مقاله مروری

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره نوزدهم، شماره ۷، تیر ۱۳۹۶، صفحه ۲۷-۲۰

# درمان سرطان بر پایه داروهای متصل به آنتی‌بادی

سید محمد غیبی حیات (PhD)[۱]، امیر حسین صاحبکار (PhD)[۲*]

۱-گروه زیست‌فناوری پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
۲-مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دریافت: ۹۵/۱۲/۷، اصلاح: ۹۶/۱/۲۰، پذیرش: ۹۶/۲/۲۵

## خلاصه

**سابقه و هدف:** در دهه های اخیر استفاده از داروهای کونژوگه شده با آنتی بادی، امیدهای بسیاری را در زمینه درمان سرطان بوجود آورده است. در این نوع درمان از یک آنتی بادی تک دودمانی بر علیه یک آنتی ژن اختصاصی سرطان استفاده می شود که داروی سیتوتوکسیک به وسیله یک لینکر به آن متصل شده است. به این سیستم دارو رسانی هوشمند آنتی بادی مسلح نیز اطلاق می‌شود. در این مطالعه مروری به بررسی این عوامل پرداخته و فاکتورهای مختلف تاثیر گذار بر ساخت داروهای متصل به آنتی بادی بیان شده است.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه مروری با استفاده از واژه های کلیدی آنتی بادی آمیزه ای، سرطان، داروهای متصل به آنتی بادی در بانک های اطلاعاتی Pubmed، Scopus و Web of Science صورت گرفت. مقالات مربوط به سال های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۷ بود انتخاب شدند.

**یافته‌ها:** در این تحقیق ۵۸ مقاله مرتبط یافت شد. جهت طراحی یک ADC مناسب باید پارامترهای مختلفی را در نظر گرفت که شامل نوع آنتی بادی، دارو و لینکر میشود. در حال حاضر بیش از ۶۷۱ کارآزمایی بالینی با کلید واژه Antibody Drug Conjugates در دیتابیس (www.clinicaltrials.gov) ثبت شده است ولی تاکنون فقط سه دارو با نامهای تجاری Mylotarg، Adcetris و Kadcyla مجوز FDA را دریافت کرده اند که البته Mylotarg به علت اثرات کشنده، تولیدش متوقف شده است.

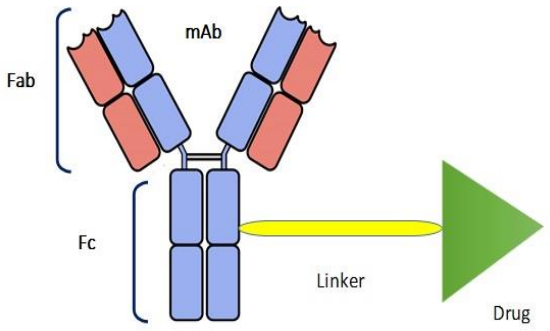
**نتیجه‌گیری:** در درمان سرطان با روش‌های سنتی به علت تأثیر داروهای شیمی‌درمانی بر روی سلول‌های طبیعی آثار نامطلوب در بدن شخص بیمار به وجود می‌آید اما بکار بردن ADCs می‌تواند با یک داروسانی هدفمند باعث آپوپتوز سلول‌های سرطانی شود.

**واژه‌های کلیدی:** **آنتی بادی آمیزه ای، سرطان، داروهای متصل به آنتی بادی.**

## مقدمه

اولین بار واژه Magic bullet توسط دانشمند روسی Paul Ehrlich's بکار برده شد. او پیشنهاد داد در صورتی‌که ماده‌ای توانایی اتصال انتخابی به یک عامل بیماری‌زایی را داشته باشد می‌تواند با اتصال یک عامل سمی بر روی این ماده، باعث انتقال هدفمند دارو (سم) به آن عامل بیماری‌زا شود. وی به خاطر این نظریه برنده جایزه نوبل پزشکی در سال ۱۹۰۸ شد(۳-۱). داروهای متصل به آنتی‌بادی (Antibody-drug conjugates) ADCs، کلاسی جدید از داروها هستند که جهت درمان بیماران سرطانی طراحی‌شده‌اند. ADCs کمپلکسی متشکل از یک آنتی‌بادی و دارو (داروی ضد سرطان) است که توسط یک لینکر به هم متصل شده‌اند به‌طوری‌که آنتی‌بادی تک دودمانی در ناحیه متغییر دارای پاراتوپ‌های اختصاصی جهت اتصال به اپی توپ‌های آنتی‌های سرطانی است. در شکل ۱ سه جزء تشکیل‌دهنده یک ADCs را به تصویر کشیده است(۵و۴).

**مکانیزم عمل ADCs**: یک کمپلکس ADCs در پنج مرحله باعث القای آپوپتوز در سلول سرطانی می‌شود. **مرحله اول) اتصال به سطح سلول:** ADCs می‌تواند از طریق اتصال آنتی‌بادی تک دودمانی به آنتی‌ژن اختصاصی‌اش (آنتی‌ژن سرطانی) به سطح سلول سرطانی متصل شود و بدین ترتیب کمپلکس آنتی‌بادی آنتی‌ژن تشکیل شود. **مرحله دوم) اینترنالیزه شدن:** کمپلکس ADCs می‌تواند از طریق آندوسیتوز وابسته به گیرنده به درون سلول سرطانی آندوسیتوز شود. **مرحله سوم) جدا شدن دارو از آنتی‌بادی:** پس از اندوسیتوز ADCs به درون سلول، ADCs درون وزیکول اولیه قرار می‌گیرد که در ادامه با تبدیل به وزیکول ثانویه باعث قطع لینکر شده و دارو از آنتی‌بادی جدا می‌شود. **مرحله چهارم) رهاسازی:** دارو به درون سیتوپلاسم رها می‌شود. **مرحله پنجم) مرگ سلولی:** دارو از طریق مکانیسم های مختلف نظیر برهمکنش با DNA، ریزلوله و یا آنزیم های دخیل در تکثیر سلولی باعث آپوپتوز سلول سرطانی می‌شود(۸-۶).




**شکل ۱. اجزای تشکیل‌دهنده کمپلکس ADCs**

*مسئول مقاله: دکتر امیر حسین صاحبکار
آدرس: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی. تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۰۲۲۹۹
E-mail: amir_saheb2000@yahoo.com

## مواد و روش‌ها

این مطالعه مروری در مورد داروی های کونژوگه شده به آنتی بادی، بر اساس مقالات چاپ شده در پایگاه های PubMed، Scopus و Web of Science می باشد. جستجوی مقالات با استفاده از کلید واژگان Antibody Drug Conjugate صورت پذیرفت. در جستجوی اولیه تعداد خیلی زیادی مقاله یافت شد و پس از بررسی تعداد ۵۸ مقاله مرتبط که بیشتر مربوط به سالهای ۲۰۱۷-۲۰۰۰ بودند مورد استفاده قرار گرفت.

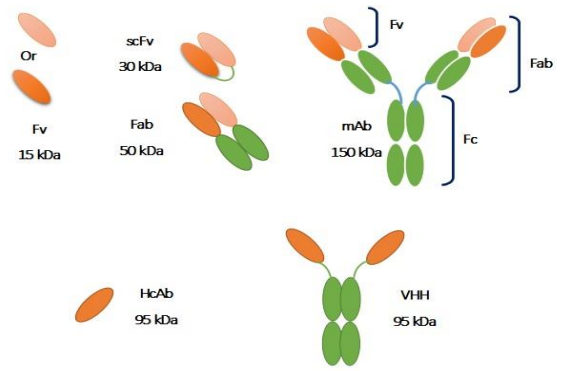
## یافته‌ها

جهت طراحی یک ADCs مناسب باید یک آنتی‌بادی تک دودمانی اختصاصی برای آنتی‌ژن سرطانی تولید کرد و از یک لینکر مناسب جهت اتصال آنتی‌بادی به دارو استفاده نمود. به موارد مهمی که در انتخاب آنتی‌بادی، لینکر و دارو باید توجه نمود اشاره خواهد شد.

**آنتی‌بادی:** در گذشته جهت ساخت ADCs از آنتی‌بادی موشی استفاده می‌شد اما امروزه به علت پاسخ سیستم ایمنی بدن انسان به این نوع آنتی‌بادی موشی، از آنتی بادی آمیزه‌ای، انسانی شده (humanized) و یا کاملا انسانی ( Fully Humanized mAbs) که با روش‌های نمایش‌فاژی تولید می‌شوند استفاده می‌گردد (۱۰و۹). در هنگام انتخاب آنتی‌بادی‌ها باید به فعالیت زیستی بخش Fc آنتی‌بادی که می‌تواند با سلول‌های دارای گیرنده Fc (FcRs) برهمکنش دهد توجه نمود. طراحی و ساخت یک آنتی‌بادی تک دودمانی مناسب در ساخت یک کمپلکس APCs نقش بسزایی دارد. امروزه از IgG1 انسانی به عنوان ایزوتایپ مناسب جهت ساخت ADC استفاده می‌شود، زیرا قادر به تحریک هر دو مسیر(antibody dependent cellular cytotoxicity) ADCC و (complement dependent cytotoxicity) CDC نیز می باشد (۱۳-۱۱).

یکی از موارد تاثیر گذار بر کارایی ADCs تعداد داروی کونژوگه شده به آنتی بادی یا (Drug antibody ratio)DAR است. در صورتی که تعداد داروی متصل شده به ADCs به مقدار زیادی باشد باعث کاهش پایداری آن و نیز پروفایل فارماکوکینتیک آن میشود و از طرفی اگر تعداد داروی کونژوگه شده به آنتی بادی کم باشد می‌تواند باعث کاهش پتانسیل عمل ADCs گردد. پس باید با توجه به شرایط مقدار DAR بطور مناسبی تعیین شود(۱۵و۱۴). از دیگر موارد تاثیر گذار در یک ADCs مناسب، محل اتصال لینکر به آنتی بادی می باشد. اتصال لینکر به آنتی بادی معمولا از طریق اتصال به اسید آمینه سیستئین یا لیزین آنتی بادی صورت می‌گیرد که هر کدام دارای ویژگی های مختص خود می باشد (۱۶). در حال حاضر تحقیقات زیادی بر روی استفاده از Fragment Antibody در سیستم ADCs در حال انجام است. این نوع آنتی بادی ها به علت کوچک بودن اندازه دارای توانایی بسیار خوبی برای نفوذ به درون بافت های توموری هستند. انواع مختلف این دسته از آنتی بادی ها در شکل ۲ به تصویر کشیده شده است (۲۰-۱۷).

**آنتی‌ژن:** آنتی‌ژنی که به‌عنوان آنتی‌ژن اختصاصی سلول سرطانی انتخاب می‌شود باید به میزان کافی بر روی سطح سلول بیان شود و همچنین باید به میزان کمی بر روی سلول‌های سالم وجود داشته باشد تا باعث اتصال کمپلکس APCs به سلول‌های نرمال نشود. یکی دیگر از ویژگی آنتی‌ژن انتخابی، قابلیت القای بالای آندوسیتوز در هنگام اتصال آنتی به آن است(۲۱). چندین نمونه از آنتی‌ژن‌های مناسب جهت هدف قرارگیری توسط APCs معرفی می گردد (جدول ۱) (۲۴-۲۲). هر چند مقدار آنتی ژن بیان شده در سطح سلول هدف به عنوان گیرنده نقش بسزایی در کارایی ADC دارد اما در مطالعات زیادی ثابت شده است آنتی ژنهایی که به میزان کمی بر سطح سلول هدف بیان می شوند نیز توان و پتانسیل کافی جهت استفاده در ADC را دارا هستند. برای نمونه، گیرنده CD33 در سطح سلول های توموری لوسمی میلوئیدی حاد به مقدار کمی (۵۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰) بیان میشود اما این گیرنده با موفقیت توانست در ADC طراحی شده به نام Mylotarg® مورد استفاده قرار گیرد (۲۷-۲۵).




**شکل ۲ انواع مختلف Fragment Antibody**

**جدول ۱ انواع مختلف آنتی‌ژن‌هایی که می‌تواند آنتی‌بادی را علیه آن طراحی کرد (۲۴-۲۲)**

| نوع سرطان | آنتی ژن مورد استفاده |
|---|---|
| سرطان پستان | CD174, GPNMB, CRIPTO & nectin-4 (ASG-22ME) |
| سرطان تخمدان | MUC16 (CA125), TIM-1 (CDX-014) & mesothelin |
| سرطان ریه | CD56, CD326, CRIPTO, FAP, mesothelin & GD2 |
| سرطان پانکراس | CD74, CD227 (MUC-1) & nectin-4 (ASG-22ME) |
| سرطان پروستات | PSMA, STEAP-1 & TENB2 |

**لینکر:** به‌طورکلی لینکرها به دو دسته قابل شکافتن (Cleavable) و غیرقابل شکافتن (Noncleavable) تقسیم می‌شوند. دسته لینکرهای قابل شکافتن به سه زیرگروه حساس به پروتئولیز، حساس به pH و حساس به گلوتاتیون تقسیم‌بندی می‌شوند. لینکرهایی که حساس به پروتئولیز هستند توسط catB موجود در لیزوزم شکافته شده و باعث رهاسازی دارو از آنتی‌بادی می‌شوند. در واقع این نوع لینکرها دارای یک پیوند دی پپتیدی والین-سیترولین می‌باشند که در درون لیزوزم توسط کاتپسین B قطع‌شده و باعث رهاسازی دارو می‌شود. این نوع لینکر در داروی Adcetris که یک داروی بر پایه ADCs است وجود دارد. دسته دوم لینکرهایی هستند که حساس به pH می‌باشند و در pH پایین درون لیزوزوم شکسته شده و باعث رهاسازی دارو از کمپلکس ADCs می‌شوند اما این دسته از لینکرها به‌راحتی با کاهش pH عمل رهاسازی را انجام خواهند داد و ممکن است قبل از ورود به درون لیزوزم دارو از آن‌ها جدا شود و معمولاً جهت ساخت کمپلکس‌های ADCs مناسب نیستند. از داروهایی که از این نوع لینکر در آنها استفاده می‌شد می‌توان به Mylotarg اشاره نمود که به علت ضعیف

بودن لینکر دارو در جریان خون رها میشد و باعث ایجاد اثرات سمی می گردید. به همین دلیل این دارو از سطح بازار جمع‌آوری شد. دسته سوم لینکر قابل شکافتن، لینکرهای حساس به غلظت تیول‌هایی همچون گلوتاتیون است، این نوع لینکرها در درون سلول‌های سرطانی که غلظت گلوتاتیون بالایی دارند لیز شده و دارو را آزاد می‌نمایند. در رابطه با لینکرهای غیرقابل شکافتن باید توجه نمود که این لینکرها در جریان خون از پایداری بالایی برخوردار بوده و در حال حاضر در داروی Kadcyla مورد استفاده قرار می‌گیرد(۳۴-۲۸).

**آندوسیتوز ADCs:** بعد از اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن سرطانی، آندوسیتوز وابسته به گیرنده اتفاق می‌افتند. یکی از مهم‌ترین فاکتورهایی که باعث افزایش اندوسیتوز می‌شود انتخاب نوع ایزوتوپ آنتی‌ژن سرطانی است. همچنین میزان افینیتی آنتی‌بادی با آنتی‌ژن نیز در افزایش اینترنالیزه شدن ADCs به درون سلول سرطانی نقش بسزایی دارد. اینترنالیزه شدن توسط سه مکانیزم با واسطه کلاترین، با واسطه Caveolae و نیز با پینوسیتوز انجام می‌شود که دو مورد اولی وابسته به گیرنده و مورد آخری غیر وابسته به گیرنده است. بعد از آندوسیتوز، ADCs درون وزیکول اولیه در درون سلول قرار می‌گیرد و در مرحله بعد با اتصال لیزوزوم به آن به وزیکول ثانویه تبدیل‌شده و به‌واسطه pH پایین یا وجود کاتپسین B لینکر قطع‌شده و دارو از آنتی‌بادی جدا می‌شود(۳۷-۳۵).

**دارو:** عموما جهت درمان سرطان دو نوع دارو مهارکننده ریزلوله و تخریب‌کننده DNA می‌تواند به ADCs اتصال پیدا کند. از عواملی که باعث مهار پلیمریزاسیون و دپلیمریزاسیون ریزلوله‌ها می‌شود می‌توان به Dolastatin اشاره نمود که در داروی Adcetris® مورداستفاده قرار می‌گیرد. Tubulysins شبیه به Auristatins و Maytansine بوده و از طریق مهار پلیمریزاسیون و دپلیمریزاسیون ریزلوله‌ها باعث القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی می‌شود. Auristatins سومین نوع دارو است که از نوعی خرگوش دریایی به نام *Dolabella auricularia* تهیه می‌گردد. Monomethyl auristatin E (MMAE) نیز که ۱۰۰۰ برابر سمی‌تر از doxorubicin است در داروی Kadcyla® مورداستفاده قرار می‌گیرد. آخرین نوع از داروهایی که از طریق تأثیر بر ریزلوله‌ها باعث مرگ سلولی می‌شود Maytansinoids است که بسیار سمی بوده و در حد پیکوگرم خاصیت آپوپتوتیک داشته و از گیاه *Maytenus* مشتق می‌شود. از عواملی توکسیکی که با تأثیر بر روی ساختار DNA باعث القای آپوپتوز می‌شود می‌توان Calicheamicinis را نام برد. این سم از یک باکتری بومی در تگزاس به دست آمده و ۴۰۰۰ برابر سمی‌تر از doxorubicin بوده و با نفوذ به شیار کوچک DNA باعث شکست در DNA و القای مرگ سلولی می‌شود. این سم در داروی Mylotarg® مورداستفاده قرار می‌گرفت. Duocarmycin نیز بانفوذ در شیار کوچک DNA باعث شکست DNA و مرگ سلولی می‌شود. داروهایی که تاکنون مجوز FDA را گرفته‌اند و در بازار دارو یافت می‌شوند شامل Adcetris و Kadcyla می‌باشند. (۳۷-۴۰). اگرچه در حال حاضر فقط این دو دارو در سطح بازار وجود دارند ولی بیش از ۳۰ داروی دیگر بر پایه ADCs جهت درمان انواع سرطان ساخته شده است. در جدول ۲ انواع مختلفی از این داروها که در فازهای مختلف در آزمایش هستند لیست شدند (۵۰-۴۱).

**اثر bystander:** مطالعات متعددی اثبات کرده که برخی ADCها نه تنها توانایی نابود کردن سلول های هدف را داشته بلکه میتوانند سلول های اطراف تومور را نیز از بین ببرند. مکانیزم این اثر به علت پدیده انتشار ملکول های سمی آبگریز پس از جدایی از آنتی بادی است که میتواند به سلول های اطراف تومور منتقل شده و باعث مرگ سلول های اطراف تومور (سلولهای bystander) شود.

این انتقال به علت توانایی ملکول های سمی آبگریز در عبور از غشاء سلولهای bystander می باشد که فاقد آنتی ژن های هدف بر سطح سلول خود هستند. داروهایی که قابلیت عبور از غشاء سلولی را ندارند اثر bystander در آنها اتفاق نمی افتد. حال سوالی که پیش می آید این است که آیا باید جلوی این اثر را گرفت یا این اثر در درمان سرطان میتواند مفید باشد. با توجه به اینکه سلول های موجود در اطراف بافت توموری در تغذیه و حمایت این سلول های نقش دارند پس اثر bystander با از بین بردن این سلول های تغذیه کننده میتواند نقش موثری در جهت درمان سرطان داشته باشد(۵۱-۴۸).

**جدول ۲ انواع مختلف داروهایی که بر پایه ADCs طراحی‌شده‌اند و در مراحل مختلف تائید کلینیکی قرار دارند(۵۸-۴۹و ۴۷-۴۱و۲۴-۲۲)**

| Agent | Linker | Warhead | Target | Phase |
|---|---|---|---|---|
| IMMU-110 | Hydrazone | Doxorubicin | CD74 | 2 |
| Mylotarg® | Hydrazone | Calicheamicin | CD33 | With drawn |
| CMC-544 | Hydrazone | Calicheamicin | CD22 | 3 |
| SAR3419 | Disulfide | DM4 | CD19 | 2 |
| BT-062 | Disulfide | DM4 | CD138 | 1 |
| BAY-94-9343 | Disulfide | DM4 | Mesothelin | 1 |
| SAR-566658 | Disulfide | DM4 | DS6 | 1 |
| IMGN901 | Disulfide | DM1 | CD56 | 2 |
| Kadcyla® | Thioether | DM1 | HER2 | Licensed |
| IMGN529 | Thioether | DM1 | CD37 | 1 |
| SGN-75 | MC | MMAF | CD70 | 1 |
| Adcetris® | Peptide (Val-Cit) | MMAE | CD30 | Licensed |
| RG-7596 | Peptide (Val-Cit) | MMAE | CD79b | 2 |
| CDX-011 | Peptide (Val-Cit) | MMAE | GPNMB | 2 |
| PSMA-ADC | Peptide (Val-Cit) | MMAE | PSMA | 2 |
| ASG-5ME | Peptide (Val-Cit) | MMAE | AGS-5 | 1 |
| IMUU-130 | Peptide (Phe-Lys) | SN-38 | CEACAM5 | 2 |

## بحث و نتیجه گیری

در درمان سرطان با روش‌های سنتی به علت تأثیر داروهای شیمی‌درمانی بر روی سلول‌های طبیعی آثار نامطلوب در بدن شخص بیمار به وجود می‌آید اما بکار بردن ADCs می‌تواند از طریق دارورسانی هدفمند بصورت انتخابی موجب القای اثرات سمیت سلولی و یا آپوپتوز در سلول‌های سرطانی شود. کمپلکس ADC از یک آنتی‌بادی که اختصاصی یک سلول سرطانی است تشکیل‌شده که این آنتی‌بادی از طریق یک لینکر به یک دارو (داروی ضد سرطان) متصل شده است. ADCs به‌طور هدفمند داروی ضدسرطان را به سلول‌های سرطانی می‌رساند و باعث کاهش تاثیر داروی سایتوتوکسیک بر سلول های غیر سرطانی و بافت های نرمال می‌شود.

با این وجود، هنوز عوامل زیادی در بهبود کارایی کمپلکس‌های ADCs باقی‌مانده است که از جمله این عوامل می‌توان به انتخاب آنتی‌ژن سرطانی، تهیه آنتی‌بادی تک دودمانی اختصاصی و خصوصاً نوع لینکر انتخابی و همچنین نوع دارو اشاره نمود. بنابراین، بهینه سازی هرکدام از آنها بطوری که بتواند در درمان سرطان مورد استفاده قرار گیرد، فرآیند مشکل و پیچیده ای می باشد بطوری که تا به امروز فقط سه دارو با دریافت مجوز از FDA وارد بازار شده است. اولین دارویی که مجوز FDA را دیافت نمود gemtuzumab ozogamicin با نام تجاری Mylotarg بود که برای درمان بیماری لوسمی میلوئیدی حاد (AML) مورد استفاده قرار گرفت. در سال ۲۰۱۰ یک کارآزمایی بالینی بر روی این دارو انجام شد و نتایج این مطالعه نشان داد نه تنها اثر درمانی Mylotarg نسبت به داروهای سنتی مورد استفاده برای درمان سرطان تفاوت زیادی ندارد بلکه این دارو اثرات سمی جدی بر روی کبد دارد. بنابراین مجوز تولید و فروش این دارو توسط FDA لغو و در سرتاسر جهان جمع آوری شد. این پدیده به علت این بود که لینکر مورد استفاده در این ADCs به اندازه کافی دارای پایداری لازم نبوده و در جریان خون دارو از آنتی بادی جدا می شود (۵۴-۵۲). دو داروی دیگری که بر پایه ADCs تولید شد و مجوز FDA را برای حضور در بازارهای جهانی دریافت نمود brentuximab vedotin (با نام تجاری Adcetris) و ado-trastuzumab emtansine (با نام تجاری Kadcyla) بود. هر دو محصول حاوی آنتی بادی کونژوگه شده با داروهای آنتی میتوتیک است. هر Adcetris® حاوی حدود ۴ عدد ملکول auristatin (MMAE) میباشد که به یک ملکول آنتی بادی تک دودمانی کایمریک انسانی anti-CD30 IgG1 از طریق لینکر پپتیدی حساس به والین-سیترولین متصل شده است.

داروی Kadcyla دارای DM1 میباشد که با پیوند تیواتری به آنتی بادی تک دودمانی HER2 اتصال دارد. داروی Adcetris جهت درمان لنفوم هوچکین و داروی Kadcyla نیز جهت درمان سرطان متاستاتیک پستان مورد استفاده قرار می‌گیرد (۵۸-۵۵).

بطور کلی و با توجه به عوارض جانبی نامطلوب داروهای سایتوتوکسیک مورد استفاده در شیمی درمانی، توسعه نسل نوین دارهای هدفمند ضد سرطان یک ضرورت اجتناب ناپذیر به شمار می رود. در این راستا، تحقیق و توسعه بر روی ADCs بعنوان یک رویکرد جدی در زمینه درمان سرطان دنبال می شود. در کنار پارامترهای مختلف فوق الذکر، تلاش های فراوانی برای توسعه فرمولاسیون ADCs از طریق سامانه های نوین دارورسانی در حال انجام می باشد که از جمله این تلاش ها هدفمند نمودن داروی انکپسوله شده در نانوذرات توسط آنتی بادی های تک دودمانی می باشد. بعلاوه، مشتقات و قطعات مختلف آنتی بادی با قابلیت هدف گیری اختصاصی آنتی ژن سرطانی جهت استفاده در سامانه های ADCs در دست بررسی می باشند که از جمله مزایای این مشتقات می توان به سایز کوچکتر، نیمه عمر بالاتر، قابلیت نفوذ و عبور بهتر از خلال سدهای زیستی و قابلیت هدفگیری آنتی‌ژنهای مختلف اشاره نمود. کاربرد درمانی این سامانه‌های نوین و راهیابی آنها به بالین در گرو بهینه سازی روش های تولید پایدار، اثربخشی در کارآزمایی های بالینی و تایید برتری آن ها نسبت به داروهای موجود از نظر عوارض جانبی می باشد.

## تقدیر و تشکر

بدینوسیله از همکاران گروه زیست فناوری پزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، تشکر و قدردانی می‌گردد.

# Antibody Drug Conjugates for Cancer Therapy

**S.M.Gheibi Hayat (PhD)[1], A.H. Sahebkar (PhD)*[2]**

1.Department of Biotechnology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, I.R.Iran
2.Biotechnology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, I.R.Iran

**J Babol Univ Med Sci; 19(7); Jul 2017; PP: 20-7**
**Received: Feb 25th 2017, Revised: Apr 9th 2017, Accepted: May 15th 2017.**

## ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** In recent decades, the use of antibody drugs conjugates (ADCs) generated promise for the treatment of cancer. In this type of treatment, a monoclonal antibody against a cancer specific antigen is used, and a cytotoxic drug is attached to the antibody via a linker. This smart drug delivery system also named Armed Antibody. In this review, important factors for the design and performance of an ADC are described.

**METHODS:** Search by the keywords "Antibody Drug Conjugate" in databases Pubmed, Scopus and Web of Science were done and then 58 related articles that published in 2000-2017 were selected.

**FINDINGS:** To develop a suitable ADC different parameters should be considered. The choice of the type of antibody, drug and linker should be based on different factors to achieve an ADC with optimal performance. far, more than 671 clinical trials have been registered in Clinical Trial Database registry (www.clinicaltrials.gov) using the keyword 'antibody drug conjugate', but only three drugs with trade names, Mylotarg, Adcetris® and Kadcyla® have received FDA approve however the production of Mylotarg is stopped due to lethal effects.

**CONCLUSION:** Cancer treatment by traditional methods due to the effects of chemotherapy drugs on normal cells caused adverse effects but the use of ADCs can induces an apoptosis effects on tumor cells by targeted drug delivery.

**KEY WORDS:** *Chimeric Antibody, Cancer, Antibody Drugs Conjugates*.

**Please cite this article as follows:**

Gheibi Hayat SM, Sahebkar AH. Antibody Drug Conjugates for Cancer Therapy. J Babol Univ Med Sci. 2017;19(7):20-7.

* **Corresponding author: A.H. Sahebkar (PhD)**
**Address:** Biotechnology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, I.R.Iran
**Tel:** +98 51 38002299
**E-mail:** amir_saheb2000@yahoo.com

## References

1.Schwartz RS. Paul Ehrlich's magic bullets. Eng J Med. 2004;350(11):1079-80.

2.Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. Nat Rev Can. 2008;8(6):473-80.

3.Winau F, Westphal O, Winau R. Paul Ehrlich-in search of the magic bullet. Microb Infec. 2004;6(8):786-9.

4.Ornes S. Antibody–drug conjugates. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(34):13695.

5.Zolot RS, Basu S, Million RP. Antibody–drug conjugates. Nat Rev Drug Disc. 2013;12(4):259-60.

6.Alley SC, Okeley NM, Senter PD. Antibody–drug conjugates: targeted drug delivery for cancer. Cur Opin Chem Biol. 2010;14(4):529-37.

7.Sapra P, Allen TM. Internalizing antibodies are necessary for improved therapeutic efficacy of antibody-targeted liposomal drugs. Can Res. 2002;62(24):7190-4.

8.Xu S. Internalization, trafficking, intracellular processing and actions of antibody-drug conjugates. Pharma Res. 2015;32(11):3577-83.

9.Avdalovic N, Caron P, Avdalovic M, Scheinberg D, Queen C. Chimeric and humanized antibodies with specificity for the CD33 antigen. J Immunol. 1992;148(4):1149-54.

10.Leonard PA, Woodside KJ, Gugliuzza KK, Sur S, Daller JA. Safe administration of a humanized murine antibody after anaphylaxis to a chimeric murine antibody. Transplantation. 2002;74(12):1697-700.

11.Nimmerjahn F, Ravetch JV. Antibodies, Fc receptors and cancer. Curr Opin Immunol. 2007;19(2):239-45.

12.Nimmerjahn F, Ravetch JV. Analyzing antibody–Fc-receptor interactions. Inn Immunit. 2008;415:151-62.

13.Chudasama V, Maruani A, Caddick S. Recent advances in the construction of antibody-drug conjugates. Nature Chem. 2016;8(2):114-9.

14.Ducry L, Stump B. Antibody− drug conjugates: linking cytotoxic payloads to monoclonal antibodies. Bioconjug Chem. 2009;21(1):5-13.

15.Hamblett KJ, Senter PD, Chace DF, Sun MM, Lenox J, Cerveny CG, et al. Effects of drug loading on the antitumor activity of a monoclonal antibody drug conjugate. Clin Can Res. 2004;10(20):7063-70.

16.Strop P, Liu S-H, Dorywalska M, Delaria K, Dushin RG, Tran T-T, et al. Location matters: site of conjugation modulates stability and pharmacokinetics of antibody drug conjugates. Chem Biol. 2013;20(2):161-7.

17.Chakravarty R, Goel S, Cai W. Nanobody: the “magic bullet” for molecular imaging. Theranostics. 2014;4(4):386.

18.Pasche N, Neri D. Immunocytokines: a novel class of potent armed antibodies. Drug Disc Today. 2012;17(11):583-90.

19.Reiter Y, Pastan I. Recombinant Fv immunotoxins and Fv fragments as novel agents for cancer therapy and diagnosis. Trend Biotechnol. 1998;16(12):513-20.

20.Revets H, De Baetselier P, Muyldermans S. Nanobodies as novel agents for cancer therapy. Expert Opin Biolog Thera. 2005;5(1):111-24.

21.Curtis S. Easy as ADC: Antibody Drug Conjugates as a Novel Cancer Therapy. 2016;38(10):1655-64.

22.Perez HL, Cardarelli PM, Deshpande S, Gangwar S, Schroeder GM, Vite GD, et al. Antibody–drug conjugates: current status and future directions. Drug Disc Today. 2014;19(7):869-81.

23.Bouchard H, Viskov C, Garcia-Echeverria C. Antibody–drug conjugates—a new wave of cancer drugs. Bioor Medicinal chem lett. 2014;24(23):5357-63.

24.de Goeij BE, Lambert JM. New developments for antibody-drug conjugate-based therapeutic approaches. Curr Opin Immunol. 2016;40:14-23.

25.Diamantis N, Banerji U. Antibody-drug conjugates-An emerging class of cancer treatment. Brit J Can. 2016;114(4):362-7.

26.Thomas A, Teicher BA, Hassan R. Antibody–drug conjugates for cancer therapy. Lancet Oncol. 2016;17(6):254-62.

27.Trail PA. Antibody drug conjugates as cancer therapeutics. Antibodies. 2013;2(1):113-29.
28.Donaghy H. Effects of antibody, drug and linker on the preclinical and clinical toxicities of antibody-drug conjugates. MAbs. 2016;8(4):659-71.
29.Gébleux R, Casi G. Antibody-drug conjugates: Current status and future perspectives. Pharm Therap. 2016;167:48-59.
30.Kolakowski RV, Haelsig K, Jeffrey S, Senter P. A novel linker to enable alcohol-containing payloads for the preparation of antibody-drug conjugates. Can Res. 2016;76(14):4334-.
31.Tsuchikama K, An Z. Antibody-drug conjugates: recent advances in conjugation and linker chemistries. Prot Cell. 2016:1-14.
32.Rock BM, Tometsko ME, Patel SK, Hamblett KJ, Fanslow WC, Rock DA. Intracellular catabolism of an antibody drug conjugate with a noncleavable linker. Drug Metabol Disp. 2015;43(9):1341-4.
33.Sahebkar A, Badiee A, Hatamipour M, Ghayour-Mobarhan M, Jaafari MR. Apolipoprotein B-100-targeted negatively charged nanoliposomes for the treatment of dyslipidemia. Colloid Surf B:Biointerfac. 2015;129:71-8.
34.Pillow TH. Novel linkers and connections for antibody–drug conjugates to treat cancer and infectious disease. 2017; 6(1):25-33.
35.Austin CD, Wen X, Gazzard L, Nelson C, Scheller RH, Scales SJ. Oxidizing potential of endosomes and lysosomes limits intracellular cleavage of disulfide-based antibody–drug conjugates. Pro Nat Aca Sci USA. 2005;102(50):17987-92.
36.Bareford LM, Swaan PW. Endocytic mechanisms for targeted drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2007;59(8): 748-58.
37.Cho K, Wang X, Nie S, Shin DM. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. Clin Can Res. 2008;14(5):1310-6.
38.Adem YT, Schwarz KA, Duenas E, Patapoff TW, Galush WJ, Esue O. Auristatin antibody drug conjugate physical instability and the role of drug payload. Bioc Chem. 2014;25(4):656-64.
39.Lambert JM. Drug-conjugated antibodies for the treatment of cancer. Brit J Clin Pharmacol. 2013;76(2):248-62.
40.Tan C. Payloads of Antibody-Drug Conjugates. Antibody-Drug Conjugates: Springer; 2015. p. 11-22.
41.Kovtun YV, Goldmacher VS. Cell killing by antibody–drug conjugates. Can lett. 2007;255(2):232-40.
42.Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, Naito H, Agatsuma T. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-HER2 antibody-drug conjugate, in tumors with HER2 heterogeneity. Can Sci. 2016;107(7):1039-46.
43.Singh AP, Sharma S, Shah DK. Quantitative characterization of in vitro bystander effect of antibody-drug conjugates. J Pharmacokinetics Pharmacod. 2016;43(6):567-82.
44.Burton J, Teng S-W, Zopf CJ, Nolan R, Chakravarty A, editors. an in silico platform for characterizing adc bystander effects. cancer research; 2015: amer assoc cancer research 615 chestnut st, 17th floor, philadelphia, pa 19106-4404 usa.
45.Zaro JL. Mylotarg: Revisiting Its Clinical Potential Post-Withdrawal. Antibody-Drug Conjugates: Springer; 2015. p. 179-90.
46.Ravandi F, Estey EH, Appelbaum FR, Lo-Coco F, Schiffer CA, Larson RA, et al. Gemtuzumab ozogamicin: time to resurrect?. J Clin Oncol. 2012;30(32):3921-3.
47.Peipp M, Gramatzki M. Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg). Chapter 7. Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg). Handbook of Therapeutic Antibodies. 2007.P.869-83.
48.Burris HA, Tibbitts J, Holden SN, Sliwkowski MX, Phillips GDL. Trastuzumab emtansine (T-DM1): a novel agent for targeting HER2+ breast cancer. Clin Breast Cancer. 2011;11(5):275-82.
49.Boyraz B, Sendur MA, Aksoy S, Babacan T, Roach EC, Kizilarslanoglu MC, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive breast cancer. Cur Med Res Opin. 2013;29(4):405-14.

50.Gardai SJ, Epp A, Law C-L. Brentuximab vedotin-mediated immunogenic cell death. Can Res. 2015;75(15):2469-.
51.Younes A, Yasothan U, Kirkpatrick P. Brentuximab vedotin. Nat Rev Drug Dis. 2012;11(1):19-20.
52.Senter PD. Potent antibody drug conjugates for cancer therapy. Curr Opin Chem Biol. 2009;13(3):235-44.
53.Tolcher A. Antibody drug conjugates: lessons from 20 years of clinical experience. Annals of Oncology. 2016;27(12):2168-72.
54.Polakis P. Antibody drug conjugates for cancer therapy. Pharmacol Rev. 2016;68(1):3-19.
55.Vankemmelbeke M, Durrant L. Third-generation antibody drug conjugates for cancer therapy–a balancing act. Future Sci. 2016;7(3).
56.Peters C, Brown S. Antibody–drug conjugates as novel anti-cancer chemotherapeutics. Biosci Rep. 2015;35(4):225.
57.Saber H, Leighton JK. An FDA oncology analysis of antibody-drug conjugates. Regul Toxicol Pharmacol. 2015;71(3):444-52.
58.Hughes B. Antibody–drug conjugates for cancer: poised to deliver?. Nat Rev Drug Disc. 2010;9(9):665-7.