



抗体偶联药物载荷的研究进展

聂俊宇^{1,2†}, 毛新月^{1,2†}, 肖典², 周辛波², 钟武², 刘连奇^{2*}, 李松^{2*}

1. 青岛大学药学院, 青岛 266071

2. 军事医学研究院国家应急防控药物工程技术研究中心, 北京 100850

†同等贡献

*通讯作者, E-mail: llianqi@126.com; lis.lisong@gmail.com

收稿日期: 2025-07-01; 接受日期: 2025-07-23; 网络版发表日期: 2025-08-12

国家自然科学基金(编号: L2324220)资助项目

摘要 抗体偶联药物(antibody-drug conjugates, ADCs)作为一种新兴的药物靶向递送技术, 已成为广受关注的前沿热点. 载荷作为ADC的重要组成部分, 是ADC发挥药效的直接来源. 载荷根据作用机制可分为细胞毒载荷和非细胞毒载荷. 其中, 微管蛋白抑制剂MMAE和拓扑异构酶抑制剂Dxd等细胞毒载荷是当前ADC主流载荷. 随着ADC技术的发展, 近年来非细胞毒载荷应用于ADC亦多有报道, 如与激活免疫相关的STING激动剂、与蛋白降解相关的PROTAC分子等. 新机制、新结构载荷的出现正不断拓宽ADC适应证范围, 推动其从传统肿瘤治疗领域向更复杂疾病领域的拓展, 如炎症性疾病、复杂难治性细菌感染等. 本文系统综述了ADC载荷, 特别是新机制、新技术载荷的研究进展, 并对其未来发展方向进行了展望.

关键词 抗体偶联药物, 细胞毒载荷, 非细胞毒载荷, 抗肿瘤, 药物设计

1 引言

抗体偶联药物(antibody-drug conjugates, ADCs)由抗体、连接子、载荷3部分组成, 作为一种新兴的药物靶向递送技术, 其已成为广受关注的前沿研究热点(图1)^[1]. 目前, 已有16款ADC获批上市, 另有超过100款ADC处于临床试验阶段. 载荷是ADC的重要组成部分, 是ADC发挥药效的直接来源, 但并不是传统的化疗药, 其设计需要满足非常严格的要求(表1)^[2]. 一是载荷需要具有足够高的细胞毒性. 由于ADC抗体部分载药量有限(药物-抗体偶联比(drug-to-antibody ratio, DAR)一般为4), 对载荷活性要求(IC₅₀约为10⁻¹⁰ M)远

高于传统化疗药, 使得传统难以成药的高毒性小分子得以成药, 从而极大拓宽了小分子药物的成药性空间. 尽管ADC技术提升了高活性小分子的递送效率, 仍有99%以上的ADC会脱靶到正常组织. 因此, 过度追求载荷的高活性往往会提升ADC的毒副作用风险. 二是载荷需要具有高稳定性. ADC内吞后会被转运至胞内的溶酶体, 进而在溶酶体中释放出载荷. 载荷在溶酶体酸性或蛋白酶环境下应保持结构完整. 三是载荷应具有可以修饰的基团, 并且修饰后不显著影响分子本身的活性. 四是载荷应具有旁观者效应. 由于肿瘤异质性, 疏水性分子更易透膜扩散至邻近抗原低表达的肿瘤细胞, 从而发挥更优的抗肿瘤效果. 五是载荷应

引用格式: Nie J, Mao X, Xiao D, Zhou X, Zhong W, Liu L, Li S. Advances in research on payloads of antibody-drug conjugates. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 2534–2548, doi: [10.1360/SSC-2025-0190](https://doi.org/10.1360/SSC-2025-0190)

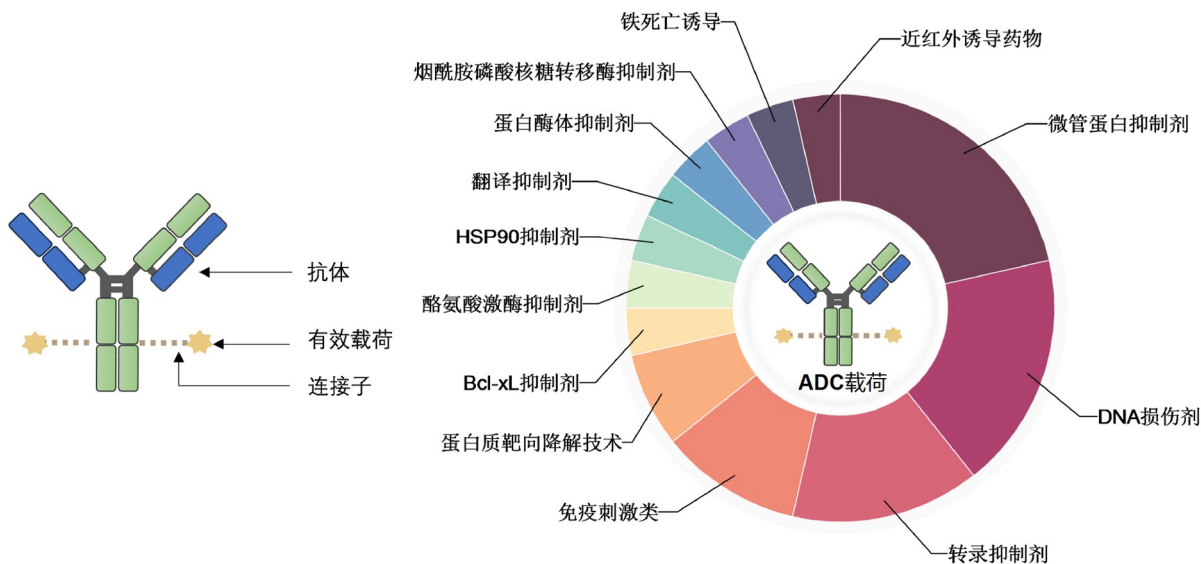


图 1 (网络版彩图) ADC组成与载荷按作用机制的分类
Figure 1 (Color online) Components of ADC and classification of payloads with different mechanisms.

表 1 ADC载荷的设计要求
Table 1 Design requirements for ADC payload

序号	设计原则	具体要求/实现方式	说明
1	足够高的细胞毒性	DAR值一般在4左右, 选择高毒性载荷 (如MMAE、DM1)	肿瘤抗原表达有限, 需通过优化载药量提升疗效; 避免由于载药量过高使抗体聚集导致稳定性下降
2	高稳定性	在抗体半衰期内保持完整结构, 在溶酶体酸性环境稳定(pH 4~5)	避免血液循环中载荷提前脱落产生的毒性; 溶酶体降解可能导致疗效降低
3	可修饰功能基团	包含与连接子反应位点(如巯基、氨基、羟基)	便于与连接子连接; 化学修饰不影响毒素活性
4	旁观者杀伤效应	最好具备疏水性/中性电荷特性, 使小分子释放后具有膜穿透性(如奥瑞他汀E、exatecan)	增强对低抗原表达肿瘤细胞的杀伤; 适用于抗原异质性肿瘤
5	适度水溶性	通过结构修饰(如PEG化、亲水基团引入)调节ADC分子疏水性	过高疏水性导致ADC聚集沉淀; 还可以优化ADC稳定性和体内分布

具有一定的水溶性. 过于疏水的载荷偶联至抗体上会改变抗体性质, 从而影响ADC整体的药代性质.

目前, ADC载荷主要以细胞毒载荷为主, 如以单甲基奥瑞他汀E (MMAE)为代表的微管蛋白抑制剂和以Dxd为代表的拓扑异构酶抑制剂等. 此外, 由于ADC展示出的独特的技术优势, 越来越多的作用机制多元化的载荷利用ADC技术实现靶向递送, 极大拓宽了ADC的适应证范围(图1).

2 已上市ADC的载荷

2.1 微管蛋白抑制剂

微管是真核细胞细胞骨架的重要组成部分, 在维

持细胞形态、信号转导、细胞器运输、细胞运动、有丝分裂等多种细胞功能中发挥重要作用. 现有的微管蛋白抑制剂主要通过抑制成熟微管的形成来阻止微管二聚体的聚合, 其细胞增殖抑制活性IC₅₀值可达到皮摩尔级, 显示出强大的细胞杀伤活力. 然而, 由于

2.1.1 美登素类

美登素主要通过抑制成熟微管的形成来阻止微管二聚体的聚合, 其细胞增殖抑制活性IC₅₀值可达到皮摩尔级, 显示出强大的细胞杀伤活力. 然而, 由于

其治疗窗口狭窄以及缺乏选择性导致的神经毒性和胃肠反应等毒副作用, 临床上已禁止其单药直接用于肿瘤治疗. 美登素满足ADC对载荷的高活性要求, 但在其结构中并未有可以与连接子进行连接的特征基团. 通过对美登素的 N -乙酰基团进行修饰得到带巯基的美登素衍生物DM1和DM4 (图2), 可与马来酰亚胺接头通过迈克尔加成反应连接至抗体上. Ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla[®], Roche)与Mirvetuximab soravtansine (Elahere[®], ImmunoGen)是两种以美登素作为载荷的ADC药物. 其中, Ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla[®], Roche)也称为T-DM1, 是首个基于美登素衍生物获批上市的ADC, 也是首款获批的靶向人类表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的ADC, 其在HER2表达阳性细胞株上的细胞增殖抑制毒性与游离DM1保持相似(表2).

2.1.2 奥瑞他汀类

Dolastatin 10是一种从印度洋软体动物Dolabella

aurillaria中分离出来的多肽, 可有效抗有丝分裂, 对多种癌细胞具有显著抑制作用. 在其结构骨架基础上合成的一系列水溶性类似物, 被称为奥瑞他汀. 其中, 使用最广泛的是MMAE和奥瑞他汀F (MMAF) (图2). 截至目前, 已上市的以MMAE和MMAF作为细胞毒载荷的ADC有6款, 包括Brentuximab vedotin (Adcetris[®], Seagen)、Polatuzumab vedotin (Polivy[®], Roche)、Enfortumab vedotin (Padcev[®], Seagen)、Disitamab vedotin (Aidixi[®], RemeGen)、Tisotumab vedotin (Tivdak[®], Genmab/Seagen)、Belantamab mafodotin (Blenrep[®], GSK) (表2).

2.1.3 其他

Tubulysins、Eribulin (Halichondrin B结构简化物)、Cryptophycins (Cryptophycins-52)、EG5抑制剂(如SB-715992 (Ispinesib)和ARRY-520 (Filanesib)也为微管蛋白抑制剂, 它们的衍生物均已应用于ADC研究, 展现出了良好的活性与抗肿瘤作用, 将来有望成为推向临床的新ADC载荷^[4-9].

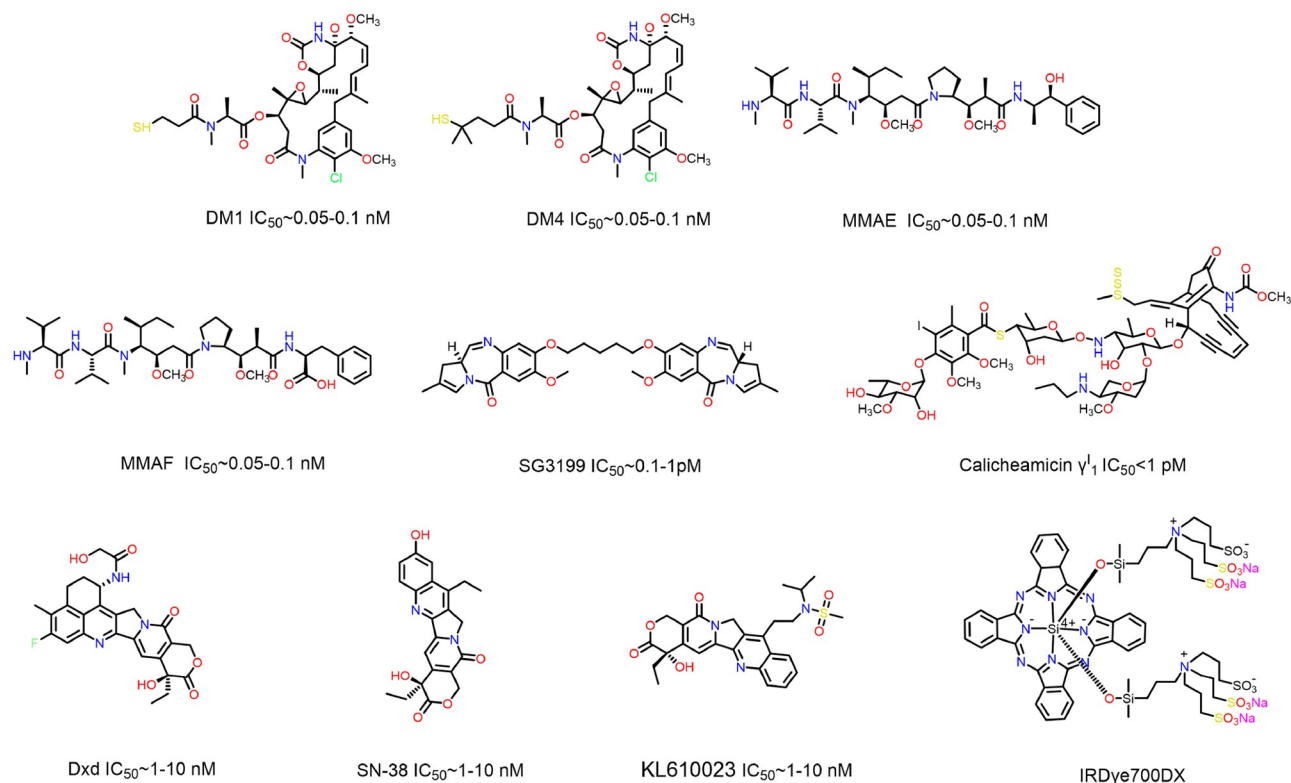


图2 (网络版彩图)已上市的ADCs的有效载荷
Figure 2 (Color online) The payloads of the marketed ADCs.

表 2 已上市的ADC药物

Table 2 The antibody–drug conjugates approved for market worldwide

上市药物与公司	商品名	靶标	连接子	载荷	载荷IC ₅₀ 值	DAR值	批准日期
Ado-trastuzumab emtansine (Roche)	Kadcyla [®]	HER2	SMCC	DM1	0.05~0.1 nM	3.5	2013/2/22
Mirvetuximab soravtansine (ImmunoGen)	Elahere [®]	FR α	sulfo-SPDB	DM4	0.05~0.1 nM	3.4	2022/11/14
Brentuximab vedotin (Seagen)	Adcetris [®]	CD30	mc-VC-PABC	MMAE	0.05~0.1 nM	4	2011/8/19
Polatuzumab vedotin (Roche)	Polivy [®]	CD79B	mc-VC-PABC	MMAE	0.05~0.1 nM	3.5	2019/6/10
Enfortumab vedotin (Seagen)	Padcev [®]	Nectin-4	mc-VC-PABC	MMAE	0.05~0.1 nM	3.8	2019/12/18
Disitamab vedotin (RemeGen)	Aidixi [®]	HER2	mc-VC-PABC	MMAE	0.05~0.1 nM	4	2021/6/8
Tisotumab vedotin (Genmab/Seagen)	Tivdak [®]	TF	mc-VC-PABC	MMAE	0.05~0.1 nM	4	2021/9/20
Belantamab mafodotin (GSK)	Blenrep [®]	BCMA	mc	MMAF	0.05~0.1 nM	4	2020/8/5
Loncastuximab tesirine (ADC Therapeutics)	Zynlonta [®]	CD19	dipeptide	PBD dimer (SG3199)	0.1~1 pM	2.3	2021/4/23
Gemtuzumab ozogamicin (Pfizer)	Mylotarg [®]	CD33	hydrazone	N-acetyl- γ -calicheamicin	0.1~1 nM	2~3	2000/5/17; 2017/9/1
Inotuzumab ozogamicin (Pfizer)	Besponsa [®]	CD22	hydrazone	N-acetyl- γ -calicheamicin	0.1~1 nM	5~7	2017/6/28
Fam-trastuzumab deruxtecan (Daiichi Sankyo)	Enhertu [®]	HER2	tetrapeptide	DXd	1~10 nM	7~8	2019/12/20
Sacituzumab tirumotecan (Kelun-Biotech)	佳泰莱 [®]	Trop-2	methyl sulfonyl pyrimidine	KL610023 (T030)	1~10 nM	7.4	2025/3/10
Sacituzumab govitecan (Immunomedics)	Trodelyv [®]	Trop-2	CL2A	SN38	1~10 nM	7.6	2020/4/22
Cetuximab sarotalocan (Rakuten Medical)	Akalux [®]	EGFR	NA	IRDye700DX	–	1.3~3.8	2020/9/25
Moxetumomab pasudotox (AstraZeneca)	Lumoxiti [®]	CD22	mc-VC-PABC	PE38	1~10 nM	NA	2018/9/13

2.2 DNA损伤剂

与微管蛋白抑制剂相比，DNA损伤剂可以通过双链断裂、烷基化、嵌合、交联等方式作用于整个细胞周期，从而破坏DNA结构，产生细胞毒性^[10]。新型和更强效的DNA烷基化剂(如PBD单体及其二聚体、吡啶并苯二氮杂烯(IGNs)或环丙烯并吡啶酮(CBI)单体及其二聚体)的细胞增殖抑制活性IC₅₀值可达皮摩尔级。这些分子是迄今为止合成的最强效的抗肿瘤化学物质之一，但是其高毒的细胞毒性并不适合直接用作抗肿瘤剂^[11,12]。

2.2.1 DNA交联剂PBD

PBD是一类早在1960年发现的抗肿瘤抗生素。以二聚体的形式结合到DNA的小沟中。在结合后，PBD亲电性的氨基与DNA中鸟嘌呤的N2位点形成共价键，从而阻止DNA与转录因子的结合，导致细胞增殖停滞，使细胞死亡。这一机制不依赖于特定的细胞复制周期，并且DNA链之间交联造成持续的DNA损伤，最终导致DNA难以修复，从而产生强大的细胞毒性^[13]。越

来越多的研究将该类烷化剂用作ADC的载荷，现已有基于PBD二聚体(SG3199)的Loncastuximab tesirine (Zynlonta[®], ADC Therapeutics)在2021年获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准(图2)，其是目前唯一获批的以PBD作为载荷的ADC，也是迄今为止唯一获批用于复发/难治性DLBCL治疗的CD19靶向ADC (表2)^[14]。

2.2.2 DNA烷基化剂duocarmycins

duocarmycin A是一种强效的DNA烷基化剂，源自链霉菌。首次发现的duocarmycins类的毒素CC-1065通过其高度活跃的丙烷环与DNA的小沟结合，并在N3位点烷基化腺嘌呤，最终导致细胞死亡。CC-1065在体外具有很高的细胞增殖抑制活性，但在动物模型中抗肿瘤效果较弱且表现出不可逆的肝毒性^[15]。

2.2.3 DNA双链断裂诱导剂enediynes

从细菌来源分离出的enediynes是迄今为止发现的最具细胞毒性的天然产物之一。其可以分为两个亚类：

Cal-like enediyne和anthraquinone fusion enediyne. 高度毒性的enediyne不适合直接用作抗肿瘤剂, 却是高效ADC载荷的候选分子. 天然enediyne中最常用的ADC载荷是Cal-like enediyne中的calciheamicin和anthraquinone fusion enediyne中的uncialamycin. 其中, calciheamicin γ_1^I 被研究得最多, 其靶向结合DNA小沟, 产生自由基并特异性诱导DNA双链断裂, 导致细胞凋亡, 对DNA具有极强的损伤作用(图2)^[16]. 目前, 已有两款基于calciheamicin作为载荷的ADC上市, 分别为Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg[®], Pfizer)和Inotuzumab ozogamicin (Besponsa[®], Pfizer) (表2). 然而, Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg[®], Pfizer)中基于脰的接头并不完全稳定, 导致卡利霉素在血浆中过早释放增加脱靶毒性. 因此, 辉瑞公司于2010年10月自愿将该产品退市, 使用低于2000年批准的推荐剂量(原为9 mg/m², 现为3 mg/m²)重新评估该产品的疗效和安全性. 最终, 该产品在ALFA-0701、AML-19和Mylo-France-1三项临床试验中取得积极效果, 2017年重新获得FDA批准.

2.2.4 拓扑异构酶抑制剂

拓扑异构酶是一类重要的核糖酶, 对于基因组稳定性和保持DNA结构至关重要, 可以分为拓扑异构酶I (Topoisomerase I, TOP 1)与拓扑异构酶II (Topoisomerase II, TOP 2)两类. 拓扑异构酶I切割单链DNA, 而拓扑异构酶II切割双链DNA. 拓扑异构酶抑制剂可特异性地结合于DNA-拓扑异构酶复合物的界面, 从而抑制拓扑异构酶的修复机制, 导致DNA损伤并最终引发细胞凋亡^[17-19]. 以拓扑异构酶I抑制剂和拓扑异构酶II抑制剂作为载荷的ADC均已有的研究报道. 特别是拓扑异构酶I抑制剂作为一类低毒的载荷, 其在ADC中的成功应用, 改变了以往对于ADC载荷需要高毒性的认知.

(1) 喜树碱类

拓扑异构酶I抑制剂包括喜树碱类和非喜树碱类化合物. 喜树碱是一种由5个化学环组成的天然植物生物碱. 其中, irinotecan已获得FDA批准用于治疗各种实体肿瘤, 如胃肠道恶性肿瘤、胶质母细胞瘤和宫颈癌, 其是SN-38的前药^[20]. 然而, 由于此类分子溶解度极低, 阻碍了其作为肿瘤治疗药物的进一步开发. 目前, 已有

两种喜树碱类衍生物用于ADC药物, 即DXd和SN-38. 它们在与抗体偶联之前通过在连接子中引入亲水性基团-PEG来改善其较差的溶解性, 避免ADC聚沉(图2)^[21]. 2019年以来, 已有3种基于TOP 1抑制剂的ADC得到批准^[22], 包括Daiichi Sankyo研发的Fam-trastuzumab deruxtecan (Enhertu[®], DS-8201或T-DXd)、Immnomedics公司研发的Sacituzumab govitecan (Trodelvy[®], IMMU-132)以及我国科伦博泰自主研发的芦康沙妥珠单抗(佳泰莱[®]). 它们分别以DXd、SN-38和KL610023作为载荷(表2).

(2) 拓扑异构酶II抑制剂

拓扑异构酶II抑制剂广泛应用于血液恶性肿瘤和实体肿瘤的抗癌治疗. 它们的作用机制复杂, 不仅涉及对拓扑异构酶II活性的直接抑制, 还包括DNA插入、活性氧(reactive oxygen species, ROS)的诱导和线粒体破坏^[23]. 其中, 多柔比星(Doxorubicin)在过去几十年中被用作乳腺癌、膀胱癌、甲状腺癌、淋巴瘤和多发性骨髓瘤的第一线治疗药物. 其曾被尝试探索用于ADC的载荷, 然而由于其活性较低, 不适合用于ADC后续开发而被停止.

2.3 近红外光敏剂

近红外光免疫治疗(near-infrared photoimmunotherapy, NIR-PIT)是一种精准时空可控的肿瘤靶向疗法, 其核心由肿瘤特异性单克隆抗体与近红外光敏剂通过生物偶联技术构建, 在分子设计层面属于抗体-光敏剂偶联物(antibody-photosensitizer conjugate, APC)的创新范畴^[1]. 与传统ADC依赖细胞毒性药物不同, NIR-PIT的载荷为水溶性酞菁类化合物(如硅酞菁衍生物IR700, 商品化名IRDye700DX). 该分子在近红外光(690~700 nm)激发下可发生光物理-化学级联反应, 且具有无暗毒性的特性, 从根本机制上规避了传统化疗的系统性毒副作用(图2). 当抗体与肿瘤表面抗原结合时, 在近红外光的刺激下, IR700发生光诱导配体释放反应, 释放亲水性侧链, 导致剩余部分的疏水性显著增加, 因此破坏细胞膜, 触发快速且高度选择性的免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD). Cetuximab sarotalocan (Akalux[®], Rakuten Medical)也称为RM-1929, 是一种新型抗体偶联药物, 由靶向EGFR的西妥昔单抗和光敏剂IR700偶联而成(表2). 2019年9月, 该药物获得日本药品和医疗器械管理局批准, 用于治

疗不可切除的局部晚期或复发性HNSCC.

3 作用于肿瘤细胞新靶标载荷的研究进展

细胞毒载荷仍是当前ADC的主流载荷, 近年来, 除传统微管蛋白抑制剂MMAE、拓扑异构酶抑制剂Dxd外, 作用于肿瘤细胞其他靶标的载荷, 也取得一系列可喜的研究进展, 分别处于临床前研究以及临床开发的阶段.

3.1 转录抑制剂

转录在细胞发育、活动和增殖中发挥着重要作用. 转录由RNA聚合酶II调控, 其直接结合DNA, 并受到转录因子的调控, 而转录因子则通过与RNA聚合酶II形成复合物以启动转录以及共调节因子. 作用于转录环节的小分子配体已有作为细胞毒类载荷的研究报道.

3.1.1 RNA聚合酶II抑制剂

amatoxins是一种由核糖体合成的有毒环状八肽, 其家族包括 α -amatoxin和 β -amatoxin以及其他7种大环衍生物等, 通过作用于RNA聚合酶II起效. 其中, α -amatoxin的研究最为深入, 是已知的最为有效的RNA聚合酶II抑制剂^[24], 具有诸多优势, 如良好的物理化学性质(包括亲水性)、对外排泵不敏感以及对静止癌细胞也有高效的细胞毒性^[25]. 但 α -amatoxin对肝脏的毒性过大, 其单药无法作为抗癌药物进行开发^[26,27]. 2021年5月, 首个基于amatoxins的抗体偶联物药物HDP-101进入I期临床试验, 用于多发性骨髓瘤和浆细胞疾病治疗(NCT04879043) (图3)^[28], 其通过靶向B细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)来递送载荷. 2024年3月, FDA进一步授予HDP-101治疗多发性骨髓瘤的孤儿药资格认定. 另外, 针对其他靶点如EpCam、HER、PSMA、CD19的多种 α -amatoxin ADC在体内外研究中均显示出强大的抗肿瘤活性^[29].

3.1.2 RNA剪切酶抑制剂

RNA剪切酶负责将RNA转化为mRNA, 主要控制代谢、血管生成、细胞增殖和转移. 该酶可以控制转录的启动、延伸和终止, 是抑制肿瘤的重要靶点. 来源于天然产物FR901464的thailanstatin被确认为RNA

剪切酶抑制剂, 其对多种癌细胞系具有高效的细胞毒性. 研究人员从泰国芽孢杆菌MSMB43中也新分离出多种thailanstatin类化合物, 如thailanstatin A、thailanstatin B和thailanstatin C. 其中, thailanstatin A是一个潜在高活性的抗肿瘤天然产物^[30]. 2016年7月, 辉瑞报道了一种基于thailanstatin A衍生物的ADC, 其通过将thailanstatin半合成类似物偶联至trastuzumab的赖氨酸上得到, 在HER2高表达的胃癌细胞系N87和MDR1细胞系上表现出显著抑制活性, 在低至1.5 mg/kg剂量下, 体内药效优于临床批准的T-DM1 (图3)^[31].

3.1.3 转录因子抑制剂

在转录启动的步骤中, 转录因子(transcription factors, TFs)在RNA聚合酶II与DNA的结合中至关重要^[32]. Triptolide是一种源自中国药用植物“雷公藤”的天然化合物, 具有高活性细胞毒性, 但其疏水性强, 生物利用度差. 2019年8月与2020年7月, 有研究分别将其与CD26和EGFR的抗体进行偶联(图3)得到了ADC. 但该ADC需要高剂量才能观察到有效的抗肿瘤活性, 治疗窗口有限^[33,34]. 2021年, Chen课题组^[35,36]使用比碳酸盐更加稳定的氨基甲酸酯、硅醚接头与抗体偶联, 得到的ADC在体外和体内显示出高效的靶向性和良好的抗肿瘤活性.

3.1.4 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)可对转录因子产生影响, 参与了包括转录在内的各种细胞过程. 该类酶在癌细胞中过表达或过度激活, 与癌细胞增殖、迁移和侵袭的增加有关^[37,38]. vorinostat和dacinostat是FDA批准的两种HDAC抑制剂. 然而, 这些分子无靶向性, 存在全身毒副作用, 如血小板减少和胃肠道毒性等. 2016年, 用作ADC载荷的HDAC抑制剂ST7612AA1被报道, 基于其设计的ADC在体内外研究中表现出了良好的抗肿瘤效果和安全性优势(图3)^[39]. 2021年, Giannini课题组^[40]报道, 基于ADC的递送可以克服异羟肟酸类HDACs的经典药代动力学问题, 并且能够抑制多种肿瘤细胞系.

3.2 抗凋亡蛋白抑制剂

细胞内的Bcl-2家族蛋白通过调控线粒体膜的通透性参与细胞凋亡过程. 其中, 抗凋亡蛋白(Bcl-xL)在

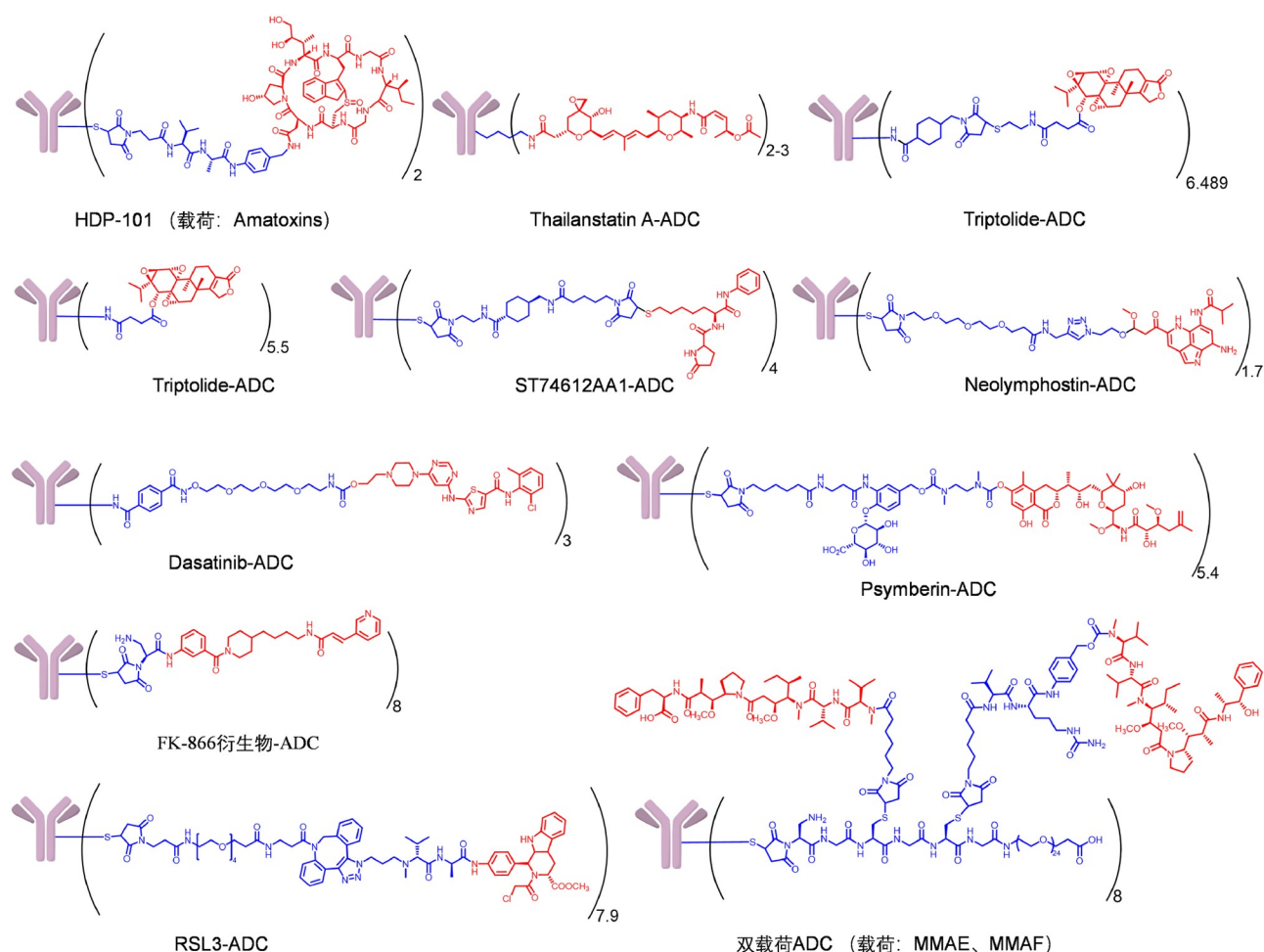


图3 (网络版彩图)基于作用于肿瘤细胞新靶标载荷的ADCs (结构中红色部分为载荷)

Figure 3 (Color online) ADCs based on new target payloads acting on tumor cells (the red part in the structure represents the payloads).

维持线粒体外膜完整性中起关键作用, 其抑制剂可通过诱导线粒体外膜形成纳米孔洞, 显著增强膜通透性 (mitochondrial outer membrane permeability, MOMP). 当MOMP发生时, 线粒体膜间隙中储存的细胞色素c等促凋亡因子会释放至细胞质, 进而激活caspase级联反应并最终引发程序性细胞死亡^[41]. 基于这一机制, 艾伯维公司2017年创新性地将靶向肿瘤相关抗原B7-H3单抗与Bcl-xL抑制剂clezutoclax偶联得到ABBV-155 (mirzotamab clezutoclax), 利用抗体靶向递送Bcl-xL抑制剂至肿瘤细胞. 艾伯维针对该ADC开展了开放标签研究(NCT03595059) I期临床试验研究, 结果于2023年的美国临床肿瘤学会年会(ASCO)上公布, 表明其单药或与紫杉醇联用具有良好的耐受性.

3.3 酪氨酸激酶抑制剂

在癌症发生发展过程中, 多种激酶家族通过调控细胞周期进程、增殖迁移、血管生成等关键生物学过程发挥重要作用. 自2001年首个酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼获批以来, 基于作用机制差异的激酶抑制剂可以分为5类: I型和II型作为ATP竞争性抑制剂, 分别选择性结合激酶的活性构象和非活性构象; III型特异性识别ATP结合位点的别构口袋; IV型作用于非ATP结合区的别构位点; 而V型则具有多重结合模式特征^[42]. 近年来, 有3种激酶抑制剂被尝试使用ADC技术来实现药物的精准靶向递送, 包括neolymphostin、dasatinib和staurosporine. 2019年1月, Dushin团队^[43]的研究显示, 基于neolymphostin的靶向HER2 ADC表现出一

定的选择性和细胞增殖抑制活性,但相较于传统的ADC,其活性仍存在一定差距(图3)。2015年2月, Schultz团队^[44]报道的另一种基于dasatinib的靶向CXCR4的ADC可选择性地将dasatinib靶向递送至T细胞,表现出显著的免疫抑制效应(图3)。而基于staurosporine的靶向EGFR的ADC则显示出对KRAS/BRAF突变型结肠癌细胞的特异性杀伤作用。

3.4 热休克蛋白90抑制剂

热休克蛋白90 (heat shock protein 90, HSP90)作为关键的分子伴侣蛋白,在多种肿瘤中过量表达。目前处于临床研究阶段的HSP90抑制剂主要是基于格尔德霉素(geldanamycin, GA)骨架开发的,其作用机制是通过竞争性结合HSP90 ATP结合域,阻断其对客户蛋白的稳定作用,进而诱导客户蛋白经蛋白酶体途径降解^[45]。2021年4月, Won团队^[46]报道,将GA与HER2单抗抗体可变片段偶联构建的HBD/GA ADC,在HER2阳性肺癌临床前体内模型中展示出显著的抗肿瘤活性,为HSP90抑制剂的靶向递送提供了新的思路。

3.5 翻译抑制剂

由于蛋白质翻译过程在正常组织中广泛存在,开发具有肿瘤选择性的翻译抑制剂面临重大挑战。目前唯一被探索为ADC载荷的是天然产物psymberin (亦称irciniastatin A),该分子从海洋海绵中分离获得,具有独特的糖苷结构。2010年6月, Senter团队^[47]通过将psymberin与靶向CD30 (cAC10)或CD70 (h1F6)的抗体偶联得到ADC,其在体外实验中表现出亚纳摩尔级细胞毒性($IC_{50} < 1$ nM)。值得注意的是,其通过 β -葡萄糖醛酸酶敏感型连接子实现可控释放,为克服ADC的系统性毒性提供了新的思路(图3)。

3.6 蛋白酶体抑制剂

蛋白酶体抑制剂凭借其对泛素-蛋白酶体通路具有的高效阻断作用,已被尝试用于开发高效抗癌药物。从海洋蓝藻*Symploca* sp.中分离的carmaphycin A/B对多种癌细胞系具有纳摩尔级的抑制活性,但因选择性差,常常表现出全身毒性副作用。2012年3月, Gerwick团队^[48]将高活性carmaphycin衍生物作为载荷构建了ADC,其在保持载荷活性的前提下,表现出一定耐受性。

3.7 烟酰胺磷酸核糖转移酶抑制剂

烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT)是调控细胞内 NAD^+ 生物合成的限速酶。当NAMPT受到抑制时, NAD^+ 水平急剧下降,导致细胞能量供应不足,进而引发细胞的代谢崩溃。2018年, Senter团队^[49]报道了基于烟酰胺磷酸核糖转移酶抑制剂FK-866衍生物与靶向CD30抗体偶联构建的ADC,其在L540cy体内淋巴瘤模型中展现出较好的疗效,3 mg/kg剂量即可实现肿瘤抑制。大鼠最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD)达100 mg/kg,治疗指数为33 (图3)。2022年, Sommer课题组^[50]开发了一种新型结构的NAMPT抑制剂作为ADC有效载荷。优化的NAMPTI-ADC在靶向抗原表达异种移植小鼠模型中表现出强大的体内抗肿瘤功效。

3.8 铁死亡诱导剂

铁死亡作为一种铁依赖的非凋亡性细胞死亡方式,其核心机制涉及谷胱甘肽过氧化物酶4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)介导的过氧化调控。RSL3作为共价结合GPX4硒代半胱氨酸的小分子抑制剂,虽能有效诱导铁死亡,但其缺乏肿瘤选择性。2022年, Boumendjel团队^[51]将RSL3与靶向HER2的曲妥珠单抗偶联,构建了DAR值为8的ADC (图3)。体外研究证实该药物可选择性杀伤HER2阳性肿瘤细胞,但体内药效与安全性数据尚不明确。

3.9 双载荷

大多数有效的癌症化疗需要使用互补的药物组合,以克服异质性肿瘤细胞对不同药物的敏感性,该策略也可以应用于ADCs。双载荷ADC通过偶联两种互补作用机制的细胞毒性载荷来克服肿瘤异质性和耐药性,实现协同抗肿瘤作用^[52]。例如,从mc-vc-MMAE连接子-药物中释放的MMAE具有细胞渗透性,可以表现出旁观者效应,对邻近抗原阴性细胞产生杀伤。然而, MMAE会产生多药耐药,对高表达外排泵的细胞活性降低。相反,从mc-vc-MMAF中释放的MMAF不易受药物外排的影响,在多药耐药细胞上保留活性,但其细胞渗透性极低,因此不表现旁观者效应。2017年, Senter团队^[53]将微管蛋白抑制剂MMAE与MMAF共同偶联至抗CD30抗体,以提供对癌症的互补活性,从而

增强细胞毒性, 揭示了双药ADC在提高疗效、延缓耐药方面的优势(图3)。

4 新一代新机制、新技术载荷研究进展

除以上直接作用于肿瘤细胞靶标的药物作为载荷, 新一代载荷更加聚焦于通过调节免疫以抗肿瘤, 结合新技术(如PROTAC等)降解靶蛋白以抗肿瘤, 靶向递送糖皮质激素受体调节剂以抗炎, 靶向递送高活性抗生素以抗感染的探索性研究。

4.1 免疫激动剂

免疫刺激抗体偶联物(immune-stimulating antibody conjugate, ISAC)是一类区别于传统ADC的创新疗法, 其核心特征在于以免疫刺激剂替代传统细胞毒性载荷。当前研究聚焦于两大免疫激动剂类别: 干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)与Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)激动剂。直接系统性使用此类免疫激动剂作为单药治疗时, 可能引发严重的全身性细胞因子释放综合征, 这一毒性风险导致其临床应用长期受限于瘤内注射的局部给药方式^[54,55]。该策略不仅可规避传统细胞毒ADC的脱靶损伤问题, 更能通过免疫激活效应诱导远端抗肿瘤效应, 为实体瘤及血液系统恶性肿瘤的治疗提供了极具潜力的开发方向。目前, 多款ISAC候选药物已进入早期临床评估阶段, 其疗效与安全性验证值得持续关注。

4.1.1 干扰素基因刺激蛋白激动剂

干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes, STING)是固有免疫信号通路的核心调控分子, 通过双重机制参与抗肿瘤免疫应答。首先可以启动固有免疫防御: 作为定位于内质网的跨膜模式识别受体, STING可识别胞内第二信使cGAMP (由DNA损伤或病原体入侵触发cGAS酶催化生成), 进而激活下游信号级联反应; 其次可以桥接适应性免疫: 通过诱导I型干扰素(IFN- α/β)及促炎性细胞因子(如TNF- α 、IL-6)的分泌, STING通路能够促进树突状细胞成熟、抗原呈递以及肿瘤特异性T细胞的活化与浸润, 形成持久的免疫记忆, 从而达到治疗肿瘤的目的。

Mersana公司使用STING激动剂作为载荷得到的ADC候选药物XMT-2056 (载荷为XMT-1621)已进入临

床前研究(图4)。与STING激动剂相比, XMT-2056的效力提高了100倍以上。在临床前模型中, XMT-2056作为单一药物在高表达和低表达HER2的模型中均显示出强大的抗肿瘤活性, 而且有潜力实现免疫记忆以延长抗肿瘤活性。2022年5月, FDA授予该药物用于治疗胃癌的孤儿药资格^[56]。但在2023年3月, 因第二例患者出现治疗相关的5级(致命)严重不良事件, Mersana公司自愿暂停了该试验, 并向FDA提交了安全性报告。2023年11月, FDA审查后解除了对XMT-2056的临床限制, 允许恢复I期试验, 继续评估其在晚期/复发实体瘤患者中的剂量递增、安全性及初步抗肿瘤活性指标(如总缓解率、疾病控制率等)。

4.1.2 TLR激动剂

TLR是一类高度保守的模式识别受体, 通过识别病原体的相关分子模式或损伤相关分子模式, 构成机体先天免疫系统的核心防御屏障。TLRs信号通路的启动可触发MyD88或TRIF依赖的下游信号级联, 诱导I型干扰素(IFN- α/β)、IL-12等促炎因子分泌, 激活先天免疫与重塑肿瘤微环境。

当前, 多款靶向Toll样受体的免疫刺激抗体偶联物(immune-stimulating antibody conjugates, ISAC)已进入临床开发阶段, 其通过抗体介导的靶向递送策略激活肿瘤局部免疫应答, 显著降低传统TLR激动剂的全身毒性风险。NJH395是诺华公司开发的一款ISAC, 其由小分子TLR7/8激动剂与抗HER2单克隆抗体组成。该产品于2018年12月进行I期临床试验, 也是首个进入临床评估的ISAC, 但其结果不太理想, 未进入临床II期试验(图4)^[57]。Bolt公司基于TLR7/8激动剂研发了两种ADC。其中, BDC-1001是由靶向HER2抗体与TLR7/8激动剂结合而成的ISAC, 2023年进入临床II期试验用于治疗HER2阳性实体瘤患者, 但2024年5月已停止后续开发^[58,59]。该公司开发的另一种ADC BDC-2034通过CEACAM5靶向起效, 尽管其在低剂量(0.5 mg/kg)下显示出体内抗肿瘤活性, 但2022年8月也已终止于临床前研究^[60]。Silverback公司基于TLR8激动剂为载荷研发的SBT6050, 同为靶向HER2的ADC, 其在小鼠肿瘤药效模型中显示出良好的抗肿瘤效果。但I/Ib期临床中期数据表明, SBT6050在14例可评估患者中, 总缓解率仅为7%, 已于2022年3月终止开发^[61]。

免疫激动剂ADC虽遭遇临床挫折, 但其理论价值

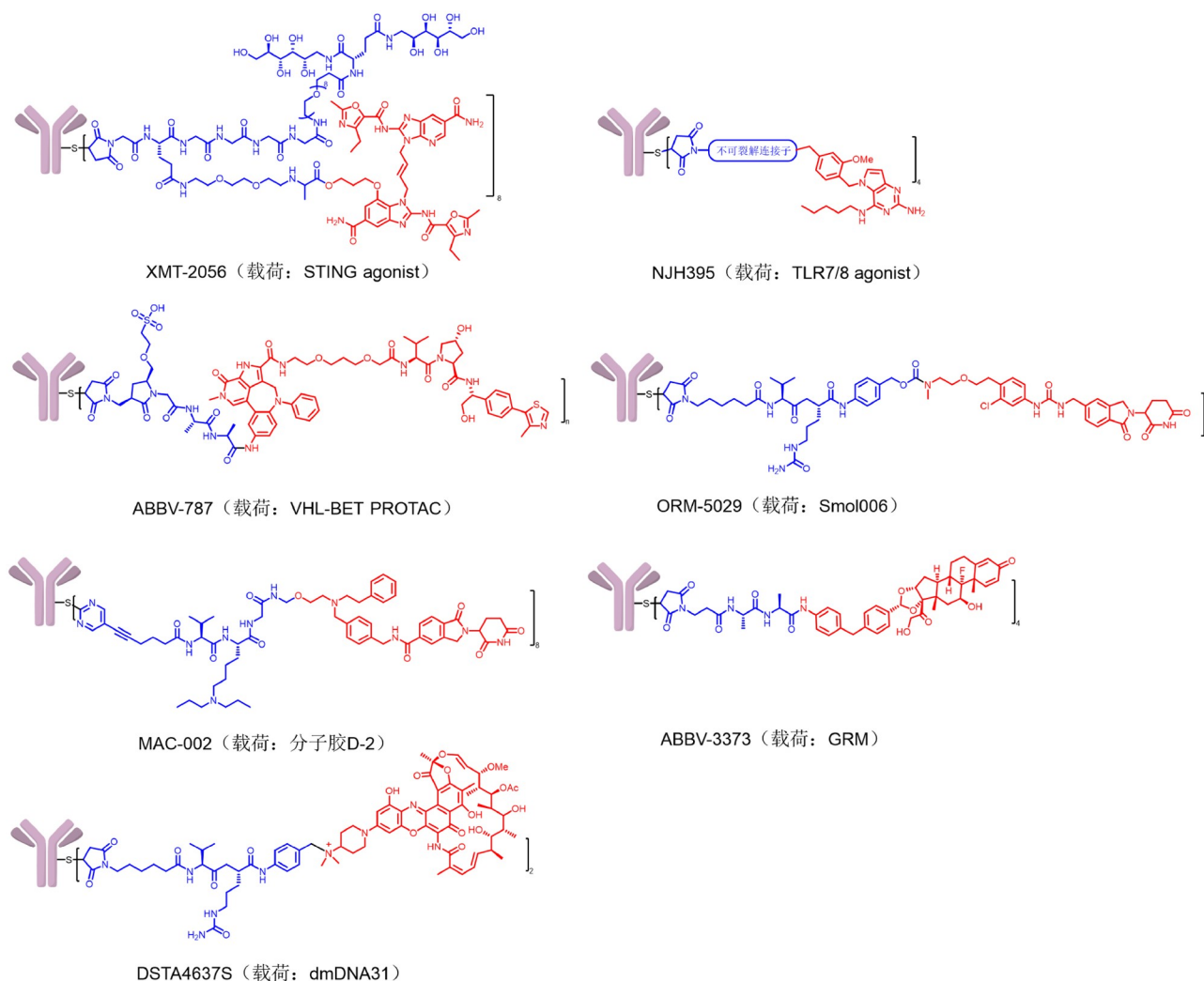


图 4 (网络版彩图)基于新一代新机制、新技术载荷的ADCs (结构中红色部分为载荷)

Figure 4 (Color online) ADCs based on the new generation of new mechanisms and new technology payloads (the red part in the structure represents the payloads).

仍获肯定。STING激动剂的核心问题在于毒性控制与胞质递送效率,而TLR激动剂则受限无法有效逆转免疫微环境抑制与快速脱敏。基于目前的免疫激动剂ADC困境,在分子设计层面可通过双抗设计、连接子优化、新型激动剂开发提升靶向性,以尽可能降低毒性限制;而在临床策略上,可探索与免疫检查点抑制剂、传统ADC的协同组合以达到最佳的治疗效果。

4.2 靶向蛋白降解剂

4.2.1 蛋白降解靶向嵌合体

蛋白降解靶向嵌合体(proteolysis-targeting chi-

meras, PROTACs)作为新一代靶向蛋白降解技术,由靶蛋白(protein of interest, POI)的配体、E3连接酶的配体和连接子组成。其作用机制依赖于诱导POI与E3连接酶形成三元复合物,触发POI的泛素化修饰,进而通过泛素-蛋白酶体系统实现靶蛋白的不可逆降解。抗体-PROTAC偶联物设计策略,潜在可通过偶联物抗体与靶细胞表面抗原特异性结合,将PROTAC分子定向递送至靶细胞,在实现靶点降解的同时降低脱靶效应^[62]。ABBV-787是艾伯维公司开发的一款CD33单抗偶联BET蛋白降解剂药物,针对复发/难治性急性髓系白血病(AML),于2023年进入I期临床试验

(NCT06068868), 旨在评估ABBV-787在复发/难治性急性髓系白血病成人患者中的安全性及其在体内的代谢方式(图4)。然而, 该研究已被终止, 实际招募36名患者。

4.2.2 分子胶降解剂

在靶向蛋白降解技术领域, 分子胶降解剂(molecular glue degraders, MGDs)相较于传统双功能降解剂(如PROTACs)具有独特优势, 其分子量较小的特性赋予其更优的膜通透性和改善的疏水性。其作用机制涉及分子胶与E3泛素连接酶(如cereblon)的特异性结合, 进而诱导形成热力学稳定的三元复合物界面, 进而促使POI发生泛素化修饰并最终被蛋白酶体降解。值得关注的是, 分子胶-抗体偶联物(molecular glue-based antibody conjugate, MAC)作为新一代ADC, 通过将分子胶作为效应单元与抗体偶联, 有望突破传统降解剂的递送瓶颈, 为肿瘤治疗开辟新路径。Orum Therapeutics公司研发的抗体-分子胶结合物ORM-5029 (图4), 通过pertuzumab将GSPT1降解剂(Smol006)递送至HER2表达细胞, 较其他GSPT1降解剂显示出更强的细胞毒性, 并且抗肿瘤活性与DS-8201a相当。2022年10月, 其在I期临床试验中已完成首例患者给药。2023年8月, 宜联和开拓生物披露了基于CRBN分子胶D-1、D-2和D-10作为载荷载向降解c-Myc的MACs。研究采用甲磺酰基嘧啶接头, 分别构建了以VKG或VC-PAB为连接子的高载药量(DAR = 8) MAC。其中, 最有效的MAC-002在NOD/SCID小鼠药效模型中的肿瘤生长抑制率达到72% (图4)^[63]。

4.3 糖皮质激素受体调节剂

糖皮质激素受体调节剂(glucocorticoid receptor modulators, GRMs)作为一类靶向炎症性疾病的重要治疗药物, 其作用机制与糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)的双重信号通路调控密切相关。研究表明, GR反式激活效应通常与代谢异常等不良反应相关, 而GR反式抑制效应被认为是介导抗炎作用的主要机制。将GRMs与抗体偶联药物技术相结合研发ADC, 可通过靶向递送策略实现疗效与安全性的双重优化^[64]。如艾伯维公司开发的ABBV-3373通过抗TNF抗体的靶向作用, 将新型GRM特异性地递送至免疫细胞, 实现了双重治疗优势: 一方面通过阻断TNF介导的NF- κ B信号通路抑制炎症级联反应, 另一方面借助局

部药物蓄积显著降低全身暴露量(图4)。2020年6月, 艾伯维公司宣布该药物在治疗中重度类风湿关节炎成人患者临床IIa期概念性验证研究中取得积极数据, 展现出优于传统TNF抑制剂的疗效窗口, 同时保持与安慰剂相当的代谢安全性特征。目前, 其尚未开展进一步的临床试验, 但为突破现有抗风湿药物的疗效瓶颈提供了新的方向。

4.4 抗生素

细菌感染特别是耐药菌感染是全球公共卫生难题。抗体-抗生素偶联物(antibody-antibiotic conjugates, AACs)是ADC在抗菌领域的具体应用形式, 通过抗体将抗生素等杀菌药物精准递送至病灶部位或病菌表面, 在治疗难治性感染和胞内隐藏菌方面显示出独特的技术优势。例如, Mariathasan团队^[65]报道了一种创新AAC, 能够“追踪并消灭”宿主细胞内潜伏的耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)。该AAC由抗葡萄球菌壁磷壁酸的单抗和利福霉素类抗生素(dmDNA31)偶联而成(图4)。该AAC (代号DSTA4637S)于2019年进入I期临床试验, 在健康志愿者中进行单次递增剂量(5~150 mg/kg)给药评估。结果显示DSTA4637S耐受良好, 在85 d随访中无严重不良事件, 也未检测到抗药抗体产生, 药代动力学呈线性且只有极低水平的游离抗生素释放^[66]。然而, 随后的Ib期患者试验提示, 在真正的复杂菌血症患者中, 该药物的药代动力学有所变化, 如输注相关反应增加、血药浓度暴露量不足^[67]。这提示感染状态可能影响AAC分布, 需要优化剂量方案。尽管如此, DSTA4637S开创了使用AAC治疗MRSA的先河, 体现出通过抗体介导吞噬和胞内释放抗生素清除顽固菌的可行性。

5 总结与展望

作为ADC发挥治疗效能的“分子弹头”, 载荷的创新研发已成为突破现有治疗瓶颈、重塑疾病治疗格局的核心驱动力。从早期单一依赖强效细胞毒药物(如MMAE、Dxd)杀伤肿瘤细胞, 到如今非细胞毒载荷的多元化发展, ADC的“弹头”库日益丰富。免疫激动剂(如STING激动剂)、蛋白降解剂(如PROTAC分子)等新机制载荷的涌现, 不仅是对传统细胞毒范式的一次

深刻拓展,更是对ADC根本治疗逻辑的重新定义。

现阶段,新机制载荷仍需深度开发与优化。一是以STING激动剂为代表的免疫载荷前景广阔,但其药效与全身毒性间的平衡仍面临挑战。下一代免疫载荷需具备仅在微环境响应激活的能力,或与免疫检查点调节剂等协同设计,实现局部免疫微环境的“热启动”的同时,避免产生系统性炎症风暴。二是PROTAC技术为靶向“不可成药”靶点带来革命,但其作为ADC载荷存在分子量大、细胞渗透性差等难题。未来研发需聚焦于开发更小型化、更高效的降解剂(如基于分子胶或

新型E3连接酶配体)。三是单一作用机制的载荷可能不足以应对复杂疾病的异质性与适应性抵抗。未来载荷设计在具有协同作用的“双弹头”或者“多弹头”上具有更大的拓展空间。

总的来说,ADC载荷的发展,已非简单药物递送技术的改良,而是一场关于精准治疗范式的深刻变革。未来载荷的突破,也将与抗体工程、连接子化学、疾病生物学深度融合,推动ADC从抗肿瘤蜕变为可应对复杂难治性疾病治疗的平台技术,为人类治愈复杂难治性疾病提供全新解决方案。

参考文献

- 1 Fu Z, Li S, Han S, Shi C, Zhang Y. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7: 93
- 2 Wang Z, Li H, Gou L, Li W, Wang Y. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13: 4025–4059
- 3 Janke C, Magiera MM. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21: 307–326
- 4 Leverett CA, Sukuru SCK, Vetelino BC, Musto S, Parris K, Pandit J, Loganzo F, Varghese AH, Bai G, Liu B, Liu D, Hudson S, Doppalapudi VR, Stock J, O'Donnell CJ, Subramanyam C. *ACS Med Chem Lett*, 2016, 7: 999–1004
- 5 Cheng H, Cong Q, Dervin D, Stevens A, Vemuri K, Huber M, Juliano J, Cuisin S, Sung J, Passmore D, Chong C, Greenbaum M, Kwok E, Jiang J, Pan C, Rao-Naik C, Rangan V, Kempe T, Tatum A, Deshpande S, Cardarelli P, Vite G, Gangwar S. *Bioconjugate Chem*, 2020, 31: 2350–2361
- 6 Verma VA, Pillow TH, DePalatis L, Li G, Phillips GL, Polson AG, Raab HE, Spencer S, Zheng B. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25: 864–868
- 7 Lai Q, Wu M, Wang R, Lai W, Tao Y, Lu Y, Wang Y, Yu L, Zhang R, Peng Y, Jiang X, Fu Y, Wang X, Zhang Z, Guo C, Liao W, Zhang Y, Kang T, Chen H, Yao Y, Gou L, Yang J. *Eur J Med Chem*, 2020, 199: 112364
- 8 Karpov AS, Nieto-Oberhuber CM, Abrams T, Beng-Louka E, Blanco E, Chamoin S, Chene P, Dacquignies I, Daniel D, Dillon MP, Doumampouom-Metoul L, Drosos N, Fedoseev P, Furegati M, Granda B, Grotzfeld RM, Hess Clark S, Joly E, Jones D, Lacaud-Baumlin M, Lagasse-Guerro S, Lorenzana EG, Mallet W, Martyniuk P, Marzinzik AL, Mesrouze Y, Nocito S, Oei Y, Perruccio F, Piizzi G, Richard E, Rudewicz PJ, Schindler P, Velay M, Venstrom K, Wang P, Zurini M, Lafrance M. *ACS Med Chem Lett*, 2019, 10: 1674–1679
- 9 Kirchhoff D, Stelte-Ludwig B, Lerchen HG, Wengner AM, Ahsen O, Buchmann P, Märsh S, Mahlert C, Greven S, Dietz L, Erkelenz M, Zierz R, Johanssen S, Mumberg D, Sommer A. *Cancers*, 2020, 12: 3464
- 10 Amani J, Gorjizadeh N, Younesi S, Najafi M, Ashrafi AM, Irian S, Gorjizadeh N, Azizian K. *DNA Repair*, 2021, 102: 103103
- 11 Maderna A, Doroski M, Subramanyam C, Porte A, Leverett CA, Vetelino BC, Chen Z, Risley H, Parris K, Pandit J, Varghese AH, Shanker S, Song C, Sukuru SCK, Farley KA, Wagenaar MM, Shapiro MJ, Musto S, Lam MH, Loganzo F, O'Donnell CJ. *J Med Chem*, 2014, 57: 10527–10543
- 12 Maderna A, Leverett CA. *Mol Pharm*, 2015, 12: 1798–1812
- 13 Kamal A, Ramesh G, Laxman N, Ramulu P, Srinivas O, Neelima K, Kondapi AK, Sreenu VB, Nagarajaram HA. *J Med Chem*, 2002, 45: 4679–4688
- 14 Lee A. *Drugs*, 2021, 81: 1229–1233
- 15 Ghosh N, Sheldrake H, Searcey M, Pors K. *Curr Top Med Chem*, 2009, 9: 1494–1524
- 16 Zein N, Sinha AM, McGahren WJ, Ellestad GA. *Science*, 1988, 240: 1198–1201
- 17 Pommier Y. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6: 789–802
- 18 Pommier Y, Leo E, Zhang H, Marchand C. *Chem Bio*, 2010, 17: 421–433
- 19 Pommier Y. *ACS Chem Biol*, 2013, 8: 82–95
- 20 Narayan S, Carlson EM, Cheng H, Condon K, Du H, Eckley S, Hu Y, Jiang Y, Kumar V, Lewis BM, Saxton P, Schuck E, Seletsky BM, Tendyke K, Zhang H, Zheng W, Littlefield BA, Towle MJ, Yu MJ. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21: 1634–1638

- 21 Takegawa N, Nonagase Y, Yonesaka K, Sakai K, Maenishi O, Ogitali Y, Tamura T, Nishio K, Nakagawa K, Tsurutani J. *Intl J Cancer*, 2017, 141: 1682–1689
- 22 Pettit GR, Hogan F, Toms S. *J Nat Prod*, 2011, 74: 962–968
- 23 Conilh L, Sadilkova L, Viricel W, Dumontet C. *J Hematol Oncol*, 2023, 16: 3
- 24 Wienland T, Faulstich H. *Experientia*, 1991, 47: 1186–1193
- 25 Pahl A, Lutz C, Hechler T. *Drug Discov Today-Technologies*, 2018, 30: 85–89
- 26 Letschert K, Faulstich H, Keller D, Keppler D. *Toxicol Sci*, 2006, 91: 140–149
- 27 Garcia J, Costa VM, Carvalho A, Baptista P, de Pinho PG, de Lourdes Bastos M, Carvalho F. *Food Chem Toxicol*, 2015, 86: 41–55
- 28 Figueroa-Vazquez V, Ko J, Breunig C, Baumann A, Giesen N, Pálfi A, Müller C, Lutz C, Hechler T, Kulke M, Müller-Tidow C, Krämer A, Goldschmidt H, Pahl A, Raab MS. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20: 367–378
- 29 Moldenhauer G, Salnikov AV, Lüttgau S, Herr I, Anderl J, Faulstich H. *JNCI-J Natl Cancer Institute*, 2012, 104: 622–634
- 30 Liu X, Biswas S, Berg MG, Antapli CM, Xie F, Wang Q, Tang MC, Tang GL, Zhang L, Dreyfuss G, Cheng YQ. *J Nat Prod*, 2013, 76: 685–693
- 31 Puthenveetil S, Loganzo F, He H, Dirico K, Green M, Teske J, Musto S, Clark T, Rago B, Koehn F, Veneziale R, Falahaptisheh H, Han X, Barletta F, Lucas J, Subramanyam C, O'Donnell CJ, Tumey LN, Sapra P, Gerber HP, Ma D, Graziani EI. *Bioconjugate Chem*, 2016, 27: 1880–1888
- 32 Liu X, Bushnell DA, Kornberg RD. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Gene Regulatory Mech*, 2013, 1829: 2–8
- 33 Hayashi M, Madokoro H, Yamada K, Nishida H, Morimoto C, Sakamoto M, Yanagawa H, Yamada T. *Cancers*, 2019, 11: 1138
- 34 Zhang K, Ma Y, Guo Y, Sun T, Wu J, Pangen RP, Lin M, Li W, Horne D, Raz DJ. *Mol Ther-Oncolytics*, 2020, 18: 304–316
- 35 Wei D, Mao Y, Xu Z, Chen J, Li J, Jiang B, Chen H. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2021, 51: 116497
- 36 Wang H, Huangfu S, Wei D, Sun Z, Wu Y, Yu X, Jiang B, Chen H. *Eur J Med Chem*, 2025, 295: 117798
- 37 Hideshima T, Richardson PG, Anderson KC. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10: 2034–2042
- 38 McClure JJ, Li X, Chou CJ. Advances and challenges of HDAC inhibitors in cancer therapeutics. In: *Advances in Cancer Research*. Amsterdam: Elsevier Ltd., 2018
- 39 Ranallo S, Amodio A, Idili A, Porchetta A, Ricci F. *Chem Sci*, 2016, 7: 66–71
- 40 Cianferotti C, Faltoni V, Cini E, Ermini E, Migliorini F, Petricci E, Taddei M, Salvini L, Battistuzzi G, Milazzo FM, Anastasi AM, Chiapparino C, De Santis R, Giannini G. *Chem Commun*, 2021, 57: 867–870
- 41 Kale J, Osterlund EJ, Andrews DW. *Cell Death Differ*, 2018, 25: 65–80
- 42 Roskoski Jr R. *Pharmacol Res*, 2020, 152: 104609
- 43 Zhou D, Casavant J, Graziani EI, He H, Janso J, Loganzo F, Musto S, Tumey N, O'Donnell CJ, Dushin R. *Bioorg Med Chem Lett*, 2019, 29: 943–947
- 44 Wang RE, Liu T, Wang Y, Cao Y, Du J, Luo X, Deshmukh V, Kim CH, Lawson BR, Tremblay MS, Young TS, Kazane SA, Wang F, Schultz PG. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 3229–3232
- 45 Park HK, Yoon NG, Lee JE, Hu S, Yoon S, Kim SY, Hong JH, Nam D, Chae YC, Park JB, Kang BH. *Exp Mol Med*, 2020, 52: 79–91
- 46 Lim KS, Lee DY, Han S, Bull DA, Won YW. *Biomaterials*, 2021, 273: 120817
- 47 Jeffrey SC, De Brabander J, Miyamoto J, Senter PD. *ACS Med Chem Lett*, 2010, 1: 277–280
- 48 Pereira AR, Kale AJ, Fenley AT, Byrum T, Deboni HM, Gilson MK, Valeriote FA, Moore BS, Gerwick WH. *Chembiochem*, 2012, 13: 810–817
- 49 Neumann CS, Olivas KC, Anderson ME, Cochran JH, Jin S, Li F, Loftus LV, Meyer DW, Neale J, Nix JC, Pittman PG, Simmons JK, Ulrich ML, Waight AB, Wong A, Zaval MC, Zeng W, Lyon RP, Senter PD. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17: 2633–2642
- 50 Böhnke N, Berger M, Griebenow N, Rottmann A, Erkelenz M, Hammer S, Berndt S, Günther J, Wengner AM, Stelte-Ludwig B, Mählert C, Greven S, Dietz L, Jörißen H, Barak N, Bömer U, Hillig RC, Eberspacher U, Weiske J, Giese A, Mumberg D, Nising CF, Weinmann H, Sommer A. *Bioconjugate Chem*, 2022, 33: 1210–1221
- 51 Nguyen KA, Conilh L, Falson P, Dumontet C, Boumendjel A. *Eur J Med Chem*, 2022, 244: 114863
- 52 Khosravifarsani M, Njotu FN, Fon DA, Fonge H. *Adv Drug Deliver Rev*, 2025, 222: 115608
- 53 Levengood MR, Zhang X, Hunter JH, Emmerton KK, Miyamoto JB, Lewis TS, Senter PD. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 733–737
- 54 Amouzegar A, Chelvanambi M, Filderman J, Storkus W, Luke J. *Cancers*, 2021, 13: 2695
- 55 Wang Y, Zhang S, Li H, Wang H, Zhang T, Hutchinson MR, Yin H, Wang X. *Acc Chem Res*, 2020, 53: 1046–1055

- 56 Duvall JR, Bukhalid RA, Cetinbas NM, Catcott KC, Slocum K, Avocetien K, Bentley KW, Bradley S, Clardy S, Collins SD, Ditty E, Eitas T, Jones BD, Kelleher EW, Lee W, Monnell T, Mosher R, Protopopova M, Qin LL, Shaw P, Ter-Ovanesyan E, Thomas JD, Wongthida P, Xu L, Yang L, Zurita J, Toader D, Damelin M, Lowinger TB. *Cancer Res*, 2021, 81: 1738
- 57 Janku F, Han SW, Doi T, Ajani J, Kuboki Y, Mahling P, Subramanian K, Pelletier M, Askoxylakis V, Siena S. Regular and Young Investigator Award Abstracts. London: BMJ Publishing Group Ltd., 2020. A230
- 58 Ackerman SE, Pearson CI, Gregorio JD, Gonzalez JC, Kenkel JA, Hartmann FJ, Luo A, Ho PY, LeBlanc H, Blum LK, Kimmey SC, Luo A, Nguyen ML, Paik JC, Sheu LY, Ackerman B, Lee A, Li H, Melrose J, Laura RP, Ramani VC, Henning KA, Jackson DY, Safina BS, Yonehiro G, Devens BH, Carmi Y, Chapin SJ, Bendall SC, Kowanetz M, Dornan D, Engleman EG, Alonso MN. *Nat Cancer*, 2020, 2: 18–33
- 59 LeBlanc H, Pearson C, Kenkel J, Blum Li, Ho P, Luo A, Laura R, Zhou M, Gregorio J, Luo A, Ackerman S, Safina B, Dornan D, Alonso M, Kowanetz M. Regular and Young Investigator Award Abstracts. London: BMJ Publishing Group Ltd., 2020. A361–A362
- 60 Mallet W, Gadkari R, Pearson C, Torrez Dulgeroff LB, Luo A, Luo AaL, Melrose J, Nolin J, Lee A, Zhou M, Anand P, Sarma G, Henning K, Blum L, Chapin S, Bogaert L, Ackerman S, Kudirka R, Shen Y, Husain A, Perez E, Kowanetz M, Alonso M, Safina B, Dornan D. Regular and Young Investigator Award Abstracts. London: BMJ Publishing Group Ltd., 2021. A819
- 61 Yu J, Fang T, Yun C, Liu X, Cai X. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 847835
- 62 Schapira M, Calabrese MF, Bullock AN, Crews CM. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18: 949–963
- 63 Poudel YB, Thakore RR, Chekler EP. *J Med Chem*, 2024, 67: 15996–16001
- 64 Li P, Zheng Y, Chen X. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 460
- 65 Lehar SM, Pillow T, Xu M, Staben L, Kajihara KK, Vandlen R, DePalatis L, Raab H, Hazenbos WL, Hiroshi Morisaki J, Kim J, Park S, Darwish M, Lee BC, Hernandez H, Loyet KM, Lupardus P, Fong R, Yan D, Chalouni C, Luis E, Khalfin Y, Plise E, Cheong J, Lyssikatos JP, Strandh M, Koefoed K, Andersen PS, Flygare JA, Wah Tan M, Brown EJ, Mariathasan S. *Nature*, 2015, 527: 323–328
- 66 Cavaco M, Castanho MARB, Neves V. *Front Microbiol*, 2022, 13, doi: 10.3389/fmicb.2022.835677
- 67 Lim J, Lewin-Koh N, Chu T, Rymut SM, Berhanu A, Carrasco-Triguero M, Rosenberger CC, Hazenbos WL, Miller LG, Fowler Jr VG, Miro JM, Couch JA, Peck MC. *Open Forum Infect Dis*, 2020, 7: S213

Advances in research on payloads of antibody-drug conjugates

Junyu Nie^{1,2†}, Xinyue Mao^{1,2†}, Dian Xiao², Xinbo Zhou², Wu Zhong², Lianqi Liu^{2*}, Song Li^{2*}

¹ School of Pharmacy, Qingdao University, Qingdao 266071, China

² National Engineering Research Center for the Emergency Drug, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China

†Equally contributed to this work.

*Corresponding authors (email: llianqi@126.com; lis.lisong@gmail.com)

Abstract: Antibody-drug conjugates (ADCs), as a novel targeted drug delivery technology, have become a highly watched frontier focus. As a critical component of ADCs, payloads directly determine their pharmacological efficacy. Based on their mechanisms of action, payloads can be classified into cytotoxic and non-cytotoxic types. Cytotoxic effectors remain the mainstream choice for ADCs, exemplified by microtubule inhibitors like MMAE and topoisomerase inhibitors such as Dxd, which directly kill tumor cells. With the development of ADC technology, recent studies have increasingly reported the application of non-cytotoxic effectors, including immune-activating STING agonists and protein-degrading PROTAC molecules. The emergence of payloads featuring novel mechanisms of action and structural designs is continuously expanding the therapeutic indications for ADCs. This advancement is driving their application beyond traditional oncology into more complex disease domains, such as inflammatory diseases, challenging refractory bacterial infections. This article systematically reviews the research advances in ADC payloads, particularly those featuring novel mechanisms of action and innovative technologies, and provides perspectives on their future development directions.

Keywords: antibody-drug conjugates, cytotoxic payloads, non-cytotoxic payloads, anti-tumor, drug design

doi: [10.1360/SSC-2025-0190](https://doi.org/10.1360/SSC-2025-0190)