DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.12.011

·综 述·

抗体募集分子治疗恶性肿瘤的研究进展

Research progress in antibody recruiting molecules for cancer therapy

王梦琦 综述;刘芹,刘宝瑞 审阅(南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心,江苏 南京 210008)

[摘 要] 免疫疗法利用患者的免疫系统来对抗疾病,是一种极具前景的治疗手段。抗体募集分子(ARM)作为一种新型免疫策略,由识别肿瘤细胞的肿瘤结合末端(TBT)和识别内源性抗体的抗体结合末端(ABT)组成,可招募血液中的内源性抗体至肿瘤,进而招募效应细胞,特异性引发针对恶性肿瘤的天然免疫反应。近期研究表明,在经典ARM的基础上,通过多样化的修饰和优化,ARM的研发取得了实质性进展。本文综述了ARM的基本结构和作用机制,重点介绍其在肿瘤治疗领域内的最新进展,并探讨未来基于ARM的免疫治疗策略可能取得突破的方向。

[关键词] 抗体募集;肿瘤免疫治疗;内源性抗体;双功能分子
[中图分类号] R730.54 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385x(2025) 12-1235-07

免疫治疗在癌症治疗中展现出越来越重要的作用[1-2]。抗体募集分子(antibody-recruiting molecule, ARM)作为一类双功能合成分子,将半抗原特异性抗体靶向招募至肿瘤细胞表面,从而激活固有免疫效应机制以消除肿瘤细胞。作为合成小分子,ARM具有更优的药代动力学特性、低毒性、小分子的高选择性与有效性[3],有效解决了基于单克隆抗体疗法固有的局限性,如全身炎症反应、过敏反应以及细胞因子释放综合征等不良反应[4-5],并在癌症免疫治疗中展现出巨大潜力。

1 ARM的结构组成及作用机制

ARM是一种能够把血清中的半抗原抗体募集到肿瘤细胞表面,并通过抗体Fc端介导的机制杀伤肿瘤细胞的合成双功能分子(约1 000~2 000 Da)[6-7],其一端为抗体结合末端(antibody- binding terminus, ABT),用于募集内源性半抗原抗体;另一端为肿瘤结合末端(tumor-binding terminus, TBT),与肿瘤细胞表面靶蛋白相互作用[4],如图1所示。

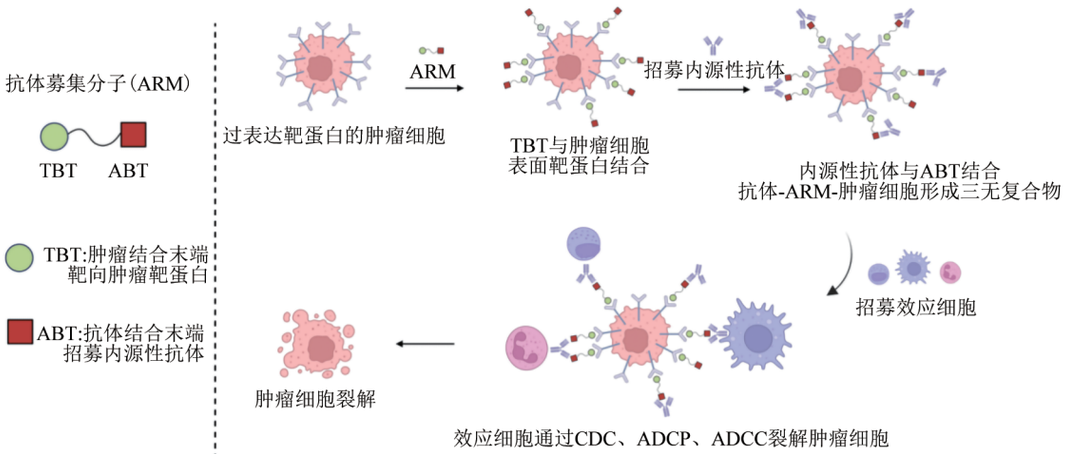

图1 ARM的组成及作用机制

ABT所募集的半抗原抗体可分为两类:内源性抗体和非内源性抗体。内源性抗体是人类在生活中接触到非自身抗原而产生的IgM和IgG等[8]抗体。多项研究指出,人类血清中存在多种丰度较高的抗体,包括抗二硝基苯衍生物(dinitrophenol, DNP)[9],抗L-鼠李糖(L-rhamnose, Rha)抗体[3]、抗α-半乳糖苷酶(α-galactosidase, α-Gal)抗体[10]、尘螨二组过敏原(dermatophagoides pteronyssinus group 2, Der p 2)抗

[基金项目] “十四五”江苏省医学重点学科(No.ZDXK202233)
[作者简介] 王梦琦(2001—),女,博士生,主要从事肿瘤免疫治疗的研究工作
[通信作者] 刘芹(扫码获取作者通信方式)

体[11]和乙肝病毒（hepatitis B virus, HBV）抗体[12]等。而非内源性抗体则需通过接触特定的免疫半抗原而产生，例如，血液中的抗荧光素抗体[13]可由异硫氰酸荧光素（fluorescein isothiocyanate, FITC）的蛋白质偶联物诱导产生。上述两类抗体起初均缺乏定位于肿瘤细胞的能力，而如今可通过改造为ARM标记肿瘤细胞，来实现免疫介导的肿瘤破坏。

TBT能够识别并与肿瘤生物标志物结合，是靶向肿瘤细胞膜的小分子配体。例如，靶向叶酸受体的叶酸[14]；靶向尿激酶型纤溶酶原激活剂受体（urokinase plasminogen activator receptor, uPAR）的uPA[15]；靶向前列腺特异性膜抗原（prostate-specific membrane antigen, PSMA）的谷氨酸-尿素-赖氨酸（glutamic acid-urea-lysine, GUL）环肽[16]等。TBT通过与肿瘤表面标志物结合实现特异性靶向。

ARM首先与半抗原抗体和肿瘤细胞形成三元复合物，随后该复合物可通过补体依赖性细胞毒性（complement-dependent cytotoxicity, CDC）[17]、抗体依赖性细胞吞噬作用（antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP）[18]或抗体依赖性细胞毒性（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC）[19]最终促使肿瘤细胞裂解。

2　ARM在肿瘤治疗中的作用

2.1　经典的ARM

经典ARM即由单拷贝的ABT和TBT构成的ARM。ARM的概念在2002年由LOW等[20]提出，该团队首次实现了将血液中的半抗原抗体重定位于高表达叶酸受体的肿瘤细胞，并通过ADCC介导癌细胞的清除。自此，ARM成为一种新的免疫治疗手段。DAVID等[15]于2012年首次构建了以uPA为TBT，以DNP为ABT，靶向uPAR的ARM-U。该团队于2016年进一步将TBT更改为小分子uPAR抑制剂，构建了ARM-U2[21]。体内外实验均表明，ARM-U2对肿瘤细胞具有高毒性，且无明显不良反应。该团队的研究突显了ARM在肿瘤免疫治疗方面的良好应用前景。然而，经典的ARM还存在一些问题，例如亲和力不足、半抗原抗体数量有限以及复合物在循环中会被快速清除等。为了使ARM在体内环境下发挥最大的治疗效果，研究者们从不同角度提出了改进方案（图2）。

2.2　通过改变TBT构效关系优化ARM

构效关系指的是药物的化学结构和生理活性之间的关系，是药物设计的重要部分。研究者们从TBT构效关系出发，开发了多种新型ARM，以解决亲和力低导致脱靶的问题。

2.2.1　人工合成的高亲和力配体

经典ARM通常以肿瘤标志物的天然配体作为TBT，其亲和力较低，近年来，人工合成的高亲和力配体如适配体[22]、分子印迹纳米颗粒[23]等，在生物学领域逐渐显现其优势。

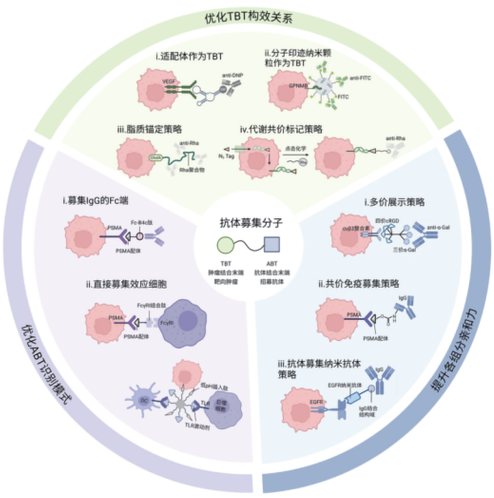

图2　ARM的优化策略

适配体是人工合成的单链DNA或RNA，具有独特的三级结构，能够与靶标分子紧密结合[24]。SCHRAND等[22]基于适配体开发了一种新型ARM，采用抗血管内皮细胞生长因子（VEGF）适配体作为TBT，以DNP作为ABT。结果表明，抗DNP抗体在肿瘤附近聚集，显著抑制了肿瘤生长，证实了适配体ARM在肿瘤免疫治疗中的潜力。然而，适配体作为肿瘤治疗药物也面临易被肾脏过滤排泄、受核酸酶降解等挑战。为解决这些问题，研究者采用化学修饰的方法来提高其抗核酸酶能力，并通过与大分子结合来延缓其清除[25]。

分子印迹聚合物（molecular imprinted polymer, MIP）是一种化学合成材料，其内部含有与模板分子结构高度匹配的特异性孔穴，能够与模板分子形成良好的选择性识别和结合能力。MIP通过阻断癌症信号通路[26]、靶向递送药物[27]、光热治疗[28]等方式实现其抗肿瘤作用，已成为肿瘤治疗的新策略。GUAN等[23]基于此开发了一种特殊的ARM，并命名为分子印迹纳米信标（molecularly imprinted nanobeacon, MINB）。其针对三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer, TNBC）的糖蛋白非转移性b（glycoprotein non-metastatic b, GPNMB），以GPNMB表位印迹纳米颗粒作为TBT，荧光素FITC作为ABT，通过聚乙二醇（polyethylene glycol, PEG）偶联。体内验证了MINB靶向GPNMB$^+$ TNBC细胞、募集内源性抗体，

进而触发先天免疫的能力。基于MIP的抗体募集策略为免疫治疗开辟了新途径，并具有临床应用前景。

2.2.2 细胞膜的非特异性靶向

如前文所述，经典的ARM是利用TBT靶向癌细胞上过表达的标志物。然而，实体瘤中缺乏通用的过表达标志物[29]；ARM与部分受体（如叶酸受体[30-31]和avb3整合素[32]）相互作用时会引发结合后的内吞机制[33]，这会限制半抗原抗体的有效募集以及后续的免疫效应。为解决以上问题，研究者们提出采用脂质锚定[29,34-35]、共价标记[16, 36-37]等方式对癌细胞膜进行非特异性靶向。

脂质锚定策略是指将具有特异性的靶标配体TBT替换为脂质成分，使其借助亲脂作用以非特异性的方式锚定在细胞膜上。DE COEN等[34]通过将鼠李糖基化聚合物与胆固醇胺进行官能化处理，制备脂质锚定的ARM，该ARM在4 °C和37 °C的条件下均能定位于细胞膜上，且几乎不被内化。UVYN等[35]用可插入磷脂细胞膜的脂质锚作为TBT，并将多个DNP基序进行串联作为ABT。该团队[29]还报道了一种具有多个DNP基序且经烷基链功能化处理的树状大分子，将其作为ABT，并通过肉豆蔻酰基序锚定到细胞膜上。AELVOET等[11]利用脂质纳米颗粒（lipid nanoparticle, LNP）递送编码Der p 2的mRNA，脂质与细胞膜锚融合，以诱导细胞翻译表面蛋白Der p 2并募集抗Der p 2抗体。疗效结果显示，Der p 2 mRNA LNP处理的小鼠肺肿瘤负荷大大降低。综上，脂质锚定策略能够有效解决靶细胞表面缺乏特异性受体以及细胞内化方面的问题。

代谢共价标记策略是一种通过将TBT整合到细胞的代谢过程中，从而将ARM以共价的方式特异性连接至细胞表面的方法。LIET等[16]设计出一种由四价精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸环肽（cyclic-arginine-glycine-aspartic Acid peptide, cRGD）簇与十六价鼠李糖基（rhamnose, Rha）树状大分子共同构成的靶向αvβ3整合素的ARM。在此ARM的基础上，研究团队进一步开发出一种代谢标记策略[38]，以四乙酰-N-叠氮乙酰甘露糖胺（tetracetyl-N-azidoacetyl mannosamine, Ac_4ManNAz）作为底物，经代谢转化生成叠氮唾液酸，并将其表达到胞外聚糖上，随后通过叠氮-炔环加成反应对细胞膜进行修饰。LI等[36]同样利用代谢标记，将二苯并环辛烯Rha（dibenzocyclooctene RHa, DBCO-Rha）修饰在过表达叶酸受体的细胞表面。MILAWATI等[37,39]基于复杂体内环境进一步提出了一种结合代谢标记与聚糖笼式策略的从头聚糖显示方法，利用N-叠氮乙酰甘露糖胺（N-azidoacetyl mannosamine, ManNAz）或N-叠氮乙酰半乳糖胺（N-Azidoacetyl galactosamine, GalNAz）代谢标记，随后运用光激活的笼状聚糖，实现光响应控制释放，减少了ARM在循环中被清除，并成功诱导癌细胞周围抗体的募集以及免疫应答。该研究为在体内复杂条件下编辑细胞表面糖萼提供了一种切实可行的方法，具有潜在的临床应用价值。

2.3 通过改造ABT识别模式优化ARM

传统ARM仅识别某种特定的IgG的Fab段，只能利用血液中有限的半抗原抗体，例如仅占人血清IgG的1%的抗α-Gal[40]，这在很大程度上限制了ARM的治疗潜力。基于此，有研究改造了ABT的识别模式，如选择更为通用的识别Fc段的ABT[14, 41]，或绕过抗体募集环节，直接通过Fcγ受体募集效应细胞[5,42]等，为ARM的优化提供了全新思路。

2.3.1 ABT募集IgG的Fc段

Fc段结合抗体募集分子（Fc-ARM）是由Fc段结合肽与靶向配体构成的ARM。SASAKI等[14,41]率先提出了这一概念，旨在借助Fc段结合肽Fc-III4C[14]或Fc-III[41]所具有的对IgG的Fc段的恒定亲和力来实现对更多抗体的募集。结果表明，Fc-ARM能够有效地将抗体混合物募集至过表达叶酸受体的癌细胞上并引发固有免疫反应。后续研究[14]中，该团队以前列腺特异性膜抗原（prostate-specific membrane antigen, PSMA）为靶标，用Fc-III4C肽作为Fc配体、2-[3-（1,3-二羧丙基）-脲基]戊二酸（2-[3-(1,3-dicarboxypropyl)-ureido] pentanedioic acid, DUPA）作为PSMA配体，合成针对前列腺癌的Fc-ARM-Ps。2020年，Biohaven公司研制了一种名为BHV-1100的CD38-ARM，并发起针对多发性骨髓瘤患者的I期临床研究[43]，将BHV-1100涂覆在记忆样NK细胞上可以靶向多发性骨肉瘤细胞上过表达的CD38受体，并通过Fc结合肽募集血清中的IgG，引发后续的ADCC效应。此项研究为ARM的临床转化提供了极具价值的参考依据。

2.3.2 ABT直接募集效应细胞

合成抗体模拟物（synthetic antibody mimic, SyAM）是一种人工合成的分子量仅约为7 000 Da的抗体，其整合了抗体的靶向及效应功能。相较于经典的ARM，SyAM能够直接与效应细胞上的Fcγ受体Ⅰ相结合，可绕过抗体募集流程，直接引发免疫效应。PATRICK等[5]设计了一组以PSMA为靶点且能与Fcγ受体I结合的SyAM，成功招募U937单核细胞并诱导其对PSMA阳性的RM1.PGLS细胞的吞噬作用。SyAM合成过程的简便性为开发可定制化的免疫疗法开辟了新的途径。另一项研究[42]借助混合壳聚合物胶束构建了变构合成抗体（allosteric-synthetic antibody, Allo-SyAb），该抗体能够响应肿瘤微环境中

的低pH条件实现时空激活。其结构中的低pH插入肽作为TBT靶向肿瘤细胞，Toll样受体7/8激动剂直接招募巨噬细胞。这种条件响应策略对于延长ARM的半衰期、提高肿瘤局部的ARM浓度以及避免与Fc段相关的不良反应均具有重要意义，为优化利用固有免疫以杀伤肿瘤的ARM提供了新的参考。

2.4　通过提升各组分亲和力优化ARM

ARM的疗效依赖于抗体-ARM-肿瘤标志物三元复合物的高亲和力结合状态[44]。多价展示[16, 45-47]、共价连接[6,48]以及改造纳米抗体[49]等方式，能够显著提升三元复合物的亲和力，进而强化固有免疫对肿瘤细胞的杀伤作用。

2.4.1　多价展示策略

多价是指一个分子上具有多个拷贝的配体结合位点，能够与多个受体结合，从而增强结合的亲和力和特异性。KIESSLING等[45]率先探索多价展示策略在ARM中的应用，以cRGD为TBT、多价α-Gal为ABT组成ARM，靶向癌细胞上的αvβ3整合素，显著提升了α-Gal与内源性抗体之间的亲和力。同样，BERTHET等[16]开发了以多价鼠李糖为ABT，cRGD为TBT的ARM，靶向αvβ3整合素，鼠李糖的多价展示显著提高其与抗体的结合亲和力。此外，LIN等[46]设计了靶向CD44阳性肿瘤细胞的DNP-透明质酸（hyaluronic acid, HA）偶联物，其中HA-[PEG3-DNP]$_8$抗肿瘤疗效最佳。该团队[50]还设计了靶向肿瘤中唾液酸的多价Rha偶联新型糖缀合物疫苗，表现出很好的抗Rha募集能力。MU等[51]设计了一种基于HER2纳米抗体和多价Rha的ARM，与单价Rha相比显著增强了对内源性抗Rha抗体的招募能力，从而引发强效免疫反应。

总之，与经典的单价ARM相比，用多价展示策略的ARM可提升结合亲和力，显著提高抗体募集效率，但要注意TBT拷贝数过高可能使ARM与正常细胞结合；ABT拷贝数过高可能导致免疫细胞Fc受体高亲和力聚集，产生脱靶效应[52]。为评估ABT/TBT拷贝数比率和空间位阻对ARM疗效的影响，近期一项研究[47]构建了一种多价免疫募集平台pARM，以筛选最优结构。合适的ABT/TBT比率能够放大ARM的潜力，为相关疾病的治疗提供战略指导。

2.4.2　共价免疫募集策略

共价免疫募集分子（covalent immune recruiter, CIR），是通过酰基咪唑化学反应直接对人血清中的半抗原抗体进行共价标记，消除ARM-抗体复合物的解离平衡过程，形成稳定的TBT-抗体复合物的一种分子。该策略由LAKE团队[6]提出并验证，结果显示，CIR针对过表达PMSA的HEK293T细胞，展现出高度选择性的共价抗体募集能力。在进一步研究[48]中，该团队探索了CIR在增强靶标免疫识别方面的潜力，结果显示，在不同抗体亲和力条件下，与非共价ARM相比，CIR均能显著提高对靶点的免疫识别能力。CIR还能够被用作免疫探针，用于跟踪ARM的清除过程以及量化人体半抗原抗体的浓度。该团队[53-55]还引入亲电共价反应基团硫酰氟基团使ARM更稳定地与半抗原抗体结合。基于此，LAKE等[56]进一步设计了招募嵌合抗原受体基因修饰T细胞（CAR-T细胞）的CIR，通过直接与CAR产生共价键来招募CAR-T细胞，提高CAR-T细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤能力。综上，共价免疫募集为在浓度或亲和力受限的免疫环境中提升治疗效果提供了一种有效的策略。

2.4.3　抗体募集纳米抗体策略

纳米抗体（nanobody, Nb）是一种仅含重链抗体的最小抗体片段（约15 000 Da），其起源于骆驼科动物，具有高亲和力和特异性、深入渗透组织的能力和低免疫原性，因而在免疫治疗领域极具发展前景[49, 57]。然而，其缺乏Fc段，在此情形之下，WU等[58]研发出一种工程通用内源性抗体募集Nb（universal engineered endogenous antibody recruitment Nb, UEAR Nb），选取靶向表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）的纳米抗体7D12作为肿瘤靶向分子，借助GS接头将IgG结合结构域[59]与7D12进行融合，以此实现对内源性IgG的募集。该团队另一项研究[60]将Nb 7D12与鼠李糖脂偶联，结果显示，多价且携带脂质尾部的Nb 7D12鼠李糖脂表现出优异的药代动力学和更强的体内抗肿瘤疗效。WU等[61]还通过将抗EGFR和HER2的纳米抗体与Rha结合，构建了双特异性纳米抗体bsNb-Rha偶联物，其在体内具有显著延长的半衰期。LI等[62]设计了一系列多价鼠李糖修饰的EGFR靶向纳米抗体偶联物，以解决西妥昔单抗耐药性问题。抗体募集纳米抗体策略为产生具有抗体样功能的纳米抗体提供了通用经济的方法，在癌症以及其他疾病的治疗领域也具有可观的应用潜力。

3　结　语

综上，ARM作为一种新颖的概念，利用双功能小分子募集半抗原抗体，并激活天然免疫效应杀伤肿瘤细胞，巧妙地利用人体血清中本身存在的半抗原特异性抗体，在癌症的免疫治疗方面具有良好应用价值。抗体募集策略的独特优势主要表现在：（1）小分子的化学可设计性；（2）引起的免疫副反应风险低；（3）大量生产成本低。受ARM的启发，抗体募集

策略也在改善单克隆抗体功能方面有多项应用[63-65]。许多临床前研究已经证实了ARM策略治疗多种肿瘤的有效性，因此，ARM是一种新型、安全、高效的癌症免疫治疗手段，具有广阔的应用前景。然而，其存在的问题也不可忽视，例如与肿瘤细胞亲和力不足、内源性抗体有限、缺乏通用的实体瘤靶点以及复合物在血液中迅速清除等，近年来，在经典ARM概念的基础上，研究者们提出不同的优化策略，为基于ARM的抗肿瘤免疫治疗向临床转化提供了理论参考。

未来有望从以下几个方面拓展ARM的应用：(1)构建ABT、TBT文库，以方便在不同肿瘤、不同体内环境的条件下更便捷地筛选和设计；(2)开发通用的分子建模方法预测ARM的最佳结构，包括ABT与TBT拷贝数的最佳比值、ABT和TBT之间的连接子的长度等[66]；(3)由于小分子的优越性，ARM在疾病诊断、显影成像方面也具有很高的潜力，未来期望看到更多ARM在这些方面的探索；4)ARM治疗癌症的成功仍可能离不开与其他疗法联合的应用，已有研究[67]构建了一种放射性标记的ARM，展示了放疗和ARM联合疗法的临床前协同疗效，未来期望更多联合疗法助力ARM向临床转化。基于合成分子领域的快速发展，有理由相信，以ARM概念衍生出的优化免疫调节性能的新一代小分子将在不久的将来被报道，更加成熟的临床试验也会陆续开展，抗体募集策略将迎来更加广阔的应用前景。

[参 考 文 献]

[1] ZHANG M Y, LIU C J, TU J, *et al*. Advances in cancer immunotherapy: historical perspectives, current developments, and future directions[J/OL]. Mol Cancer, 2025, 24(1): 136[2025-09-11]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40336045/. DOI: 10.1186/s12943-025-02305-x.

[2] HSU C Y, PALLATHADKA H, JASIM S A, *et al*. Innovations in cancer immunotherapy: a comprehensive overview of recent breakthroughs and future directions[J/OL]. Crit Rev Oncol Hematol, 2025, 206: 104588[2025-09-11]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39667718/. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2024.104588.

[3] CHENG B B, YUAN W E, SU J, *et al*. Recent advances in small molecule based cancer immunotherapy[J]. Eur J Med Chem, 2018, 157: 582-598. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.08.028.

[4] MCENANEY P J, PARKER C G, ZHANG A X, *et al*. Antibody-recruiting molecules: an emerging paradigm for engaging immune function in treating human disease[J]. ACS Chem Biol, 2012, 7(7): 1139-1151. DOI: 10.1021/cb300119g.

[5] MCENANEY P J, FITZGERALD K J, ZHANG A X, *et al*. Chemically synthesized molecules with the targeting and effector functions of antibodies[J]. J Am Chem Soc, 2014, 136(52): 18034-18043. DOI: 10.1021/ja509513c.

[6] LAKE B, SERNIUCK N, KAPCAN E, *et al*. Covalent immune recruiters: tools to gain chemical control over immune recognition [J]. ACS Chem Biol, 2020, 15(4): 1089-1095. DOI: 10.1021/acschembio.0c00112.

[7] ACHILLI S, BERTHET N, RENAUDET O. Antibody recruiting molecules (ARMs): synthetic immunotherapeutics to fight cancer[J]. RSC Chem Biol, 2021, 2(3): 713-724. DOI: 10.1039/d1cb00007a.

[8] PANDA S, DING J L. Natural antibodies bridge innate and adaptive immunity[J]. J Immunol, 2015, 194(1): 13-20. DOI: 10.4049/jimmunol.1400844.

[9] DOUGLASS E F Jr, MILLER C J, SPARER G, *et al*. A comprehensive mathematical model for three-body binding equilibria[J]. J Am Chem Soc, 2013, 135(16): 6092-6099. DOI: 10.1021/ja311795d.

[10] MCENANEY P J, PARKER C G, ZHANG A X. Antibody-recruiting small molecules: synthetic constructs as immunotherapeutics[M]// Platform Technologies in Drug Discovery and Validation. Amsterdam: Elsevier, 2017: 481-518. DOI: 10.1016/bs.armc.2017.08.008.

[11] AELVOET J, ZHONG Z F, GOMEZ C M B, *et al*. A genetically encoded endogenous antibody recruitment strategy for innate immune-mediated killing of cancer cells[J/OL]. Adv Mater, 2025, 37(11): e2415468[2025-09-11]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39924815/. DOI: 10.1002/adma.202415468.

[12] 王征. 纳米抗体—多肽缀合物的合成及其募集HBV抗体生物活性研究[D]. 无锡：江南大学, 2023.

[13] LU Y J, SEGA E, LOW P S. Folate receptor-targeted immunotherapy: induction of humoral and cellular immunity against hapten-decorated cancer cells[J]. Int J Cancer, 2005, 116(5): 710-719. DOI: 10.1002/ijc.21126.

[14] SASAKI K, HARADA M, MIYASHITA Y, *et al*. Fc-binding antibody-recruiting molecules exploit endogenous antibodies for anti-tumor immune responses[J]. Chem Sci, 2020, 11(12): 3208-3214. DOI: 10.1039/d0sc00017e.

[15] JAKOBSCHE C E, MCENANEY P J, ZHANG A X, *et al*. Reprogramming urokinase into an antibody-recruiting anticancer agent[J]. ACS Chem Biol, 2012, 7(2): 316-321. DOI: 10.1021/cb200374e.

[16] LIET B, LAIGRE E, GOYARD D, *et al*. Multifunctional glycoconjugates for recruiting natural antibodies against cancer cells[J]. Chemistry, 2019, 25(68): 15508-15515. DOI: 10.1002/chem.201903327.

[17] ARTERO M R, MINERY A, NEDELCEV L, *et al*. Complement and the hallmarks of cancer[J/OL]. Semin Immunol, 2025, 78: 101950[2025-09-11]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40179675/. DOI: 10.1016/j.smim.2025.101950.

[18] WANG L, HU Z Y, ZHANG W C, *et al*. Promoting macrophage phagocytosis of cancer cells for effective cancer immunotherapy[J/OL]. Biochem Pharmacol, 2025, 232: 116712[2025-09-11]. http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116712. DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116712.

[19] WÖHNER M, NIMMERJAHN F. Cytotoxic IgG: mechanisms, functions, and applications[J]. Immunity, 2025, 58(6): 1378-1395. DOI: 10.1016/j.immuni.2025.05.008.

[20] LU Y J, LOW P S. Folate targeting of haptens to cancer cell surfaces mediates immunotherapy of syngeneic murine tumors[J]. Cancer Immunol Immunother, 2002, 51(3): 153-162. DOI: 10.1007/

s00262-002-0266-6.

[21] RULLO A F, FITZGERALD K J, MUTHUSAMY V, *et al*. Re-engineering the immune response to metastatic cancer: antibody-recruiting small molecules targeting the urokinase receptor[J]. Angew Chem Int Ed, 2016, 55(11): 3642-3646. DOI: 10.1002/anie.201510866.

[22] SCHRAND B, CLARK E, LEVAY A, *et al*. Hapten-mediated recruitment of polyclonal antibodies to tumors engenders antitumor immunity[J/OL]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3348[2025-09-11]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30135425/. DOI: 10.1038/s41467-018-05566-x.

[23] GUAN P X, GUO Z C, XU S X, *et al*. Molecularly imprinted nanobeacons redirect innate immune killing towards triple negative breast cancer[J/OL]. Angew Chem Int Ed, 2023, 62(17): e202301202[2025-09-11]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/36814079/. DOI: 10.1002/anie.202301202.

[24] WU L L, WANG Y D, XU X, *et al*. Aptamer-based detection of circulating targets for precision medicine[J]. Chem Rev, 2021, 121 (19): 12035-12105. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c01140.

[25] ADACHI T, NAKAMURA Y. Aptamers: a review of their chemical properties and modifications for therapeutic application[J/OL]. Molecules, 2019, 24(23): 4229[2025-09-11]. https://pubmed. ncbi. nlm.nih.gov/31766318/. DOI: 10.3390/molecules24234229.

[26] GU Z K, XU S X, GUO Z C, *et al*. Rational development of molecularly imprinted nanoparticles for blocking PD-1/PD-L1 axis [J]. Chem Sci, 2022, 13(36): 10897-10903. DOI: 10.1039/d2sc03412c.

[27] LU H F, XU S X, GUO Z C, *et al*. Redox-responsive molecularly imprinted nanoparticles for targeted intracellular delivery of protein toward cancer therapy[J]. ACS Nano, 2021, 15(11): 18214-18225. DOI: 10.1021/acsnano.1c07166.

[28] XU S X, ZHAO M H, GU Z K, *et al*. Photothermal therapy of neuroblastoma via polysialic acid-targeting nanomissiles[J/OL]. Small, 2022, 18(46): e2201671[2025-09-11]. https://pubmed. ncbi. nlm.nih.gov/36161701/. DOI: 10.1002/smll.202201671.

[29] UVYN A, VLEUGELS M E J, DE WAAL B, *et al*. Hapten/myristoyl functionalized poly(propyleneimine) dendrimers as potent cell surface recruiters of antibodies for mediating innate immune killing[J/OL]. Adv Mater, 2023, 35(47): e2303909[2025-09-11]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37572294/. DOI: 10.1002/adma.202303909.

[30] SABHARANJAK S, MAYOR S. Folate receptor endocytosis and trafficking[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2004, 56(8): 1099-1109. DOI: 10.1016/j.addr.2004.01.010.

[31] BANDARA N A, HANSEN M J, LOW P S. Effect of receptor occupancy on folate receptor internalization[J]. Mol Pharm, 2014, 11(3): 1007-1013. DOI: 10.1021/mp400659t.

[32] PAUL N R, JACQUEMET G, CASWELL P T. Endocytic trafficking of integrins in cell migration[J/OL]. Curr Biol, 2015, 25 (22): R1092-R1105[2025-09-11]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26583903/. DOI: 10.1016/j.cub.2015.09.049.

[33] CHEW H Y, DE LIMA P O, GONZALEZ CRUZ J L, *et al*. Endocytosis inhibition in humans to improve responses to ADCC-mediating antibodies[J]. Cell, 2020, 180(5): 895-914. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.019.

[34] DE COEN R, NUHN L, PERERA C, *et al*. Synthetic rhamnose glycopolymer cell-surface receptor for endogenous antibody recruitment[J]. Biomacromolecules, 2020, 21(2): 793-802. DOI: 10.1021/acs.biomac.9b01483.

[35] UVYN A, DE COEN R, GRUIJS M, *et al*. Efficient innate immune killing of cancer cells triggered by cell-surface anchoring of multivalent antibody-recruiting polymers[J]. Angew Chem Int Ed, 2019, 58(37): 12988-12993. DOI: 10.1002/anie.201905093.

[36] LI S S, YU B C, WANG J J, *et al*. Biomarker-based metabolic labeling for redirected and enhanced immune response[J]. ACS Chem Biol, 2018, 13(6): 1686-1694. DOI: 10.1021/acschembio.8b00350.

[37] MILAWATI H, MANABE Y, MATSUMOTO T, *et al*. Practical antibody recruiting by metabolic labeling with caged glycans[J/OL]. Angew Chem Int Ed, 2023, 62(25): e202303750[2025-09-11]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/37042088/. DOI: 10.1002/anie.202303750.

[38] GOYARD D, DIRIWARI P I, BERTHET N. Metabolic labelling of cancer cells with glycodendrimers stimulate immune-mediated cytotoxicity[J]. RSC Med Chem, 2021, 13(1): 72-78. DOI: 10.1039/d1md00262g.

[39] MANABE Y, FUKASE K. Novel immune therapy: antibody-recruiting strategy[J/OL]. Chem Lett, 2025, 54(3): upaf035[2025-09-11]. https://doi. org/10.1093/chemle/upaf035. DOI: 10.1093/chemle/upaf035.

[40] MUYLDERMANS S. Nanobodies: natural single-domain antibodies [J]. Annu Rev Biochem, 2013, 82: 775-797. DOI: 10.1146/annurev-biochem-063011-092449.

[41] SASAKI K, MIYASHITA Y, ASAI D, *et al*. A peptide inhibitor of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against EGFR/folate receptor- α double positive cells[J]. Medchemcomm, 2018, 9(5): 783-788. DOI: 10.1039/c8md00010g.

[42] CHEN J J, XU M C, ZHANG Y X, *et al*. Allosteric synthetic antibody (Allo-SyAb) for improved cancer immunotherapy[J/OL]. Chem Eng J, 2023, 463: 142374[2025-09-11]. http://dx. doi. org/10.1016/j.cej.2023.142374. DOI: 10.1016/j.cej.2023.142374.

[43] BIRCH G C, VERGARA-CADAVID J, MAQBOOL M, *et al*. Expansion, persistence, and characteristics of autologous, bhv-1100 armored memory-like NK cells infused prior to autologous stem cell transplant in MRD+ multiple myeloma patients: a first-in-human trial[J/OL]. Blood, 2023, 142: 2105[2025-09-11]. http://dx. doi. org/10.1182/blood-2023-180224. DOI: 10.1182/blood-2023-180224.

[44] TOMMASONE S, ALLABUSH F, TAGGER Y K, *et al*. The challenges of glycan recognition with natural and artificial receptors [J]. Chem Soc Rev, 2019, 48(22): 5488-5505. DOI: 10.1039/c8cs00768c.

[45] CARLSON C B, MOWERY P, OWEN R M, *et al*. Selective tumor cell targeting using low-affinity, multivalent interactions[J]. ACS Chem Biol, 2007, 2(2): 119-127. DOI: 10.1021/cb6003788.

[46] LIN H, ZHOU K, LI D, *et al*. Dinitrophenol-hyaluronan conjugates as multivalent antibody-recruiting glycopolymers for targeted cancer immunotherapy[J]. ChemMedChem, 2021, 16(19): 2960-2968. DOI: 10.1002/cmdc.202100313.

[47] LAKE B P M, WYLIE R G, BAŘINKA C, *et al.* Tunable

multivalent platform for immune recruitment to lower antigen expressing cancers[J/OL]. Angew Chem Int Ed, 2023, 62(9): e202214659[2025-09-11]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/36577087/. DOI: 10.1002/anie.202214659.

[48] KAPCAN E, LAKE B, YANG Z, *et al*. Covalent stabilization of antibody recruitment enhances immune recognition of cancer targets [J]. Biochemistry, 2021, 60(19): 1447-1458. DOI: 10.1021/acs.biochem.1c00127.

[49] HONG H F, LI C, GONG L, *et al*. Universal endogenous antibody recruiting nanobodies capable of triggering immune effectors for targeted cancer immunotherapy[J]. Chem Sci, 2021, 12(12): 4623-4630. DOI: 10.1039/d0sc05332e.

[50] LIN H, LI Y C, ZHOU K, *et al*. Supramolecular complex glycoconjugate vaccine generates self-enhancement effects for carbohydrate antigen delivery[J/OL]. Chin Chem Lett, 2024, 35(2): 108670[2025-09-11]. http://dx.doi.org/10.1016/j.cclet.2023.108670. DOI: 10.1016/j.cclet.2023.108670.

[51] MU W W, CHEN Y, ZHONG Z F, *et al*. HER2 nanobody-poly (rhamnose) conjugates efficiently recruit anti-rhamnose antibodies from serum to the surface of HER2-expressing cells[J]. Chem Mater, 2024, 36(20): 10113-10124. DOI: 10.1021/acs.chemmater.4c01500.

[52] UVYN A, DE GEEST B G. Multivalent antibody-recruiting macromolecules: linking increased binding affinity with enhanced innate immune killing[J]. Chembiochem, 2020, 21(21): 3036-3043. DOI: 10.1002/cbic.202000261.

[53] LAKE B P M, RULLO A F. Offsetting low-affinity carbohydrate binding with covalency to engage sugar-specific proteins for tumor-immune proximity induction[J]. ACS Cent Sci, 2023, 9(11): 2064-2075. DOI: 10.1021/acscentsci.3c01052.

[54] KRYGIER K, WIJETUNGE A N, SRAYEDDIN A, *et al*. Leveraging covalency to stabilize ternary complex formation for cell-cell "induced proximity" [J]. ACS Chem Biol, 2024, 19(10): 2103-2117. DOI: 10.1021/acschembio.4c00286.

[55] MCCANN H M, LAKE B P M, HOFFMAN K S, *et al*. Covalent immune proximity-induction strategy using SuFEx-engineered bifunctional viral peptides[J]. ACS Chem Biol, 2022, 17(5): 1269-1281. DOI: 10.1021/acschembio.2c00233.

[56] SERNIUCK N J, KAPCAN E, MOOGK D, *et al*. Electrophilic proximity-inducing synthetic adapters enhance universal T cell function by covalently enforcing immune receptor signaling[J/OL]. Mol Ther Oncol, 2024, 32(3): 200842[2025-09-11]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39045028/. DOI: 10.1016/j.omton.2024.200842.

[57] JIN B K, ODONGO S, RADWANSKA M, *et al*. NANOBODIES®: a review of diagnostic and therapeutic applications[J/OL]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6): 5994[2025-09-11]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/36983063/. DOI: 10.3390/ijms24065994.

[58] SALVADOR J P, VILAPLANA L, MARCO M P. Nanobody: outstanding features for diagnostic and therapeutic applications[J]. Anal Bioanal Chem, 2019, 411(9): 1703-1713. DOI: 10.1007/s00216-019-01633-4.

[59] BRAISTED A C, WELLS J A. Minimizing a binding domain from protein A[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93(12): 5688-5692. DOI: 10.1073/pnas.93.12.5688.

[60] LI Y C, LI D, LIN H, *et al*. Reconstituting the immune killing functions and improving the pharmacokinetics of nanobodies by rhamnolipid conjugation[J]. J Control Release, 2025, 378: 18-26. DOI: 10.1016/j.jconrel.2024.11.080.

[61] HONG H F, LIN H, LI D, *et al*. Chemoenzymatic synthesis of a rhamnose-functionalized bispecific nanobody as a bispecific antibody mimic for cancer immunotherapy[J/OL]. Angew Chem Int Ed, 2022, 61(38): e202208773[2025-09-11]. https://pubmed. ncbi. nlm.nih.gov/35891606/. DOI: 10.1002/anie.202208773.

[62] LI Y C, LIN H, HONG H F, *et al*. Multivalent rhamnose-modified EGFR-targeting nanobody gains enhanced innate fc effector immunity and overcomes cetuximab resistance via recruitment of endogenous antibodies[J/OL]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(13): e2307613[2025-09-11]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/38286668/. DOI: 10.1002/advs.202307613.

[63] HONG H F, ZHOU K, LIN H, *et al*. In situ self-assembly of antibody-rhamnose complex as a pre-targeting strategy for enhanced cancer immunotherapy[J/OL]. Chemistry, 2025, 31(1): e202403539[2025-09-11]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/39462190/. DOI: 10.1002/chem.202403539.

[64] HONG H F, ZHAO J, ZHOU K, *et al*. Rhamnose modified antibodies show improved immune killing towards EGFR-positive solid tumor cells[J/OL]. Carbohydr Res, 2024, 536: 109038[2025-09-11]. http://dx. doi. org/10.1016/j. carres. 2024.109038. DOI: 10.1016/j.carres.2024.109038.

[65] HONG H F, ZHOU K, LIN H, *et al*. Supramolecular assembly of antibody-rhamnose complex to enhance the complement-dependent cytotoxicity for cancer immunotherapy[J]. J Carbohydr Chem, 2025, 44(1/2/3): 31-42. DOI: 10.1080/07328303.2024.2418526.

[66] UVYN A, TONNEAUX C, FOSSÉPRÉ M, *et al*. Towards a rational design of antibody-recruiting molecules through a computational microscopy view of their interactions with the target antibody[J/OL]. Chemistry, 2023, 29(30): e202300474[2025-09-11]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/36862311/. DOI: 10.1002/chem.202300474.

[67] RATHMANN S M, GENADY A R, JANZEN N, *et al.* A versatile platform for the development of radiolabeled antibody-recruiting small molecules[J]. Mol Pharm, 2021, 18(7): 2647-2656. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00187.

［收稿日期］ 2025-08-27 ［修回日期］ 2025-11-09
［本文编辑］ 向正华