

抗体 - 药物偶联物在肿瘤学中的成熟

Charles Dumontet¹, Janice M. Reichert², Peter D. Senter³, John M. Lambert⁴ & Alain Beck⁵

Abstract

抗体 - 药物缀合物 (ADC) 将单克隆抗体的特异性与高度细胞毒性剂的效力相结合, 通过优先将它们的有效载荷靶向肿瘤部位而潜在地降低副作用的严重性。ADC 越来越多地与其他药物联合使用, 包括作为一线癌症治疗。随着生产这些复杂疗法的技术已经成熟, 更多的 ADC 已被批准或处于后期临床试验中。抗原靶标以及生物活性有效载荷的多样化正在迅速扩大 ADC 的肿瘤适应症的范围。此外, 新型载体蛋白形式以及靶向肿瘤微环境的弹头有望改善 ADC 的肿瘤内分布或激活, 从而改善 ADC 的肿瘤内分布。

它们对难以治疗的肿瘤类型的抗癌活性。然而, 毒性仍然是这些药物开发中的关键问题, 更好地理解和管理 ADC 相关的毒性对于进一步优化至关重要。这篇综述提供了关于癌症治疗 ADC 开发的最新进展和挑战的广泛概述。

截面

批准的 ADC 介绍

解决 ADC 的局限性

ADC 未来将如何发展?

Perspectives

¹CRCL INSERM 1052 / CNRS 5286, University of Lyon, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France. ²The Antibody Society, Inc, Bothell, WA, USA. ³Seagen, Inc., Bothell, WA, USA. ⁴Independent Consultant, Cambridge, MA, USA. ⁵法国。

电子邮件: charles.dumontet@chu-lyon.fr



Introduction

抗体-药物偶联物 (ADC) 已被描述为癌症治疗的“魔术子弹”，因为它们将抗体部分的肿瘤靶向特性与细胞毒性剂的效力相结合。ADC 是由三种关键成分形成的复杂治疗剂，一种抗体，一种接头和有效载荷¹ (图 1)。优化这些组件中的每一个使得能够生成改进的 ADC。在本综述中，我们将术语“ADC”限制为意指包含化学缀合至细胞毒性有效负载的全长免疫球蛋白 (IgG) 的分子。已经开发了许多其他抗原靶向缀合物或融合蛋白，其中一些呈现在框 1 和 2 中。尽管当今处方最广泛的 ADC 靶向 HER2 并使用未缀合的抗体曲妥珠单抗 (1998 年首次批准用于治疗 HER2 阳性乳腺癌) 作为骨干，但重要的是要强调的是，在过去的十年中，ADC 靶向的抗原已经有了很大的多样化，包括血液恶性肿瘤和实体瘤 (表 1 和图 1、2)。我们注意到，这些抗原中的几种不适合通过未缀合的天然形式抗体的治疗，尽管它们正在探索其他免疫治疗方法，如双特异性抗体或嵌合抗原受体 (CAR)-T 细胞。在过去的二十年中，共轭技术已取得了长足的进步，导致 ADC 设计在化学均匀性和药物与抗体比率 (DARs) 最后，ADC 中使用的细胞毒性部分的性质已经多样化，包括各种类型的 DNA 靶向剂，微管蛋白结合剂和最近的拓扑异构酶 1 抑制剂。

经过缓慢的起步，ADC 以更快的速度进入全球市场。此外，目前批准的 ADC 正在探索越来越多的适应症，包括替代

肿瘤类型，联合方案和辅助或新辅助设置。设计为具有比常规细胞毒性化学疗法更好的治疗指数，ADC 已证明其在某些适应症中替代相同家族的常规药剂的潜力。最近批准的 ADC 在靶抗原多样化和其有效载荷的性质方面都是显著的。这类药物的成功吸引了众多公司，这些公司现在正在开发使用各种组件的新型 ADC。总的来说，ADC 的商业临床管道是强大的，在临床试验中有超过 140 种药物 (补充表 1)，其中包括 11 种后期研究 (表 2)。然而，意想不到的毒性，有限的毒性改善超过他们携带的药物 2，以及对治疗的耐药性的发展意味着需要相当大的努力来优化这些药物的未来开发和使用。在这篇综述中，我们旨在提供与 ADC 开发相关的最新进展和障碍的广泛概述。

批准的 ADC

目前有 13 个批准的 ADC 在全球销售 (图 2)，包括针对血液恶性肿瘤中六种不同抗原 (CD33, CD30, CD22, CD79b, B 细胞成熟抗原 (BCMA, 也称为 TNFRSF17) 和 CD19) 的六种抗原，以及针对五种不同抗原的七种抗原 (HER2, ecti-4, 肿瘤相关钙信号转导子 2 (TACSTD2, 也称为 TROP2)，组织因子和叶酸受体 α (FR α)。截至 2022 年 12 月，一个 ADC-曲妥珠单抗 dcamazie - 正在美国接受监管审查 (预计 FDA 将于 2023 年 5 月 12 日采取行动)，另外两个 ADC (datopotamab derx-teca 和 tsamamab ravtasie) 的营销申请可以在 2023 年提交 (参考文献 3)。有趣的是，批准的 ADC 基于铰链半胱氨酸 (DAR4 至 8)。

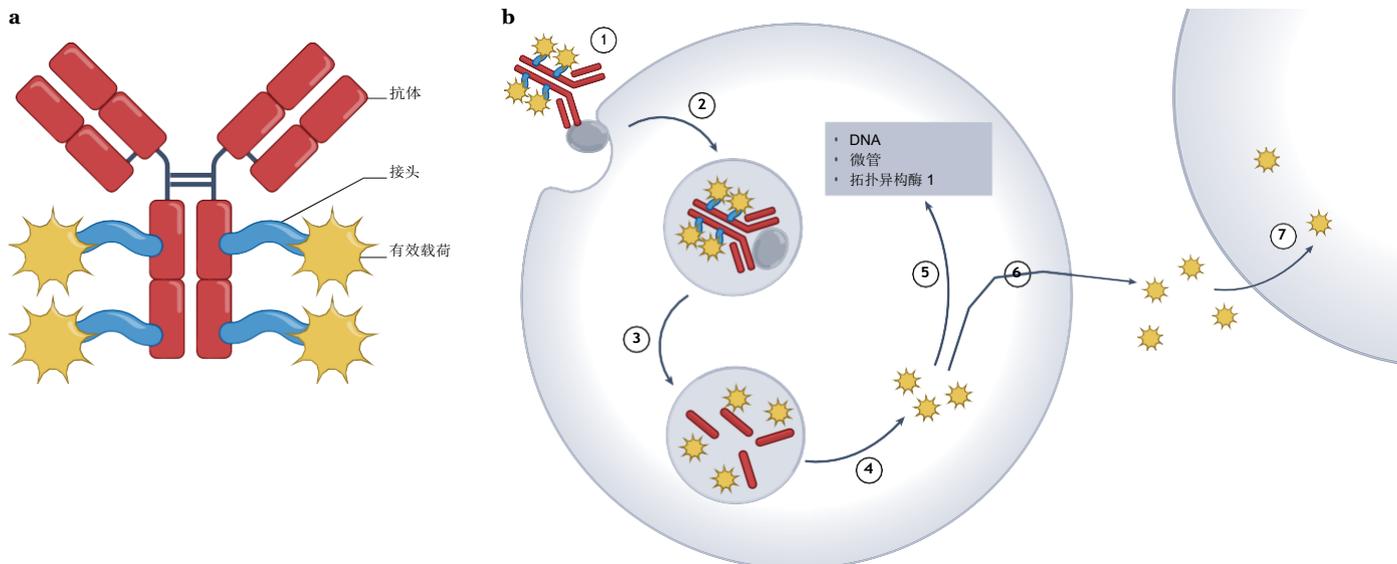


图 1 | 常规 ADC 的结构和作用机理。

a, 抗肿瘤 ADC 由三个关键要素组成：与优先在肿瘤细胞表面表达的抗原结合的单克隆抗体部分，从而确保与肿瘤细胞的特异性结合；共价接头，可确保有效载荷不会在血液中过早释放，而是在肿瘤细胞内释放；和细胞毒性有效载荷，将通过靶向关键成分来诱导肿瘤细胞凋亡。

(DNA, 微管, 拓扑异构酶 1)。

b, ADC 细胞毒性需要关键的顺序步骤：(1) 与同源抗原结合；(2) ADC-抗原复合物的内化；(3) 抗体部分的溶酶体降解；

(4) 在细胞质内释放有效载荷；(5) 与靶标的相互作用。有效载荷的一部分可能在细胞外环境中释放

(6) 它可以被邻近的细胞 (7) 吸收，这一过程被称为旁观者效应。

方框 1

免疫毒素和免疫细胞因子

免疫毒素和免疫细胞因子是哺乳动物细胞中产生的重组融合蛋白，并非严格意义上的 ADCs¹⁷⁹。它们是基于“武装”抗体的产品，具有不同的作用机制，药效学 / 药代动力学 / 安全性以及化学，制造和控制功能。

免疫毒素将靶向分子与通常植物或细菌来源的毒素组合。将毒素如蓖麻毒素或白喉毒素靶向肿瘤的概念可以追溯到 1970 年代的 180, 181。这些分子中的几种表现为核糖体失活蛋白，因此对所有细胞类型 (包括静息细胞和增殖细胞) 都是有毒的。核糖体失活蛋白蓖麻毒素、明胶和皂苷是这些天然存在的分子的实例。已经在志贺氏菌、白喉和假单胞菌菌株中描述了通过核糖体或延伸因子的酶促失活抑制蛋白质合成的细菌毒素。

由于毒素 182 的高毒性和免疫原性，这些化合物在临床上被证明耐受性差。在儿科恶性肿瘤的 I 期研究中，剂量限制性毒性包括毛细血管渗漏综合征和不诱导肿瘤反应的剂量的可逆肝毒性 183。蛋白毒素，如核糖体失活蛋白，具有高分子量和高分子量。

The larger size of the resulting immunotoxin may hamper penetration into tumor tissue. Novel recombinant toxins have been designed

降低免疫原性 184。Moxetmomab pasdotox (Lmoxiti) 通过与假单胞菌外毒素 A 片段融合的抗体可变片段 (Fv) 靶向 CD22，于 2018 年被 FDA 批准用于治疗毛细胞白血病，但目前正在撤回 185。此外，一项研究抗 CD3 / CD7 重组含蓖麻毒素抗体的 I 期试验在类固醇难治性急性移植宿主病中显示出令人鼓舞的结果 186。

或随机赖氨酸缀合 (DAR 2 / 3 至 5)。尽管位点特异性缀合在体外和体内显示出有希望的结果，但迄今为止在临床上尚未成功。这些 ADC 中的许多在临床试验阶段 I 至 II 失败 (补充表 2, “终止”), 目前处于后期试验的 21 个 ADC 中只有 2 个 (ARX788 (Ambrx) 和 piveimab sirie / IMG632 (ImmoGe)) 基于位点特异性偶联方法 4 (表 1 和 2)。此外, 大多数批准的 (13 个中的 11 个) 以及目前的晚期 ADC 具有可切割的而不是不可切割的具有非极性有效载荷的接头, 从而允许旁观者杀伤效应 (21 个中的 19 个)。

血液恶性肿瘤中的 ADC

目前有六种 ADC 被批准用于血液恶性肿瘤。其中, 一种用于治疗急性髓性白血病 (AML), 五种用于治疗 B 系恶性肿瘤, 包括淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL) 和多发性骨髓瘤。鉴于这些适应症中的一些也用未缀合的抗体治疗 (例如非霍奇金淋巴瘤和 CLL 中的利妥昔单抗和多发性骨髓瘤中的达雷木单抗), 并且存在越来越多的替代方法, 包括双特异性抗体和 CAR-T。

还通过与细胞因子的融合探索了毒素。

与白细胞介素 2 (IL-2) 融合的白喉毒素片段融合蛋白 denileukin diftiox (Ontak) 于 1999 年被批准用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤, 但于 2014 年停产。发现该化合物具有免疫抑制作用通过诱导树突状细胞的耐受性表型并刺激静息调节性 T 细胞的存活 187, 188。

抗体-细胞因子融合蛋白旨在通过增强肿瘤内的局部免疫应答来增强抗体部分的抗肿瘤活性, 同时改善细胞因子, 如 IL-2, 肿瘤坏死因子 (TNF) 和 IL-12, 已被融合到抗体的治疗指数 189

以改善肿瘤靶向 190-192。或者, 构建体可以包含免疫刺激细胞因子, 如 IL-2, 和细胞毒性剂 193。该方法也已应用于靶向免疫检查点的抗体, 如 PDL1, 或

在肿瘤环境中富集的细胞外靶标, 例如纤连蛋白 194, 195。

首次发表的免疫细胞因子临床试验结果是初步的, 具有良好的安全性和初步的反应数据。在实体瘤患者 (30% 至 40% 的患者经历了约 12 周的疾病控制) 中评估了靶向生腱蛋白的 IL2 构建体 (F16-IL2), 并在预后不良的 AML 患者中与低剂量阿糖胞苷联合使用 (其中与完全反应相关) 196, 197。在黑色素瘤患者中评估了靶向纤连蛋白的 IL-12 缀合物。

具有令人满意的安全性概况 198。目前有十多个关于抗体-细胞因子融合蛋白的活跃临床试验, 其中许多靶向癌胎儿纤连蛋白 199, 200 的额外结构域 B (EDB) 变体结构域。

细胞, 它将是必要的定义的情况下, ADC 提供了一个实质性的附加值相比, 或与其他治疗性抗体为基础的方法相结合。

Gemtzmab ozogamicin (GO) 将抗 CD33 抗体与 DNA 靶向剂 calicheamicin 结合在一起, 为不适合标准治疗的复发性 AML 老年患者带来了一个受欢迎的治疗解决方案, 并且可以被认为是一个先驱, 因为它克服了许多技术和临床障碍。向患者施用的 GO 的第一批制剂是高度异质的, DAR 中值为 2, 范围在 0 至 7 之间 (参考文献 5)。在 2000 年获得 FDA 加速批准一年后, GO 收到了黑匣子警告, 原因是发生了严重的静脉闭塞性疾病, 这是一种可能致命的肝病 6。在 III 期试验显示接受 GO 的患者死亡率较高之后, 该药物已从除日本以外的大多数主要市场中撤出。2012 年, 法国 ALFA 小组的一项研究表明, 剂量分级 (用 3 个剂量的 3 mg m⁻² 代替单剂量的 9 mg m⁻²) 足以控制肝毒性, 同时保持抗白血病活性 7, 8。GO 在 2017 年获得 FDA 的批准, 无论是在一线环境中, 还是在成人和儿童的复发或难治性 CD33 阳性 AML 中。

方框 2

替代药物有效载荷和矢量格式

非细胞毒性分子已与抗体分子以及其他类型的蛋白质结合，并已针对癌症和非癌症适应症进行了开发。没有人进行过 II 期临床研究，并且某些研究的开发已终止。以下列出了一些替代有效载荷的示例，并在补充表 3 中列出。

具有非细胞毒性药物有效载荷的抗体缀合物

抗体 - 类固醇偶联物

ABBV - 3373 是一种研究性新型基于抗体的分子，由 AbbVie 开发，由与糖皮质激素受体调节剂偶联的抗 TNF 抗体阿达木单抗组成，在一项针对 48 例患者的 IIa 期研究（NCT03823391）中显示出疾病活动的改善类风湿性关节炎。目前正在研究类似的化合物 ABBV - 154 作为皮下注射（NCT05556226）。

抗体 - 抗生素偶联物 (AAC)

DSTA4637S 是一种由工程化的人 IgG1 抗金黄色葡萄球菌单克隆抗体和 Roche / Genentech 开发的新型抗生素组成的硫代单抗 AAC，在 2020 年完成的两项 I 期试验中进行了研究（参考文献 201）。

抗体 - 寡核苷酸偶联物 (AOCs)

AOCs 将 siRNA 和反义寡核苷酸的高精度与抗体 202 的特性结合在一起。该领域最初是一种诊断工具，现已成为一种新型治疗方式，达到临床 I 期阶段 203。

免疫刺激抗体偶联物 (iADC)

iADC (或 ISAC) 是相对较新的试剂家族，其中免疫刺激分子如 Toll 样受体 (TLR) 的激动剂或干扰素基因的激动剂 (STING) 与靶向肿瘤抗原的抗体偶联。TLR 激动剂是有效的先天免疫刺激剂，但对于全身给药来说毒性太大 204, 205。重要的是，这些 iADC 在临床前模型中诱导抗肿瘤免疫记忆 206。Stro Biopharma 和 Astellas 正在开发新一代 iADC，将直接肿瘤杀伤和先天免疫刺激相结合。

Mersana / GSK 在 I 期临床试验中和 Merck 在临床前研究中正在研究抗体 - STING 激动剂偶联物。此外，四个配备 TLR7 / TLR8 激动剂的 iADC 已经达到临床 I 期试验，但只有开发

淋巴瘤恶性肿瘤构成了另一组疾病，在 ADC 的开发和批准方面已经取得了重大进展。B 细胞恶性肿瘤中的原型靶标 CD20 (利妥昔单抗的靶标) 在与抗体结合后不被内化，因此已被探索用于开发放射免疫缀合物 (框 3)，而不是 ADC。然而，CD30、CD22、CD79b、CD19 和 BCMA 已被证实为各种适应症中 ADC 的靶标。

曲妥珠单抗 imbotolimod (BDC - 1001) 目前正在进行中 (NCT04278144)。

抗体 - 降解剂偶联物

蛋白水解靶向嵌合体 (PROTACs) 与特定靶蛋白和 E3 配体 207 结合。泛素化的靶蛋白随后通过蛋白酶体途径 208 降解。

由于 PROTAC 不区分不同类型的细胞，因此在临床前阶段正在探索抗体 - PROTAC 缀合物，作为 Genentech 和 Debiopharm 等公司与 Ubix 治疗 209 - 211 合作将广谱 PROTAC 选择性递送到特定细胞类型的替代方法。

非 IgG 药物偶联物

替代支架蛋白 - 药物偶联物或肽 - 药物偶联物

在临床前研究中也正在探索许多非 ADC 形式，例如替代蛋白支架 (abdurins, affibody, affimers, centyrins, DARPin, nanofitins) 和肽 (bicycle, pentarins, cystine knots)。只有由 Bicycle Therapeutics 开发的肽 - 药物缀合物如 BT1718 已达到临床早期阶段

小分子药物偶联物 (SMDCs)

SMDCs 提供了一种新的靶向递送方法，预计与 ADC 相比具有几个优势，例如降低的免疫原性，更易于管理的化学合成和更低的分子量，具有更好的肿瘤细胞渗透潜力，尽管具有更短的血清半衰期 214。越来越多的 SMDCs 已进入临床研究 215。

适体 - 药物偶联物

适体是能够以高亲和力和特异性结合靶分子的三级结构核酸。已经在临床前评估了含有有效负载如 MMAE 或 DM1 的各种适体 - 药物缀合物的抗肿瘤活性 216, 217。

C 'Dot - 药物偶联物

超小分子 (低于 10 nm) C 'Dot - 药物偶联物由于其循环半衰期更短和更好的肿瘤穿透性，预计将显示出比 ADC 更好的治疗效果。C 'Dot - 药物偶联物 ELU001 靶向过表达叶酸受体 α 的肿瘤，并提供平均 21 个 exatecan 拓扑异构酶 - 1 抑制剂分子作为其有效载荷 218。

Bretximab vedoti (BV) 被批准用于治疗霍奇金淋巴瘤以及 CD30 阳性 T 细胞淋巴瘤 9 - 11。BV 进入了一个相对拥挤的领域，因为霍奇金淋巴瘤患者已经有几种治疗选择，但 CD30 + T 细胞恶性肿瘤的治疗选择较少。霍奇金淋巴瘤也因其特殊的发病率分布而引人注目，在青少年和年轻人中发病率最高，在 60 岁或 12 岁以上的患者中发病率最高。给予全剂量治疗的能力，及其。

评论文章

随后的治愈率，年轻患者和老年患者之间的差异显著，他们往往是脆弱的。BV 已经在几个随机临床试验中进行了探索。与安慰剂相比，BV 在接受高剂量治疗的高危复发性霍奇金淋巴瘤患者中提供了更长的无进展生存期（PFS）13。在先前未经治疗的霍奇金淋巴瘤患者中，在经典 ABVD 方案（阿霉素，博来霉素，长春碱和达卡巴嗪）中用 BV 替代博来霉素显示出更大的抗肿瘤功效（NCT01712490, NCT02292979）11, 14。与医生的选择（NCT01578499）9 相比，还发现 BV 在先前治疗的皮肤 T 细胞淋巴瘤患者中提供更高的应答率，并且当在经典 CHOP 方案（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松）中代替长春新碱时，在外周 T 细胞淋巴瘤患者中提供延长的存活。

(NCT01777152) 15。目前有 45 项使用 BV 的活跃研究，在特定人群（如 HIV 患者）中探索几种组合或单一药物治疗。BV 是由欧洲医学肿瘤学会（ESMO）和国家综合癌症网络指南以及共识研讨会在各种情况下推荐的，包括大剂量化疗之前的挽救治疗或之后的巩固治疗 16, 17。它也被英国国家健康和护理卓越研究所（NICE）推荐用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤 18, 19。这些建议反映在 BV 处方的增加上，BV 是 2021 年销量第二高的 ADC（参考文献。20）。

越来越多的“现实生活中的经验”出版物提供了更好的认识 BV 在临床上的实际使用，在未经选择的患者中，他们比患者更容易患有合并症

表 1 | 批准的 ADC 和监管审查中的 ADC a

公司、合作伙伴	INN (品牌名称)	目标	同种型	接头	平均 DAR	有效载荷	第一个美国或欧盟批准日期	在美国或欧盟批准的适应症
辉瑞	Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)	CD33	IgG4 κ	AcBut 酰基肼 - 二硫化物 (可裂解)	2 - 3 (Lys)	加利车霉素	2000 年 5 月 17 日 (美国); 2010 年撤回; 2017 年 9 月 1 日 (美国); 2018 年 4 月 19 日 (欧盟)	反洗钱
Seagen, 武田制药	Brentuximab vedotin (Adcetris)	CD30	IgG1 κ	缬氨酸 - 瓜氨酸 (可裂解)	4 (Cys)	MMAE	2011 年 8 月 19 日 (美国); 2012 年 10 月 25 日 (欧盟)	HL、ALCL
基因泰克	曲妥珠单抗 emtansine (Kadcyla)	HER2	IgG1 κ	SMCC (不可切割)	3.5 (Lys)	DM1	2013 年 2 月 22 日 (美国); 2013 年 11 月 15 日 (欧盟)	HER2+ 早期或转移性 BC
辉瑞	伊诺单抗 ozogamicin (Besponsa)	CD22	IgG4 κ	AcBut 酰基肼 - 二硫化物 (可裂解)	2 - 3 (Lys)	加利车霉素	2017 年 8 月 17 日 (美国); 2017 年 6 月 28 日 (欧盟)	ALL
基因泰克	Polatuzumab vedotin (Polivy)	CD79b	IgG1 κ	缬氨酸 - 瓜氨酸 (可裂解)	3 - 4 (Cys)	MMAE	2019 年 6 月 10 日 (美国); 2020 年 1 月 16 日 (欧盟)	DLBCL
Astellas Pharma US, Seagen	Enfortumab vedotin (Padcev)	Nectin - 4	IgG1 κ	缬氨酸 - 瓜氨酸 (可裂解)	4 (Cys)	MMAE	2019 年 12 月 18 日 (美国); 2022 年 4 月 13 日 (欧盟)	转移性尿路上皮癌
第一三共	曲妥珠单抗 deruxtecan (Enhertu)	HER2	IgG1 κ	甘氨酸 - 甘氨酸 - 苯丙氨酸 - 甘氨酸 (可裂解)	8 (Cys)	DXD	2019 年 12 月 20 日 (美国); 2021 年 1 月 18 日 (欧盟)	HER2+、HER2-low BC、NSCLC、GC/GOJ 腺癌
吉利德科学	Sacituzumab govitecan (Trodelvy)	TROP2	IgG1 κ	CL2A (可切割)	7.6 (Cys)	SN - 38	2020 年 4 月 22 日 (美国); 2021 年 11 月 22 日 (欧盟)	TNBC, 转移性尿路上皮癌
GSK	Belantamab mafodotin (Blenrep)	BCMA	IgG1 κ	mc (不可切割)	4 (Cys)	MMAF	2020 年 8 月 5 日 (美国); 2020 年 8 月 25 日 (欧盟)	MM
Seagen	维多汀 (Tivdak)	组织因子	IgG1 κ	缬氨酸 - 瓜氨酸 (可裂解)	4 (Cys)	MMAE	2021 年 9 月 20 日 (美国)	宫颈癌
ADC Therapeutics	龙卡妥昔单抗替西林 (Zynlonta)	CD19	IgG1 κ	缬氨酸 - 瓜氨酸 (可裂解)	2.3 (Cys)	PBD SG3199	2021 年 4 月 23 日 (美国); 2022 年 12 月 2 日 (欧盟)	DLBCL
RemeGen	Disitamab vedotin (Aidixi)	HER2	IgG1 κ	缬氨酸 - 瓜氨酸 (可裂解)	4 (Cys)	MMAE	NA (中国 2021 年批准)	GC
免疫原	米维妥昔单抗 soravtansine (Elahere)	FR	IgG1 κ	磺基 - SPDB (可裂解)	3.3 - 5 (Lys)	DM4	2022 年 11 月 14 日 (美国)	卵巢癌
Byondis	曲妥珠单抗多卡嗪	HER2	IgG1 κ	缬氨酸 - 瓜氨酸 (可裂解)	2.8 (Cys)	多卡霉素	美国审查; 欧盟审查 (FDA, PDUFA 日期 2023 年 5 月 12 日)	HER2+ BC

ALCL, 间变性大细胞淋巴瘤; ALL, 急性淋巴细胞白血病; AML, 急性髓性白血病; BCMA, B 细胞成熟抗原; BC, 乳腺癌; DAR, 药物抗体比; DLBCL, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; DM1, 美登素; DXD, deruxtecan; FR, 叶酸受体; GC, 胃癌; GOJ, 胃-HL; IgG, 免疫球蛋白; INN, 国际非专利名称; mc, 马来酰亚胺基; MM, 多发性骨髓瘤; MMAE, 单甲基奥瑞他汀 E; MMAF, 单甲基奥瑞他汀 F; NSCLC, 非小细胞肺癌; PBD, 吡咯并苯并二氮杂; PDUFA, 处方药使用者费用法案; SMMC, N- 糖 - 自然评论药物发现

评论文章

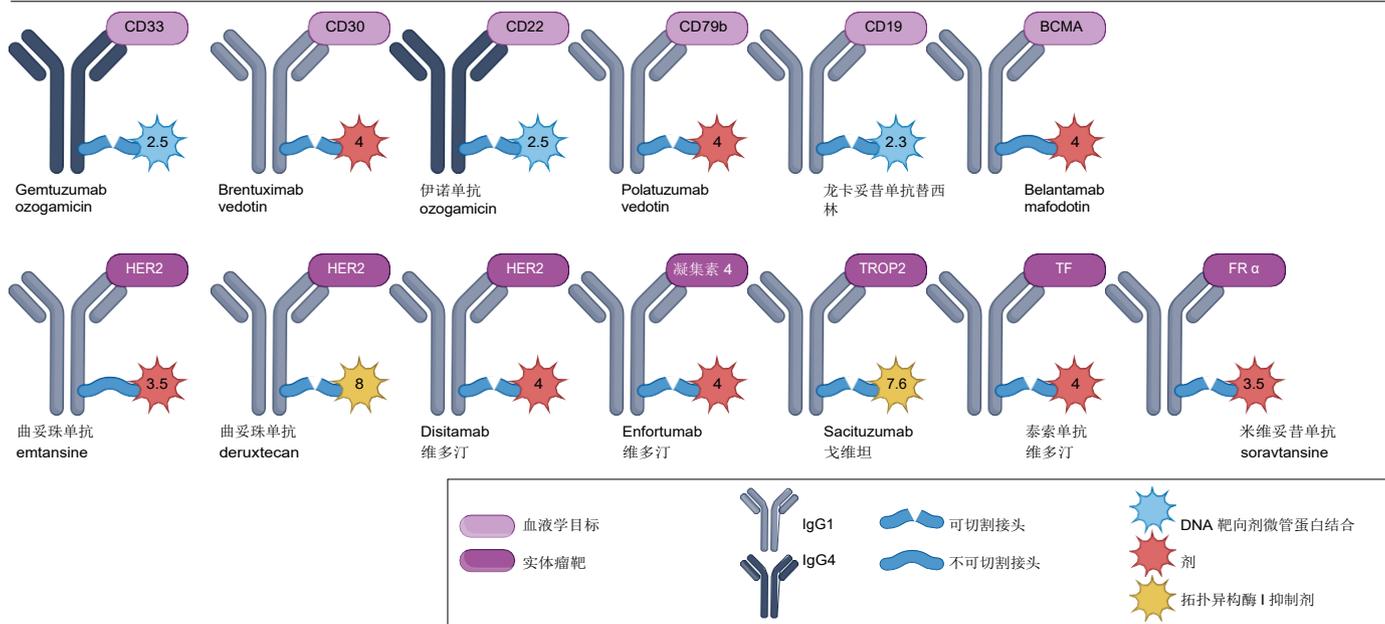


图 2 | 批准的 ADC 的主要特性。 批准的 ADC 之间的异同。在 13 个批准的 ADC 中, 6 个靶向血液学适应症 (顶行) 和 7 个靶向实体瘤适应症 (底行), 包括 3 个靶向 HER2 抗原。这些 ADC 中的 11 个属于 IgG1 亚类, 其具有可结晶片段 (Fc) 部分, 其可以有效地结合并激活 Fc γ 受体表达细胞, 而其他的属于 IgG4 亚类, 其。

天然地对 Fc γ 受体具有较低的亲和力。已经使用了各种接头技术。这些接头被分类为可切割的 (断链) 或不可切割的 (连续链)。有效载荷颜色表示蓝色的 DNA 靶向剂, 红色的微管蛋白结合剂和黄色的拓扑异构酶 I 抑制剂。为有效载荷给出的值指示 DAR。BCMA, B 细胞成熟抗原; TF, 组织因子; TROP2, 肿瘤相关钙信号转导子 2。

在临床试验中。在 BV 的情况下, 未纳入临床试验的复发性或难治性系统性间变性大细胞淋巴瘤患者似乎受益于与临床试验中报道的具有令人满意的反应率相当的反应率 21。在一项多中心观察性回顾性研究中, 证实 BV 在复发 / 难治性霍奇金淋巴瘤患者中具有活性和良好的耐受性 22。

伊诺单抗 ozogamicin 靶向 CD22, 被批准用于治疗复发或难治性急性淋巴细胞白血病 (ALL) 23。靶向 CD79b 的 Polatuzumab vedotin 目前被批准与苯达莫司汀和利妥昔单抗联合治疗复发性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 24。抗 CD19 locastximab tesirie 被批准用于治疗患有复发或难治性 DLBCL25 的成年患者。靶向 BCMA 的 Belatamab mafodoti 被批准用于至少接受过四种先前治疗的多发性骨髓瘤患者 26。2022 年 11 月, 应 FDA3 的要求, GSK 自愿撤回了 belatamab mafodoti 在美国的营销授权。该 ADC 在 2020 年获得加速批准, 但验证性 III 期试验不符合加速批准法规的要求, 并且眼部毒性是显著的副作用。其他正在进行的潜在验证性试验可能会使该药物将来重返美国市场。

实体瘤中的 ADC

HER2 阳性癌症, 包括乳腺癌和其他实体瘤类型, 目前占有接受 ADC 的患者的很大一部分。由于 HER2 在被抗体结合后被内化, 因此第一个抗 HER2 ADC 是使用已经批准并广泛使用的“裸”抗体曲妥珠单抗开发的。在大

在乳腺癌患者的 III 期 EMILIA 试验中, 与小分子抗 HER2 药物拉帕替尼和化疗药物卡培他滨联合用药相比, 抗 HER2 ADC 曲妥珠单抗 emtasie (T - DM1) 的缓解率更高, PFS 和总生存期更长, 3 / 4 级不良事件发生率更低 27。这导致 T - DM1 在一年后批准为第一个批准用于治疗实体瘤的 ADC。T - DM1 目前被批准用于晚期乳腺癌以及早期 HER2 阳性乳腺癌患者的辅助治疗, 并已被 NICE 批准用于 HER2 阳性乳腺癌的辅助治疗 28。在对临床实践影响最大的试验的更新中, KATHERINE 试验 - 在佐剂环境中显示 T - DM1 对曲妥珠单抗的更大影响 - 被认为是最重要的 29。对 414 名接受 T - DM1 治疗转移性乳腺癌的患者进行的大型回顾性分析证实, 在各种情况下都具有令人满意的耐受性 30。

最近, 曲妥珠单抗 derxteca (T - DXd), 一种含有有效拓扑异构酶 I 抑制剂的 ADC, 在 HER2 阳性复发性转移性乳腺癌患者中实现了比 T - DM1 更长的 PFS 31。此外, 曲妥珠单抗 derxteca 在 HER232 低表达的乳腺癌患者中显示出比医生选择的化疗更好的活性。在指南更新中, 美国临床肿瘤学会 (ASCO) 将 T - DXd 确定为 HER2 阳性转移性乳腺癌二线治疗的护理标准, 在此设置中取代 T - DM1 33。除了在转移性, 不可切除的环境中用于 HER2 阳性乳腺癌外, 该药物还已被批准用于晚期或转移性 HER2 阳性胃或食管交界处腺癌 34 的患者。此外, EMA 和 FDA 正在评估曲妥珠单抗在 HER2 阳性转移性乳腺癌患者中的市场应用。

评论文章

表 2 | 商业公司赞助的中期至晚期临床研究中的 ADC

公司、合作伙伴	药品代码 (INN)	目标	同种型	接头	平均 DAR	有效载荷	临床状况	Indicationsc
爱赛, 百时美施贵宝	MORAb - 202 (farletuzumab ecteribulin)	FR α	IgG1	缬氨酸 - 瓜氨酸 (可裂解)	4 (Cys)	Eribulin	第二阶段	NSCLC、卵巢癌
杭州 DAC 生物技术	DX126 - 262、DAC - 001	HER2	未知	未公开	3.5 - 3.8 (Cys)	Tubulysin B 类似物 Tub114	第二阶段	HER2 + BC
上海幻影	MRG002	HER2	IgG1	缬氨酸 - 瓜氨酸 (可裂解)	3.6 (Cys)	MMAE	第二阶段	BC, NSCLC, 尿路上皮癌, BT 癌, GC
上海幻影	MRG003	EGFR	IgG1	缬氨酸 - 瓜氨酸 (可裂解)	(Cys)	MMAE	第二阶段	GC / GOJ、NPC、BT 癌症, NSCLC, HNSCC
BioAlta, 喜马拉雅治疗	BA3021 (奥祖利他单抗)	ROR2	IgG1 k	缬氨酸 - 瓜氨酸 (可裂解)	4 (Cys)	MMAE	第二阶段	HNSCC、NSCLC、卵巢癌
BioAlta, 喜马拉雅治疗	BA3011 (mecbotamab vedotin)	AXL 受体酪氨酸激酶	IgG1 k	缬氨酸 - 瓜氨酸 (可裂解)	4 (Cys)	MMAE	第二阶段	卵巢癌、NSCLC
Seagen, Merck Sharp & Dohme	SGN - LIV1A (拉迪拉妥珠单抗维多汀)	LIV - 1 (SLC39A6)	IgG1 k	缬氨酸 - 瓜氨酸 (可裂解)	4 (Cys)	MMAE	第二阶段	肺癌、实体瘤
第一三共	DS - 7300a (伊芬塔马布 deruxtecan)	B7 - H3	IgG1 k	甘氨酸 - 甘氨酸 - 苯丙氨酸 - 甘氨酸 (可裂解)	4 (Cys)	DXD	第二阶段	SCLC
CytomX 治疗	CX - 2009 (普拉卢扎他单抗 ravtansine)	ALCAM	IgG1 k	SPDB (可切割)	3.5 (Lys)	DM4	第二阶段	BC
免疫原	IMGN632 (pivekimab sunirine)	CD123	IgG1 k	丙氨酸 - 丙氨酸 (可裂解)	2 (工程 Cys 446)	DGN549 IGN, 特定于站点	第二阶段 (关键)	母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤
ADC 治疗学 Sarl	ADCT - 301 (camidanlumab tesirine)	CD25	IgG1 k	缬氨酸 - 丙氨酸 (可裂解)	2.3 (Cys)	PBD SG3199	第二阶段 (关键)	HL、AML / MDS / MPN
宏观遗传学	MGC018 (vobramitamab ducarmazine)	B7 - H3	IgG1 k	缬氨酸 - 瓜氨酸 (可裂解)	2.7	多卡霉素	第二阶段 / 第三阶段	前列腺癌
默克夏普和多姆	MK - 2140 (zilovertamab vedotin)	ROR1	IgG1 k	缬氨酸 - 瓜氨酸 (可裂解)	4 (Cys)	MMAE	第二阶段 / 第三阶段	DLBCL
Kelun - Biotech, MSD	SKB264	TROP2		稳定接头	7.4 (Cys)	Belotecan	第三阶段 待定	TNBC
Daiichi Sankyo, 阿斯利康	DS - 1062 (datopotamab deruxtecan)	TROP2	IgG1 k	甘氨酸 - 甘氨酸 - 苯丙氨酸 - 甘氨酸 (可裂解)	4 (Cys)	DXD	第三阶段	BC
赛诺菲, 创新	SAR408701 (tusamitamab ravtansine)	CEACAM5	IgG1 k	SPDB (可切割)	3.8 (Lys)	DM4	第三阶段	NSCLC
第一三共	U3 - 1402 (帕特殊单抗 deruxtecan)	HER3	IgG1 k	甘氨酸 - 甘氨酸 - 苯丙氨酸 - 甘氨酸 (可裂解)	8 (Cys)	DXD	第三阶段	NSCLC
AbbVie	ABBV - 399 (telisotuzumab vedotin)	MET	IgG1 k	缬氨酸 - 瓜氨酸 (可裂解)	3.1 (Cys)	MMAE	第三阶段	NSLC
Ambrx, NovoCodex	ARX788	HER2	IgG1	脲 (不可切割)	1.8; 特定地点	Amberstatin 269	第三阶段	HER2 + BC
江苏恒瑞医药	SHR - A1811 (曲妥珠单抗瑞泽替康)	HER2	IgG1 k	未公开	5.3 - 6.4 (Cys)	Rezatecan	第三阶段	HER2 + BC
Mersana 治疗	XMT - 1536 (upifitamab rilsodotin)	NaPi2b	IgG1 k	Dolaflexin 聚合物支架	10 - 15 (Cys)	奥瑞他汀 F - 羟丙基酰胺	第三阶段	卵巢癌

ALCAM, 活化白细胞粘附分子; AML, 急性髓系白血病; BCMA, B 细胞成熟抗原; BC, 乳腺癌; BT, 胆道; CEACAM5, 癌胚抗原相关细胞粘附分子 5; DLBCL, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; DXD, derxteca; FR, 叶酸受体; Gly, 甘氨酸; HL, 霍奇金淋巴瘤; HNSCC, 头颈部鳞状细胞癌; IgG, 免疫球蛋白; INN, 国际非专有名称; MDS, 骨髓增生异常综合征; MMAE, 单甲基 Aristati E; MPN, 骨髓增生性肿瘤; NPC, 鼻咽癌; NSCLC, 非小细胞肺癌 - 2-数据截至 2023 年 4 月 1 日。阶段 II / III (= 14 审判)。b 第三阶段 (= 8 个试验)。表 2 中的适应症是最先进的研究; 补充表 1 包括所有阶段的研究适应症。

方框 3

放射免疫偶联物

放射性缀合物将放射性核素与靶向部分如单克隆抗体组合。与抗体偶联的同位素通常是 β 粒子 (131I, 90Y, 177Lu) 发射体, 其向细胞递送细胞毒性辐射。放射性缀合物的关键性质是它们发挥旁观者或“交火”效应的能力, 这允许破坏不表达靶抗原但在由放射性缀合物靶向的抗原表达细胞附近并且在放射性核素的能量沉积的致死剂量范围内的肿瘤细胞。放射性缀合物比 ADC 更难管理, 因为放射性核素通常具有短的半衰期并且必须在施用前不久制造。此外, 生产要求, 包括回旋加速器, 放射药剂师和放射治疗单位, 是高度专业化的。

第一个也是唯一批准的抗体放射免疫偶联物是鼠抗 CD20 抗体, ibritmomab tixeta (Zevalin) 和碘 tositumomab (Bexxar)。这两种产品都在 2000 年代初获得批准, 但 Bexxar 在 2013 年被撤回。放射免疫疗法已被证明是复发性惰性淋巴瘤 219 患者的一种有趣选择。然而, 在一项研究中, 在对诱导治疗有反应的患者中, 将单次给予伊布单抗替西坦与重复给予利妥昔单抗进行比较, 放射免疫疗法与之相关。

继发性肿瘤的发病率较高 220。最近, 靶向 CD37 的 177Lu-lilotomab satraxeta 获得了 FDA 的快速通道指定, 并获得了 EMA 的孤儿药状态, 用于治疗复发性或难治性滤泡性淋巴瘤 221。具有除单克隆抗体以外的靶向基团的放射性药物也已被开发和批准。放射性标记的生长抑素类似物 177Lu-oxodotreotide (Lutathera) 用于晚期神经内分泌肿瘤患者 222。177Lu-vipivotide tetraxeta (Pluvicto) 与前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 结合, 适用于转移性去势抵抗性患者。

Darwish 等人最近报道了使用激光敏感的金纳米颗粒有效载荷以及 131I 的放射和光热治疗的组合 (参考文献 224)。

最近, 已经探索了 α 粒子发射器来开发放射性共轭物 225。在由 Fsiro Pharmaceuticals 开发的针对实体瘤患者的胰岛素生长因子受体 (IGF-1R) 的 225Ac 药物的首次人体 I 期研究中, 首先使用相同的抗体 (NCT05363605) 用 111In 放射性缀合物选择患者。该研究报告了可管理的安全性, 没有与药物相关的严重不良事件。

在一个扩展队列中获得的结果表明, 在 HER2 表达水平低的患者中具有实质性的预期活性 35。值得注意的是, 该 ADC 的批准将构成基于曲妥珠单抗骨架 (曲妥珠单抗生物相似抗体) 的第三个批准的 ADC。

实体瘤为 ADC 的发展提供了广阔的机会领域, 因为它们比血液学恶性肿瘤更常见, 在晚期或转移性环境中治疗选择相对较少, 目前疾病很少

免疫疗法有可能治愈患者。因此, ADC 解决多种实体瘤类型的潜力对于治疗不表达 HER2 的那些肿瘤是非常重要的。在这方面, 2019 年批准针对 ecti-4 的 efortmab vedoti 用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮恶性肿瘤, 以及针对 TROP2 的 sacituzumab govitecan 用于治疗三阴性乳腺癌, 特别有意义, 因为它们为治疗选择有限的疾病提供了治疗选择 36。

2022 年 11 月 14 日, FDA 批准了米维妥昔单抗索拉维坦辛的加速批准, 用于治疗已接受一到三种全身治疗方案的 FR α 阳性, 铂耐药上皮性卵巢癌, 输卵管癌或原发性腹膜癌的成年患者。FDA 还批准了由罗氏开发的伴随诊断 VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx 测定法, 以选择患者进行治疗。FR α 是糖基磷脂酰肌醇锚定的膜蛋白, 其通常在卵巢、乳腺和肺肿瘤中过表达, 在正常组织中具有低且受限的表达 37。已经研究了 FR α 作为预后标志物、成像靶标和治疗靶标。各种试剂已经达到临床试验, 包括裸抗体、ADC、...C'Dot-药物偶联物 (NCT05001282) 以及 FR α 肽疫苗。在一项包括 366 名卵巢癌患者的随机试验中, 将米维妥昔单抗与常规化疗进行了比较, 但并未显示出 PFS 的改善, 尽管它显示出饱和的安全性 38。然而, SORAYA 研究 (NCT04296890) 的结果招募了高 FR α 表达的患者, 发现总有效率为 32.4%, 因此获得了批准。Lveltamab tazevibli (STRO-002) 是一种 FR α 结合剂, 正在对铂耐药的表皮性卵巢癌, 输卵管癌或腹膜癌患者进行评估 (I 期研究 NCT05200364 和 NCT03748186)。

解决 ADC 的局限性

与大多数药物一样, ADC 的开发中断通常是由于缺乏疗效, 安全性问题, 业务考虑因素 (例如组合优先级) 或这些因素中的某种组合。自 2000 年以来, 在进入临床试验并终止的 97 个 ADC 中, 大多数 (81%; 84%) 在 I 期或 I/II 期终止。在第二阶段和第三阶段, 分别只有 12 个和 4 个终止 (补充表 2)。这些试剂中的大多数 (67%) 含有微管蛋白结合有效载荷, 24% 含有 DNA 靶向剂 (包括两种卡奇霉素有效载荷和 21 种吡咯并苯并二氮杂 (PBD) 型衍生物), 并且 3% 含有拓扑异构酶 1 抑制剂。这些研究试剂中的许多 (80%) 靶向未在批准的疗法的靶标中呈现的肿瘤抗原。这些试剂中的 18 种针对已验证的靶标, 包括 HER2 (6 种化合物)、TROP2 (3 种化合物) 和各种血液学靶标 (13 种化合物)。79 种化合物的终止原因可用, 18 种化合物的终止原因可用。缺乏疗效是 32 种药物停药的原因, 32 种药物的安全性和 29 种药物组合优先级的原因。尽管开发了几种 ADC 用于血液学适应症, 但大多数是针对实体瘤开发的, 特别关注卵巢癌, 胰腺癌和肾癌, 这三种类型的肿瘤被认为是未满足的医疗需求。三种抗原 - CD70, EGFR 和谷氨酸羧肽酶 2 (也称为前列腺特异性膜抗原, PSMA) - 是至少三种终止的 ADC 的靶标, 这些 ADC 是用两种主要类型的微管蛋白作用剂 (aristatis 和美登素类) 以及 DNA 作用剂 (docarmyci 和 / 或 PBD) 制成的。

从发展过程中可以吸取哪些教训 -

这些终止剂的克数？在最大耐受剂量下抗肿瘤活性不足似乎是终止的主要原因。这可能会因为以下事实而缓和：由于缺乏功效而停药的 32 种化合物中只有 9 种也存在安全性问题，这间接表明治疗方案可能尚未优化。对于由于安全问题而停药的某些药物，也可能有类似的警告。在叙述与发展 GO 有关的问题时，应该强调的是，确定有效且耐受性良好的管理时间表可能很困难，需要比较各种类型的时间表。此外，在 29 种化合物中，由于组合优先次序而不继续，仅有 5 种被报告也具有功效或安全性问题，这表明剩余的 24 种 ADC (和 / 或靶标) 值得进一步研究 39。总的来说，这表明一些终止的化合物可能仍然具有一些潜力，但需要额外的临床开发。此外，可能的是，给定的有效载荷可能在特定的肿瘤适应症中活性差，并且在保留相同的靶向抗体的同时切换有效载荷可能导致更有希望的结果。另一个有趣的问题是，为经过验证的目标开发 ADC 是否明智。在 HER2 的情况下，目前有三种批准的 ADC 和第四种正在监管审查中，我们确定了六种终止的药物。在某些适应症中已取代 T - DM1 的 T - Dxd 的成功表明，仍有改进的空间，包括在充分探索的目标中。

不可接受的毒性仍然是开发新试剂的主要障碍。更好地预测预期的严重不良事件将是减少药物过早终止的另一种方法。例如，针对钙黏着蛋白 6 的 ADC HTK288 与意外的中枢神经系统毒性 40 相关，而针对酪氨酸激酶受体 KIT 的 ADC LOP628 与意外的严重超敏反应 41 相关，而 MEDI - 547 是针对 ephri 的 A 型受体 2 (EPHA2) 的 ADC 与异常出血 42 相关。

类似地，基于临床前数据预测的治疗阈值在一些情况下可能是不适当的，从而导致早期终止 43。正如顺铂和紫杉醇的发展在 past44 中所证明的那样，控制新型化合物的毒性通常被证明是一项长期的努力。在 locastximab tesirie45 批准之前，许多基于 PBD 的 ADC 失败了 - 包括两个在 III 期阶段 (vadastximab talirie 和 rovalpitrazmab tesirie)。重要的是，基于位点特异性缀合的均匀性和稳定性的改善迄今尚未促成若干试剂 4, 46, 47 (表 1 和 2) 的最近批准。例如，在批准了 polatzmabvedoti 的情况下，iladatzmab vedoti - 一种针对相同靶标 (CD79b) 并具有相同接头有效负载的半胱氨酸工程化抗体 (thiomab) - 在 I 期临床试验后停止 48, 49。

总的来说，这些观察结果强调了选择适当的靶抗原、活性接头 - 有效负载、适当的 DAR 值和正确的肿瘤指示的正确组合的困难。随着验证的靶抗原的数量迅速增长并且有效载荷正在多样化，我们预计至少一些被终止的 ADC 靶向的抗原将需要额外的开发。

有效载荷多样化

在 2019 年批准曲妥珠单抗 deruxtecan 之前，已上市的 ADC 的有效载荷属于两大类：微管蛋白结合剂和 DNA 靶向剂。然而，大量其他药物已被评估为潜在的有效载荷 50。

干扰微管蛋白聚合动力学的 Aristati 衍生物通过破坏有丝分裂纺锤体的形成而发挥有效作用，导致有丝分裂阻滞导致细胞死亡 51。此外，aristatis 诱导免疫原性细胞死亡，因为它们能够在肿瘤细胞表面引起错误折叠的蛋白质 52。含奥瑞斯他汀的药物是目前最大的 ADC 家族 (图 3)。

第二最具代表性的有效载荷家族是 DNA 靶向剂，其化学修饰 DNA，从而防止细胞复制。Calicheamici 是一种强大的 DNA 损伤剂，可通过自由基机制引起双链 DNA (dsDNA) 断裂，是两个批准的 ADC 中包含的有效载荷。PBD 二聚体是交联 dsDNA 的烷化剂，并且是所鉴定的最有效的细胞毒性剂之一。PBD 与严重的骨髓毒性和外周水肿有关。尽管含 PBD 的药物由于毒性而失败，但第一个含 PBD 的 ADC，locastximab tesirie，于 2021 年获得批准。

直到最近，开发中的大多数 ADC 都结合了高效的细胞毒素作为弹头。这部分是由于观察到高 DAR 值与不太有利的药物动力学特性相关，因此有利于使用更有效的有效载荷

将产生 DAR 值为 2 至 4 的有效 ADC (参考文献 53)。最近批准的 DAR 值为 8 左右的 T - Dxd 和 sacituzumab govitecan 表明，可以将更多数量的细胞毒性分子与抗体连接，而不会影响溶解度，倾向于

聚集或药代动力学特性。这导致了一个范例

转移，有可能研究效力较低的化合物

不同的作用机制作为 ADC 的有效载荷。或者，已报道相同有效负载的较低 DAR 值可与改善的功效相关或允许较高的给药。例如，DMUC4064A - 一种与微管破坏剂单甲基奥瑞他汀 E (MMAE) 缀合的靶向 MUC16 的硫代单抗 ADC - DAR 为 2，在铂耐药的卵巢癌中提供了 25% 的总体响应率，而 DMUC5754A，DAR 为 4，在另一项研究中诱导了 11% 的总体响应率 54, 55。

鉴于并非所有肿瘤类型都对给定类型的有效载荷敏感，因此使有效载荷多样化对于 ADC 指标的扩展至关重要。此外，癌症治疗中的一般规则是将具有不同作用机制的药剂组合增加完全缓解和治愈的可能性，特别是在肿瘤异基因的情况下 56。通常用于治疗癌症患者的组合方案结合了具有不同作用机制的药剂，特别是微管蛋白结合剂、烷化剂和拓扑异构酶 1 和 2 抑制剂，其中许多已经使用了几十年。在过去的 20 年中，我们见证了 ADC 的成功发展，这些家族成员非常强大。关于有效载荷的发展，可以提出三点意见。首先，并非所有常用的细胞毒性剂家族都已成功地用作 ADC 有效载荷。特别是，开发核苷类似物和抗代谢物作为有效载荷的尝试失败了 57。其次，目前没有批准的含有具有与常规化疗完全不同的细胞毒性机制的有效载荷的 ADC。最后，在临床试验中评估的具有原始作用机制的大量新药剂中，包括激酶抑制剂和靶向肿瘤细胞内的各种过程的分子，由于不良的安全性特征，大量失败。然而，这些代理中的一些可能是作为 ADC 的有效载荷的潜在候选者。海德堡制药研究公司已经将这种发展的一个例子带到了临床上，使用 α amaiti 衍生物作为新型 ADC 有效载荷。 α amaiti，天然存在于。

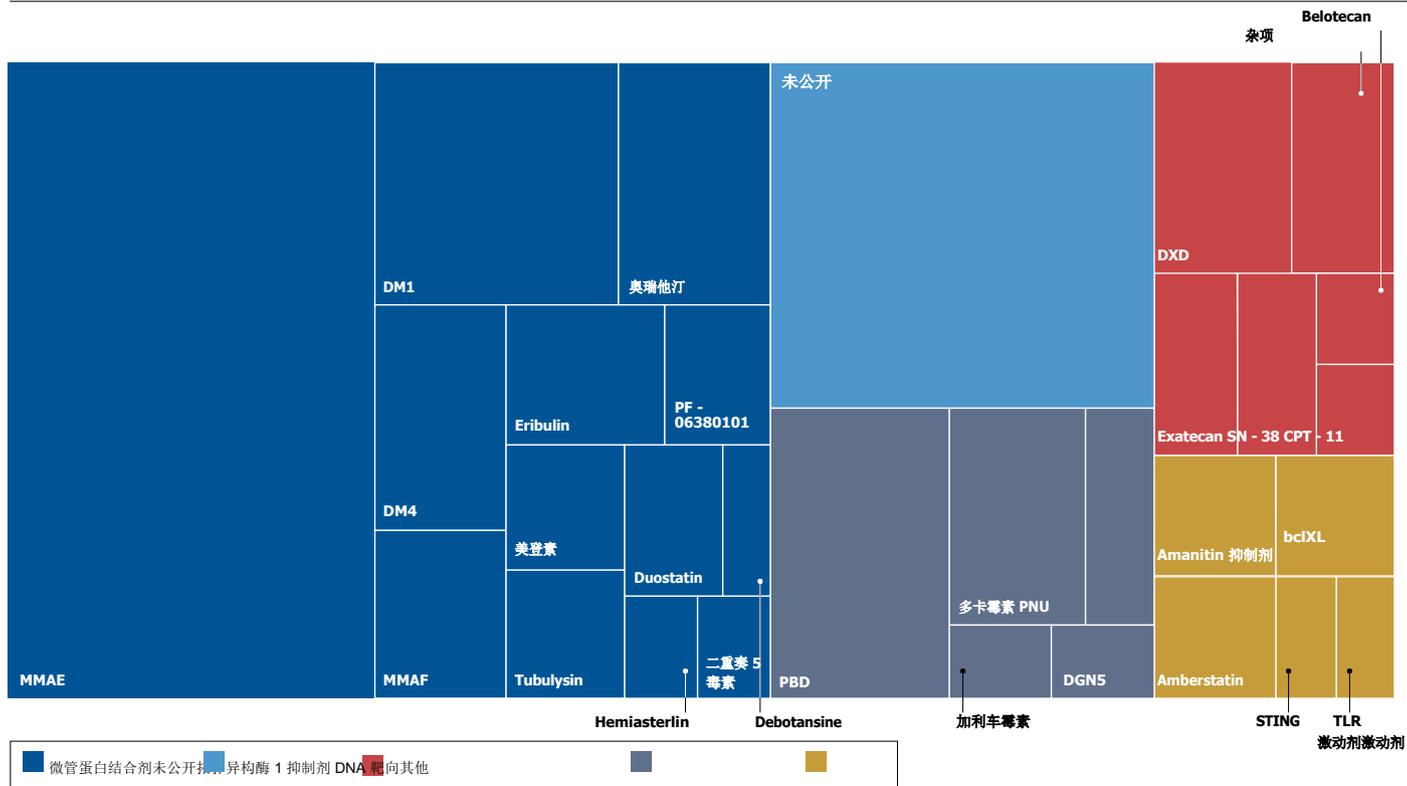


图 3 | ADC 管道中的有效载荷多样性。 目前正在临床评估且尚未获得批准的 ADC 中，主要的有效载荷类别是微管蛋白结合剂（深蓝色），拓扑异构酶 1 抑制剂（红色）和 DNA 靶向剂（灰色）以及有限数量的杂项化合物（黄色）。每个框的大小与包含所指示的有效载荷的 ADC 的数量成比例。对于这些 ADC 中的 18%，尚未公开有效载荷的性质。目前在临床评估中的 ADC 中使用的大多数有效载荷是微管蛋白结合剂，特别是单甲基耳抑素 E。

（MMAE），已在多个批准的 ADC 中使用。拓扑异构酶 1 抑制剂构成了实验药物的快速增长部分，包括经过验证的分子，例如 SN-38 或 Dx8951 和几种类似物。有限数量的 ADC 含有 DNA 靶向剂，例如吡咯并苯并二氮杂类（PBD）和加利车霉素。CPT-11，伊立替康；DM1，mertasie；DM4，ravtasie；DXD，derxteca；MMAF，单甲基奥瑞他汀；PNU，蕈环类神经肽的有效代谢物；TLR，Toll 样受体；SN-38：伊立替康的活性代谢物；STING，干扰素基因的刺激物。

毒蘑菇 *Amanita phalloides* 是一种有效的 RNA-II 聚合酶抑制剂，可在增殖细胞和静息细胞中诱导细胞死亡⁵⁸。还研究了几种融合蛋白（框 1）以及非细胞毒性剂（框 2），但不是真正的 ADC（不同的化学，制造和控制过程以及作用机制）。

鉴于 ADC 的复杂性，有效载荷多样化可能被认为是一项冒险的努力。如果有效负载与验证的靶标如 HER2 的抗体结合，则结果可能非常有希望，如曲妥珠单抗 derxteca 的情况。然而，难以估计对于给定目标将成功开发多少第二代或更晚的 ADC。在这方面，正在进行的曲妥珠单抗 docarmazie（NCT03262935）的评估将阐明有效负载多样化抗原的可行性，该抗原也被批准的 ADC 治疗剂靶向。相反，探索与未经验证的目标相关联的新有效负载会增加失败的风险，并使其根本原因的评估变得复杂。

ADC 毒性

基于通常与所考虑的有效负载类型相关的副作用，与 ADC 施用相关的毒性可以分为“预期的”和“意外的”。

预期毒性作用。MMAE 诱导外周神经病变，其是微管蛋白结合剂的经典副作用。这种副作用可能严重损害某些患者的生活质量，可逆性是关键问题。在 ECHELON-2 研究中，比较了含有 breximab vedoti 和未结合微管蛋白结合剂长春新碱的方案，两组中周围神经病变的发生率以及神经病变消退或改善的患者百分比相似⁵⁹。骨髓毒性是大多数细胞毒性化疗剂的常见并发症，尤其是 DNA 靶向剂。在加利车霉素的情况下，血小板减少症是接受 GO8 的 AML 患者中观察到的主要毒性。然而，在接受 GO 和接受最佳支持治疗的老年 AML 患者中，发现骨髓毒性相似⁶⁰。在接受伊妥珠单抗奥佐米星治疗的患者中，47% 观察到中性粒细胞减少症，但髓样毒性与标准治疗联合方案引起的毒性相似⁶¹。PBD 二聚体也与大量的骨髓毒性有关。Locastixmab tesirie 诱导高度中性粒细胞减少症和血小板减少症，而罗伐妥珠单抗 tesirie 与血小板减少症^{25, 62}以及晚发性外周水肿有关，其毒性水平与 PBD 二聚体类药物^{63, 64}相当。患者接受。

用于 CD33 + AML 的 vadastuximab talirine 表现出延长的中性粒细胞 - paenia⁶⁵。由于医生，特别是血液科医生 / 肿瘤学家，熟悉这些“预期的”血液学毒性，因此管理相对简单，剂量和计划调整在个体基础上进行。

意外的毒性作用。在 ADC 的开发过程中已经观察到几种意想不到的和潜在严重的或使人衰弱的毒性。如上所述，卡奇霉素与肝毒性有关。在 119 名 AML 或骨髓增生异常综合征患者的队列中，12% 发展为静脉闭塞性疾病⁶⁶。在一项比较依妥珠单抗与标准治疗的随机研究中，ADC 管理与 7.9% 的药物性肝损伤相关，而对照组为 1%，进行同种异体干细胞移植的患者发生静脉闭塞性疾病的风险增加 (27% 比对照组的 9%)⁶⁷。当单甲基奥瑞他汀 F (MMAF) 用于经批准的 ADC (例如贝兰塔单抗 mafodoti) 时，与角膜毒性相关，高达 72% 的患者显示上皮改变^{68, 69}。尽管基于 MMAE 的 ADC 通常不与眼毒性相关，但值得注意的是，通过每个抗体仅两个 MMAE 分子的位点特异性缀合制备的两个 MMAE - ADC 显示出对角膜上皮的不可逆毒性^{49, 54}。这些 ADC 的药物动力学分析证明了较高的总体系统暴露，这可能有助于这一意外发现。眼毒性的趋势可能是基于抗微管蛋白的 ADC 的类效应，因为 DM1 和 DM4 - ADC 也引起脱靶眼毒性 - ties⁷⁰。这种 ADC 介导的眼部毒性的根本原因尚不清楚。已经用几种 ADC 观察到肺毒性。曲妥珠单抗 derxteca 被发现与间质性肺疾病或肺炎有关，这通常是低级别的，但在 1% 的患者中被证明是致命的⁷¹。

随着 ADC 越来越多地并入组合方案中，可能观察到其他意想不到的毒性。在霍奇金淋巴瘤患者中，BV 与含有博来霉素的标准治疗方案的组合导致 44% 的患者出现严重的肺毒性，而没有博来霉素的患者则没有⁷²。随后的临床试验使用 BV 与无博来霉素，AVD (阿霉素，硫酸长春碱和达卡巴嗪) 的标准治疗相结合，避免了肺部毒性。

与

方案包括博来霉素 (ABVD)⁷³。机制

因为这些不同的毒性并不完全清楚，可能涉及

Fc 介导的 ADC 内化与有效载荷的释放

在正常组织内，靶抗原的肿瘤外表达，通过胞饮作用或类似的细胞过程对 ADC 的非特异性摄取，全身或在特定的正常组织环境中有效负载的酶促释放，或在有效负载介导的组织损伤的背景下 Fc 介导的炎症作用。而蛋白酶可切割的 MMAE 含有 ADC 的中性粒细胞减少症已被归因于

通过分化中性粒细胞进行细胞外接头蛋白水解，CON -

需要相当大的额外努力来评估的根本原因

这种常见的临床副作用⁷⁴。

努力更好地识别可能存在剂量限制性 ADC 毒性风险的患者，在早期

阶段检测这些毒性

以确定适当的支持措施正在进行。有

目前关于 ADC 诱导毒性发生率较高的特定亚群的数据很少。在对 29 项研究的荟萃分析中，Zhang 等人报告说，接受 T - DM1 的亚洲患者患血小板减少症的风险更大⁷⁵。几种类型的

与接受 T - DM176 的非肥胖患者相比，肥胖患者的毒性更常见，这表明在某些疾病人群中，mg / kg 剂量的替代方案可能更适用于某些 ADC (例如，米维妥昔单抗索拉坦辛根据调整后的理想体重给药)³⁸。

关于 ADC 毒性的一个关键概念涉及中靶效应和脱靶效应。ADC 可以结合并内化在低水平表达靶抗原的健康组织中，但大部分毒性可归因于脱靶结合。此外，尽管它们优先靶向肿瘤，但大多数 ADC 剂量将集中在健康组织⁷⁷。由于过去十年中接头和缀合化学的改进，现在避免了有效负载的快速全身释放，但血浆中释放的一些有效负载可能与白蛋白或其他蛋白质⁷⁸结合。Fc 结构域上相对高比例的无乳糖化聚糖可能有利于富含骨髓、内皮细胞和肝细胞的组织的脱靶 ADC 毒性，因为这些细胞表达高水平的甘露糖受体⁷⁹。在 ADC 与 Fcγ 受体或 C 型凝集素受体相互作用后，也可以观察到靶受体的内吞作用⁷⁷。据报道，Fcγ 受体对于 ADC 聚集体的内化特别重要⁸⁰。

由于 ADC 将越来越多地用作一线药物或用于辅助治疗，因此其长期安全性和副作用的可逆性将越来越重要。一个重要的问题将是某些有效载荷，特别是 DNA 靶向剂的可能的诱变效应。在某些患者中，周围神经病变可能是不可逆的，强调需要对有风险的患者进行适应性给药和密切随访⁸¹。另一个关键问题将是根据诸如年龄，性别，先前疗法的类型和数量，合并症或遗传特征等变量，确定某些患者特征是否需要特定的给药时间表。

耐 ADC

对 ADC 的反应率从一种适应症到另一种适应症差异很大。据报道，T - DM1 可在多达 44% 的先前治疗过的 HER2 阳性乳腺癌患者中诱导肿瘤反应，而未经事先治疗的患者的反应率可达到 60%^{27, 82, 83}。在某些情况下，治疗剂量会减少，延迟

术语表

旁观者效应

一种生物学效应，其中从已内化抗体 - 药物缀合物的垂死肿瘤细胞释放的有效载荷将破坏与其靶标无关的邻近细胞抗原表达。

C 'Dot - 药物偶联物与抗体相比尺寸非

常小的纳米颗粒 - 药物缀合物。

药物与抗体比率 (DAR) 在抗体 -

药物缀合物中缀合至抗体的药物分子的平均数。

接头

抗体和有效负载之间的化学连接体；它可以是不可切割的、可切割的或自消的；切割可以用蛋白酶、水解或还原机制进行。

有效载荷

一种小分子细胞毒性化学治疗剂 (也称为弹头)。

Probodyes

经蛋白水解活化的抗体经工程改造以保持惰性直至在靶组织中局部活化。

大多数在晚期接受全剂量 ADC 治疗并出现初始肿瘤反应的患者最终将经历肿瘤进展，对应于对治疗的抵抗。

考虑到成功的 ADC 细胞毒性所需的一系列步骤，对 ADC 的抗性的潜在机制可能是复杂的。

在抗原减少的情况下可以观察到对 ADC 的抗性

结合和 / 或抗体 / 抗原内化；减少细胞内

有效载荷的实际浓度；支付目标的变化

负荷；凋亡机制的改变；最后，在某些情况下，减少了 Fc 介导的细胞杀伤机制。这些机制仍未完全描述，并且大部分可用数据是在临床前模型而不是患者样本中获得的。如在使用 sacituzumab 治疗疾病进展的患者中所报道的，抗性可能是多因素的。相比之下，关于对未缀合的抗体的抗性，特别是对 Fc 介导的细胞杀伤的抗性的更多数据是可用的，并且已经报道了关于曲妥珠单抗 (抗 HER2) 和利妥昔单抗 (抗 CD20) 的对裸抗体的抗性的大部分数据。由于 ADC 的发展遵循未缀合的抗体的发展，因此这些数据在揭示对 ADC 的抗性机制方面可能是有价值的。

在几种临床前抗性模型中已经观察到抗原表达降低。在 T-DM1 耐药细胞系中，HER2 抗原表达降低可能是耐药的主要介质⁸⁵，尽管一些研究存在差异⁸⁶。用批准的激酶抑制剂厄洛替尼靶向 EGFR，通过减少 HER2 酪氨酸磷酸化来增强 HER2 细胞表面表达⁸⁷。曲妥珠单抗与 Hsp90 抑制剂或帕妥珠单抗 (抗 HER2 的抗体，其防止二聚化) 的组合增强内化以及抗体降解⁸⁸。或者，靶抗原可以通过选择性 RNA 剪接或通过抗原掩蔽^{89, 90} 来修饰。在利妥昔单抗的情况下，丙酮酸脱氢酶激酶 4 (PK4) 的过表达与 CD20 靶抗原⁹¹ 的表达降低相关。当患者在 ADC 治疗后复发时获得的临床样品的分析是相对罕见的，但是有一些证据表明在一些患者中在复发时抗原表达可能降低⁹²。Goyal 等人。在接受 BV93 治疗的 9 例皮肤淋巴瘤患者中，有 7 例发现 CD30 表达降低。相反，接受 GO 的 AML 患者在复发时在其胚细胞上保持 CD33 表达⁹⁴。对于未缀合门控的抗体，也很少记录这种情况。在一系列 54 例利妥昔单抗治疗后复发的 B 细胞淋巴瘤患者中，当进行新的活检时，只有 11% 不表达 CD20⁹⁵。在另一个系列中，19 名患者中的 5 名 (26.3%) 在复发时丧失 CD20 表达⁹⁶。总的来说，这些数据表明这些方法为其中抗性是由于降低的靶表达的患者提供了治疗途径。

预期 ADCs 活性高于的抗原表达阈值仍然是一个重要问题。在 Th3RESA 试验中，接受 T-DM1 (无旁观者效应) 如果他们的 ERBB2 mRNA 水平大于整个队列的中值，则具有更大的临床益处⁹⁷。相反，难治性 / 复发性 DLBCL 患者对 BV 的反应 (可能具有旁观者效应) 不依赖于 CD30 表达水平⁹⁸。高载药量的发展和强大的旁观者效应的增强是治疗靶抗原表达水平相对较低的肿瘤的有希望的方法⁹⁹。或者，已经发现表观遗传药物如氮胞苷通过增加转录上调靶抗原如 CD20 的表达¹⁰⁰。

肿瘤细胞内细胞毒性有效负载的足够浓度需要抗体部分的降解、通过溶酶体转运蛋白释放有效负载和减少进入细胞外空间的流出。在一些情况下，大部分内化的抗原-抗体复合物被再循环至细胞膜¹⁰¹。有效的溶酶体降解需要适当的酸化，这可能会因 V-ATPase¹⁰² 水平不足而受到损害。DeVay 等人。egi-eered 溶酶体靶向双特异性 ADC 和观察到增强的细胞杀伤，可能是由于增强的有效载荷释放¹⁰³。

使用 shRNA 或比较敏感和抗性品系筛选溶酶体转运蛋白已经鉴定了参与有效负载转运的蛋白质。溶质载体家族 46 成员 3 (SLC46A3) 是含有不可切割类美登素和 PBD 弹头¹⁰⁴ 的 ADC 的潜在生物标志物。其他溶酶体 SLC 转运蛋白在抗性模型中也表达不足¹⁰⁵。Tsi 及其同事使用 CRISPR-Cas9 筛选来鉴定和表征 ADC 活性的调节剂¹⁰⁶，并发现一些溶酶体转运蛋白，如 SLC46A3，是参与需要抗体降解以释放药物的 ADC 活性的关键调节剂。一旦释放到细胞质中，有效负载可以被细胞膜转运蛋白如 ATP 结合盒 (ABC) 转运蛋白主动流出。ABC 转运蛋白 B 家族成员 1 (ABCB1，也称为 P-糖蛋白，P-gp) 在 AML 细胞系中参与了对含有 DM4 的 ADC 的抗性，但在来自患者¹⁰⁷ 的新鲜样品中则没有。相反，P-gp 表达水平与新鲜 AML 样品中对 GO 的敏感性相关，并且与 AML108、109 患者中对 GO 的应答相关。T-DM1 抗性细胞系显示 ABC 转运蛋白 C 家族成员 2 (ABCC2) 和 ABC 转运蛋白 G 家族成员 2 (ABCG2) 的水平增加，但 Dxd 有效负载保留了其活性，表明它是这些转运蛋白的不良底物¹¹⁰。有效负载在其被溢出的能力上有很大的不同。MMAE 是 P-gp 的良好底物，而 MMAF 不是。

对其他耐药机制的研究受到限制，并且在临床前模型中很少探索有效载荷靶标的改变。由有效负载诱导的细胞死亡的机制通常由细胞凋亡组成，这需要功能性的细胞凋亡机制以及抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白的有利平衡。BCL2 和 BCLXL 的表达增加已反复与对多种抗癌剂的抗性相关，并且在 GO 和伊诺单抗 ozo-gamici (两种经批准的含有加利车霉素的 ADCs¹¹¹) 的抗性的情况下也已被报道。此外，T-DM1 抗性模型显示微管蛋白组成改变¹⁰⁵。对于具有功能性 Fc 部分的 ADC，还可能涉及对抗体依赖性细胞毒性或细胞吞噬作用和补体依赖性细胞毒性的抗性机制。由于这些是 Fc 感受态裸抗体的细胞毒性的主要机制之一，因此可获得可能与一些 ADC 相关的一些数据。几丁质酶 3 样 1 (CHI3L1) - 在难以用曲妥珠单抗治疗的患者的血清中发现 - 以及杀伤细胞 IgG 样受体，可损害自然杀伤细胞的细胞毒性^{112, 113}。CRISPR 筛选鉴定了癌细胞吞噬作用的几种调节物，包括脂肪细胞质膜相关蛋白¹¹⁴。“不要吃我”信号 CD47 的表达与对利妥昔单抗¹¹⁵ 的敏感性降低有关。补体抑制蛋白如 CD55 和 CD59 对于诱导补体依赖性细胞毒性是关键性的¹¹⁶。这些潜在的耐药机制在 ADC 中的作用仍有待探索。

在产生更有效的 ADC 时，预防或规避已建立的耐药性是关键目标。确定最有可能对治疗产生反应的患者将能够更合理地使用

ADC, 使治疗的患者有更高的反应率, 并避免不太可能反应的患者产生不必要的副作用。已经分析了液体活检和基因表达特征, 以确定对 T-DM1 敏感性的潜在标志物, 其中一些可能是可操作的 117。使用通过比较体外敏感和耐药乳腺癌细胞开发的基因集, Diaz - Gil 等人。然后将该特征应用于 PAMELA 试验中同时接受曲妥珠单抗和拉帕替尼治疗的患者样本, 发现在对 HER2 双重阻断 118 有应答的患者中, 高敏感基因表达特征富集。

几种治疗干预可以增加临床前模型中 ADC 的功效。一种可能性是增强 ADC 的内化, 其机制仍未完全理解。与脂筏相关的小窝蛋白 - 1 的过表达增加了 T-DM1 的内化 (参考文献 119)。在建立抗性的情况下, 可以使用第二类型的有效载荷, 例如通过用可切割连接的 aristati 替换不可切割的有效载荷或使用另一种类型的有效载荷家族 85, 120。这种方法已经在临床上得到验证, 因为 T-DXd 被发现 T-DM1 治疗后癌症进展的患者中非常有效。该策略可以通过使用双有效载荷 ADC 进一步开发, 其呈现在相同细胞内靶向具有不同作用机制的有效载荷的优点, 但是在由于毒性 121 导致剂量减少的情况下可能更难以在临床中使用。

抗原表达异质性是抗体疗法的经典机制。临床前模型已经证实肿瘤中的抗体分布依赖于靶抗原表达 122。大多数 ADC (例如 T-DXd) 现在提供的旁观者效应, 包括在肿瘤微环境中释放未结合的有效载荷以及邻近肿瘤细胞独立于其抗原谱的潜在摄取, 是对抗肿瘤内抗原异质性的有力手段, 因为有效载荷能够达到具有低靶抗原水平的肿瘤细胞 122。通常使用共培养系统 123, 124 在体外探索给定有效载荷发挥旁观者效应的能力。

患者中 ADC 的施用方式也预期对抗性的发生具有强烈影响。在早期试验中, ADC 主要作为单一药剂施用, 这种情况有利于选择抗性肿瘤群体。包括常规细胞毒性化学疗法和其他靶向剂的许多组合方案目前正在临床上探索 125, 126。治疗性测序也可能是重要的参数。Bo 等人。研究发现, 接受过曲妥珠单抗 / 帕妥珠单抗治疗的患者对 T-DM1 的反应比没有接受过曲妥珠单抗 / 帕妥珠单抗治疗的患者差 127。另外, 发现曲妥珠单抗 / 帕妥珠单抗组合在临床前 T-DM1 抗性模型 86 中是有活性的。

ADC 组合

除 polatuzumab vedotin 外, 大多数 ADC 首次被批准用于复发或难治性环境中的单药治疗, polatuzumab vedotin 首次被批准用于与 bedaquinone 联合治疗 DLBCL。一旦获得批准, 所有 ADC 都将与其他药物一起进行评估。这使得 ADC 能够在较早的环境中获得批准, 包括作为某些适应症的一线治疗。

BV 已与 80 多种不同类型的方案联合使用, 包括细胞毒性化疗和免疫检查点抑制剂。BV 特别是在霍奇金淋巴瘤中进行了研究, 以确定是否可以将其添加到参考方案中或替代

组成这些方案的一些代理商。在观察到 BV 与博来霉素的组合与肺毒性的高发生率相关之后, 随机试验表明, 在先前未经治疗的患者或晚期疾病患者中, 用 BV 替代博来霉素与更好的抗肿瘤活性相关 11, 14, 72。已修改了更强化的方案, 例如 BEACOPP (博来霉素, 依托泊苷, 阿霉素, 环磷酰胺, 长春新碱, 丙卡巴嗪, 强的松), 以纳入 BV, 从而使新诊断的晚期经典霍奇金淋巴瘤 128 的 3 年总生存率大于 95%。与烷化剂苯达莫司汀的组合在一些患有复发或难治性疾病的成人和儿科患者中提供了延长的益处 129, 130。还在较小系列的 T 细胞淋巴瘤 131 患者中评估了含 BV 的组合。BV 还被用于在先前治疗失败和干细胞移植高剂量治疗之前之间“桥接”患者 132。

BV 与免疫检查点抑制剂的组合是非常有希望的。在确认单药 pembrolizumab 在复发性霍奇金淋巴瘤患者中的疗效及其在该适应症中与 BV 相比的优异活性之后, 一些研究已经探索了 BV 与抗 PD1 / PDL1 或抗 CTLA4 剂的组合 133, 134。在复发 / 难治性霍奇金淋巴瘤患者中, BV 与 ivolmab 的联合治疗诱导了 82% 的总有效率, 包括 61% 的完全缓解 135。这种组合也被评估为虚弱或老年患者的一线治疗, 似乎是安全的, 总有效率为 64% 136。Pembrolizumab 还与 BV 以较小的系列联合作为自体干细胞移植的准备方案 137。BV 与 ipilimumab 和 ivolmab 的组合似乎是可行的, 目前正在 I / II 期研究 (NCT01896999) 138 中进行研究。BV 与 ivolmab 的组合在复发 / 难治性原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤中也具有高度活性, 总有效率为 70% 139。T-DM1 也已在联合方案中进行了探索。在用脂质体阿霉素评估 T-DM1 的 Ib 期研究中, 未观察到对心脏功能的意外影响或任何药代动力学相互作用 140。在 T-DM1 中添加卡培他滨并没有提高总体缓解率, 但引起了更多的不良事件 141。T-DM1 已与紫杉烷类药物联合用于晚期疾病患者, 并与周围神经病变或其他毒性的高发生率相关, 导致剂量减少 142, 143。已发现吉西他滨 (一种细胞毒性核苷类似物) 在临床前模型中上调 HER2 表达, 并且已在 I / IIa 期试验 (NCT02139358) 中与曲妥珠单抗和帕妥珠单抗组合, 但不是。

与 T-DM1 (参考 144)。

T-DM1 也已与帕妥珠单抗联合使用, 结果相反。在 MARIANNE 研究中, 接受 T-DM1 加帕妥珠单抗治疗晚期乳腺癌的患者受益于相似的总体生存率, 但生活质量优于接受曲妥珠单抗和 paclitaxel 82 的患者。相反, 在一项比较 T-DM1 加帕妥珠单抗与曲妥珠单抗加帕妥珠单抗和化疗的 III 期研究中, 接受 T-DM1 加帕妥珠单抗的患者发生了更多事件, 包括局部疾病进展 (NCT02131064) 145。在新辅助治疗中, T-DM1 加帕妥珠单抗 (NCT02131064) 的组合被证明比曲妥珠单抗加帕妥珠单抗和化疗的疗效更低, 但耐受性更好, 而 T-DM1 加帕妥珠单抗的序贯给药在免疫化疗后改善了 HER2 阳性乳腺癌患者的病理完全缓解率 146, 147。在相同的情况下, T-DM1 与拉帕替尼和 ab-紫杉醇同时给药。

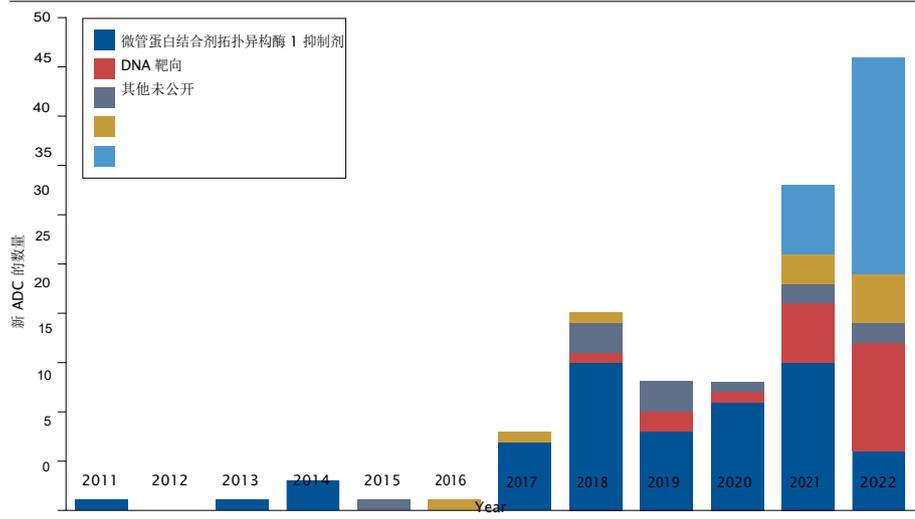


图 4 | 进入临床试验的新 ADC 数量 2012 年至 2022 年。新 ADC 的数量进入临床评估的人数迅速增加过去几年。拓扑异构酶 1 的分数自 2021 年以来，含抑制剂的 ADC 有所增加。未公开的有效载荷的比例越来越大（2022 年为 48%）。

148. T - DM1 与 PI3K α 抑制剂 alpelisib 联合应用于转移性乳腺癌患者，该患者在接受曲妥珠单抗治疗后癌症进展，总缓解率为 43%，包括之前接受过 T - DM1149 治疗的患者。

T - DM1 也已与免疫检查点抑制剂组合。T - DM1 与这些药物的组合已得到临床和临床前数据的支持 150。在一项随机 II 期试验（NCT02924883）中，接受 T - DM1 联合阿特珠单抗治疗的晚期 HER2 阳性乳腺癌患者的严重不良事件发生率较高，但与接受 T - DM1 和 placebo151 治疗的患者相比，无临床意义的改善。目前正在研究 T - DM1 与 pembrolizumab（NCT03032107）的组合。正在进行探索 T - DXd 与 ivolmab 在 HER2 阳性乳腺癌或尿路上皮癌患者中的组合（NCT03523572）和 T - DXd 与 pembrolizumab 在 HER2 阳性乳腺癌或非小细胞肺癌（NSCLC）患者中的组合的试验（NCT04042701）。

总的来说，这些研究表明，在患者结果或安全性方面，仔细选择的 ADC 与其他药剂的组合可能优于基于未缀合抗体的疗法。安全性是组合设计中的关键问题，特别是在虚弱或具有预先存在的病症的患者中。需要仔细监测重叠或意外的毒性，并使其适应每个患者的情况。未来的研究将需要确定哪些患者亚群从这些组合中获益最多。

ADC 未来将如何发展？

随着 clinicaltrials.gov 中列出的超过 1,500 个 ADC 的临床研究和越来越多的药物进入临床试验（图 4），我们可以预期给予 ADC 的市场批准的实质性多样化，以及它们在各种疾病中的适应症的多样化。

ADC 的预期发展将包括新型靶抗原，具有新型作用机制的有效载荷，新的接头技术

这可以提供更好的治疗指标和新的抗体和载体形式。目前批准的 ADC 几乎有一半用于血液恶性肿瘤。在

实体瘤可能是由于特定的特征，包括差

扩散，对细胞毒性剂的固有抗性和减少的有丝分裂

fraction. Better tumor penetration thanks to the use of smaller for - mats (Box 2) or preferential intratumour activation

可能会增强实体瘤适应症中的 ADC 活性。目前在实体瘤的临床中正在评估几种有希望的靶标（方框 4），并且目前正在评估大量肿瘤相关抗原作为 ADC 介导的药物递送的潜在靶标 152（补充表 1）。有趣的是，这些靶标中的大多数与使用“裸”抗体验证的靶标不同。

触发免疫原性细胞死亡

越来越多的研究正在解决免疫刺激剂 -

ADC 的性能。除了结合免疫刺激物

试剂本身，如在免疫刺激抗体缀合物 (iADC) 中，

ADC 还可以诱导免疫原性细胞死亡 (ICD)，从而促进 -

产生抗肿瘤免疫反应 153, 154。ICD 是一种死亡细胞发出佐剂信号导致适应性免疫反应的过程，可由某些类型的细胞毒性化疗剂或靶向剂引起 155, 156。ICD 的诱导可能是 ADC 与免疫检查点抑制剂的组合有效的原因，特别是在具有丰富免疫浸润的疾病如霍奇金淋巴瘤中。Belatamab mafodoti 在免疫活性小鼠模型中诱导体内 ICD 和树突状细胞活化 157。基于抗 HER2 蕈环类的 ADC 也诱导 ICD 和免疫原性记忆 158。ADC 有效载荷诱导 ICD 的能力可能不同，其他研究将有助于确定其作为免疫激活剂的潜力。

靶向细胞外抗原

抗癌 ADC 的最初范例是基于细胞毒性有效载荷的细胞内释放，这取决于内化。旁观者效应以及有效载荷在肿瘤内扩散的能力取决于理化性质和效力

有效载荷 159。正在使用靶向肿瘤微环境 160 的细胞外成分的非内在化抗体研究该规则的例外。靶向肌腱蛋白 C 剪接结构域的 PNU 偶联抗体在临床前模型中诱导完全缓解 161。类似地, 优选由肿瘤细胞分泌的半乳糖凝集素 - 3 结合蛋白已被探索为细胞外 ADC 靶标 162, 并且可以通过高通量计算方法 163 鉴定 ADC 的其他潜在细胞外靶标。虽然这些试剂的作用机制是高度原始的, 但是这些新试剂面临特定的障碍, 包括靶抗原在正常组织与肿瘤组织中的相对表达、有效负载在环境中的充分释放以及有效负载在肿瘤细胞中的有效渗透。然而, 明确地将 ADC 导向细胞外靶标的方法建立在以下概念上: 可扩散的具有旁观者能力的有效载荷的细胞外释放可能是许多靶向实体瘤 164 的 ADC 的机制的未被充分认识的组成部分。

消耗免疫抑制性肿瘤环境

靶向肿瘤细胞本身和细胞外抗原的第三种替代方案在于消耗免疫细胞。Saha 等人。显示抗 CD45 ADC 可以在接受同种异体造血干细胞移植的小鼠中成功进行骨髓消融, 这表明可以避免全身照射或暴露于强大的烷基化剂 165。一种清髓性 CD117 - amaiti ADC。

最近在 I/II 期研究中报道了良好的耐受性 166。随着我们对免疫抑制细胞在肿瘤微环境中的作用的了解的增加, 可能会开发出 ADC 来消耗特定人群, 例如调节性 T 细胞, 2 型巨噬细胞或髓样来源的抑制细胞。

超越规范 ADC 格式

虽然 ADC 的开发在很大程度上依赖于典型的单特异性抗体进行靶向, 但替代方案如前体 - 药物偶联 -

门 (PDC) 和双特异性或双特异性 ADC 正在探索中,

以增强肿瘤特异性和减少毒性为目标 -

健康组织。PDC 是掩蔽的、蛋白水解可切割的前药, 其被设计为通过利用肿瘤微环境中肿瘤蛋白酶活性的去调节而在肿瘤内递送治疗效果。所述前体掩蔽肽防止与健康组织中的靶标结合, 通过经由连接肽 167 与抗体连接而阻断抗体结合位点。CX - 2029 是包含 MMAE 有效载荷并靶向 CD71 的有条件激活的 ADC (即, PDC), 而 CX - 2009 靶向 CD166。由 CytomX 与 AbbVie 合作开发, CX - 2029 目前正在多队列 I/II 期剂量扩展研究 (NCT03543813) 中作为单一药物进行评估, 并且 CX - 2009 已在实体瘤患者中进行了评估 (NCT03149549)。Bioatla 研究的另一种方法旨在利用酸性肿瘤微环境, 允许有条件地优先激活。

方框 4

有希望的目标

预期监管机构将很快考虑几种靶向与已经批准的抗原不同的抗原的 ADC, 从而扩大抗体指导的治疗可获得的癌症适应症的范围。有希望的靶标包括无活性的酪氨酸蛋白激酶跨膜受体 ROR1, HER3, 癌胚抗原相关的细胞粘附分子 5 (CEACAM5), MET 和钠依赖性磷酸盐转运蛋白 2B (SLC34A2, 也称为 NaPi2b)。

ROR1 已被描述为调节中枢神经系统中神经突生长的孤儿受体。它在早期胚胎发育过程中以非常高的水平表达, 在成年组织中以非常低的水平表达。

ROR1 在几种肿瘤类型和

在大多数患有慢性淋巴细胞白血病和套细胞淋巴瘤 226 - 228 的患者中发现。NBE - 002 是针对 ROR1 的噁环类药物缀合物, 目前正在 I/II 期研究中对晚期实体瘤患者进行评估 (NCT04441099)。

HER3 是表皮生长因子受体家族的成员。与 HER2 不同, 它不具有激酶结构域, 但具有神经调节蛋白结合结构域。它与其他 EGFR 家族成员形成异二聚体, 导致细胞增殖。Patritmab derxteca 目前正在晚期乳腺癌患者的 II 期研究中进行探索 (NCT04965766), 而转移性结直肠癌患者的研究在中期分析不符合预先指定的标准后终止 (NCT04479436)。

CEACAM5 是一种细胞表面粘附分子, 已被用作诊断标志物和肿瘤靶标。几个

靶向 CEACAM5 的 ADC 目前正在临床试验中, 包括在非晚期结直肠癌患者的小细胞肺癌 (NCT05245071), 乳腺癌和胰腺癌 (NCT04659603) 和 M9140 (NCT05464030)。Labetuzumab govitecan (IMMU - 130) 已在临床前模型中显示出活性, 并在严重预后处理的转移性结直肠癌患者中具有治疗活性²²⁹。

酪氨酸蛋白激酶 MET 由上皮来源的细胞表达, 并在几种实体瘤类型中失调。靶向 MET 的几种 ADC 目前处于晚期阶段 (telizotuzumab vedotin) 或早期临床试验, 包括 HTI - 1066 (NCT03398720)、SHR - A1403 (NCT03856541)、BYON3521 (NCT05323045)、RC108 (NCT04617314) 和 TR1801 (NCT03859752)。由于反应率低和严重的肺炎病例, 终止了 telizotuzumab vedotin 的试验 231。

NaPi2b 是一种 pH 敏感的钠依赖性磷酸盐转运蛋白, 在各种肿瘤类型, 特别是卵巢癌 232 中过表达。Lifastzma vedoti 在铂类耐药的卵巢癌患者中诱导了 34% 的应答率, 但应答持续时间短 233。Upifamab rilsodoti 是一种靶向 NaPi2b 的 ADC, 正在进行 III 期临床试验 (NCT05329545), 具有欧洲委员会孤儿医学地位, 用于治疗卵巢癌。Upifamab rilsodoti 基于一种新型的支架 - 接头 - 有效载荷, 旨在实现高 DAR 和受控的旁观者效应。

活性生物制剂，如靶向 AXL 的 BA3011 (mecbotamab vedotin) (NCT04681131)。

双特异性抗体是识别两个表位或抗原 168 的抗体或抗体构建体的大家族。FDA 和 / 或 EMA 已批准了八种双特异性抗体，其中包括 2022 年的四种。双特异性抗体技术的快速发展为可用于 ADC 的抗体形式提供了更多选择。在双特异性抗体上缀合有效载荷以产生具有改善的特异性和 / 或内化的双特异性 ADC 是预期克服有限限制 (例如对 ADC 的内吞作用、毒性和耐药性) 的新研究领域。九种双特异性 ADC 已达到临床试验阶段 I，其中一种已停产 (MEDI4276)。其中，四种是双互补的 - 针对同一靶标上的两个不同表位 - 而五种针对两种不同的肿瘤相关抗原。初步数据报告了接受 MEDI4276 的患者的一些反应，MEDI4276 是一种双特异性四联抗体，靶向 HER2 外域 169 的亚结构域 2 和 4 中的两个非重叠表位，以及接受 zai - datamab zovodoti (ZW49) 治疗的患者，ZW49 是由 Zyme - wors 和 Beigee 开发的一种双特异性 ADC，可特异性结合 HER2 的非重叠表位 (ECD4 / 曲妥珠单抗和 ECD2 / 帕妥珠单抗)。由阿斯利康开发的靶向 EGFR 和 MET 的双特异性 ADC AZD9592 的首次人体研究正在进行中。

Perspectives

ADC 对临床肿瘤学具有显著影响。然而，测量新型抗癌剂在临床中的影响可能是困难的。成功的标志包括批准的药物数量，关键试验的阳性数据，早期临床试验的数量，将给定的药物纳入共识指南以及销售量的增加。自 BV 首次获得批准以来，已经过去了十多年，现在可以了解 ADC 对治疗领域的影响。几种 ADC 的销售快速增长，其中三种代理商在 2022 年的销售额超过 10 亿欧元 (BV, T - DM1 和 T - DXd)，证实了 ADC 在临床上的广泛使用。由于 ADC 比常规化学治疗剂昂贵得多，因此它们的成本效益将越来越受到审查。在加拿大的一项研究中，发现 BV 在生命年和质量调整后的生命年方面与护理标准相比具有优势 170。在英国报道了类似的结果用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤 171。在一个基于 Marov 队列的模型中，该模型在生命周期内跟踪结果，发现 T - DM1 比曲妥珠单抗产生更低的生命周期成本，因为复发率较低 172。相反，在西班牙进行的一项成本效益研究报告说，与 care173 的标准相比，GO 的一线治疗产生了更高的成本以及质量调整生命年的增加。正如最近在美国和中国对 T - DXd 的分析表明的那样，各国之间的成本效益可能有所不同 174。

一个关键问题是 ADC 与其他抗原特异性免疫治疗方法的各自作用。后者目前包括裸经典抗体、双特异性抗体、CAR - T 细胞和疫苗。在恶性癌症中，竞争可能特别激烈，最近治疗选择已大大多样化。BCMA 是多发性骨髓瘤的靶标，提供了这种类型发展的一个例子。除了 ADC belatamab mafodoti (已根据 FDA 的要求撤回) 外，BCMA 结合 T 细胞衔接剂 teclistamab 最近在 I / II 期研究中被 FDA 批准，该研究显示深度和持久的高反应率在经过大量预处理的患者中 175。BCMA 特异性 CAR - T 细胞。

18 例复发或难治性疾病患者的总有效率为 100%，一年无进展生存期为 58% 176。由于这些较新的治疗方式是在疾病的早期阶段进行评估的，因此它们各自的作用将考虑疗效，耐受性和可行性。

导致 ADC 发展的主要特征是与未偶联的 (即常规的) 细胞毒性剂相比，它们的治疗指数显著改善。这种姿势最近在 MTD 值和扩大的治疗窗口方面都受到质疑 2。另外，目前批准的缀合物比常规药剂强得多，使得治疗指数的比较困难。因此，一个合理的问题是至少在某些适应症中，ADC 将在多大程度上取代常规的细胞毒性化学疗法。ADC 目前的局限性包括其成本和肠胃外给药，尽管许多小分子细胞毒性药物也是肠胃外给药。此外，不太可能皮下施用 ADC，这是与门诊治疗相容的途径，而越来越多的裸抗体以皮下制剂销售。相反，预期 ADC 在虚弱人群 (例如老年患者或患有合并症的患者) 中特别令人感兴趣。尽管这是老年 AML 患者发展 GO 的基础，并且此后也在虚弱的霍奇金淋巴瘤患者中进行了探索，但 ADC 在老年患者中的附加值将需要进一步的研究来确认 177, 178。

即使这些药物的开发比裸抗体更复杂，我们预计批准的 ADC 的数量将在未来几年大幅增加，满足越来越多的常见和罕见疾病引起的未满足的医疗需求。

在线发布：XX XX XXXX

References

Published online: 12 June 2023

- bourin, C. Antibody - drug conjugations: the last decade. *Pharmaceuticals* 13.
- Colombo, R. & Rich, J. R. 抗体药物偶联物的治疗窗口：需要修订的教条。癌细胞 40, 这篇文章思考了这样一个事实，即与未偶联的细胞毒素相比，ADC 具有扩大的治疗窗口。
- Kaplon, H., Crescioli, S., Chenoweth, A., Visweswarajah, J. and Reichert, J. M. 抗体将在 2023 年观察。单克隆抗体 15.
- Junutula, J. R. 等人。细胞毒性药物与抗体的位点特异性缀合提高了治疗指数。26.
- Beck, A. et al. Tutging - edge multi - level analytical and structural characterization of antibody - drug conjugates: present and future. *Expert. Rev. Proteom.* 16.
- Nabhan, C. 15.
- Castaigne, S. et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de - novo acute myeloid leukemia (ALFA - 0701): a randomised, open - label, phase 3 study. *Lancet* 379, 该临床试验显示 ADC 剂量的分级分离降低了毒性而不损害抗白血病活性。
- Gemtuzumab ozogamicin 治疗新生急性髓性白血病：来自开放标签、III 期 ALFA - 0701 试验的最终疗效和安全性更新。血液学 104.
- Prince, H. M. et al. Brentuximab vedotin or physician 's choice in CD30 - positive skural T - cell lymphoma (ALCANZA): an international, open - label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet* 390.
- Kumar, A. et al. Brentuximab vedotin combined with chemotherapy in patients with newly diagnosed early - stage, advantly - risk Hodgkin lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 39.
- Connors, J. M. et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin 's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 378.
- Punnett, A., Tsang, R. W. & Hodgson, D. C. Hodgkin lymphoma across the age spectrum: epidemiology, therapy, and late effects. *Semin. Radiat. Oncol.* 20.
- Moskowitz, C. H. et al. Five - year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood* 132.

14. Fornecker, L. M. et al. Brentuximab vedotin plus AVD for first - line treatment of early - stage unfavorable Hodgkin lymphoma (BReACH): a multi - center, open - label, randomized, phase II trial. *J. Clin. Oncol.* **41**, Horwitz, S. et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30 - positive peripheral T 细胞淋巴瘤 (ECHELON - 2) : 一项全球性, 双盲, 随机, 3 期试验。柳叶刀 **393**, 229-240 (2019).
16. Eichenauer, D. A. et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow - up. *Ann. Oncol.* **29**, iv19 - iv29 (2018) 。
17. 自体移植后霍奇金和非霍奇金淋巴瘤的维持治疗: ASBMT, CIBMTR 和 EBMT 淋巴瘤工作组的共识项目。 *JAMA Oncol.* **5**,
18. Brentuximab vedotin 治疗 CD30 阳性皮肤 T 细胞淋巴瘤。 NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta577> (2019)。
该评估描述了成本效益如何可能成为 ADC 处方中的关键问题。
19. Stainthorpe, A. et al. Brentuximab vedotin for treating related or 难治性 CD30 阳性皮肤 T 细胞淋巴瘤: an evidence review group perspective of a NICE single technology approval. *Pharmacoecon. Open4*,
20. 2020 年 ADC 的全球销售额 - 高达 70 亿。生物制药 PEG <https://www.biochempeg.com/article/329.html> (2023) 。
21. Broccoli, A. et al. Italian real - life experience with brentuximab vedotin: results of a large observational study of 40 cases 复发性 / 难治性系统性间变性大细胞淋巴瘤 **102**,
22. Pellegrini, C. et al. Italian real life experience with brentuximab vedotin: results of a large observational study on 234 related / 难治性霍奇金淋巴瘤。 *Oncotarget8*,
23. Kantarjian, H. M. et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* **375**,
24. Polatuzumab vedotin 在复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的应用。 **38**,
25. Loncastuximab tesirine 治疗复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (LOTIS - 2) : 一项多中心, 开放标签, 单臂, 2 期试验。 **22**,
26. Belantamab mafodotin 治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤 (DREAMM - 2): 一项双臂、随机、开放标签、2 期研究。 **21**,
27. 曲妥珠单抗 emtansine 治疗 HER2 阳性晚期乳腺癌。
N. 英国医学杂志. **367**。
该试验显示了在晚期乳腺癌患者中, 与标准护理组合相比, 单药 ADC 的优越性。
28. Kmiotowicz, Z. NICE 在与制药公司交易后批准曲妥珠单抗 emtansine 。
BMJ, **357**, j2930 (2017) 。
29. Caparica, R., Brandao, M. & Piccart, M. 早期乳腺癌患者的系统治疗: 最新动态和最新技术 **48**, S7 - S20 (2019 年) 。
30. Bahceci, A. 等人。曲妥珠单抗 emtansine 在 Her2 阳性转移性乳腺癌中的疗效和安全性: 现实世界的经验。 *癌症投资.* **39**,
31. Cortes, J. et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **386**,
32. 莫迪等人。曲妥珠单抗 deruxtecan 在先前治疗的 HER2 低晚期乳腺癌中的应用。 **387**。
该试验显示靶向 HER - 2 的 ADC 在具有低靶标表达的患者中是高度有效的。
33. Giordano, S. H. 等人。晚期人类表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌的全身治疗: ASCO 指南更新。 *J. Clin. Oncol.* **40**,
34. Shitara, K. et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2 - positive gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* **382**。
该试验证实了靶向 HER2 的 ADC 在非乳腺癌类型中的强抗肿瘤活性。
35. 局部晚期和转移性实体瘤和 HER2 表达型乳腺癌的曲妥珠单抗 duocarmazine: 1 期剂量递增和剂量扩展研究。 **20**,
36. Rosenberg, J. E. et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti - programme death 1 / programmed death ligand 1 therapy. *J. Clin. Oncol.* **37**,
37. Cheung, A., Opzomer, J. & Ilieva, K. M. 等人。抗叶酸受体 α 定向抗体疗法限制三阴性乳腺癌的生长。 **24**,
38. Moore, K. N. et al. Phase III, randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum - resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I. *Ann. Oncol.* **32**,
39. Thompson, J. A. 等人。抗 ENPP3 抗体 - 药物偶联物在晚期难治性肾细胞癌中的 I 期试验。 **24**,
40. Schoffski, P., Concin, N. & Suarez, C. et al. A phase 1 study of a CDH6 - targeting antibody - drug conjugate in patients with advanced inflammatory and neurological adverse events. *Oncol. Res. Treat.* **44**,
41. L'italien, L. et al. Mechanistic insights of an immunological adverse event induced by an anti - KIT antibody drug conjugate and mitigation strategies. *Clin. Cancer Res.* **24**,
42. Annunziata, C. M. et al. Phase 1, open - label study of MEDI - 547 in patients with relapsed or 难治性实体瘤。 *Invest. N. Drugs* **31**,
43. Kim, S. B. et al. First - in - human phase I study of aprutumab ixadotin, a fibroblast growth factor receptor 2 antibody - drug conjugate (BAY 1187982) in patients with advanced cancer. *Target. Oncol.* **14**,
44. Rowinsky, E. K. and Donehower, R. C. Taxol: 二十年后, 故事展开了。
J. Natl. 癌症研究所. **83**,
45. Johnson, M. L. et al. Rovaltpozumab tesirine as a maintenance therapy after first - line platinum - based chemotherapy in patients with extensive - stage - SCLC: results from the phase 3 MERU study. *J. Thorac. Oncol.* **16**,
46. van Berkel, S. S. & van Delft, F. L. Enzymatic strategies for (near) clinical development of antibody - drug conjugations. *Drug Discov. Today Technol.* **30**,
47. Beck, A., Goetsch, L., Dumontet, C. & Corvaia, N. 下一代抗体 - 药物偶联物的策略和挑战。 **16**,
48. 从抗体 - 药物偶联物的临床发展中吸取教训。
药品 Discov. 今天 Technol. **30**,
49. Herrera, A. F. et al. Anti - CD79B antibody - drug conjugate DCDS0780A in patients with B - cell non - Hodgkin lymphoma: phase 1 dose - scaling study. *Clin. Cancer Res.* **28**,
50. Conih, L., Sadilkova, L., Viricel, W. & Dumontet, C. Payload diversification: a key step in the development of antibody - drug conjugates. *J. Hematol. Oncol.* **16**, 3
51. Dumontet, C. & Jordan, M. A. 微管结合剂: 癌症治疗的一个动态领域。 **9**,
52. Serrano - Del Valle, A., Anel, A., Naval, J. & Marzo, I. 免疫原性细胞死亡和多发性骨髓瘤的免疫治疗。 **7**,
53. Hamblett, K. J. 等人。载药量对单克隆抗体药物缀合物的抗肿瘤活性的影响。 **10**。
本文提出, 与相应的裸抗体相比, 高的药物与抗体比率与药代动力学特征的改变有关, 这种范式一直持续到曲妥珠单抗 deruxtecan 的开发。
54. Liu, J. et al. An open - label phase I dose - scaling study of the safety and kinetics of DMUC4064A in patients with platinum - resistant ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **163**,
55. Liu, J. F. 等人。抗 MUC16 的安全性和药代动力学的 I 期研究
抗体 - 药物偶联物 DMUC5754A 在铂耐药卵巢癌或不可切除的胰腺癌患者中的应用。 *Ann. Oncol.* **27**,
56. Pomeroy, A. E., Schmidt, E. V., Sorger, P. K. & Palmer, A. C. 药物独立性和联合化疗对癌症的可治愈性。 *癌症趋势* **8**,
57. Elias, D. J. 等人。非小细胞肺癌患者单克隆抗体 KS1 / 4 和 KS1 / 4 - 甲氨蝶呤免疫偶联物的 I 期临床研究比较研究。 *癌症研究.* **50**,
58. Figueroa - Vazquez, V. **20**,
59. Horwitz, S. et al. The ECHELON - 2 trial: 5 - year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30 - positive peripheral T - cell lymphoma. *Ann. Oncol.* **33**,
60. Amadori, S. et al. Gemtuzumab ozogamicin vs best supportive care in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia unsuitable for intensive chemotherapy: results of the randomized phase III EORTC - GIMEMA AML - 19 trial. **34**,
61. Inotuzumab ozogamicin 与标准治疗在复发或难治性急性淋巴细胞白血病中的比较: 最终报告和随机 3 期 INO - VATE 研究的长期生存随访。 *癌症* **125**, 2474-2487
62. Morgensztern, D. 等人。罗伐妥珠单抗在三线治疗中的疗效和安全性
和超出 DLL3 表达, 复发 / 难治性小细胞肺癌患者: II 期 TRINITY 研究的结果。 *Clin. 癌症研究.* **25**,
63. Janjigian, Y. Y. 等人。SJG - 136 (NSC # 694501) 在晚期实体瘤中的 I 期试验。
癌症化学. Pharm. **65**,
64. Puzanov, I. 等人。SJG - 136 的第一阶段药代动力学和药效学研究,
一种新型的 DNA 序列选择性小沟交联剂, 用于晚期实体瘤。 *Clin. 癌症研究* **17**,
65. Stein, E. M. et al. A phase 1 trial of vadastuximab talirine as monotherapy in patients with CD33 - positive acute myeloid leukemia. *Blood* **131**,
66. Giles, F. J. et al. Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin) 疗法与未接受干细胞移植的患者的肝静脉闭塞性疾病有关。 *癌症* **92**,
67. McDonald, G. B., Freston, J. W., Boyer, J. L. & DeLeve, L. D. 用抗 CD22 - 加利霉素 (inotuzumab ozogamicin) 治疗恶性血液病后的肝脏并发症 **69**,
68. Wahab, A., Rafae, A. & Mushtaq, K. et al. Ocular toxicity of belantamab mafodotin, an oncological perspective of management in relapsed and 难治性多发性骨髓瘤。 *Front. Oncol.* **11**。
本文讨论了某些 ADC 如何观察到眼部毒性, 这可能是广泛使用的限制因素。

69. Farooq, A. V. et al. Corneal epithelial findings in patients with multiple myeloma treated with antibody - drug conjugate belantamab mafodotin in the pivotal, randomized, DREAMM - 2 study. *Ophthalmol. Ther.* **9**.
70. Eaton, J. S., Miller, P. E., Mannis, M. J. & Murphy, C. J. 在人类临床试验中与抗体 - 药物偶联物相关的眼部不良事件。 *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* **31**.
71. Abuhelwa, Z., Alloghbi, A., Alqahtani, A. & Nagasaka, M. Trastuzumab deruxtecan in ERBB2 阳性晚期实体恶性肿瘤中诱发间质性肺炎/肺炎：一项系统评价药物 **82**。
这篇综述讨论了某些 ADC 观察到的肺毒性，需要早期诊断和治疗。
72. Younes, A. et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open - label, dose - scaling study. *Lancet Oncol.* **14**.
73. Ansell, S. M. et al. Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **387**.
74. Zhao, H. et al. A potential mechanism for ADC - induced neutropenia: role of neutrophils in their own demise. *Mol. Cancer Ther.* **16**.
75. 评估由曲妥珠单抗 emtansine 诱导的血小板减少症发生率的种族差异：系统回顾和荟萃分析。
安. 转移. 医学. **9**.
76. Lee, A., Larck, C. & Moore, D. C., Impact of obesity on safety outcomes and treatment modifications with ado - trastuzumab emtansine in breast cancer patients. *J. Oncol. Pharm. Pract.* **28**.
77. Mahalingaiah, P. K. et al. Potential mechanisms of target - independent uptake and toxicity of antibody - drug conjugates. *Pharmacol. Ther.* **200**.
78. Wei, C. et al. Where did the linker - payload go? A quantitative investigation on the destination of the released linker - payload from an antibody - drug conjugate with a maleimide linker in plasma. *Anal. Chem.* **88**.
79. Gorovits, B. & Krinos - Fiorotti, C. 由甘露糖受体摄取驱动的抗体 - 药物偶联物的脱靶毒性的建议机制。 *癌症免疫. 免疫.* **62**.
80. Aoyama, M., Tada, M., Yokoo, H., Demizu, Y. & Ishii - Watabe, A. Fc γ 受体依赖性内化和抗体 - 药物偶联物聚集体的脱靶细胞毒性。 *Pharm. Res.* **39**.
81. Velasco, R., Domingo - Domenech, E. & Sureda, A. Brentuximab - induced peripheral neurotoxicity: a multidisciplinary approach to manage an emerging challenge in Hodgkin lymphoma therapy. *Cancers* **13**。
本文讨论了外周中性粒细胞毒性是含有微管蛋白结合剂的 ADC 的常见不良事件。
82. Perez, E. A. et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab with taxane for human epidermal growth factor receptor 2 - positive 晚期乳腺癌: final results from MARIANNE. *Cancer* **125**, 3974-3984
83. 曲妥珠单抗 emtansine 与先前治疗的 HER2 阳性转移性乳腺癌 (TH3RESA) 患者的医生选择的治疗：最终总生存期来自随机开放标签 3 期试验。 *Lancet Oncol.* **18**, 743-754
84. Coates, J. T. **11**.
85. Loganzo, F. 等人。用曲妥珠单抗 - 类美登素抗体 - 药物偶联物长期治疗的肿瘤细胞发展出不同的耐药机制，但对替代治疗有反应。 *Mol. Cancer Ther.* **14**.
86. Yamashita - Kashima, Y. et al. Combination efficacy of pertuzumab and trastuzumab for trastuzumab emtansine - resistant cells exhibiting weakened lysosomal translocation or efflux pumps upregulation. *Cancer Chemother.* **86**。
肿瘤外在因素介导 HER2 阳性乳腺癌细胞的原发性 T - DM1 耐药。 *癌症* **13**,
87. Skeie, M., Nikolaysen, F., Chitano, Y. & Stang, E. Hsp90 抑制和与帕妥珠单抗共孵育诱导曲妥珠单抗的内化和降解：对使用 T - DM1 的影响。 **24**。
88. Zheng, S. et al. Modulation of CD22 protein expression in Childhood leukemia by pervasive splitting aberrations: implications for CD22 - directed immunotherapy. *Blood Cancer Discov.* **3**.
90. Mercogliano, M. F. 等人。TNF α 诱导的粘蛋白 4 表达在 HER2 阳性乳腺癌中引起曲妥珠单抗抗性。 **23**,
91. Jiang, D. 等人。丙酮酸脱氢酶激酶 4 介导的代谢重编程通过影响 MS4A1 / CD20 的表达参与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的利妥昔单抗耐药性。 *Cancer Sci* **112**。
92. Paul, M. R., Wong, V., Aristizabal, P. & Kuo, D. J. 使用依妥珠单抗 ozogamicin 单药治疗复发难治性小儿 B 前急性淋巴细胞白血病，导致 CD22 抗原表达丧失，这是治疗抵抗的机制。 *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **41**, e546 - e549 (2019)。
93. Goyal, A., Patel, S., Goyal, K., Morgan, E. A. and Foreman, R. K. 在用 brentuximab vedotin 治疗的复发性皮肤 CD30 淋巴瘤中通过免疫组织化学检测 CD30 表达的可变缺失。 *J. Cutan.* **46**, 823-829 (2019)。**本文描述了靶抗原的丢失如何构成对 ADC 的抗性的可能机制。**
94. Chevallier, P. 等人。CD33 + 急性髓性白血病患者在病程中接受吉妥珠单抗后复发时 CD33 表达的持久性。 *Br. J. Haematol.* **143**。
95. Rasheed, A. A., Samad, A., Raheem, A., Hirani, S. I. & Shabbir - Moosajee, M. Cd20 表达及其对利妥昔单抗治疗后复发 / 难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的影响。 **19**。
96. Hiraga, J. et al. Down - regulation of CD20 expression in B - cell lymphoma cells after treatment with rituximab - containing combination chemotherapies: its prevalence and clinical significance. *Blood* **113**。
97. 肿瘤生物标志物与 TH3RESA 疗效之间的关系，在先前治疗的 HER2 阳性晚期乳腺癌中，曲妥珠单抗 emtansine (T - DM1) 与医生选择的治疗的 III 期研究。 *Int. J. Cancer* **139**。
98. Jacobsen, E. D. et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of reversed / retracted DLBCL with variable CD30 expression. *Blood* **125**。
99. Yurkovetskiy, A. V. et al. Dolaflexin: a novel antibody - drug conjugate platform featuring high drug loading and a controlled bystander effect. *Mol. Cancer Ther.* **20**。
100. Rahme, R. et al. Treatment with 5 - azacytidin upregulates the expression of CD20 in CD20 - negative B cell acute lymphoblastic leukemia: a case report. *Exp. Hematol.* **41**。
101. Durbin, K. R., Phipps, C. & Liao, X. Mechanistic modeling of antibody - drug conjugate internalization at the cellular level reveals inefficient processing steps. *Mol. Cancer Ther.* **17**。
102. Wang, H. 等人。T - DM1 的异常细胞内代谢在人表皮生长因子受体 2 阳性胃癌细胞中赋予 T - DM1 抗性。 **108**。
103. DeVay, R. M. 等人。改进的溶酶体运输可以调节抗体药物偶联物的效力。 *生物偶联物.* **28**。
104. Hamblett, K. J. **75**。
本文首次强调了溶酶体转运蛋白在 ADC 细胞毒性中的重要性。
105. Sauveur, J. et al. Characterization of T - DM1 - resistant breast cancer cells. *Pharmacol. Res. Perspect.* **8**, e00617 (2020)。
106. Tsui, C. K. et al. CRISPR - Cas9 screens identify regulators of antibody - drug conjugate toxicity. *Nat. Chem. Biol.* **15**。
107. Tang, R. et al. P - gp activity is a critical resistance factor against AVE9633 and DM4 toxicity in leukaemia cell lines, but not a major mechanism of chemoresistance in cells from acute myeloid leukaemia patients. *BMC Cancer* **9**。
108. Matsui, H. et al. Reduced effect of gemtuzumab ozogamicin (CMA - 676) on P - 糖蛋白和 / 或 CD34 阳性白血病细胞及其通过多药耐药修饰剂的修复。 *白血病* **16**。
109. Linenberger, M. L. et al. Multidrug - resistance 表型 and clinical responses to gemtuzumab ozogamicin. *Blood* **98**。
110. Takegawa, N. et al. DS - 8201a, a new HER2 - targeting antibody - drug conjugate incorporated a new DNA topomerase I inhibitors, overcomes HER2 - positive gomen cancer cancer T - DM1 resistance. *Int. J. Cancer* **141**。
111. Godwin, C. D. et al. Anti - 凋亡 BCL - 2 family proteins confer resistance to calicheamicin - based antibody - drug conjugate therapy of acute leukemia. *Leuk. Lymphoma* **61**。
112. Darwich, A. et al. Paralysis of the cellular machinery is a new cancer immune evasion mechanism mediated by chitinase 3 - like - 1. *J. Immunother. Cancer* **9**, e003224 (2021)。
113. Makanga, D. R. et al. Low number of KIR ligands in lymphoma patients favors a good rituximab - dependent NK cell response. *Oncolimmunology* **10**。
114. Kamber, R. A. et al. Inter - cellular CRISPR screens reveal regulators of cancer cell phagocytosis. *Nature* **597**。
115. Bouwstra, R. 等人的 CD47 表达定义了利妥昔单抗与 CHOP 在非生发中心 B 细胞 (非 GCB) 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者 (DLBCL) 中，但不在 GCB DLBCL 中。 *癌症免疫. Res.* **7**。
116. Mustafa, N. et al. Determinants of response to daratumumab in Epstein - Barr virus - positive natural killer and T - cell lymphoma. *J. Immunother. Cancer* **9**, e002123 (2021)。
117. 液体活检确定了晚期 HER2 阳性乳腺癌对曲妥珠单抗 emtansine (T - DM1) 耐药的可行动态预测因子。 *Mol. Cancer* **20**。
118. Diaz - Gil, L. **40**。
119. Liang, K., Mei, S., Gao, X., Peng, S. and Zhan, J. HER2 阳性细胞中抗体 - 药物偶联物 T - DM1 的内容作用和降解动力学。 *药物 Des. Dev. Ther.* **15**。
120. Skidmore, L. et al. ARX788, 一种位点特异性抗 HER2 抗体 - 药物偶联物, 在 HER2 低和 T - DM1 抗性乳腺癌和胃癌中表现出有效和选择性活性。 *Mol. Cancer Ther.* **19**。
121. Yamazaki, C. M. **12**。
本文介绍了包含两种不同有效载荷的 ADC 如何降低对治疗的抵抗力。

122. Suzuki, M.27.
123. Burke, P. J.17.
124. Conlith, L. et al. Exatecan antibody drug conjugates based on a hydrophilic polysacrosine drug - linker platform. *Pharmaceuticals*14.
125. Andreev - Draakhlil, A. Y., Egoryan, G., Shah, A. Y., Msaouel, P., Alhalabi, O. & Gao, J. The evolving treatment landscape of advanced urothelial cancer. *Curr. Opin. Oncol.*33.
126. Mihalova, J., Hradská, K., Jelinek, T., Motais, B., Celichowski, P. & Hajek, R.22.
127. Bon, G. et al. Loss of HER2 and decreased T - DM1 effectiveness in HER2 positive breast cancer treated with dual HER2 blockade: the SePHER study. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*39.
128. 含 Brentuximab vedotin 的升级 BEACOPP 变体用于新诊断的晚期经典霍奇金淋巴瘤：随访分析来自德国霍奇金研究组的一项随机 II 期研究。白血病36。
该试验表明，ADC 可以安全地纳入标准护理组合细胞毒性方案。
129. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regime for related or 难治性霍奇金淋巴瘤血液132.
130. Brentuximab vedotin 联合苯达莫司汀治疗小儿或年轻人复发性或难治性霍奇金淋巴瘤。 *Pediatr. 肿瘤*69. e29557 (2022)。
131. Van de Wyngaert, Z. et al. Combination of brentuximab - vedotin and ifosfamide, carboplatin, etoposide in related / revolvable peripheral T - cell lymphoma. *Eur. J. Haematol.*106.
132. Radhakrishnan, V. S. et al. Relapsed 难治性霍奇金淋巴瘤和 brentuximab vedotin - bendamustine combination therapy as a bridge to transplantation: real - world evidence from a middle - income setting and literature review. *Front. Oncol.*11.
133. Chen, R. et al. Pembrolizumab in related or 难治性霍奇金淋巴瘤: 2 - year follow - up of KEYNOTE - 087. *Blood*134.
134. Pembrolizumab 与 brentuximab vedotin 治疗复发性或难治性经典霍奇金淋巴瘤 (KEYNOTE - 204) : 一项多中心、随机、开放标签、3 期研究的中期分析。22.
135. Herrera, A. F. et al. Interim results of brentuximab vedotin combination with nivolumab in patients with related or 难治性霍奇金淋巴瘤. *Blood*131. (2018).
该中期分析中的数据提示 ADC 与免疫检查点抑制剂的组合如何在复发性霍奇金淋巴瘤患者中诱导高应答率。
136. Brentuximab vedotin 联合 nivolumab 作为老年或化疗不合格的霍奇金淋巴瘤 (ACCRU) 患者的一线治疗：一项多中心、单臂、2 期试验。7. e808 - e815 (2020 年)。
137. Massaro, F., Meuleman, N., Bron, D., Verduyssen, M. & Maerevoet, M. Brentuximab vedotin 和 pembrolizumab 联合治疗复发性 / 难治性霍奇金淋巴瘤：单中心回顾性分析癌症14.
138. Diefenbach, C. S. 等人。Ipilimumab, nivolumab 和 brentuximab vedotin 联合治疗复发性或难治性霍奇金淋巴瘤患者：开放标签，多中心，1 / 2 期试验的 1 期结果。7. e660 - e670 (2020 年)。
139. Zinzani, P. L. et al. Nivolumab combined with brentuximab vedotin for related / relevant primary mediastinal large B - cell lymphoma: efficiency and safety from the phase II CheckMate 436 study. *J. Clin. Oncol.*37.
140. Lopez - Miranda, E. et al. Trastuzumab emtansine plus non - pegylated liposomal doxorubicin in HER2 阳性转移性乳腺癌 (Thelma): a single - arm, multicenter, phase Ib trial. *Cancers*12.
141. Cortes, J.6.
142. Krop, I. E. et al. Phase 1b / 2a study of trastuzumab emtansine (T - DM1), paclitaxel, and pertuzumab in HER2 - positive 转移性乳腺癌. *Breast Cancer Res.*18. 34
143. 曲妥珠单抗联合多西他赛 (T - DM1) 联合或不联合帕妥珠单抗治疗 HER2 阳性局部晚期或转移性乳腺癌患者: Ib / IIa 期研究结果。27.
144. Kan, S. et al. Gemcitabine 上调 HER2 可增强吉西他滨和曲妥珠单抗 emtansine 联合治疗对胰腺导管腺癌细胞的抗肿瘤作用。 *BMC Cancer*15.
145. Hurvitz, S. A.37.
146. Masuda, N. et al. A randomized, 3 - arm, new auxiliary, phase 2 study comparing docetaxel + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab (TCbHP), TCbHP followed by 曲妥珠单抗 emtansine 和帕妥珠单抗 (T - DM1 P) 和 T - DM1 P 在 HER2 阳性原发性乳腺癌中的作用。 *乳腺癌 Res. 治疗.* 180.
147. Hurvitz, S. A.19.
本文描述了含 ADC 的组合如何在新佐剂环境中具有高活性。
148. Patel, T. A. 等人。一项新辅助阿多曲妥珠单抗、拉帕替尼和 nab - 紫杉醇与曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和紫杉醇治疗 HER2 阳性乳腺癌的随机对照 II 期试验 (TEAL 研究)。21, 100
149. Jain, S. et al. Phase I study of alpelisib (BYL - 719) and trastuzumab emtansine (T - DM1) in HER2 - 阳性转移性乳腺癌 (MBC) after trastuzumab and taxane therapy. *Breast Cancer Res. Treat.*171.
150. Muller, P.7. 315ra188 (2015)。
151. 曲妥珠单抗联合阿特珠单抗与曲妥珠单抗联合安慰剂治疗 HER2 阳性晚期乳腺癌 (KATE2) : 一项 2 期、多中心、随机、双盲试验。21.
152. Cristitello, C., Morganti, S. 和 Curigliano, G. 实体瘤中的抗体 - 药物缀合物：对新靶标的研究。 *J. Hematol. Oncol.* 14.
153. 含有具有免疫刺激特性的驱动蛋白纺锤体蛋白抑制剂的抗体 - 药物偶联物。 *肿瘤免疫学*11.
154. Bauzon, M. et al. Maytansine - bearing antibody - drug conjugates induce in vitro hallmark of migenituous cell death selectively in antigen - positive target cells. *Oncoimmunology*8. e156859 (2019 年)。
本文介绍了某些 ADC 如何诱导免疫原性细胞死亡，并可能导致肿瘤反应。
155. Kroemer, G., Galassi, C., Zitvogel, L. 和 Galluzzi, L. 免疫原性细胞凋亡和死亡。 *肿瘤. 免疫.* 23.
156. Garg, A. D. et al. Trial watch: 免疫原性细胞死亡诱导抗癌化疗药物肿瘤免疫学6. e1386829 (2017)。
157. Montes de Oca, R. 等人 Belantamab mafodotin (GSK2857916) 在体内驱动免疫原性细胞死亡和免疫介导的抗肿瘤反应。 *Mol. Cancer Ther.*20.
158. D'Amico, L. 等人一种新的基于抗 HER2 蕈环类的抗体 - 药物缀合物诱导适应性抗肿瘤免疫并增强乳腺癌中的 PD - 1 阻断。 *J. Immunother. Cancer*7.
159. Khera, E. 等人。来自抗体 - 药物缀合物的旁观者有效负载组织渗透的细胞分辨率成像。 *Mol. Cancer Ther.*21.
160. 非内化抗体 - 药物缀合物。 *Chem. Soc. Rev.*51.
本文描述了与不可内化的靶标结合的 ADC 如何诱导肿瘤反应。
161. Dal Corso, A., Gebleux, R., Murer, P., Soltermann, A. & Neri, D. 一种基于蕈环类药物有效载荷的非内化抗体 - 药物偶联物在体内显示出有效的治疗活性。 *J. 控制释放*264.
162. Giansanti, F. et al. Secreted Gal - 3BP is a novel promising target for non - internalizing antibody - drug conjugates. *J. Control. Release*294.
163. Fauteux, F. et al. Computational selection of antibody - drug conjugate target for breast cancer. *Oncotarget*7.
164. Staudacher, A. H. 和 Brown, M. P. 抗体药物偶联物和旁观者杀伤：是否需要抗原依赖性内化？117.
165. Saha, A., Hyzy, S. & Lamothe, T. et al. A. CD45 - targeted antibody - drug conjugation successfully conditions for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in mice. *Blood*139.
166. Westervelt, P. 等人。Mgta - 117, 一种与 amanitin 结合的抗 CD117 抗体药物，用于复发 / 难治性成人急性髓性白血病 (AML) 的参与者和骨髓增生异常伴母细胞过多 (MDS - EB) : 安全性，药代动力学和药效学 1 / 2 期研究的初步发现。 *血液*14. 该报告描述了诸如 amanitin 之类的替代有效载荷如何具有与常规有效载荷不同的细胞毒性机制。蛋白酶激活前药：策略、挑战和未来方向。 *FEBS J.*287.
168. Esfandiari, A., Cassidy, S. & Webster, R. M. 肿瘤学中的双特异性抗体。 *Nat. Rev. Drug Discov.*21.
169. Pegram, M. D. et al. First - in - human, phase 1 dose - scaling study of biparatopic 抗 HER2 抗体 - 药物偶联物 MEDI4276 在 HER2 阳性晚期乳腺癌或胃癌患者中的应用。 *摩尔. 癌症 Ther.* 20.
170. Zou, D. et al. Cost - effectiveness of brentuximab vedotin plus chemotherapy for previously untreated CD30 - positive peripheral T - cell lymphoma in Canada. *J. Med. Econ.*25.
171. Podkonjak, T.11.
172. Sussell, J. et al. Cost - Effectiveness analysis of ado - trastuzumab emtansine (T - DM1) for the auxiliary treatment of patients with residual invasive HER2 + early breast cancer in the United States. *Am. J. Clin. Oncol.*44.

232. Levan, K. 等人。上皮性卵巢癌的免疫组织化学评价鉴定了 MX35 抗原 NaPi2b 的三种不同表达模式。BMC 癌症17,
233. Banerjee, S. et al. Anti - NaPi2b antibody - drug conjugate lifastuzumab vedotin (DNIB0600A) compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum - resistant ovaroc cancer in a randomized, open - label,29,

Acknowledgements

作者感谢法国国家癌症研究所 (INCA) 的支持。

作者贡献

C. D., J. M. R. and A. B. researched data for the article and wrote the article. All authors contributed substantially to discussion of the content and / or edited the manufacturer before submission.

竞争利益

C. D. 已获得 Pierre Fabre 和 Sanofi 的研究资助, 并曾担任 Sanofi 和 Bristol - Myers Squibb 的顾问。他是 Mablink Pharma 的股东和联合创始人。J. M. R. 受雇于非营利性贸易协会 The Antibody Society 由开发抗体疗法或为公司提供服务的公司赞助商提供开发抗体疗法, 她是 mAbs 的主编, 这是一本生物医学杂志, 专注于与抗体疗法开发相关的主题。P.D.S. 是西雅图基因公司的雇员。J.M.L. 是 ImmoGe 公司的雇员。从 1987 年到 2017 年, 马萨诸塞州沃尔瑟姆, 美国。ImmoGe 开发了本文讨论的 ADC 曲妥珠单抗 emtasie 和米维妥昔单抗 soravtasie 中使用的类美登素接头有效负载技术。

自 2018 年以来, J. M. L. 已为 ImmunoGen 和其他几家开发 ADC 的生物科技公司提供咨询。A. B. 是法国圣朱利安 - Genevois Pierre Fabre 研究所的雇员, 该研究所已将 telisotuzumab (ABT - 700) 抗 cMet 抗体许可给 AbbVie, 并开发了 ADC telisotuzumab ved

附加信息

补充资料在线版本包含补充材料, 网址为 <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00709-2>。

同行评审信息Nature Reviews 药物发现感谢 Paul Carter 和其他匿名审稿人对这项工作的同行评审做出的贡献。

Publisher's noteSpringer Nature 对已发布地图和机构隶属关系中的管辖权主张保持中立。

施普林格自然或其许可人 (如一个社会或其他合作伙伴) 持有独家权利, 这篇文章根据出版协议与作者 (S) 或其他权利持有人 (S); 作者自我存档的接受手稿版本的这篇文章是完全受这样的出版协议和适用法律的条款。

相关链接

国家综合癌症网络:

© Springer Nature Limited 2023