

• 综 述 •

抗体偶联药物的临床应用及其耐药性优化对策的研究进展

谢杨阳¹, 代献花², 叶紫妍¹, 袁诚卿¹, 解 伟^{1*}, 梁蓓蓓^{1*}

1. 上海健康医学院 药学院 分子影像重点实验室, 上海 201318

2. 上海市浦东新区人民医院, 上海 201299

摘 要: 抗体-药物偶联(ADC)是现代“精准医疗”需求下药学发展的必然趋势。从2000年第一款ADC药物的上市成功到2020年ADC药物的研发层出不穷。肿瘤靶向治疗的发展带动了ADC药物研发领域的快速兴起。ADC药物是使用具有特异性的单克隆抗体与具有生物活性的细胞毒素结合,将药物特异性递送至肿瘤表面位点,避免对正常细胞的杀伤,减少毒副作用。ADC为细胞毒性有效载荷提供了一种较为理想的递送方法。但是也必须清楚地认识到,由于肿瘤异质性、肿瘤代谢、肿瘤血供等多种因素导致的肿瘤耐药是ADC药物发展中所面临的一大挑战。从ADC药物的发展进程、临床应用及其所面临的耐药问题进行综述,探讨抗体偶联药物的临床应用及其所面临的挑战和策略。

关键词: 抗体偶联药物; 抗体-药物偶联; 临床使用; 耐药; 对策

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)07-1520-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.07.037

Clinical application and drug resistance optimization strategy of antibody-conjugated drug

XIE Yang-yang¹, DAI Xian-hua², YE Zi-yan¹, YUAN Chen-qing¹, XIE Wei¹, LIANG Bei-bei¹

1. Key Laboratory of Molecular Imaging, School of Pharmacy, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China

2. Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201299, China

Abstract: Antibody-drug conjugates (ADC) is one of the inevitable pharmaceutical developments meets the demand of modern "precision medicine". Since the success of the first ADC drug had been listed in 2000, there has been an endless stream of ADC research and development during two decades. The development of tumor targeted therapy has led to the rapid rise in the field of ADC. ADC uses specific monoclonal antibodies to combine with bioactive cytotoxins to deliver specific drugs to tumor surface sites, in order to avoid killing normal cells and decreasing side effects. ADC provides an ideal delivery method for cytotoxic payloads. However, we must also clearly recognize that tumor drug resistance caused by tumor heterogeneity, tumor metabolism, tumor blood supply, and other elements is a major challenge in the development of ADC drugs. We review the development, clinical application, and drug resistance problems of ADC, and discuss the clinical application, challenges, and strategies of ADC.

Key words: antibody-conjugated drug; antibody-drug conjugate (ADC); clinical application; drug resistance; strategy

目前在肿瘤治疗中,化疗抗癌是使用最普遍的方法之一,但常规化疗药物易导致全身毒性和耐药性,使患者无法继续维持治疗。抗体-药物偶联物

(antibody-drug conjugates, ADC)使用单克隆抗体作为载体,与具有生物活性的细胞毒性分子通过化学连接子进行偶联,将毒素特异性递送至肿瘤细胞

收稿日期: 2021-04-21

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81972252); 国家自然科学基金青年项目(81703401); 上海市卫健委2021年面上项目(202040382)

作者简介: 谢杨阳,女,本科,研究方向为肿瘤药理。E-mail: xyy19990928@126.com

*通信作者: 梁蓓蓓,女,博士,副教授,硕士生导师,研究方向为肿瘤药理。E-mail: liangbb@sumhs.edu.cn

解 伟,男,博士,副教授,硕士生导师,从事基因工程抗体与肿瘤免疫治疗。E-mail: xiew@sumhs.edu.cn

表面,通过内吞的方式进入细胞内部,与溶酶体结合释放毒素。ADC 可提高药物的疗效、降低毒素分子造成的毒副作用。ADC 药物由抗体、连接子、细胞毒性分子 3 个部分组成。抗体需要靶抗原提供特异性结合位点,理想的靶抗原应在肿瘤表面高表达,而在一般细胞中表达较少或不表达^[1]。抗体与肿瘤的靶抗原位点特异性结合并形成抗体-抗原免疫复合物,可将细胞毒素注入靶细胞,并在溶酶体中分解释放出高毒性化疗药物,破坏细胞的 DNA 双链或阻止其有丝分裂,起到杀死细胞的作用^[2]。临床上广泛使用的细胞毒素有:DNA 损伤剂,可与 DNA 双螺旋结构的小沟结合使其 D 裂解并死亡;结合微管、结合阻断细胞有丝分裂的细胞毒素,如卡奇霉素、倍癌毒素以及喜树碱类衍生物^[3];诱导细胞凋亡的微管蛋白抑制剂,如奥瑞他汀类^[4]、美登素类及其衍生物、海兔毒素类^[5]。由连接子偶联抗体和毒素使其在血液循环中保持稳定性,递送至细胞内部释放毒素。临床上多使用的连接子种类为酸敏感连接子、二硫化物连接子,半胱氨酸蛋白酶可裂解连接子、多肽连接子(如 vc、CL2A)、不可裂解的巯基连接子^[6-7](图 1)。ADC 的作用机制比较复杂,大体分 5 步:第一步为血液中循环的 ADC 药物与靶细胞上的抗原结合^[9];第二步为 ADC-抗原复合物通过网格蛋白介导后被内吞进入靶细胞内部^[10-11],形成一个包含 ADC-抗原复合物的初级内体^[11];第三步为初级内体发展为次级内体后,ADC 药物与溶酶体结合,溶酶体中的质子泵会创造一种酸性环境,促进由蛋白酶(如 cathepsin-B、plasmin)介导的蛋白水解裂解^[10];第四步为细胞毒性载荷(药物)释放并发挥作用^[10];第五步为靶细胞凋亡,见图 2。本文从 ADC 药物的发展进程、临床应用及其所面临的耐药问题进行综述,探讨抗体偶联药物的临床应用及其所面临的挑战和策略。

1 抗体偶联药物的临床使用

ADC 的起源可以追溯到 20 世纪 60 年代。1975 年,随着第一个现代版单克隆抗体横空出世,第一款 ADC 药物才被报道^[13]。2000 年 FDA 批准首个 ADC 药物上市^[14]。然而因为技术原因,第一代 ADC 药物全部终止于临床试验^[15]。近年来第二代 ADC 药物也开始获批上市,使用化学偶联技术(即非定点偶联技术)达到较好的疗效,并提高了安全性^[16]。基于靶抗原位点和抗体的大量开发,第三代药物采

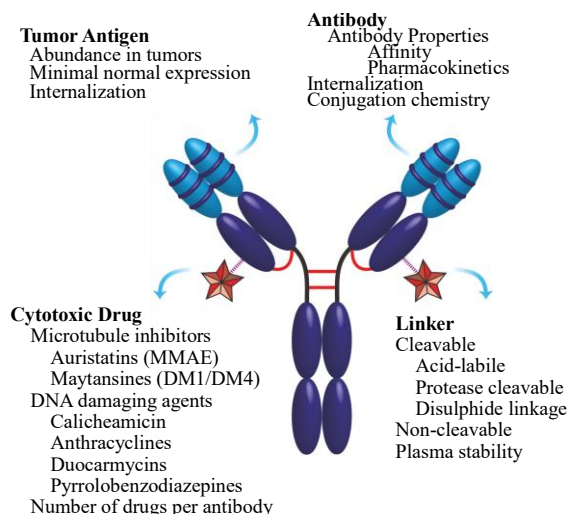


图 1 ADC 药物结构示意图^[8]

Fig. 1 Anatomy of ADC

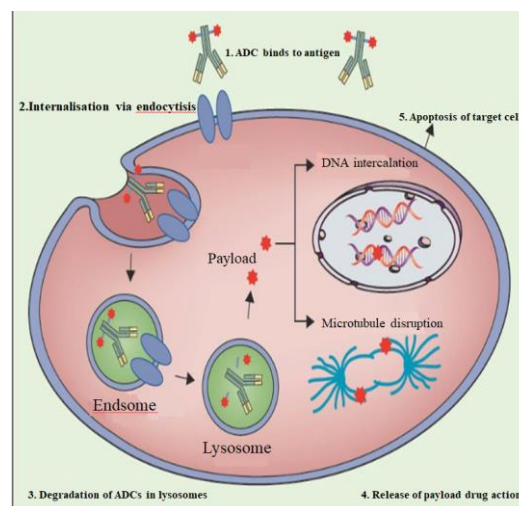


图 2 ADC 药物作用机制^[12]

Fig. 2 ADC mechanisms of action

用了定点化学偶联技术^[16],使疗效有了更惊艳的结果,在近期逐步被 FDA 批准。ADC 药物发展时间轴见图 3。

第一代 ADC 药物是 1958 年尝试利用抗鼠白细胞免疫球蛋白与甲氨蝶呤偶联用于治疗白血病^[17]。2000 年, FDA 批准辉瑞公司的首个 ADC 药物奥加米星吉妥单抗(商品名 Mylotarg)上市,用于 CD33 阳性的急性髓性白血病复发的 60 岁以上患者,治愈率大约为 30%^[14],但由于产生严重的致命性肝损伤且没有明显的生存效益而退市^[15]。第一代 ADC 药物的缺点为:抗体为鼠源抗体;Linker 不可裂解;细胞毒素不足;位点低表达。已上市 ADC 药物见表 1。

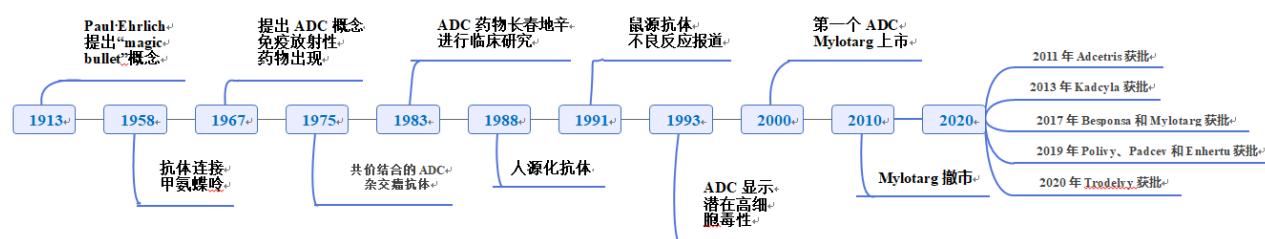


图 3 ADC 药物发展时间轴

Fig. 3 ADC drugs timeline

第二代 ADC 药物开发起点是罗氏公司的恩美曲妥珠单抗（商品名赫赛莱）。作为首次获批的靶向乳腺癌的 ADC 药物，恩美曲妥珠单抗辅助治疗 3 年，相比单用曲妥珠单抗组无复发生存率为 88.3%，提高了 77%^[18]。希根和千禧公司开发的本妥昔单抗（商品名 Adcetris）针对经典霍奇金淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤^[19]，是血液肿瘤领域最成功的 ADC 药物，联合 AVD 方案（阿霉素+长春碱+达卡巴嗪）的 4 年无进展生存率为 81.7%，降低了 31% 疾病进展或死亡风险。第二代 ADC 药物的优点为：靶抗原开发多样化；人源化抗体；可裂解连接子技术。缺点为：载药率过低或过高；治疗窗口狭窄；

有效性降低。已上市药物见表 1。

第三代 ADC 药物典型代表是恩诺单抗（商品名 Padcev），它是第 2 个靶向实体瘤的 ADC 药物，适用于 PD-1/PD-L1 抗体治疗无效患者，EV-201 试验显示其客观缓解率为 44%^[20]。阿斯利康公司开发的曲妥珠单抗重组冻干粉注射剂（商品 Enhertu）对乳腺癌的客观缓解率 60.9%，疾病控制率 97.3%^[20]，于 2019 年 12 月获 FDA 加速批准。第三代 ADC 药物的优点为：小分子-单抗定点偶联技术；开发双特异性抗体；真核 RNA 剪接抑制剂增强特异性。缺点为：偶联技术难以重现；微管蛋白抑制剂不敏感。已上市药物见表 1。

表 1 已上市的 ADC 药物
Table 1 AD drugs on the market

代数	通用名	商品名	公司	靶点	毒性小分子	适应症	上市时间
第一代	gemtuzumab	Mylotarg	Prizer	CD33	calicheamicin	CD33+AML	2000
	ozogamicin						
	gemtuzumab	Mylotarg	Wyeth, Pfizer	CD33	calicheamicin	CD33+AML	2017
第二代	ozogamicin						
	Brentuximab	Adcetris	Seattle Genetics	CD30	MMAE	Hodgkin lymphoma and ALCL	2011
	vedotin						
第二代	inotuzumab	Bespons	Pfizer	CD22	calicheamicin	relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia	2017
	ozogamicin						
	moxetumomab	Lumoxiti	Pfizer	CD22	PE38	relapsed or refractory hairy cell leukemia	2018
第三代	pasudotox-tdfk						
	Onartuzumab	Polivy	Genentech (Roche)	CD79b	MMAE	relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma	2019
	vedotin						
第三代	Trastuzumab	Enhertu	AstraZeneca	HER2	DXd	HER2+ breast cancer	2019
	deruxtecan						
	Enfortumab	Padcev	Seattle Genetics	nectin-4	MMAE	advanced or metastatic urothelial cancer	2019
代	vedotin						
	sacituzumab	Trodelvy	Immunomedics	Trop-2	SN-38	HER2-triple-negative breast cancer	2020
	govitecan						

2 ADC 药物在临床治疗中的耐药原因

ADC 为细胞毒性有效载荷提供了一种理想的递送方法,用以治疗各种癌症。然而肿瘤细胞在任何治疗措施下均会形成耐药机制^[21],耐药情况可能在药物治疗后发生(继发或获得性耐药),也可能从治疗开始就出现(主要或新发耐药性)。通常 ADC 的耐药机制出现在 ADC 的作用过程中,对 ADC 的抗药性可能与靶抗原、抗体内吞、运输途径、细胞周期及其调控信号通路的变化、溶酶体功能、细胞毒性分子的脱靶效应有关。

2.1 靶抗原的下调或缺失

可被 ADC 药物的单克隆抗体识别的抗原水平发生突变。已有文献证明,增加 ADC 药物暴露,其所针对的抗原表达水平显著降低;然而,如果减少药物暴露,ADC 的功效会因高表达抗原而降低。研究报道小窝蛋白 1 内吞曲妥珠单抗的途径会导致 HER2+细胞系的药物敏感度降低,原因是抗原水平表达降低导致曲妥珠单抗向溶酶体的递送不足^[22]。不仅如此,抗原的突变也可以调节抗体对抗原的识别能力,据报道曲妥珠单抗的疗效降低的原因是神经调节蛋白促进 HER2、HER3、HER4 家族成员的异源二聚化^[23]。

2.2 溶酶体转运蛋白抑制 ADC 效力

ADC 释放细胞毒性有效载荷的方法是通过溶酶体中的化学或酶裂解功能,因此溶酶体也会导致 ADC 药物的耐药性^[24]。研究表明,溶酶体中曲妥珠单抗的积累使长期暴露于药物细胞对曲妥珠单抗产生抗性。耐药机制是由于其溶酶体 pH 值升高,进而抑制了溶酶体蛋白水解酶释放细胞毒素^[24]。此外,最近的研究发现,溶酶体转运蛋白如 SLC46A3 的减少抑制了包括曲妥珠单抗在内的多种 ADC 的细胞毒性药物的效力^[25]。SLC46A3 表达缺失也导致了先天和后天耐受美坦辛和吡咯氯苯二氮草类化疗药物^[26]。

2.3 有效载荷释放到细胞质

药物外排转运蛋白的过表达也导致 ADC 药物出现耐药性。因为细胞毒性药物通过 ATP 结合盒(ABC)转运蛋白如 PgP/MDR1(97-99)从细胞质中清除^[27]。同样,细胞周期动力学在 ADC 的灵敏度方面也发挥着至关重要的作用。如对曲妥珠单抗敏感的 HER2+乳腺癌细胞中,参与 G₂/M 过渡的细胞周期蛋白 cyclin B 的水平要高于对曲妥珠单抗产生抗性的细胞^[28]。

2.4 多药耐药基因表达增加

多药耐药基因使微管组成改变,导致抗原表达下调和抗原 ADC 内吞以及细胞内转运或药物释放减少^[30]。实验证明,对本妥昔单抗耐药的霍奇金淋巴瘤细胞表现出对一甲基溴瑞他汀 E 的耐药性,其原因是由于多药耐药基因的藥物外排作用^[28-29]。

3 ADC 药物耐药的对策

3.1 针对靶抗原突变优化抗体

使用双特异性和双对位抗体来增加细胞对 ADC 药物的内吞作用,双对位 ADC 与同一靶抗原上的两个不同的、不重叠的表位结合,从而使更多受体簇集并增强内吞作用,溶酶体运输和降解^[30]。与 HER2 靶向的 ADC 相比,靶向 HER2 和催乳素受体的双特异性 ADC 可以更有效地杀死靶细胞(共表达 HER2 和催乳素受体),这表明这两种靶点可以促进溶酶体内吞作用^[31]。

3.2 针对溶酶体转运蛋白优化连接子

当溶酶体的 pH 值升高,曲妥珠单抗在溶酶体中积累,其蛋白水解活性紊乱。这些结果在患者来源的 HER2 样本的曲妥珠单抗耐药细胞中得到证实。由于许多 ADC 可能使用溶酶体的内化降解途径来传递有效载荷,恢复溶酶体功能可能会克服基于 ADC 的耐药性,并提高其有效性。有研究结果表明,有可能通过控制溶酶体的 pH 值来增强/恢复曲妥珠单抗和其他 ADC 的抗肿瘤特性^[24]。最近有研究提出可使用光激活的纳米颗粒来操纵溶酶体内的 pH 值^[32]。

3.3 针对细胞毒素优化

使用新有效载荷之一吡咯并苯并二氮杂萘类(PBD)^[33]与癌细胞 DNA 的特定靶标结合并交联,防止肿瘤细胞的增殖而不会使其 DNA 螺旋变形,从而有可能避免出现耐药现象^[34]。新改造技术中,Thailanstatin A 和 Spliceostatin C 是超强效的真核 RNA 剪接抑制剂,可以特异性杀死表达高和低抗原阳性的肿瘤细胞,但不靶向抗原阴性细胞。

3.4 针对多药耐药基因优化

与亲水性化合物相比,多药耐药基因对运输疏水性化合物具有很高的亲和力。开发亲水或带电的 Linker 可使所得的 ADC 对具有极高性或带电荷代谢物的多药耐药基因+细胞显示出更高的效力, Singh 等^[35]用新的三糖基肽 Linker-CX 设计了 ADC 药物,通过裂解单个肽键才能释放溶酶体中的细胞毒弹头。该技术进行了与 SMCC-Linker ADC 对比

实验后发现,在其他细胞系中,尤其是具有多重耐药性的细胞系,CX-Linker ADC 显示出比 SMCC-Linker ADC 更多的细胞毒活性(IC₅₀降低 5~100 倍)。在抗体表达细胞株中引入非天然氨基酸,可在温和条件下偶联小分子获得稳定的 ADC^[36]。Tian 等^[37]成功研制出通过 MMAD 与 pAcF 的抗 5T4 和 HER2 抗体结合形成稳定的肽键连接。与传统的半胱氨酸偶联物相比,该方法使药物的稳定性和药效有所增长。

近年来,研究发现抗原表达 ANT XR 细胞黏附分子 1 是一种细胞表面跨膜糖蛋白,广泛表达于肿瘤相关的周围基质^[38]。这种效应是由肿瘤相关的基质细胞释放一甲基溴瑞他汀 E 引起的,可使 ADC 药物利用旁观者效应杀死邻近的癌细胞^[38]。组合疗法诱导了抗肿瘤免疫反应,提高药物疗效,缩小肿瘤转移、生长,降低耐药性,同时提高存活率^[39]。Sara 等^[40]建议使用新型的细胞毒性弹头如转运蛋白机制和从微管破坏剂到 DNA 损伤剂的细胞毒性分子来解决原发性和继发性的耐药性。

4 结语

近期国内外 ADC 药物也在进行大量临床试验,其中有些药物展现了较好的疗效。depatuxizumab mafodotin (Depatux-M) 适用于已接受化疗治疗但复发的难治胶质瘤患者,它是一款靶向 EGFR 的 ADC 药物。临床试验结果显示,后期 Depatux-M 组患者的疾病恶化率下降 34%^[41]。DS-1062 适用于复发/难治性非小细胞肺癌患者,它是一款靶向 Trop2 的 ADC 药物。在 2019 年的世界肺癌大会期间进行了临床试验,结果 5 名患者部分缓解,2 名患者稳定了病情,6 名患者还需要接受治疗。DSTP3086S 作用于循环血液肿瘤,其靶点为 STEAP1。在临床实验中,62 名患者接受了 DSTP3086S 治疗,肿瘤标志物减少超过 50% 的有 11 名患者。在影像学评估中,36 名患者中 2 人肿瘤缩小超过 30%,另 27 名患者在治疗前可在血象中检测到大量循环肿瘤细胞,16 名患者在治疗后血液循环系统中的肿瘤细胞大量减少,甚至无法测出^[42]。

抗体-药物偶联是现代“精准医疗”需求下必定的发展趋势。从 2000 年第一款 ADC 药物的上市成功到 2020 年 ADC 药物的研发层出不穷,离不开各种技术的发展,如抗原表位的发现、单克隆抗体的开发、偶联技术的发展以及细胞毒素分子的合成。ADC 药物进入蓬勃发展的时代,也带动了靶向

治疗技术的精进。目前, FDA 已经批准了 8 个 ADC 药物上市,后续还有多个候选 ADC 将要进入临床后期实验。国内的 ADC 药物发展还需要进一步的创新概念,目的是将 ADC 药物的治疗窗扩大,提高安全性。ADC 药物在技术发展中日渐成熟,审批速度也在加快,未来会有更多的有效的 ADC 药物上市,给难治性肿瘤患者带来希望。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Thomas A, Teicher B A, Hassan R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): e254-e262.
- [3] DiJoseph J F, Dougher M M, Evans D Y, *et al.* Preclinical anti-tumor activity of antibody-targeted chemotherapy with CMC-544 (inotuzumab ozogamicin), a CD22-specific immunoconjugate of calicheamicin, compared with non-targeted combination chemotherapy with CVP or CHOP [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(4): 741-749.
- [4] MacMillan K S, Boger D L. Fundamental relationships between structure, reactivity, and biological activity for the duocarmycins and CC-1065 [J]. *J Med Chem*, 2009, 52(19): 5771-5780.
- [5] Gerber H, Koehn F E, Abraham R T. The antibody-drug conjugate: an enabling modality for natural product-based cancer therapeutics [J]. *Nat Prod Rep*, 2013, 30(5): 625-639.
- [6] Tian F, Lu Y, Manibusan A, *et al.* A general approach to site-specific antibody drug conjugates [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(5): 1766-1771.
- [7] Lu J, Jiang F, Lu A, *et al.* Linkers having a crucial role in antibody-drug conjugates [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4): 561.
- [8] Panowski S, Bhakta S, Raab H, *et al.* Site-specific antibody drug conjugates for cancer therapy [J]. *MAbs*, 2014, 6(1): 34-45.
- [9] Gorovits B, Krinos-Fiorotti C. Proposed mechanism of off-target toxicity for antibody-drug conjugates driven by mannose receptor uptake [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(2): 217-223.
- [10] Kalim M, Chen J, Wang S, *et al.* Intracellular trafficking of new anticancer therapeutics: antibody-drug conjugates [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 2265-2276.

- [11] Peters C, Brown S. Antibody-drug conjugates as novel anti-cancer chemotherapeutics [J]. *Biosci Rep*, 2015, 35(4): e00225.
- [12] Chau C H, Steeg P S, Figg W D. Antibody-drug conjugates for cancer [J]. *Lancet*, 2019, 394(10200): 793- 804.
- [13] Pento J T. Monoclonal antibodies for the treatment of cancer [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(11): 5935-5939.
- [14] Norsworthy K J, Ko C W, Lee J E, *et al.* FDA approval summary: Mylotarg for treatment of patients with relapsed or refractory CD33-positive acute myeloid leukemia [J]. *Oncologist*, 2018, 23(9): 1103-1108.
- [15] van Der Velden V H, te Marvelde J G, Hoogveen P G, *et al.* Targeting of the CD33-calicheamicin immunoconjugate Mylotarg (CMA-676) in acute myeloid leukemia: in vivo and in vitro saturation and internalization by leukemic and normal myeloid cells [J]. *Blood*, 2001, 97(10): 3197-3204.
- [16] Junutula J R, Raab H, Clark S, *et al.* Site-specific conjugation of a cytotoxic drug to an antibody improves the therapeutic index [J]. *Nat Biotechnol*, 2008, 26(8): 925-932.
- [17] Ford C H, Newman C E, Johnson J R, *et al.* Localisation and toxicity study of a vindesine-anti-CEA conjugate in patients with advanced cancer [J]. *Br J Cancer*, 1983, 47(1): 35-42.
- [18] Krop I, Winer E P. Trastuzumab emtansine: a novel antibody-drug conjugate for HER2-positive breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(1): 15-20.
- [19] Younes A, Bartlett N L, Leonard J P, *et al.* Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(19): 1812-1821.
- [20] Rosenberg J E, Balar A, O'Donnell P H, *et al.* EV-201: A single-arm, open-label, multicenter study of enfortumab vedotin for treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who previously received immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Supl 8): viii326-viii327.
- [21] García-Alonso S, Ocaña A, Pandiella A. Resistance to antibody-drug conjugates [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(9): 2159-2165.
- [22] Ritchie M, Tchistiakova L, Scott N. Implications of receptor-mediated endocytosis and intracellular trafficking dynamics in the development of antibody drug conjugates [J]. *MAbs*, 2013, 5(1): 13-21.
- [23] Phillips G D L, Fields C T, Li G, *et al.* Dual targeting of HER2-positive cancer with trastuzumab emtansine and pertuzumab: critical role for neuregulin blockade in antitumor response to combination therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(2): 456-468.
- [24] Ríos-Luci C, García-Alonso S, Díaz-Rodríguez E, *et al.* Resistance to the antibody-drug conjugate T-DM1 is based in a reduction in lysosomal proteolytic activity [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(17): 4639-4651.
- [25] Hamblett K J, Jacob A P, Gurgel J L, *et al.* SLC46A3 is required to transport catabolites of noncleavable antibody maytansine conjugates from the lysosome to the cytoplasm [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(24): 5329-5340.
- [26] Kinneer K, Meekin J, Tiberghien A C, *et al.* SLC46A3 as a potential predictive biomarker for antibody-drug conjugates bearing noncleavable linked maytansinoid and pyrrolobenzodiazepine warheads [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(24): 6570-6582.
- [27] Loganzo F, Tan X, Sung M, *et al.* Tumor cells chronically treated with a trastuzumab-maytansinoid antibody-drug conjugate develop varied resistance mechanisms but respond to alternate treatments [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(4): 952-963.
- [28] Sabbaghi M, Gil-Gómez, G, Guardia C, *et al.* Defective cyclin B1 induction in trastuzumab-emtansine (T-DM1) acquired resistance in HER2-positive breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(22): 7006-7019.
- [29] Takegawa N, Nonagase Y, Yonesaka K, *et al.* DS-8201a, a new HER2-targeting antibody-drug conjugate incorporating a novel DNA topoisomerase I inhibitor, overcomes HER2-positive gastric cancer T-DM1 resistance [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(8): 1682-1689.
- [30] Li J Y, Perry S R, Muniz-Medina V, *et al.* A biparatopic HER2-targeting antibody-drug conjugate induces tumor regression in primary models refractory to or ineligible for HER2-targeted therapy [J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(1): 117-129.
- [31] Andreev J, Thambi N, Bay A E P, *et al.* Bispecific antibodies and antibody-drug conjugates (ADCs) bridging HER2 and prolactin receptor improve efficacy of HER2 ADCs [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(4): 681-693.
- [32] Lim J, Li L, Shirihai O S, *et al.* Modulation of mTOR signaling as a strategy for the treatment of Pompe disease [J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(3): 353-370.
- [33] Rios-Doria J, Harper J, Rothstein R, *et al.* Antibody-drug conjugates bearing pyrrolobenzodiazepine or tubulysin payloads are immunomodulatory and synergize with multiple immunotherapies [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(10): 2686-2698.
- [34] Bauzon M, Drake P M, Barfield R M, *et al.* Maytansine-bearing antibody-drug conjugates induce in vitro

- hallmarks of immunogenic cell death selectively in antigen-positive target cells [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(4): e1565859.
- [35] Singh R, Setiady Y Y, Ponte J, *et al.* A new triglycyl peptide linker for antibody-drug conjugates (ADCs) with improved targeted killing of cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(6): 1311-1320.
- [36] Kline T, Steiner A R, Penta K, *et al.* Methods to Make Homogenous Antibody Drug Conjugates [J]. *Pharm Res*, 2015, 32(11): 3480-3493.
- [37] Tian F, Lu Y, Manibusan A, *et al.* A general approach to site-specific antibody drug conjugates [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(5): 1766-1771.
- [38] Szot C, Saha S, Zhang X M, *et al.* Tumor stroma-targeted antibody-drug conjugate triggers localized anticancer drug release [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(7): 2927-2943.
- [39] Mokhtari R B, Homayouni T S, Baluch N, *et al.* Combination therapy in combating cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(23): 38022-38043.
- [40] García-Alonso S, Ocaña A, Pandiella A. Resistance to antibody-drug conjugates [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(9): 2159-2165.
- [41] Lassman A B, Aldape K D, Ansell P J, *et al.* Epidermal growth factor receptor (EGFR) amplification rates observed in screening patients for randomized trials in glioblastoma [J]. *J Neurooncol*, 2019, 144(1): 205-210.
- [42] Sukumaran S, Zhang C, Leipold D D, *et al.* Development and translational application of an integrated, mechanistic model of antibody-drug conjugate pharmacokinetics [J]. *AAPS J*, 2017, 19(1): 130-140.

[责任编辑 解学星]