。目前的突出问题仍然是其难以避免的药物毒性、复杂的药代动力学特征、ADC药物的免疫原性以及耐药性。

综上,大多数ADC仍然会引发频繁且甚至危及生命的毒性反应,已经超过100个ADC项目因为其药物相关毒性而停止开发,提示不仅需要开发正确的抗体、靶标、药物连接物、药物-抗体比值,而且需要对ADC相关毒性更好理解和管理,以进一步扩大ADC应用于肿瘤治疗的范围,尤其是提高难以治疗的肿瘤的效果。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Yang Y, Wang S, Ma P, *et al.* Drug conjugate-based anticancer therapy-Current status and perspectives[J]. *Cancer Lett*, 2023, 552: 215969.
- [2] Dumontet C, Reichert JM, Senter PD, *et al.* Antibody-drug conjugates come of age in oncology[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(8): 641-661.
- [3] Tarantino P, Ricciuti B, Pradhan SM, *et al.* Optimizing the safety of antibody-drug conjugates for patients with solid tumours[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(8): 558-576.
- [4] Zhu Y, Liu K, Wang K, *et al.* Treatment-related adverse events of antibody-drug conjugates in clinical trials: A systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer*, 2023, 129(2): 283-295.
- [5] Lindberg J, Nilvebrant J, Nygren PÅ, *et al.* Progress and Future Directions with Peptide-Drug Conjugates for Targeted Cancer Therapy[J]. *Molecules*, 2021, 26(19): 6042.
- [6] Liu Z, Zhang H, Sun J, *et al.* Organic-Solvent-Free "Lego-Like" Modular Preparation of Fab-Nondestructive Antibody-Drug Conjugates with Ultrahigh Drug-to-Antibody Ratio[J]. *Adv Mater*, 2023, 35(46): e2300377.
- [7] Nader-Marta G, Molinelli C, Debieu V, *et al.* Antibody-drug

- conjugates: the evolving field of targeted chemotherapy for breast cancer treatment[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2023, 15: 1758835-9231183679.
- [8] Li BT, Smit EF, Goto Y, *et al.* Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(3): 241-251.
- [9] Lacouture ME, Patel AB, Rosenberg JE, *et al.* Management of Dermatologic Events Associated With the Nectin-4-directed Antibody-Drug Conjugate Enfortumab Vedotin[J]. *Oncologist*, 2022, 27(3): e223-e232.
- [10] Rose AAN, Biondini M, Curiel R, *et al.* Targeting GPNMB with glembatumumab vedotin: Current developments and future opportunities for the treatment of cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 179: 127-141.
- [11] Jaffry M, Choudhry H, Aftab OM, *et al.* Antibody-Drug Conjugates and Ocular Toxicity[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2023, 39(10): 675-691.
- [12] Parisi C, Mahjoubi L, Gazzah A, *et al.* TROP-2 directed antibody-drug conjugates (ADCs): The revolution of smart drug delivery in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Cancer Treat Rev*, 2023, 118: 102572.
- [13] Rubinstein JD, O'Brien MM. Inotuzumab ozogamicin in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: efficacy, toxicity, and practical considerations[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1237738.
- [14] Taksin AL, Legrand O, Raffoux E, *et al.* Inotuzumab ozogamicin in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: efficacy, toxicity, and practical acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group[J]. *Leukemia*, 2007, 21(1): 66-71.
- [15] Castellino SM, Pei Q, Parsons SK, *et al.* Brentuximab Vedotin with Chemotherapy in Pediatric High-Risk Hodgkin's Lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(18): 1649-1660.
- [16] Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, *et al.* Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS)[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(5): e254-e265.
- [17] Flowers CR, Matasar MJ, Herrera AF, *et al.* Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab or obinutuzumab in relapsed/refractory follicular lymphoma: a phase I b/II study[J]. *Haematologica*, 2024, 109(4): 1194-1205.
- [18] Coleman RL, Lorusso D, Gennigens C, *et al.* Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): 609-619.
- [19] Yu B, Jiang T, Liu D. BCMA-targeted immunotherapy for multiple myeloma[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 125.
- [20] Swain SM, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(2): 101-126.
- [21] Moore KN, Oza AM, Colombo N, *et al.* Phase III, randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD II[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(6): 757-765.
- [22] Bardia A, Messersmith WA, Kio EA, *et al.* Sacituzumab govitecan, a Trop-2-directed antibody-drug conjugate, for patients with epithelial cancer: final safety and efficacy results from the phase I/II IMMU-132-01 basket trial[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(6): 746-756.
- [23] Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, *et al.* Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6): 790-800.
- [24] Tan X, Wang Y, Wu Z, *et al.* The role of Her-2 in penile squamous cell carcinoma progression and cisplatin chemoresistance and potential for antibody-drug conjugate-based therapy[J]. *Eur J Cancer*, 2023, 194: 113360.
- [25] Lin NU, Murthy RK, Abramson V, *et al.* Tucatinib vs Placebo, Both in Combination With Trastuzumab and Capecitabine, for Previously Treated ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer in Patients With Brain Metastases: Updated Exploratory Analysis of the HER2CLIMB Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(2): 197-205.
- [26] Spring LM, Clark SL, Li T, *et al.* Phase 1b clinical trial of ado-trastuzumab emtansine and ribociclib for HER2-positive metastatic breast cancer[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7(1): 103.
- [27] Schettini F, Venturini S, Giuliano M, *et al.* Multiple Bayesian network meta-analyses to establish therapeutic algorithms for metastatic triple negative breast cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 111: 102468.
- [28] Gilbert L, Oaknin A, Matulonis UA, *et al.* Safety and efficacy of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FR α)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2023, 170: 241-247.
- [29] Martin M, Fumoleau P, Dewar JA, *et al.* Trastuzumab emtansine (T-DM1) plus docetaxel with or without pertuzumab in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: results from a phase I b/II a study[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(7): 1249-1256.
- [30] Cortés J, Diéras V, Lorenzen S, *et al.* Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine Plus Capecitabine vs. Trastuzumab Emtansine Alone in Patients With Previously Treated ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer: A Phase 1 and Randomized Phase 2 Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(8): 1203-1209.
- [31] Levy BP, Felip E, Reck M, *et al.* TROPION-Lung08: phase III study of datopotamab deruxtecan plus pembrolizumab as first-line therapy for advanced NSCLC[J]. *Future Oncol*, 2023, 19(21): 1461-1472.
- [32] Moore KN, O'Malley DM, Vergote I, *et al.* Safety and activity findings from a phase 1b escalation study of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FR α)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with carboplatin in patients with platinum-sensitive ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 151(1): 46-52.
- [33] Gianni L, Huang CS, Egle D, *et al.* Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(5): 534-543.
- [34] Fuentes-Antràs J, Genta S, Vijenthira A, *et al.* Antibody-drug conjugates: in search of partners of choice[J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(4): 339-354.
- [35] Sun T, Niu X, He Q, *et al.* Development, efficacy and side effects of antibody-drug conjugates for cancer therapy (Review)[J]. *Mol Clin Oncol*, 2023, 18(6): 47.
- [36] Drago JZ, Modi S, Chandarlapaty S. Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(6): 327-344.
- [37] Powles T, Valderrama BP, Gupta S, *et al.* EnfortumabVedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(10): 875-888.
- [38] Rugo HS, Tolaney SM, Loirat D, *et al.* Safety analyses from the phase 3 ASCENT trial of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2022, 8(1): 98.

[编辑: 安凤; 校对: 杨卉]

作者贡献:

贾艳丽: 文章撰写、文献查阅、参与讨论和修订

李小钰: 文献查阅、文章撰写、参与修改和核查

范厚武、段文清、胡丽霞、周健、冉凤鸣: 文章部分内容审核、修改、文献查阅

董 爽: 框架设计、内容审核、基金支持