

作者：秦文星，陈阳 来源：文汇报 发布时间：2024/2/16 14:35:04

选择字号： 大 中 小

ADC药物“精准制导”直击癌细胞 “分子导弹”带来肿瘤个性化治疗曙光

■秦文星 陈阳

恶性肿瘤是当今威胁人类健康的“头号杀手”，发病率和死亡率居高不下且呈逐年递增趋势。化疗等传统的癌症治疗手段，是通过无差别杀死所有细胞来进行治疗的。这种“杀敌一千，自损八百”的方式导致癌症患者在接受治疗后，其体内的正常细胞和组织遭到破坏，患者因此而承受了很多治疗痛苦。

随着生命科学的发展，癌症的治疗手段变得越来越精准，大量进入临床的新疗法，使能够实现精准化治疗，甚至个体化治疗的恶性肿瘤范围越来越大。这些新疗法中有一位佼佼者，它堪称是可以救人一命的神奇“分子导弹”，那就是抗体药物偶联物（Antibody-drug Conjugates，简称ADC）。

“超级特攻队”精准打击肿瘤

ADC药物并不是特指某个具体药物，而是一类药物的统称。这类药物一般由抗体、毒素和连接子组成“超级特攻队”，能够对癌细胞实施精准打击。与化疗这种对细胞无差别攻击的“普通士兵”相比，ADC药物就好像肿瘤治疗领域的“超级英雄”。

ADC药物设计思路就是精确打击癌细胞，同时尽可能不损伤正常细胞。为此，它完全仿照导弹的结构，构成一种“分子导弹”——其战斗部由细胞毒药物构成、特异性抗体构成制导系统，再通过连接子形成连接推进机构。

作为ADC药物的“制导系统”，特异性抗体的职责就是精准定位癌细胞。特异性抗体是一种能够识别并结合特定分子的蛋白质，像鱼雷一样通过识别癌细胞表面的特异性标志物锚定攻击目标，将药物分子引导到癌细胞内，从而实现精准杀伤。

细胞毒药物是一类能够杀死细胞的化合物，好比炸药，能够对癌细胞发起致命攻击。当这种“炸药”有了特异性抗体的“导航”，就能在到达癌细胞内部后再行释放，从而提高攻击癌细胞的精准度，降低对正常细胞的损伤。

至于何时释放药物，由连接子负责控制。它是一种化学键，可将抗体和细胞毒药物牢固地连接在一起，同时又能在特定条件下断裂。这样就能保证用来攻击癌细胞的“炸药”在血液循环中不会脱落，避免药物还没到达预定攻击部位就被释放出来。当一枚“分子导弹”到达癌细胞内后，连接子就会被有效切断或者水解，使“炸药”及时释放，对癌细胞发起致命一击。

简单来讲，ADC药物一旦识别到表达特定标志抗原的癌细胞位置，便会锁定目标进入其内，通过切断连接子释放细胞毒药物，直接命中癌细胞，而体内正常细胞则可安然无恙。

此外，有些ADC药物还具有“旁观者效应”，它们可以识别出特征不那么明显的癌细胞，将这些隐藏在正常细胞中的“坏人”一举灭杀。

肿瘤“东风快递”技术不断精进

性能如此卓越的肿瘤“精准制导武器”，研发之路并不平坦。

早在上世纪初，1908年诺贝尔生理学或医学奖得主、德国科学家保罗·埃尔利希就提出了ADC的概念。但受限于当时的技术水平，ADC药物的研究直到上世纪50年代才初有起色。本世纪初，第一款被批准用于治疗急性髓性白血病的ADC药物诞生，却因其致死性肝毒性于2010年退市。

得益于单克隆抗体技术、连接子等技术的发展，ADC药物曾经面临的技术困境获得突破。科学家不断研制出各种特异性抗体，为ADC药物提供“精确制导”。它们可以精准识别各种类型的癌细胞，并在抵达目标后释放毒素，让癌细胞瞬间毙命。例如，CD33靶向ADC药物、CD30靶向ADC药物、HER2靶向ADC药物，分别可用于治疗复发和难治性急性骨髓性白血病、霍奇金淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤、转移性乳腺癌等。

在乳腺癌治疗领域，ADC药物可谓是使命必达的“东风快递”。能够精准锁定散落在正常组织间的乳腺癌细胞，在不伤及正常乳腺组织的同时将癌细胞挨个“炸”得粉碎。

作为乳腺癌领域首个取得阳性结果的ADC药物，T-DM1为HER2阳性晚期乳腺癌患者的治疗带来了新希望。在十多年的应用历史中，它不仅表现出了良好的安全性，还降低了早期乳腺癌患者50%的复发或死亡风险。晚期乳腺癌患者使用该药，也可降低35%的疾病进展或死亡风险。

如今，HER2靶向的第三代ADC药物DS-8201（德曲妥珠单抗）已在非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、结直肠癌等多种常见实体肿瘤中取得了卓越“战绩”。全球首个且唯一获批的靶向Trop-2（人滋养细胞表面糖蛋白抗原2）的ADC药物“戈沙妥珠单抗”的问世，不仅成功解决了晚期三阴性乳腺癌用药难的治疗困境，还正在更多乳腺癌亚型甚至其他实体肿瘤的治疗中取得优异疗效。

多达近300个ADC药物带来生命希望

目前，全球处于不同开发阶段的ADC药物多达近300个。未来，ADC药物有望成为癌症治疗领域的“救世之药”。

与传统的化疗药物相比，ADC药物只针对癌细胞，几乎不影响正常细胞，副作用和毒性大大减小，而且一个ADC“超级特攻队”可携带多个毒素分子，对癌细胞的杀伤力不断提高。值得一提的是，释放后的毒素分子可扩散到癌细胞周围的组织中，对周围癌细胞也能产生高效杀伤力。根据不同类型的癌症和标志物，ADC药物可以设计不同的抗体、连接子和毒素组合，实现个性化治疗。

虽然这种精准打击癌细胞的新方法为医学领域注入了新的活力和希望，但其本身还有一些问题需要克服。例如，“分子导弹”的效果一定程度取决于药物威力与载弹量（DAR）。DAR低，则意味着弹药量少，杀伤力小；但如果携带的弹药过多，则容易被人体的免疫系统发现，“导弹”还未抵达战场，就被人体免疫系统拦截了。因此，如何在提高DAR数值的同时，做到载药稳定不易脱落，让药物更有杀伤力，是科学家不断努力的方向。

不过，可以预见的是，在科学家和临床医生的共同努力下，会有越来越多强力、有效、精准、低毒的“分子导弹”问世，将肿瘤细胞一个个精准击破，给癌症治疗带来更多曙光，为患者带来生命的希望。

（作者分别为复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科副主任医师、主治医师）

特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“来源”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费等事宜，请与我们接洽。

- | 相关新闻 | 相关论文 |
|----------------------------|------|
| 1 连发两篇！仁济医院发现肿瘤免疫治疗新靶点 | |
| 2 混杂脊柱肿瘤精准治疗有了新方案 | |
| 3 揭秘癌细胞与神经元的“共生共舞” | |
| 4 同济大学最新成果为肿瘤和器官损伤提供诊疗新思路 | |
| 5 癌细胞“能量工厂”影响免疫疗效 | |
| 6 5年后，抑制多胺合成治疗肿瘤的策略重回“战场” | |
| 7 中国最新研究大幅提升头颈部原发不明肿瘤诊断准确率 | |
| 8 上海专家团队揭示肿瘤内中性粒细胞重编程路径 | |



>>更多

- | 一周新闻排行 |
|---------------------------|
| 1 通用人工智能时代，中国如何迎接新挑战 |
| 2 我国城市人群幽门螺杆菌最新感染率为27% |
| 3 超过200万篇研究论文从互联网上消失了 |
| 4 这位全球高被引科学家离世后，仍发表了49篇论文 |
| 5 通用人工智能时代，中国如何迎接新挑战 |
| 6 唐本忠：“聚集”科学之光 |
| 7 科教界发“帽子”之风能否刹住 |
| 8 张文明委员：“以才育才”，引进留学归国人才 |
| 9 黄波团队在记忆性T细胞形成机制研究方面获新进展 |
| 10 英国拒绝加入ITER计划 |

- | 编辑部推荐博文 |
|-------------------------|
| • 科学网2024年2月十佳博文榜单公布！ |
| • 遇上刺头学生、工作忙不过来……她们这样解决 |
| • 应力诱导表面界面双极化构建高密度活性位点 |
| • 我国有机化学研究先驱庄长恭博士论文 |
| • 聊聊“非升即走”话题 |
| • 人机环境系统会产生新的生产力和新的生产关系 |

更多>>