

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.09.015

靶向EGFR的抗体药物偶联物治疗肿瘤的研究进展

Advances in antibody-drug couplings targeting EGFR for the treatment of tumors

王子源¹综述;何晓波²审阅(1. 海军军医大学基础医学院 临床医学专业基础医学院,上海 200433;2. 海军军医大学 基础医学院 免疫学教研室暨免疫与炎症全国重点实验室,上海 200433)

[摘要] 靶向EGFR的抗体药物偶联物(EGFR-ADC)是由结合EGFR的单克隆抗体和细胞毒素偶联形成的兼具靶向性和高细胞毒性的新型肿瘤靶向药物。EGFR-ADC能够靶向结合肿瘤细胞表面EGFR受体,经细胞内化后依靠连接子裂解或抗体降解释放微管抑制剂、DNA损伤剂等偶联的细胞毒素,从而发挥肿瘤杀伤作用,目前已有多个EGFR-ADC已进入临床试验,部分在肿瘤的临床治疗中取得了显著疗效并批准上市。但是ADC药物潜在的耐药性、不良反应以及复杂的内吞机制尚未完全阐明,总体上依然面临不良反应和疗效不足的问题,因此围绕ADC药物三大组分抗体(靶向、内化)、有效载荷(毒性效应)、连接子(载荷释放)的研发相继开展,而如何通过综合的优化设计以实现ADC药物的准确递送、高效内化、有效杀伤是当前的重要问题。因此,本文立足EGFR-ADC药物的研发现状,针对其关键组分的结构设计、应用特点、作用机制进行综述分析,回顾总结代表性EGFR-ADC的研究进展并对其耐药性和不良反应挑战以及相应对策进行了展望,以期为促进EGFR-ADC的开发和应用提供新思路。

[关键词] 人表皮生长因子受体;抗体药物偶联物;抗肿瘤药物;靶向治疗

[中图分类号] R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)09-0842-06

人表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR),又称ErbB-1,属于ErbB受体家族^[1],广泛分布于人体组织的上皮细胞、成纤维细胞等细胞膜表面。EGFR高表达于多种实体瘤,其与配体结合后激活下游信号通路以诱导肿瘤细胞的过度增殖和侵袭,在肿瘤的发生、发展中具有重要作用^[2],是当前肿瘤诊断的重要标志物和治疗的关键靶点之一。目前,针对EGFR的肿瘤靶向药物主要包括单克隆抗体、小分子抑制剂和抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)三类,以EGFR-TKI为代表的小分子抑制剂虽在临床上广泛应用^[3],但在多代新药研发下依然面临严峻的肿瘤耐药困境^[4-5]。单抗药物能够阻断EGFR相关信号通路,还可通过介导抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)等效应发挥间接抗肿瘤作用^[6]。而靶向EGFR的ADC(EGFR-ADC)是EGFR单克隆抗体与细胞毒素相偶联形成的新型靶向药物,结合靶细胞后经内吞作用进而释放偶联的细胞毒素并杀死肿瘤细胞^[7],其既有化疗药物强大的肿瘤杀伤效应,也具有抗体的肿瘤靶向性,是一种更加高效和安全的新型抗肿瘤药物。近年来,EGFR-ADC基于独特的治疗优势已成为肿瘤靶向药物研发领域的热点之一,ABT-414、MRG003等多个EGFR-ADC已处于临床试验阶段,其中日本乐天医药研发的Akalux已成功获批上市。

1 EGFR-ADC的结构与设计

EGFR-ADC由靶向EGFR的抗体或抗体片段、具有细胞毒性的药物及连接子构成。发展至今,多使用人源化抗体、高效细胞毒素和定点偶联技术,使ADC具备更低的免疫原性、更高的毒素载荷,从而能够产生更优的疗效。如靶向HER2的ADC药物德喜曲妥珠单抗(T-DXd)由曲妥珠单抗通过四肽连接子与一种新的DNA拓扑异构酶I抑制剂德鲁替康(drutecan, DXd)组成。

1.1 抗体

抗体在EGFR-ADC药物中承担靶向肿瘤EGFR的作用,理想的EGFR抗体具有高特异性、低反应交叉性、高亲和力、低免疫原性和长血浆半衰期等特性^[8]。人源化免疫球蛋白G(IgG)是ADC常用的抗体骨架,其中IgG1具有血清含量高、易于制备、半衰期长的优势,且能有效介导ADCC、CDC等间接抗肿瘤效应,因而成为ADC抗体的主要选择^[9-10]。目前获批临床以及上市的EGFR-ADC药物使用的抗体大多为IgG1类,包括百力司康的BB-1705、乐普生物的MRG003等。由于ADCC、CDC等效应虽能提高ADC的肿瘤杀伤功能,但也是引起非靶向不良反应的原因之一,因而具有低活性Fc片段的IgG2和IgG4

[基金项目] 国家自然科学基金(No.82071796)

[作者简介] 王子源(2002—),男,本科生,临床医学专业,E-mail: wangziy200206@163.com

[通信作者] 何晓波,Email:hexiaobo@immunol.org

或许是EGFR-ADC抗体降低不良反应的优化策略之一。双特异性抗体应用是近年来EGFR-ADC抗体进展的另一热点,双靶向抗体的应用赋予ADC更精准的靶向杀伤效应,在提高杀伤效率的同时降低脱靶毒性,且具有降低肿瘤耐药的优势。双特异性ADC主要分为双抗原靶点和同抗原双表位靶点两大类,目前获批临床的双特异EGFR-ADC均属于双抗原靶点类,包括Merck研发的M1231和AstraZeneca的AZD9592,前者同时靶向EGFR和MUC1,后者同时靶向EGFR和cMET。

1.2 细胞毒素

细胞毒素决定ADC的细胞杀伤效应,是影响ADC抗肿瘤作用的关键因素。理想的细胞毒素应具备低分子量(IC_{50} 值 $0.01\sim 0.1\text{ nmol/L}$)的特性以更好地渗透进入肿瘤细胞^[11];其次应具有可偶联的功能基团,且在生理条件下能保持稳定并具有较低免疫原性。此外,有效载荷的疏水性以及与抗体的比率可以分别通过影响药代动力学和ADC的“旁观者效应”对细胞毒素的作用产生影响^[12]。目前获批临床的EGFR-ADC所使用的有效载荷主要包括微管抑制剂和DNA损伤剂两类,如MRG003使用甲基澳瑞他汀类^[13]靶向结合胞内微管蛋白以抑制微管蛋白聚合,从而导致肿瘤增殖受阻而死亡,其他微管抑制剂还包括哈密特林、艾立布林等;而DNA损伤剂如拓扑异构酶1抑制剂(TOPII)^[14]则通过阻滞DNA复制诱导肿瘤凋亡。此外,更多元的新型有效载荷正在不断研发应用于EGFR-ADC^[15],如上市的Akalux采用光反应毒性分子IRDye700DX作为有效载荷,ABBV-637则利用BCL-XL抑制剂作为有效载荷诱导肿瘤细胞凋亡。

1.3 连接子

连接子桥接抗体骨架和细胞毒素分子,是影响ADC稳定性和载荷释放的关键因素,连接子主要包括“可切除”和“不可切除”两类^[16-18]。目前进入临床试验阶段的EGFR-ADC大多采取可切除类连接子,其通过细胞内外的理化性质差异来准确释放有效载荷,包括蛋白酶敏感性、酸敏感性连接子等,但其局限性在于不能完全保证有效载荷的特异性释放,如在血浆中的偶发水解易产生脱靶毒性;不可切除类连接子指ADC依赖溶酶体蛋白酶降解抗体组分而释放有效载荷,该特性使ADC在血液循环中极为稳定而降低了脱靶毒性,但也弱化了“旁观者效应”而存在药效降低可能^[19]。

2 ADC的作用机制

ADC通过抗体结合肿瘤抗原,进而依赖内吞作

用进入胞内并在抗体水解或连接子断裂下释放细胞毒素。在这个过程中,ADC的内吞被认为是发挥作用的关键步骤^[20]。

ADC药物实现细胞的跨膜运输主要通过以下三种途径实现(图1):(1)网格蛋白介导的细胞内吞^[21]。该途径通过网格蛋白及相关配体在细胞膜的胞质侧形成包被囊泡,进而依赖核内体-溶酶体途径进行胞内运输。网格蛋白小窝在HSP70蛋白的作用下与早期核内体融合,早期核内体与其他核内体融合后,经反面高尔基体转运蛋白酶和水解酶修饰后形成晚期核内体。晚期核内体可与溶酶体融合,同时ADC的连接子被降解从而释放细胞毒素,最终与细胞质或细胞核中的靶标结合发挥细胞毒性作用。此运输方式是ADC跨膜运输的最主要机制;(2)细胞膜穴样凹陷介导的内吞。细胞膜穴样凹陷介导的内吞是非网格蛋白依赖性的,其分子机制是ADC和肿瘤组织内皮细胞膜上的小窝蛋白共定位,从而使ADC内吞进入肿瘤细胞内。但这种内吞过程通常导致ADC在内质网和高尔基体中的累积^[22],其连接子并不能被降解,所以此种内吞作用可能与ADC的耐药性有关^[23];(3)胞饮作用。胞饮作用属于细胞吞噬胞外大分子物质和液体的重要方式,是一种广泛存在的非特异性的细胞内吞途径。胞外微粒通过细胞膜内陷而被包裹成小囊泡,囊泡与溶酶体融合后通过相关酶将内部物质进一步水解或者分解。不过该方式通常在ADC浓度较高时发生^[24],且通过胞饮摄入的ADC是以特殊的细胞溶解机制引发细胞死亡,而非经典途径发挥细胞毒性。

上述三种作用机制提示,ADC在不同情况下可能具有复杂多变的跨膜方式,进而导致发挥药效的作用机制改变并影响最终的疗效,而ADC药物浓度,细胞毒素、靶抗原及抗体的设计选择等又是影响其跨膜内吞过程的复杂成因^[25],因此深入阐明不同理化因素对于药物作用的影响机制对于ADC的进一步优化应用具有重要意义。

3 EGFR-ADC临床研究现状

目前,全球共有14款上市ADC药物,其中日本乐天医药研发的Akalux是唯一一款EGFR靶向的ADC药物。截至2023年4月1日,据统计共有151项ADC药物正在进入临床试验阶段,包括6项EGFR-ADC药物;进入临床试验后期(III期及以后)的共11项,包括1项EGFR-ADC^[26]。

3.1 Akalux(ASP-1929)

日本乐天医药研发的Akalux是全球首个获批上市的EGFR-ADC,它是由西妥昔单抗与有效载荷

IRDye700DX 构成,该药于2020年9月在日本获得批准用于治疗不可切除的局部晚期或复发性头颈癌,

此外该药在EGFR过表达的食管癌、肺癌等多种实体瘤中亦具有治疗潜力。

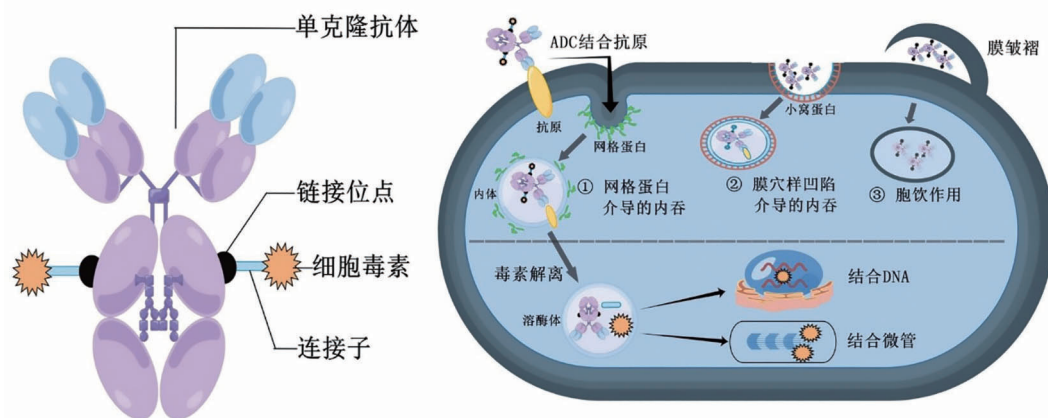


图1 ADC的结构和作用机制

IRDye700DX是一种光反应染料,受到红外光照射时产生光化学反应以发挥细胞毒性。因此在 Akalux 与肿瘤EGFR靶向结合之后,通过局部给以由光导纤维传递的红外光激发光化学反应,诱导破坏肿瘤细胞膜而形成肿瘤杀伤效应。其独特之处在于,通过抗体实现高度肿瘤特异性的同时,利用激光的局部激活作用实现即时的肿瘤杀伤作用而不同于传统化疗药物的作用机制,并且精准靶向肿瘤部位而避免损伤正常组织。一项针对复发性头颈癌患者的IIa期临床研究显示,30例头颈癌患者经 Akalux 治疗后的中位总生存期达9.3个月,实现43.3%(13/30)的客观缓解率,13%(4/28)的完全缓解率,其中80%(24/30)的患者获得良好的疾病控制(NCT02422979)。结果提示 Akalux 具有良好的治疗安全性、耐受性和抗肿瘤疗效,但由于需要配套辅助激光系统而导致治疗条件相对苛刻,以及对深层次而非浅表性肿瘤的治疗仍具有一定挑战性。

3.2 Depatuxizumab-Mafodotin (ABT-414)

ABT-414是由艾伯维生物公司开发的EGFR-ADC药物,由EGFR特异性人源化抗体(ABT-806)、不可裂解连接子(马来酰亚胺己基)和微管抑制剂(一甲基澳瑞他汀F, MMAF)组成,每个ADC分子上偶联约4个MMAF分子^[27]。

I期临床试验(NCT01800695)探索了ABT-414作为单一疗法或与替莫唑胺联合治疗胶质母细胞瘤患者的安全性、药代动力学和抗肿瘤疗效,研究结果显示其具有可管理的安全性和可接受的药代动力学特征^[28]。进一步的II期临床研究(NCT02343406)结果显示,ABT-414联合替莫唑胺相比于替莫唑胺单药组提高了胶质母细胞瘤患者的2年生存期(19.8% vs

5.2%),此外临床研究进一步探索评估了ABT-414治疗过程中对患者健康相关生活质量(HRQoL)和神经无恶化生存期(NDFS)的影响,除了表现为视力障碍的预期副作用以外,ABT-414联合治疗相比于替莫唑胺或洛莫司汀治疗组在整个治疗过程中并未在HRQoL和NDFS上出现临床差异^[29],这进一步表明ABT-414在胶质母细胞瘤治疗中的安全性。

3.3 MRG003

MRG003是目前国内首个获批临床试验的EGFR-ADC药物,由人源EGFR单抗和微管抑制剂甲基澳瑞他汀通过可裂解连接子偶联形成^[30]。目前,MRG003已经针对胃癌、鼻咽癌等多个实体肿瘤展开临床试验。

MRG003的Ia期临床试验结果显示,22名晚期实体瘤患者接受0.1至2.5 mg/kg剂量的药物后未出现严重的剂量限制性毒性,同时部分患者出现客观缓解和疾病控制,初步显示其可控的安全性和初步的抗肿瘤活性;进一步的Ib临床试验阶段纳入39名EGFR阳性实体瘤患者,包括复发及转移性头颈部鳞状细胞癌13例、鼻咽癌14例以及结直肠癌12例。其中,8名患者(21%)实现部分缓解,12名患者(31%)实现疾病控制,MRG003对头颈部鳞癌、鼻咽癌、结直肠癌的客观缓解率和疾病控制率分别为40%、44%、0%和100%、89%、25%(NCT04868344)。MRG003的早期临床数据显示了极具希望的治疗潜力,目前针对头颈部鳞状细胞癌的III期临床试验已于2022年12月获批开展。

4 面临的挑战及对策

包括EGFR-ADC在内,ADC类药物在应用和研发过程中普遍面临着不良反应、获得性耐药等挑战。

4.1 不良反应

早期ADC研发的核心目的之一是利用抗体的肿瘤靶向性降低化疗药物引起的不良反应,然而临床应用中依然存在严重不一的不良反应,常与应用的细胞毒素不良反应表现类似,如贫血、血小板减少、中性粒细胞减少、周围神经病变、消化系统病变、泌尿系统病变等。正常组织低表达靶抗原导致ADC结合正常细胞而产生“靶向毒性”是ADC不良反应的形成原因之一^[31]。例如靶向CD44v6的ADC (Bivatuzumab mertansine)由于皮肤组织表达靶抗原而容易在治疗中发生表皮坏死等严重皮肤毒性症状^[32]。此外,“非靶向毒性”是ADC不良反应的另一常见类型,即ADC对不表达靶抗原的正常组织细胞也会产生毒性作用。目前认为,缺乏抗体-抗原复合物的内化、连接子的早期断裂而释放游离药物^[32]、抗体与Fc受体的非特异性结合^[33],或由超级细胞毒性有效载荷引起的旁观者效应是对正常非靶细胞产生毒性作用的重要原因^[34]。相应的,通过提升抗体修饰技术、优化连接子和定点偶联技术、以及应用非传统作用机制的ADC如Akalux的光免疫疗法等方法,是有效降低ADC靶向与非靶向毒性的潜在策略^[35-36]。

4.2 获得性耐药

ADC的获得性耐药是另一备受关注的问题,但相关机制尚未完全阐明。目前认为,可能的获得性耐药成因主要来自三个方面:肿瘤抗原的表达水平下降,肿瘤细胞内运输途径的改变,肿瘤细胞对有效载荷产生抗性^[37]。针对复杂多变的ADC耐药机制,不同方案被用于解决耐药性问题。肿瘤细胞改变凋亡相关信号分子表达水平以抵抗有效载荷毒性是耐药形成的机制之一,如肿瘤细胞高表达抗凋亡蛋白Bcl-2和Bcl-XL,对此业内已有选择Bcl-XL抑制剂作为ADC有效载荷或将Bcl-XL抑制剂与ADC联用的方案^[38]。此外,针对肿瘤抗原表达下降的潜在耐药性,利用抗体工程手段合成多靶向的双特异性抗体应用于ADC是有效策略之一,此种方法在降低耐药风险的同时还可进一步提高ADC的肿瘤靶向性^[39]。临床上,还可通过联合治疗以降低ADC不良反应、耐药性以及实现更优的协同治疗效果,目前常用的联合方案包括ADC联合化疗、ADC联合免疫检查点抑制剂、ADC联合小分子靶向治疗等^[40]。如抗血管生成抑制剂通过促进肿瘤血管正常化以提高ADC向肿瘤组织的递送,以及临床前研究提示ADC能够促进肿瘤的免疫浸润而具有与免疫疗法协同治疗的潜力等^[40]。尽管这些联合疗法在临床上的有效性仍有待进一步的论证,但其在改善ADC

治疗耐药以及提高肿瘤治疗效果中的潜在优势依然是极具吸引力的。

5 小结与展望

ADC融合高亲和力抗体和高毒性有效载荷,因而兼具传统小分子药物强大的化疗效应和抗体药物的肿瘤靶向作用,是极具潜力的新型药物。由于EGFR在多种肿瘤中高表达,已成为当前ADC药物的热门靶点。但由于缺乏对ADC-抗原复合物内化机制的深入了解,以及抗体组分的非特异性结合、药物异质性、连接子早期切割而提前释放游离毒素分子以及有效载荷引发旁观者效应而产生对正常细胞毒性作用、EGFR突变导致潜在耐药性等亟待解决优化的问题,依然需要对ADC药物研发持续付出努力。在未来,EGFR-ADC可从抗体修饰技术的提升、强效细胞毒素的开发、连接子和定点偶联技术的创新、内化效率的优化和有效载荷释放机制及药效学深入研究等方面进行研发探究,为ADC的进一步优化提供理论支持,以提高ADC药物的治疗效果。同时,临床上深入探索新颖、实用的联合治疗策略以追求更具优势的协同治疗效应并减少其不良反应和耐药性亦是促进ADC临床应用的有效方法。

[参考文献]

- [1] MOODY T W, RAMOS-ALVAREZ I, JENSEN R T. Peptide G-protein-coupled receptors and ErbB receptor tyrosine kinases in cancer[J/OL]. *Biology*, 2023, 12(7): 957 [2023-06-12]. <https://doi.org/10.3390/biology12070957>. DOI: 10.3390/biology12070957.
- [2] TAN A C, TAN D S W. Targeted therapies for lung cancer patients with oncogenic driver molecular alterations[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6): 611-625. DOI: 10.1200/jco.21.01626.
- [3] HALDER S, BASU, LALL S P, *et al.* Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy: what's new in 2023? [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2023, 27(4/5): 305-324. DOI: 10.1080/14728222.2023.2218613.
- [4] LI D Y, WANG J N, LIU C M, *et al.* Making the best use of available weapons for the inevitable rivalry-resistance to EGFR-TKIs[J/OL]. *Biomedicine*, 2023, 11(4): 1141 [2023-06-12]. DOI: 10.3390/biomedicine11041141.
- [5] PRETELLI G, SPAGNOLO C C, CIAPPINA G, *et al.* Overview on therapeutic options in uncommon EGFR mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): new lights for an unmet medical need[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8878 [2023-06-12]. <https://doi.org/10.3390/ijms24108878>. DOI: 10.3390/ijms24108878.
- [6] ZAHAVI D, WEINER L. Monoclonal antibodies in cancer therapy[J/OL]. *Antibodies (Basel)*, 2020, 9(3): 34 [2023-06-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32698317/>. DOI: 10.3390/antib9030034.
- [7] ROSNER S, VALDIVIA A, HOE H J, *et al.* Antibody-drug conjugates for lung cancer: payloads and progress[J/OL]. *Am Soc*

- Clin Oncol Educ Book, 2023, 43: e389968 [2023-06-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37163707/>. DOI: 10.1200/EDBK_389968.
- [8] DE CECCO M, GALBRAITH D N, MCDERMOTT L L. What makes a good antibody-drug conjugate? [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2021, 21(7): 841-847. DOI: 10.1080/14712598.2021.1880562.
 - [9] NESSLER I, MENEZES B, THURBER G M. Key metrics to expanding the pipeline of successful antibody-drug conjugates[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2021, 42(10): 803-812. DOI: 10.1016/j.tips.2021.07.005.
 - [10] BECK A, GOETSCH L, DUMONTET C, *et al.* Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(5): 315-337. DOI: 10.1038/nrd.2016.268.
 - [11] THUDIUM K E, CARRASCO-TRIGUERO M, *et al.* Immunogenicity of antibody drug conjugates: bioanalytical methods and monitoring strategy for a novel therapeutic modality[J]. *Aaps J*, 2015, 17(1): 35-43. DOI: 10.1208/s12248-014-9684-6.
 - [12] DRAGO J Z, MODI S N, CHANDARLAPATY S. Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(6): 327-344. DOI: 10.1038/s41571-021-00470-8.
 - [13] AKAIWA M, DUGAL-TESSIER J, MENDELSON B A. Antibody-drug conjugate payloads; study of auristatin derivatives[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2020, 68(3): 201-211. DOI: 10.1248/cpb.c19-00853.
 - [14] KINNEER K, WORTMANN P, COOPER Z A, *et al.* Design and preclinical evaluation of a novel B7-H4-directed antibody-drug conjugate, AZD8205, alone and in combination with the PARP1-selective inhibitor AZD5305[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(6): 1086-1101. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2630.
 - [15] 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 [2023-06-12]. <https://www.nature.com/articles/s41392-022-00947-7>. DOI: 10.1038/s41392-022-00947-7.
 - [16] SHEYI R, DE LA TORRE B G, ALBERICIO F. Linkers: an assurance for controlled delivery of antibody-drug conjugate[J/OL]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(2): 396 [2023-06-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8874516/>. DOI: 10.3390/pharmaceutics14020396.
 - [17] LU J, JIANG F, LU A P, *et al.* Linkers having a crucial role in antibody-drug conjugates[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4): 561 [2023-06-12]. <https://doi.org/10.3390/ijms17040561>. DOI: 10.3390/ijms17040561.
 - [18] NASIRI H, VALEDKARIMI Z, AGHEBATI-MALEKI L, *et al.* Antibody-drug conjugates: promising and efficient tools for targeted cancer therapy[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6441-6457. DOI: 10.1002/jcp.26435.
 - [19] ZHAO R Y, WILHELM S D, AUDETTE C, *et al.* Synthesis and evaluation of hydrophilic linkers for antibody-maytansinoid conjugates[J]. *J Med Chem*, 2011, 54(10): 3606-3623. DOI: 10.1021/jm2002958.
 - [20] JIN Y M, SCHLADETSCH M A, HUANG X T, *et al.* Stepping forward in antibody-drug conjugate development[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2022, 229: 107917 [2023-06-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8702582/>. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107917.
 - [21] GRANSETH B, ODERMATT B, ROYLE S J, *et al.* Clathrin-mediated endocytosis: the physiological mechanism of vesicle retrieval at hippocampal synapses[J]. *J Physiol*, 2007, 585(Pt 3): 681-686. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.139022.
 - [22] PATANI N, MARTIN L A, REIS-FILHO J S, *et al.* The role of caveolin-1 in human breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 131(1): 1-15. DOI: 10.1007/s10549-011-1751-4.
 - [23] SMITH L M, NESTEROVA A, ALLEY S C, *et al.* Potent cytotoxicity of an auristatin-containing antibody-drug conjugate targeting melanoma cells expressing melanotransferrin/p97[J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(6): 1474-1482. DOI: 10.1158/1535-7163.mct-06-0026.
 - [24] WALTER R B, RADEN B W, KAMIKURA D M, *et al.* Influence of CD33 expression levels and ITIM-dependent internalization on gemtuzumab ozogamicin-induced cytotoxicity[J]. *Blood*, 2005, 105(3): 1295-1302. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2784.
 - [25] MANG Y Y, ZHAO Z H, ZENG Z L, *et al.* Efficient elimination of CD103-expressing cells by anti-CD103 antibody drug conjugates in immunocompetent mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 24(1): 119-127. DOI: 10.1016/j.intimp.2014.11.004.
 - [26] DUMONTET C, REICHERT J M, SENTER P D, *et al.* Antibody-drug conjugates come of age in oncology[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(8): 641-661. DOI: 10.1038/s41573-023-00709-2.
 - [27] PHILLIPS A C, BOGHAERT E R, VAIDYA K S, *et al.* ABT-414, an antibody-drug conjugate targeting a tumor-selective EGFR epitope[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(4): 661-669. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0901.
 - [28] LASSMAN A B, VAN DEN BENT M J, GAN H K, *et al.* Safety and efficacy of depatuxizumab mafodotin + temozolomide in patients with EGFR-amplified, recurrent glioblastoma: results from an international phase I multicenter trial[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(1): 106-114. DOI: 10.1093/neuonc/noy091.
 - [29] CLEMENT P M J, DIRVEN L, EOLI M, *et al.* Impact of depatuxizumab mafodotin on health-related quality of life and neurological functioning in the phase II EORTC 1410/INTELLANCE 2 trial for EGFR-amplified recurrent glioblastoma[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 147: 1-12. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.01.010.
 - [30] LI H, ZHANG X, XU Z Y, *et al.* Preclinical evaluation of MRG002, a novel HER2-targeting antibody-drug conjugate with potent antitumor activity against HER2-positive solid tumors[J]. *Antib Ther*, 2021, 4(3): 175-184. DOI: 10.1093/abt/tbab017.
 - [31] FERRARO E, DRAGO J Z, MODI S N. Implementing antibody-drug conjugates (ADCs) in HER2-positive breast cancer: state of the art and future directions[J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2021, 23(1): 84 [2023-06-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34380530/>. DOI: 10.1186/s13058-021-01459-y.
 - [32] YU J F, FANG T, YUN C Y, *et al.* Antibody-drug conjugates targeting the human epidermal growth factor receptor family in cancers[J/OL]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 847835 [2023-06-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35295841/>. DOI: 10.3389/fmolb.2022.847835.
 - [33] DONAGHY H. Effects of antibody, drug and linker on the preclinical and clinical toxicities of antibody-drug conjugates[J]. *mAbs*, 2016, 8(4): 659-671. DOI: 10.1080/19420862.2016.1156829.
 - [34] OGITANI Y, HAGIHARA K, OITATE M, *et al.* Bystander killing

- effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity[J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(7): 1039-1046. DOI: 10.1111/cas.12966.
- [35] PETTINATO M C. Introduction to antibody-drug conjugates[J/OL]. *Antibodies (Basel)*, 2021, 10(4): 42[2023-06-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34842621/>. DOI: 10.3390/antib10040042.
- [36] YAMADA K, ITO Y. Recent chemical approaches for site-specific conjugation of native antibodies: technologies toward next-generation antibody-drug conjugates[J]. *ChemBioChem*, 2019, 20(21): 2729-2737. DOI: 10.1002/cbic.201900178.
- [37] LOGANZO F, SUNG M, GERBER H P. Mechanisms of resistance to antibody-drug conjugates[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(12): 2825-2834. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0408.
- [38] ROSA N, SPEELMAN-ROOMS F, PARYS J B, *et al*. Modulation of Ca^{2+} signaling by antiapoptotic Bcl-2 versus Bcl-xL: from molecular mechanisms to relevance for cancer cell survival[J/OL]. *Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer*, 2022, 1877(6): 188791 [2023-06-12]. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188791>. DOI: 10.1016/j.bbcan.2022.188791.
- [39] HOSSEINI S S, KHALILI S, BARADARAN B, *et al*. Bispecific monoclonal antibodies for targeted immunotherapy of solid tumors: recent advances and clinical trials[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 167: 1030-1047. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.11.058.
- [40] COATS S, WILLIAMS M, KEBBLE B, *et al*. Antibody-drug conjugates: future directions in clinical and translational strategies to improve the therapeutic index[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(18): 5441-5448. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0272.

[收稿日期] 2023-06-13

[修回日期] 2023-09-21

[本文编辑] 黄静怡