

درمان سرطان بر پایه داروهای متصل به آنتی بادی

سید محمد غیبی حیات (PhD)^۱، امیر حسین صاحبکار (PhD)^{۲*}

۱- گروه زیست فناوری پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۲- مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دریافت: ۹۵/۱۲/۲۷، اصلاح: ۹۶/۱/۲۰، پذیرش: ۹۶/۲/۲۵

خلاصه

سابقه و هدف: در دهه های اخیر استفاده از داروهای کوئزوگه 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 می شود. 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 روش ها: این مطالعه مروری با استفاده از واژه های کلیدی آنتی بادی آمیزه ای، سرطان، داروهای متصل به آنتی بادی در بانک های اطلاعاتی Scopus, Pubmed و Web of Science صورت گرفت. مقالات مربوط به سال های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۷ بود انتخاب شدند.

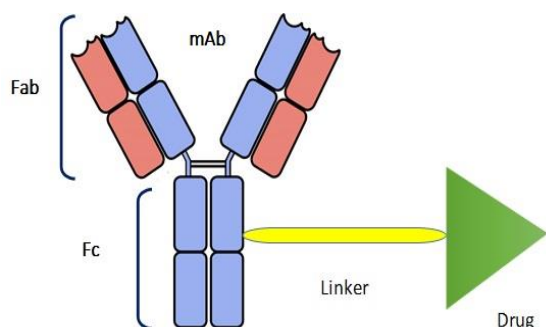
یافته ها: در این تحقیق ۵۸ مقاله مرتبط یافت شد. جهت طراحی یک ADC مناسب باید پارامترهای مختلفی را در نظر گرفت که شامل نوع آنتی بادی، دارو و لینکر میشود. در حال حاضر بیش از ۶۷۱ کارآزمایی بالینی با کلید واژه Antibody Drug Conjugates در دیتابیس (www.clinicaltrials.gov) ثبت شده است ولی تاکنون فقط سه دارو با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

نتیجه گیری: در درمان سرطان با روش های سنتی به علت تاثیر داروهای شیمی درمانی بر روی سلول های طبیعی آثار نامطلوب در بدن شخص بیمار به وجود می آید اما بکار بردن ADCs می تواند با یک دارورسانی هدفمند باعث آپویتوز سلول های سرطانی شود.

واژه های کلیدی: آنتی بادی آمیزه ای، سرطان، داروهای متصل به آنتی بادی.

مقدمه

طریق آندوسیتوز وابسته به گیرنده به درون سلول سرطانی آندوسیتوز شود. **مرحله سوم) جدا شدن دارو از آنتی بادی:** پس از آندوسیتوز ADCs به درون سلول، ADCs درون وزیکول اولیه قرار می گیرد که در ادامه با تبدیل به وزیکول ثانویه باعث قطع لینکر شده و دارو از آنتی بادی جدا می شود. **مرحله چهارم) رهاسازی:** دارو به درون سیتوپلاسم رها می شود. **مرحله پنجم) مرگ سلولی:** دارو از طریق مکانیسم های مختلف نظیر برهمکنش با DNA، ریزلوله و یا آنزیم های دخیل در تکثیر سلولی باعث آپویتوز سلول سرطانی می شود (۸-۶).



شکل ۱. اجزای تشکیل دهنده کمپلکس ADCs

اولین بار واژه Magic bullet توسط دانشمند روسی Paul Ehrlich's بکار برده شد. او پیشنهاد داد در صورتی که ماده ای توانایی اتصال انتخابی به یک عامل بیماری زایی را داشته باشد می تواند با اتصال یک عامل سمی بر روی این ماده، باعث انتقال هدفمند دارو (سم) به آن عامل بیماری زای شود. وی به خاطر این نظریه برنده جایزه نوبل پزشکی در سال ۱۹۰۸ شد (۳-۱). داروهای متصل به آنتی بادی (Antibody-drug conjugates) ADCs، کلاسی جدید از داروها هستند که جهت درمان بیماران سرطانی طراحی شده اند. ADCs کمپلکسی متشکل از یک آنتی بادی و دارو (داروی ضد سرطان) است که توسط یک لینکر به هم متصل شده اند به طوری که آنتی بادی تک دودمانی در ناحیه متغیر دارای پاراتوپ های اختصاصی جهت اتصال به اپی توپ های آنتی های سرطانی است. در شکل ۱ سه جزء تشکیل دهنده یک ADCs را به تصویر کشیده است (۵و۴).

مکانیزم عمل ADCs: یک کمپلکس ADCs در پنج مرحله باعث القای آپویتوز در سلول سرطانی می شود. **مرحله اول) اتصال به سطح سلول:** ADCs می تواند از طریق اتصال آنتی بادی تک دودمانی به آنتی ژن اختصاصی اش (آنتی ژن سرطانی) به سطح سلول سرطانی متصل شود و بدین ترتیب کمپلکس آنتی بادی آنتی ژن تشکیل شود. **مرحله دوم) اینترنالیزه شدن:** کمپلکس ADCs می تواند از

*مسئول مقاله: دکتر امیر حسین صاحبکار

آدرس: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی. تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۰۲۲۹۹

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

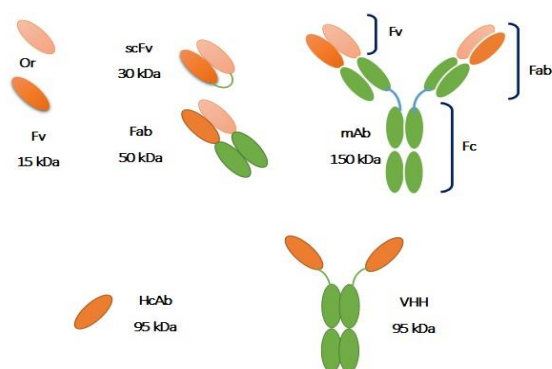
جهت طراحی یک ADCs مناسب باید یک آنتی بادی تک دودمانی اختصاصی برای آنتی ژن سرطانی تولید کرد و از یک لینکر مناسب جهت اتصال آنتی بادی به دارو استفاده نمود. به موارد مهمی که در انتخاب آنتی بادی، لینکر و دارو باید توجه نمود اشاره خواهد شد.

آنتی بادی: در گذشته جهت ساخت ADCs از آنتی بادی موشی استفاده می شد اما امروزه به علت پاسخ سیستم ایمنی بدن انسان به این نوع آنتی بادی موشی، از آنتی بادی آمیزه ای، انسانی شده (humanized) و یا کاملاً انسانی (Fully Humanized mAbs) که با روش های نمایش فازی تولید می شوند استفاده می گردد (۹،۱۰). در هنگام انتخاب آنتی بادی ها باید به فعالیت زیستی بخش Fc آنتی بادی که می تواند با سلول های دارای گیرنده Fc (FcRs) برهمکنش دهد توجه نمود. طراحی و ساخت یک آنتی بادی تک دودمانی مناسب در ساخت یک کمپلکس APCs نقش بسزایی دارد. امروزه از IgG1 انسانی به عنوان ایزوتایپ مناسب جهت ساخت ADC استفاده می شود، زیرا قادر به تحریک هر دو مسیر (antibody dependent cellular cytotoxicity) ADCC و CDC (complement dependent cytotoxicity) نیز می باشد (۱۱-۱۳).

یکی از موارد تاثیر گذار بر کارایی ADCs تعداد داروی کونژوگه شده به آنتی بادی یا DAR (Drug antibody ratio) 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 می تواند باعث کاهش پتانسیل عمل ADCs گردد. پس باید با توجه به شرایط مقدار DAR بطور مناسبی تعیین شود (۱۴ و ۱۵). از دیگر موارد تاثیر گذار در یک ADCs مناسب، محل اتصال لینکر به آنتی بادی می باشد. اتصال لینکر به آنتی بادی معمولاً از طریق اتصال به اسید آمینه سیستئین یا لیزین آنتی بادی صورت می گیرد 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).

آنتی ژن: آنتی ژنی که به عنوان آنتی ژن اختصاصی سلول سرطانی انتخاب می شود باید به میزان کافی بر روی سطح سلول بیان شود و همچنین باید به میزان کمی بر روی سلول های سالم وجود داشته باشد تا باعث اتصال کمپلکس APCs به سلول های نرمال نشود. یکی دیگر از ویژگی آنتی ژن انتخابی، قابلیت القای بالای

اندوسیتوز در هنگام اتصال آنتی به آن است (۲۱). چندین نمونه از آنتی ژن های 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 آنتی ژن هایی که می تواند آنتی بادی را علیه آن طراحی کرد (۲۲-۲۴)

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: به طور کلی لینکرها به دو دسته قابل شکافتن (Cleavable) و غیر قابل شکافتن (Noncleavable) تقسیم می شوند. دسته لینکرهای قابل شکافتن به سه زیرگروه حساس به پروتئولیز، حساس به pH و حساس به گلوکزیناز تقسیم بندی می شوند. لینکرهایی که حساس به پروتئولیز هستند توسط catB موجود در لیزوزم شکافته شده و باعث رهاسازی دارو از آنتی بادی می شوند. در واقع این نوع لینکرها دارای یک پیوند دی پپتیدی والین-سیترویلین می باشند که در درون لیزوزم توسط کاتپسین B قطع شده و باعث رهاسازی دارو می شود. این نوع لینکر در داروی Adcetris که یک داروی بر پایه ADCs است وجود دارد. دسته دوم لینکرهایی هستند که حساس به pH می باشند و در pH پایین درون لیزوزم شکسته شده و باعث رهاسازی دارو از کمپلکس ADCs می شوند اما این دسته از لینکرها به راحتی با کاهش pH عمل رهاسازی را انجام خواهند داد و ممکن است قبل از ورود به درون لیزوزم دارو از آن جدا شود و معمولاً جهت ساخت کمپلکس های ADCs مناسب نیستند. از داروهایی که از این نوع لینکر در آنها استفاده می شد می توان به Mylotarg اشاره نمود که به علت ضعیف

تومور را نیز از بین ببرند. مکانیزم این اثر به علت پدیده انتشار ملکول های سمی آنگریز پس از جدایی از آنتی بادی است که میتواند به سلول های اطراف تومور منتقل شده و باعث مرگ سلول های اطراف توموری (سلولهای bystander) شود.

این انتقال به علت توانایی ملکول های سمی آنگریز 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 (۴۸-۵۱).

جدول ۲ انواع مختلف داروهایی که بر پایه ADCs طراحی شده اند و در مراحل

مختلف تایید کلینیکی قرار دارند (۵۸-۴۹ و ۴۷-۴۱ و ۲۴-۲۲)

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

بودن لینکر دارو در جریان خون رها میشد و باعث ایجاد اثرات سمی می گردید. به همین دلیل این دارو از سطح بازار جمع آوری شد. دسته سوم لینکر قابل شکافتن، لینکرهای حساس به غلظت تیولهایی همچون گلوپتایون است، این نوع لینکرها در درون سلولهای سرطانی که غلظت گلوپتایون بالایی دارند لیز شده و دارو را آزاد می نمایند. 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 می گیرد (۳۴-۲۸).

آندوسیتوز ADCs: بعد از اتصال آنتی بادی به آنتی ژن سرطانی، آندوسیتوز وابسته به گیرنده اتفاق می افتد. یکی از مهم ترین فاکتورهایی که باعث افزایش آندوسیتوز می شود انتخاب نوع اپی توپ آنتی ژن سرطانی است. همچنین میزان افینیتی آنتی بادی با آنتی ژن 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 می شود 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 می گیرد و در مرحله بعد با اتصال لیزوزوم به آن به وزیکول ثانویه تبدیل شده و به واسطه pH پایین یا وجود کاتپسین B لینکر قطع شده و دارو از آنتی بادی جدا می شود (۳۷-۳۵).

دارو: عموماً جهت درمان سرطان دو نوع دارو مهارکننده ریزلوله و تخریب کننده DNA می تواند به ADCs اتصال پیدا کند. از عواملی که باعث مهار پلیمریزاسیون و دپلیمریزاسیون ریزلوله ها می شود می توان به Dolastatin اشاره نمود که در داروی Adcetris® مورد استفاده قرار می گیرد. Tubulysins شبیه به Auristatins و Maytansine بوده و از طریق مهار پلیمریزاسیون و دپلیمریزاسیون ریزلوله ها باعث القای آپوپتوز در سلول های سرطانی می شود. Auristatins سومین نوع دارو است که از نوعی خرگوش دریایی به نام Monomethyl auristatin تهیه می گردد. Dolabella auricularia (MMAE) نیز که ۱۰۰۰ برابر سمی تر از doxorubicin است در داروی Kadcyla® مورد استفاده قرار می گیرد. آخرین نوع از داروهایی که از طریق تأثیر بر ریزلوله ها باعث مرگ سلولی می شود Maytansinoids است که بسیار سمی بوده و در حد پیکوگرم خاصیت آپوپتوتیک داشته و از گیاه *Maytenus* مشتق می شود. از عواملی توکسیکی که با تأثیر بر روی ساختار DNA باعث القای آپوپتوز می شود می توان Calicheamicin را نام برد. این سم از یک باکتری بومی در تگزاس به دست آمده و ۴۰۰۰ برابر سمی تر از doxorubicin بوده و با نفوذ به شیار کوچک DNA باعث شکست در DNA و القای مرگ سلولی می شود. این سم در داروی Mylotarg® مورد استفاده قرار می گرفت. Duocarmycin نیز بانفوذ در شیار کوچک DNA باعث شکست در DNA و مرگ سلولی می شود. داروهایی که تاکنون مجوز FDA را گرفته اند و در بازار دارو یافت می شوند شامل Adcetris و Kadcyla می باشند. (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

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 با 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 تشکیل شده که این آنتی‌بادی از طریق یک لینکر به یک دارو (دارو ضد سرطان) متصل شده است. ADCs به‌طور هدفمند دارو ضدسرطان را به سلول‌های سرطانی می‌رساند و باعث کاهش تأثیر دارو سائتوتوکسیک بر سلول‌های غیر سرطانی و بافت‌های 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، بهینه‌سازی هر کدام از آنها بطوری که بتواند در درمان سرطان مورد استفاده قرار گیرد، فرآیند مشکل و پیچیده‌ای می‌باشد بطوری که تا به امروز فقط سه دارو با دریافت مجوز از FDA وارد بازار شده است. اولین دارویی که مجوز FDA را دریافت 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 جمع‌آوری 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 آنتی‌بادی جدا می‌شود (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 آنتی‌بادی کونژوگه شده با داروهای آنتی‌میتوتیک است. هر *Adcetris*® حاوی حدود ۴ عدد ملکول (MMAE) *auristatin* می‌باشد که به یک ملکول آنتی‌بادی تک دودمانی کایمیریک 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 آنتی‌بادی 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 سائتوتوکسیک مورد استفاده در شیمی‌درمانی، توسعه نسل نوین داروهای هدفمند ضد سرطان یک ضرورت اجتناب‌ناپذیر به شمار می‌رود. در این راستا، تحقیق و توسعه بر روی ADCs بعنوان یک رویکرد جدی در زمینه درمان سرطان دنبال می‌شود. در کنار پارامترهای مختلف فوق‌الذکر، تلاش‌های فراوانی برای توسعه فرمولاسیون ADCs از طریق سامانه‌های نوین دارورسانی در حال انجام می‌باشد که از جمله این تلاش‌ها هدفمند نمودن داروی انکپسوله شده در نانوذرات توسط آنتی‌بادی‌های تک دودمانی می‌باشد. بعلاوه، مشتقات و قطعات مختلف آنتی‌بادی با قابلیت هدف‌گیری اختصاصی آنتی‌ژن سرطانی جهت استفاده در سامانه‌های ADCs در دست بررسی می‌باشند که از جمله مزایای این مشتقات می‌توان به سائز 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 بهینه‌سازی روش‌های تولید پایدار، اثربخشی در کارآزمایی‌های بالینی و تایید برتری آن‌ها نسبت به داروهای موجود از نظر عوارض جانبی می‌باشد.

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

- Schwartz RS. Paul Ehrlich's magic bullets. *Eng J Med*. 2004;350(11):1079-80.
- Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Can*. 2008;8(6):473-80.
- Winau F, Westphal O, Winau R. Paul Ehrlich-in search of the magic bullet. *Microb Infect*. 2004;6(8):786-9.
- Ornes S. Antibody–drug conjugates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(34):13695.
- Zolot RS, Basu S, Million RP. Antibody–drug conjugates. *Nat Rev Drug Disc*. 2013;12(4):259-60.
- Alley SC, Okeley NM, Senter PD. Antibody–drug conjugates: targeted drug delivery for cancer. *Cur Opin Chem Biol*. 2010;14(4):529-37.
- Sapra P, Allen TM. Internalizing antibodies are necessary for improved therapeutic efficacy of antibody-targeted liposomal drugs. *Can Res*. 2002;62(24):7190-4.
- Xu S. Internalization, trafficking, intracellular processing and actions of antibody-drug conjugates. *Pharma Res*. 2015;32(11):3577-83.
- Avdaloovic N, Caron P, Avdaloovic M, Scheinberg D, Queen C. Chimeric and humanized antibodies with specificity for the CD33 antigen. *J Immunol*. 1992;148(4):1149-54.
- 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.
- Nimmerjahn F, Ravetch JV. Antibodies, Fc receptors and cancer. *Curr Opin Immunol*. 2007;19(2):239-45.
- Nimmerjahn F, Ravetch JV. Analyzing antibody–Fc-receptor interactions. *Inn Immunit*. 2008;415:151-62.
- Chudasama V, Maruani A, Caddick S. Recent advances in the construction of antibody-drug conjugates. *Nature Chem*. 2016;8(2):114-9.
- Ducry L, Stump B. Antibody– drug conjugates: linking cytotoxic payloads to monoclonal antibodies. *Bioconjug Chem*. 2009;21(1):5-13.
- Hamblett KJ, Senter PD, Chace DF, Sun MM, Lenox J, Cervený 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.
- 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.
- Chakravarty R, Goel S, Cai W. Nanobody: the “magic bullet” for molecular imaging. *Theranostics*. 2014;4(4):386.
- Pasche N, Neri D. Immunocytokines: a novel class of potent armed antibodies. *Drug Disc Today*. 2012;17(11):583-90.
- 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.
- Revets H, De Baetselier P, Muyldermans S. Nanobodies as novel agents for cancer therapy. *Expert Opin Biolog Thera*. 2005;5(1):111-24.
- Curtis S. Easy as ADC: Antibody Drug Conjugates as a Novel Cancer Therapy. 2016;38(10):1655-64.
- 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.
- 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.
- de Goeij BE, Lambert JM. New developments for antibody-drug conjugate-based therapeutic approaches. *Curr Opin Immunol*. 2016;40:14-23.
- Diamantis N, Banerji U. Antibody-drug conjugates-An emerging class of cancer treatment. *Brit J Can*. 2016;114(4):362-7.
- 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, Badiie 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. Ogitan 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, Kizilarlanoglu 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.