

从沉寂到崛起，靶向癌细胞的药物“导弹”终于破茧成蝶

编者按：

人类与癌症的斗争史非常的漫长，但时至今日，癌症依然是一类让我们感到畏惧的疾病。癌症在基因水平上千变万化，而我们用于治疗的药物和手段还非常有限。

除了癌细胞的“永生”之外，癌症的可怕之处还在于转移的能力。对于晚期的癌症患者而言，转移往往成为致命的一击。当癌细胞随着血液遍及全身多处组织器官时，如何精准的识别癌细胞，成为了治疗的前提。先要“找到它”，才能“消灭它”。无数科学家为此殚精竭虑。

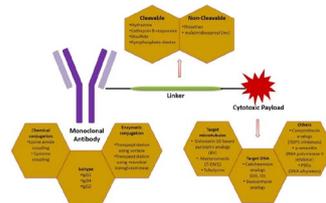
曾经，在过去很长一段时间里，细胞毒性药物是人类对抗癌症的主要“武器”，也就是通常我们所说的“化疗”。传统的化疗药物具有很强的攻击力，细胞杀伤作用优势明显，但它的副作用也同样显著。

传统的化疗药物选择性差，会漫无目的在身体内游走。众所周知，想要达到治疗效果，药物需要在起效区域达到一定的浓度。因此，为了让药物在目标区域达到足够的治疗剂量，就需要加大整体的摄入量。由于“无差别攻击”属性，传统化疗药物在攻击癌细胞的同时，对正常细胞带来的伤害也无法避免，最后，往往导致“伤敌一千自损八百”。于是，科学家们开始思考，如何能够引导药物“指哪儿打哪儿”。我们希望药物可以如同导弹一样，在体内精准摧毁癌细胞，但事实上，这并不容易。

靶向策略，精确制导

癌细胞与正常细胞是有很多不同之处的，科学家们尝试从这些不同着手，制定药物的靶向策略。表面抗原就是其中之一。部分独特的抗原会在癌细胞表面过度表达，与正常细胞表面明显不同。单克隆抗体可以与此类抗原以高度的选择性相结合，就能够实现对癌细胞的精准定位。虽然抗体在选择性上优势明显，但是它的细胞杀伤作用却往往有限。

于是，科学家们提出了“强强联合”的靶向策略。一种称为抗体偶联药物的靶向治疗手段，开始成为抗癌药物研发的热点方向之一。这是一种大分子与小分子结合的抗癌“组合拳”，将抗体的精准识别能力，与载荷细胞毒性药物（payload）的“杀伤”作用优势互补，通过连接器（linker）相结合，打造成摧毁癌细胞的药物“导弹”。



抗体偶联药物的结构可以分为三个部分：细胞毒性药物，作为有效载荷（payload），起杀伤作用；抗体具有高度的细胞选择性，作为制导部分，引导在体内的精准攻击；抗体部分与载荷药物通过连接（linker）结合在一起，组成了强强联合的药物“导弹”。（图片来源：参考资料[1]）

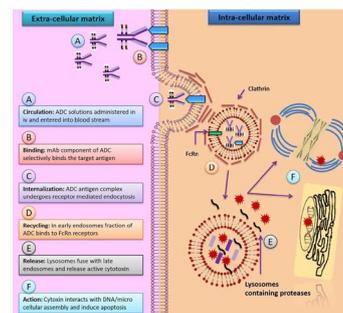
相对于常规的细胞毒性药物，单克隆抗体的半衰期要长得多，可以长达数周。组合后的“导弹”也“遗传”了抗体长达数周的半衰期，不但帮助载荷的细胞毒性药物精准攻击癌细胞，也可以在体内获得更长的治疗时间，大大降低单纯使用细胞毒性药物所产生的副作用。

胞内胞外，各有利弊

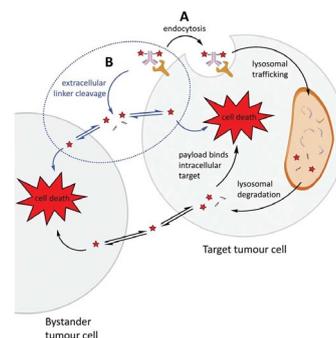
那么，安装了先进“制导”系统的药物“导弹”究竟是如何杀伤目标靶细胞的呢？

通常抗体偶联药物的抗体部分会与癌细胞表面的抗原结合，癌细胞会将抗原-抗体复合物内吞到细胞内部，然后，在溶酶体降解的作用下，释放具有细胞毒性的载荷药物，靶向DNA或微管蛋白，介导靶细胞的凋亡。如果载荷药物能够通过细胞膜进行扩散，杀伤周围的细胞，会产生通常所说的“旁观者效应”，周围细胞也会在作用范围之内。

此外，抗体偶联药物也会存在不通过细胞内化，而是直接在细胞外附近释放药物的情况。这种方式所靶向的抗原范围更广泛，也不必对细胞表面抗原的高表达过度依赖，同时避免了在细胞内的低效率运输。当然，这种起效方式也会使得选择性降低，部分载荷药物会在非目标区域起效，伤及“无辜”的正常细胞和组织，也就是通常所说的“脱靶毒性”。



抗体偶联药物经典的起效机制
(图片来源：参考资料[1])



A经典的作用机制，通过细胞内吞作用以及细胞内载荷药物释放起效；B非内化的细胞外作用机制；（图片来源：参考资料[2]）

开发瓶颈，挑战众多

其实，抗体偶联药物的概念可以追溯到上个世纪80年代。2000年，FDA批准首款抗体偶联药物 Mylotarg 上市，又因为毒性于2010年退市，抗体偶联药物一度陷入沉寂。那是因为，这个概念看似简单，但是，科学家们发现，实际操作中挑战重重。

想要将细胞毒性药物选择性地直接“运送”到肿瘤细胞中，在发挥抗癌作用的同时，又避免对健康细胞产生影响，连接子的作用至关重要。由于抗体偶联药物的口服生物利用度较低，因此，往往通过静脉注射给药。如果连接子过早释放药物，就会在血液产生脱靶毒性；如果在靶细胞区域不能够有效释放载荷药物，又会影响对癌细胞的杀伤作用。因此，一个优秀的连接子要做到，对于载荷药物“不该释放时绝不放手，该释放时当机立断”。

总的来说，**优秀的连接子通常需要具备三个主要的特性**：首先，在血液循环中要高度稳定；其次，溶解性好，有利于与抗体进行生物学偶联，避免形成无活性的聚集体；最后，允许载荷药物在目标区域有效释放。偶联的连接子与载荷药物的合成，是影响新药开发进程的关键之一，但此外，抗体偶联药物需要解决的问题还有很多。由于工艺问题，传统方法无法控制载荷药物会连接在抗体哪个位点上，会形成抗体与不同数目载荷药物连接的混合物，此外，作为连接位点的天然氨基酸容易在体内发生断裂，对药物整体稳定性也是巨大的挑战。



破茧成蝶，备受期待

近年来，业界投入了大量的研发精力和资源用于优化抗体偶联药物的结构。随着关键技术的突破，抗体偶联药物终于破茧成蝶，接连获批。目前，抗体偶联药物中使用的连接子有了很多成功的先例。其中，多肽（peptide）类结构是使用非常广泛的一种，也是目前临床阶段众多抗体偶联药物中非常常见的重要结构单元。

在2019年度，FDA批准上市的三款抗体偶联药物中，均包含多肽结构的连接子（linker），其中两款载荷药物（payload）也是多肽结构。（见右图6、7、8）

多肽可以视为是蛋白质的一个“片段”结构，能够拆解为一个特定的氨基酸分子。通常，科学家将2~100个氨基酸通过酰胺键连接而成的分子归属为肽类。众所周知，氨基酸序列具有特异性，因而，蛋白酶可以在特定序列位置进行高度选择性切割。多肽虽然没有蛋白质结构复杂，但是，经过设计的多肽序列同样能够被特定的酶选择性切割，而有目的的引入非天然氨基酸，可以使得多肽结构的连接子可以在体内运输过程中更加稳定。这个显著的优势，使得它精准、有效释放载荷药物成为可能。

早在2009年，药明康德化学服务部组建多肽化学研究团队，为客户提供多肽化学合成的各类研究服务。近年来，多肽化学研究团队在抗体偶联药物关键部分：连接子-载荷药物的合成方面积累了丰富的经验。抗体偶联药物以及其类似物相关业务已经是化学服务部多肽团队的核心业务之一，通过与合全药业协同作战，已建成了业界领先的集小分子（包括连接子和载荷药物）、多肽和寡核苷酸的一体化和端到端的能力，为客户提供从研发到商业化生产的一站式服务，从而能够赋能客户更好、更快、更省地将广大病患需要的抗体偶联药物推向市场。

多肽连接子的化学成本就很高。此外，能够起到同样靶向“制导”作用的多肽类似物，以及多肽类的细胞毒性药物也成为靶向性药物探索的重要方向。常规的多肽合成是通过固相载体进行的，但是，对于不同的氨基酸，尤其是很多非天然的修饰氨基酸，如何筛选出高效的缩合试剂，脱保护条件以及纯化条件，都非常关键。通过固相、液相结合的方式，药明康德不但在非天然氨基酸多肽产物合成方面有着出色的表现，在特殊氨基酸定制方面也有着丰富的积累，可以支持合作伙伴对于包括抗体偶联药物在内的靶向药物的开发与探索。

Table 1. Summary of the 2019 FDA peptides & oligonucleotides (TIDES) harvest [5].

#	Active Ingredient Trade Name	Type	Indication	Target	Route
1	Colodysen Vyondys 531 TM	Antisense oligonucleotide	Duchenne's Muscular Dystrophy (DMD)	Exon 53 in dystrophin gene	Intravenous
2	Givosiran Givlaari TM	Antisense oligonucleotide	Acute Hepatic Porphyria (AHP)	Aminolevulinic synthase 1 (ALAS1) mRNA	Subcutaneous
3	⁶⁸ Ga-DOTATOC	Peptide	Schtrigaphic imaging	Somatostatin receptor	Intravenous
4	Afamelanotide Sceneseo TM	Peptide	Erythropoietic protoporphyria (EPP)	Melanocyte-stimulating hormone receptor	Subcutaneous
5	Bremelanotide Vyleesi TM	Peptide	Hypogonadotropic hypogonadism	Melanocyte-stimulating hormone receptor	Subcutaneous
6	Enfortumab vedotin-efv Padcev TM	ADC with peptide payload and linker	Urothelial cancers	Nectin-4 receptor	Intravenous
7	Pakizumab vedotin-piig Polivy TM	ADC with peptide payload and linker	Refractory, diffuse large B-cell lymphoma	CD79b receptor expressed in mature B-cells	Intravenous
8	Fam-trastuzumab deruxtecan-roki Enhertu TM	ADC with a peptide linker	Unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer	Human epidermal growth factor receptor-2 (HER2)	Intravenous

ADC, antibody drug conjugate.

2019年FDA获批的多肽与寡核苷酸类药物成果颇丰，其中三款为含多肽结构的抗体偶联药物（图片来源：参考资料[3]）



立足于深厚的能力积累，药明康德化学服务部能够为合作伙伴提供高品质的多肽分子合成解决方案



合全药业常州基地寡核苷酸、多肽及小分子一体化平台

结语

研发靶向药物是人类对抗癌症的梦想之一，我们深切地希望药物能够在摧毁癌细胞的同时，最大程度上减轻患者的痛苦。近年来，抗体偶联药物备受期待，成为疾病治疗的热点开发方向，在研药物数量持续攀升。

继2019年3款抗体偶联药物获批上市后，今年上半年，FDA批准了抗体偶联药物Trodelvy (sacituzumab govitecan-hziy) 上市，治疗三阴性乳腺癌患者。这也是近一年半以来，FDA批准的第4款抗体偶联药物，占FDA总共批准的抗体偶联药物的50%。行业关键技术的突破造就了抗体偶联药物的开花结果，欣欣向荣。

对于抗体偶联药物来说，未来还有很多开创性的工作，需要技术方面的支持和突破，比如探索更多优秀的连接子、与抗体的定位偶联、抗体类似物的合成等。希望药明康德平台在多肽药物开发方面的能力，持续赋能广大合作伙伴的医药创新。期待更多、更好的抗体偶联药物能够早日问世，造福广大病患。

参考资料：

- [1] Nagavendra Kommineni, Palpandi Pandi et al.,(2019). Antibody drug conjugates: Development, characterization, and regulatory considerations. Polym Adv Technol, 2019;1-17, DOI: 10.1002/pat.4789
- [2] Jonathan D. Bargh, a Albert Isidro-Llobet et al.,(2019). Cleavable linkers in antibody-drug conjugates. Chem. Soc. Rev., 2019,48, 4361-4374, DOI: 10.1039/c8cs00676h
- [3] Danah Al Shaer, Othman Al Musaimi et al.,(2020). 2019 FDA TIDES (Peptides and Oligonucleotides) Harvest. Pharmaceuticals 2020, 13, 40, DOI:10.3390/ph13030040



✉ STA_info@wuxiapptec.com

🏠 www.STApharma.com.cn

🌐 www.linkedin.com/company/sta-pharmaceutical