·综述·

文章编号：1001-5493(2024)02-0127-11 DOI: 10.16026/j.cnki.iea.2024020127

抗体偶联药物的研究进展*

吴雪瑶[1], 刘阳[1,2]**

([1]南开大学化学学院高分子化学研究所,功能高分子材料教育部重点实验室,天津 300071;
[2]南开大学化学国家级实验教学示范中心,天津 300071)

摘 要：抗体偶联药物 (Antibody-drug conjugates，ADC) 是通过连接子将细胞毒药物与单克隆抗体进行连接的新型靶向药物。其利用抗体的靶向性将细胞毒药物选择性地输送至肿瘤细胞，在发挥抗肿瘤作用的同时，避免了对健康细胞的损伤。ADC的设计过程较为复杂，目标靶点、抗体、细胞毒性载荷以及偶联方式的选择均会影响ADC的安全性和有效性。经过三代技术的发展，ADC在稳定性、均质性以及抗肿瘤活性等方面均得到了较大提升，但仍存在较大的发展空间。本文简要介绍了ADC的结构、功能及发展历程，系统性阐述了ADC各组分的设计及优化策略，并对ADC的未来发展进行了分析和展望。

关键词：抗体偶联药物，单克隆抗体，细胞毒药物，连接子，偶联技术
中图分类号：R979.1 **文献标志码：**A

1 前 言

癌症是全球第二大致死疾病，严重威胁着人类的健康和生命安全。当前癌症的治疗方法主要包括化疗、放疗、手术治疗、光热治疗、光动力治疗、免疫治疗和干细胞治疗等。化疗是临床上应用最为广泛的癌症治疗方法，且随着氮芥、叶酸拮抗剂、阿霉素、紫杉醇等诸多化疗药物的相继开发，其治疗效果也逐步提高[1]。然而，化疗所面临的限制因素仍然存在，如药物治疗窗口狭窄、耐药性增加、非特异性毒性等。因此，需要继续研发特异性更强、更为高效的治疗方法来进一步提高癌症的治疗效果。

单克隆抗体类药物的快速发展为癌症治疗带来了一种高度特异性的治疗方式。单克隆抗体可通过抗原抗体的特异性结合，改变肿瘤细胞的相关信号或引导肿瘤细胞的免疫反应，实现肿瘤细胞杀伤以达到治疗效果[2]。已有多种单克隆抗体获得了美国食品和药物管理局 (FDA) 的癌症适应症批准。

近年来，将抗体与多种抗肿瘤效应分子 (如细胞毒性药物、放射性药物和免疫毒素等) 进行结合的抗体偶联类技术的出现进一步拓展了抗体在临床治疗中的应用范围[3]。抗体偶联药物 (Antibody-drug conjugates，ADC) 就是其中一种，其由连接子将高度特异性的单克隆抗体与细胞毒性的载药相连，利用抗体对目标靶点的特异性识别，将细胞毒药物精确地递送至肿瘤细胞，在实现肿瘤杀伤的同时，降低了药物对于正常组织、器官的伤害，突破了传统化疗的主要临床障碍，提供了更加广阔的治疗窗口[4]。

* 收稿日期：2023-04-25
基金项目：科技部国家重点研发计划“纳米科技”项目 (基金号 2018YFA0209700); 国家自然科学基金面上项目 (基金号 22077073).
作者简介：吴雪瑶 (1999—), 硕士研究生.
**通信作者：刘阳, E-mail: yliu@nankai.edu.cn
引用本文：吴雪瑶, 刘阳. 抗体偶联药物的研究进展 [J]. 离子交换与吸附, 2024, 40(2):127-137.
Citation: WU Xue-yao, LIU Yang. Recent Advances of Antibody-Drug Conjugates [J]. Ion Exchange and Adsorption, 2024, 40(2):127-137.

近十年来，ADC因其独特的设计和治疗潜力，已成为备受生物医药领域关注的热门研发品种，取得了长足发展。

2000年，FDA首次批准用于成人急性髓系白血病的ADC药物Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin)，截至目前，已有15种ADC获得了FDA的批准，涵盖了乳腺癌、非小细胞肺癌、尿路上皮癌、淋巴瘤和急性髓细胞白血病等多种恶性肿瘤的治疗。此外，ADC的应用领域不断扩大，有超过100种ADC候选药物处于不同的临床试验阶段，用于针对不同靶点的多种肿瘤治疗。随着设计制备技术的不断改进以及应用靶点和适应症的不断扩增，ADC的治疗效果逐步提升，有望在未来成为传统化疗的替代品。本文简要介绍了ADC的构成及三代技术的发展历程，总结了近年来的设计优化策略，并对ADC的未来发展进行了展望。

2 ADC的发展历程

ADC的概念源自100年前德国科学家保罗·埃利希 (Paul Ehrlich) 所提出的“魔术子弹”理论，即通过设计一种特殊的化学物质，可以精准地攻击病原体而不伤及人体正常细胞[5]。基于此，首款真正意义上的ADC于1958年问世，将甲氨蝶呤与抗体偶联用于治疗白血病，但因技术受限并未成功[6]。1970年代杂交瘤技术的出现使ADC的研发步入正轨[7]。近年来，抗体工程技术的发展、强毒性细胞毒药物的开发、新型连接子的引入及偶联技术的完善进一步推动了该领域的发展[2]。经过半个多世纪的探索，ADC的性能得到逐步提高并趋于稳定。从药物组成和技术特点来看，ADC药物的发展可划分为三个阶段。

2.1 第一代ADC

ADC技术最初采用常规化疗药物如阿霉素和甲氨蝶呤等作为细胞毒药物，通过不可切割的连接子与鼠源的单克隆抗体进行偶联[8]，其效力大多低于相应的游离细胞毒药物，且往往伴有较强的免疫原性。后来，人源化单克隆抗体的发展及细胞毒药物活性的提升大大增加了ADC药物的治疗效果，也使得第一代ADC药物Mylotarg获得FDA的批准[9]。Mylotarg以卡其霉素作为细胞毒药物，通过含有对酸不稳定的腙类以及对氧化还原敏感的二硫键的连接子与靶向CD33的人源化IgG4相连，用于急性髓系白血病的治疗。然而，Mylotarg的偶联表现出一定的不稳定性，连接子可在身体其他具有酸性条件的部位断裂，偶联接头在体循环中缓慢水解，导致卡其霉素不受控制的释放，严重的毒性使得Mylotarg退市[10]。

2.2 第二代ADC

第二代ADC在一代的基础上进行了优化，使用了活性更高的细胞毒药物，并随单抗技术的发展提高了对肿瘤部位的靶向特异性，新的连接子及偶联策略的开发提高了ADC的偶联效率、整体的水溶性以及在血浆中的稳定性。目前上市的ADC大多属于第二代范畴，代表性药物Trastuzumab Emtansine (T-DM1)是首个具有实体瘤适应症的ADC，其由人源化抗HER2 IgG1抗体曲妥珠单抗 (trastuzumab，赫赛汀活性药物成分) 与微管抑制剂Mertansine (DM1) 通过一种稳定的不可裂解连接子 (MCC-linker) 连接而成，用于HER2阳性乳腺癌患者[11]。第二代ADC具有更好的临床疗效和安全性，但也仍有不足之处，如脱靶毒性导致的治疗窗口不足，传统非定点偶联方式导致的分布均一性差、存在未结合抗体以及高药物抗体比 (DAR) ADC的聚集或快速清除[12~14]。

2.3 第三代ADC

第三代ADC的主要革新在于偶联方式的改变，采用定点偶联技术制备的DAR为2或4的ADC具有更佳的一致性，表现出更低的脱靶毒性和更好的药代动力学效率[15]。此外，更高效细胞毒药物，如吡咯并苯并二氮杂 (PBD)[16]、杜卡霉素 (Doucamycin) 等的使用、连接子类型的拓展也进一步提高了ADC的稳定性和抗癌活性。目前大量新型ADC药物正在临床研究中，通过对抗体、细胞毒药物、连接子及偶联方式等方面的不断优化，提升ADC的整体性能。

3 ADC的设计及性能优化

理想的ADC需要在血液循环中保持稳定、能够准确的靶向治疗位点并释放出细胞毒药物来发挥杀伤作用。ADC由抗体、细胞毒性药物和连接子组成，每个组分都会影响ADC的最终疗效和安全性，通常ADC开发过程的关键在于

这三大组分及偶联技术的选用。

3.1 抗原靶点及抗体

3.1.1 抗原靶点

抗原靶点是ADC识别目标肿瘤位点的重要媒介，抗原靶点的选择决定了该ADC的适用疾病、靶向的特异性程度以及在肿瘤细胞中的内化效率。因此，选择合适的抗原靶点是ADC设计过程的首要考虑因素。理想的抗原靶点应具有较高的肿瘤特异性，在肿瘤部位高表达而在正常组织或细胞中无表达或低表达[17]，如T-DM1所靶向的HER2受体在HER2阳性乳腺癌患者的肿瘤细胞中的表达几乎是健康细胞的100倍[18]。目标抗原还应为非分泌型，防止游离的抗原与循环中的单抗相结合，造成ADC靶向性和安全性的降低。此外，需进入胞内发挥作用的内吞型ADC应选取具有一定的内吞速率和合适内吞转运途径的抗原靶点，以确保ADC与之结合后的内化。已获批的ADC大多针对肿瘤表面抗原，而近年的抗原靶点的选取范畴已逐步扩大至整个肿瘤微环境，如新生血管、肿瘤基质等，TM4SF1即是一种能同时表达于肿瘤细胞和肿瘤脉管系统的ADC靶点。

3.1.2 抗体的选择及优化

抗体选择性的结合靶抗原是ADC发挥作用的第一步，理想的抗体应具有适当的亲和力、低免疫原性、高稳定性和长半衰期。目前ADC药物中使用的抗体包括IgG1、IgG2、IgG3和IgG4四种亚型。IgG1最为常用，与其他几种相比，IgG1的循环半衰期较长且能够诱导抗体依赖性细胞毒性 (ADCC) 和补体依赖性细胞毒性 (CDC) 等免疫反应，进一步增强ADC的效能[19]。而IgG2和IgG4铰链区域复杂，免疫功能较弱，IgG3的ADCC和CDC效应较强，但半衰期短[20]。

抗体的免疫原性是影响循环半衰期的重要因素，早期应用的鼠源单克隆抗体往往会引发严重的免疫反应，而重组技术的发展则逐步将其替换为嵌合抗体和人源化抗体，大大减弱了ADC的免疫原性[21]。抗原抗体的亲和力则决定了ADC的渗透能力及内化效率，较高的亲和力可使得抗体更快的内化和降解，但同时也限制了其对实体肿瘤的渗透力[22]。高亲和力的ADC多与血管附近的癌细胞结合，难以实现更深层的渗透[23]。因此，应选择合理亲和力的抗原抗体组合，以平衡其内化效率及作用范围。除结合力外，抗体的大小也会影响其在肿瘤中的渗透，分子量较大的全IgG在穿透实体瘤基质时存在较大阻碍[24]。近年来，新型的小分子量抗体功能片段，如单链抗体 (scFv)、抗原结合片段 (Fab) 等，被用于ADC中来代替抗体的功能，这些小分子抗体的渗透性更好，可增加ADC在肿瘤内部的扩散，增强杀伤效果。例如由曲妥珠单抗的抗HER2 scFv与auristatin衍生物定点偶联形成的单链抗体药物偶联物SDC。与游离scFv相比，SDC对HER2的亲和力保持不变，并能在体外有效的杀死HER2阳性细胞SK-BR-3，而对HER2阴性的MCF-7细胞无影响[25]。

安全性与疗效的提升是ADC面临的主要挑战。而ADC抗体的优化方向主要在于提高其靶向特异性，促进内吞及增加渗透。如使用多肽、单域抗体片段 (sdAb或VHH)、单链抗体、抗原结合片段或使用CHε4结构域二聚化的小免疫蛋白 (SIP) 等更小的结合形式[26]、或使用双特异性抗体，在增加特异性的同时提升内化效率。Andreev等设计制备了一种基于双特异性抗体的ADC，它能够与乳腺癌细胞上高表达的HER2和PRLR结合，并显示出较相应单靶点ADC更优异的抗肿瘤效果[27]。

3.2 细胞毒药物

ADC在抗体的靶向作用下到达目标靶点后，由细胞毒药物发挥最终的杀伤作用。因此，细胞毒药物是导致靶细胞死亡的关键组分，其毒性及理化性质会直接影响ADC对肿瘤细胞的杀伤效果。在整个抑瘤过程中，受到到达靶细胞的抗体数目及其内化效率等的影响，实际进入肿瘤中的细胞毒药物的量极少[28]。这就要求细胞毒药物具有较高的细胞毒性以保证疗效。此外，用于偶联的细胞毒药物还应具有明确的作用机制，较好的稳定性并在偶联至抗体后保持较强的抗肿瘤活性[29]。目前临床上常用的细胞毒药物主要有两大类：微管蛋白抑制剂及DNA抑制剂[30]。

3.2.1 微管蛋白抑制剂

微管是细胞骨架的主要组成部分，在细胞有丝分裂中起着重要作用。微管蛋白抑制剂通过与微管蛋白结合，阻碍微管的聚合和稳定，

从而干扰癌细胞的正常生理过程，诱导细胞死亡[31]。根据作用机制的不同，微管蛋白抑制剂可分为抑制微管蛋白聚合的微管蛋白解聚剂[32]，如美登素类化合物 Mertansine 和 Ravtansine[33]，以及促进微管蛋白聚合的微管蛋白聚合剂，如 Auristatins 衍生物 Monomethyl auristatin E (MMAE)、Monomethyl auristatin F (MMAF) 等[34]。临床上，由抗 CD30 嵌合单抗与 MMAE 偶联而成的 ADC 药物 Brentuximab Vedotin 于 2011 年获 FDA 批准，用于霍奇金淋巴瘤及系统性间变性大细胞淋巴瘤的治疗[35]。以 DM1、MMAF 为细胞毒药物的 ADC 药物 Trastuzumab emantensin 及 Belantamab mafodotin-blmf 也已陆续获批上市[36]。

3.2.2 DNA 抑制剂

DNA 抑制剂主要通过结合 DNA 双螺旋小沟使得核酸链发生断裂、烷基化、插层或交联而发挥细胞杀伤作用。相比于微管蛋白抑制剂，其半抑制浓度更低，且不受细胞周期的影响。卡奇霉素 (calicheamicins) 是一种从稀有放线菌小单孢菌发酵液中分离得到的烯二炔类抗肿瘤抗生素。通过与细胞 DNA 小沟结合产生自由基，诱导 DNA 双链断裂进而发挥细胞毒性作用[37]。卡奇霉素与 D33 抗体的偶联物 Mylotarg 是第一个被 FDA 批准用于肿瘤治疗的 ADC 药物[38]。喜树碱类药物 (CPT) 是一种以拓扑异构酶 (Topoisomerase I，Topo I) 为作用靶点抑制 DNA 合成从而发挥抗癌作用的细胞毒性药物。Labetuzumab Govitecan 是细胞黏附分子 5 (CEACAM5) 和 SN-38 (抗肿瘤药伊立替康的活性代谢物，喜树碱衍生物) 偶联所得的 ADC 药物，可用于结直肠癌的治疗[39]。PBD 是一种具有抗菌及抗癌特性的天然产物。它可以二聚体的形式与 DNA 小沟结合，并与 DNA N2 位置的鸟嘌呤之间形成氨基交联，从而阻碍 DNA 与转录因子的结合，阻断细胞增殖，致使细胞死亡[40]。此外，研究表明，在一些具有高多药耐药的肿瘤 (例如急性髓系白血病模型) 中，PBD 二聚体仍能维持效力[41]。Loncastuximab tesirine 即是一种采用 PBD 作为细胞毒药物的 ADC[42]。

3.2.3 细胞毒药物的优化

强效药物的开发及药物类型的拓展是细胞毒药物未来发展的两大方向。除上述两大类传统细胞毒药物外，越来越多的新型细胞毒药物不断被开发，如小分子免疫调节剂 (Toll 样受体-TLR 激动剂、干扰素基因刺激因子-STING 激动剂)、RNA 聚合酶抑制剂、放射性核素等。SBT6050 是一种由 HER2 靶向抗体和 TLR8 激动剂构成的免疫刺激抗体结合物 (ISAC)，用于治疗 HER2 阳性实体肿瘤[43]。此外，还有一种新型有效载荷是一氧化氮 (NO)，Fumou 等将 NO 供体 HL-2 与靶向 CD24 的抗体结合，生成一种类似 ADC 的免疫偶联物，抗体-一氧化氮偶联物 (ANC)，ANC 显示出比单独抗体或 NO 供体更佳的疗效和更低的毒性[44]。

3.3 连接子

连接子在 ADC 中起到连接抗体与细胞毒药物的作用，可影响 ADC 的稳定性、药物递送的效率及特异性。连接子应在血液循环及非肿瘤部位保持稳定，避免脱靶毒性，在到达目标位点后响应释放细胞毒药物实现肿瘤细胞杀伤。目前所使用的连接子主要有两大类：可裂解连接子和不可裂解连接子。

3.3.1 可裂解连接子

可裂解连接子主要利用肿瘤微环境的特异性来实现细胞毒药物的响应性释放。可根据所响应的条件进一步划分为酸响应连接子、谷胱甘肽响应连接子、溶酶体蛋白酶响应连接子及 β-葡糖苷酸响应连接子。

酸响应连接子应在体循环 (pH=7.5) 中保持稳定，在内化到靶细胞后，对酸敏感的腙基在溶酶体 (pH=4.8) 和内体 (pH=5~6) 等酸性微环境中分解断裂，释放出细胞毒药物[45]。第一个获批的 ADC 药物 Mylotarg 采用的即是该种连接子，但后续的研究表明，此类连接子可能造成药物的在循环过程的非特异性释放，导致系统毒性[46]。这也使得 Mylotarg 药物于 2010 年撤市。另一种获批上市药物 Inotuzumab ozogamicin 通过酸不稳定的 4-(4-乙酰苯氧基) 丁酸连接子偶联人源化 IgG4 抗 CD22 单克隆抗体与卡奇霉素衍生物 ozogamicin，表现出比 Mylotarg 更高的稳定性[47]。

谷胱甘肽 (GSH) 是一种细胞在存活、增殖分化及应激条件期间 (如缺氧) 大量释放的小分子硫醇。其在肿瘤细胞中的浓度要高于正常细胞，且在细胞外环境 (如血浆) 极少量存在。因此，谷胱甘肽响应连接子能够在血液循环中保

持稳定，在肿瘤细胞内的高GSH环境中发生断裂。Coltuximab ravtansine (SAR3419) 是一种靶向CD19的ADC，通过二硫键将由maytansine衍生的强效微管作用细胞毒药物偶联到抗CD19抗体，并通过偕二甲基替换获得了最佳的抗肿瘤活性[48]。Lorvotuzumab mertansine (IMGN901) 是由DM1通过二硫连接子与单克隆抗体lorvotuzumab (huN901) 偶联而成的ADC药物，当前处于II期临床试验阶段[49]。

溶酶体蛋白酶 (如cathepsin B) 在肿瘤细胞的表达高于正常细胞，且细胞外pH条件及蛋白酶抑制剂的存在使其在循环过程中无反应活性。这使得溶酶体蛋白酶响应连接子在循环中稳定存在，仅在进入细胞溶酶体内才能够被裂解[50]。Cathepsin B敏感的缬氨酸-瓜氨酸连接子即为一种常用的溶酶体蛋白酶响应连接子，已被用于Adcetris等ADC药物的偶联。

β-葡萄糖苷酸连接子可被溶酶体和肿瘤坏死区所富含的*β*-葡萄糖苷酸酶识别并水解，且仅在溶酶体pH下活跃。其功效类似于溶酶体蛋白酶响应连接子，但亲水性更强，所制得的ADC溶解度更高[51]。Jeffrey等使用*β*-葡萄糖苷酸连接子与MMAE、MMAF、doxorubicin propyloxazoline (DPO) 连接后与单克隆抗体c1F6 (抗CD70) 和cAC10 (抗CD30) 偶联，并对所得的ADC进行评价。结果表明，各ADC在血浆中高度稳定，高剂量耐受性良好，且在体外和体内均有较好的治疗效果[51]。

3.3.2 不可裂解连接子

不可裂解连接子不会对体内的化学或酶环境等做出响应，具有比可裂解连接子更好的稳定性。含有不可裂解连接子的ADC被内化至细胞后，在溶酶体内实现抗体的完全降解，释放出细胞毒药物-连接子-氨基酸残基来发挥杀伤作用。这种作用机制使得细胞毒药物的非特异性释放减少，从而降低了ADC的系统毒性。已上市的ADC药物T-DM1即使用了不可裂解的SMCC连接子，在被溶酶体降解后释放出lysine-MCC-DM1发挥肿瘤细胞杀伤作用[11]。Svetlana等使用不可裂解的马来酰亚胺基连接子将抗CD30抗体cAC10与MMAF偶联，得到了ADC药物cAC10-L4-MMAF，与使用可断裂缬氨酸-瓜氨酸连接子的同类药物cAC10-L1-MMAF相比，cAC10-L4-MMAF具有更好的耐受性，治疗窗口增加了3倍[52]。

3.3.3 连接子的优化

在连接子的设计优化过程中，需要综合考量其各项性能参数，如偶联方式、连接子长度、可切割/不可切割类型、亲疏水性以及空间位阻等，以实现ADC稳定性与有效载荷释放之间的平衡。此外，近期的一些新型连接子的出现也为连接子的设计优化过程提供了新思路。Dovgan等分别将曲妥珠单抗和MMAE与一段互补的寡聚核苷酸链共价连接，通过DNA碱基互补配对作用实现抗体与药物的连接[53]。Conilh等设计了一种亲水性单分散聚肌氨酸 (PSAR) 连接子平台 (PSARlink)，PSAR的加入有效地降低了细胞毒药物的疏水性，使产生的ADC具有与未结合抗体相同的药代动力学特征[54]。Rossin等制备了一种基于双特异性抗体的ADC，通过逆电子需求的狄尔斯-阿尔德反应 (IEDDA) 消除吡嗪来实现细胞毒素MMAE的释放[55]。

3.4 偶联技术

偶联方式的选择也是ADC设计制备过程的关键一步。它可直接决定ADC的DAR及均一性，从而影响ADC的生物活性及稳定性。目前所使用的偶联技术可分为非定点偶联技术和定点偶联技术两大类。

3.4.1 非定点偶联技术

目前经FDA批准的ADC药物大都基于非定点偶联技术，依靠抗体分子上的赖氨酸或半胱氨酸残基提供反应位点，实现与细胞毒药物的偶联。赖氨酸偶联主要是通过抗体表面的赖氨酸残基与连接子上的琥珀酰亚胺酯反应实现。然而，单个抗体通常具有超过20个可用于偶联的赖氨酸残基，因此，这种方式产生的ADC往往DAR分布较宽，具有较强的异质性[56]。半胱氨酸偶联是当前临床使用或研发中最常用的偶联方式。由抗体在还原剂的作用下发生链间二硫键的断裂，得到可用于偶联的半胱氨酸残基 (≤8个)，而后与连接子上的马来酰亚胺反应实现偶联。由于可偶联位点的减少，与赖氨酸偶联的产物相比，所得ADC的均质性有所改善[21]。已获批上市的Brentuximab Vedotin、Polatuzumab Vedotin等均采用了该种偶联策略[26]。

3.4.2 定点偶联技术

非定点偶联技术的随机偶联方式使所制得的ADC具有较强的异质性，DAR的分布不均使得整体的稳定性较差，容易引起脱靶毒性，且易发生聚集，治疗窗口较窄。为减少ADC的异质性，定点偶联技术随之出现。定点偶联技术通常需要对抗体进行修饰或工程化改造，在其表面引入特殊的活性集团用于偶联细胞毒药物[57]。该技术使得所制备的ADC药物更具均质性，提高了ADC的治疗窗口，对第三代ADC药物的研发产生了极大的推动作用。以下是几种常用的定点偶联技术：

(1) 工程化的半胱氨酸技术是利用基因工程技术，将半胱氨酸残基引入到抗体的特定位置，并通过巯基进行偶联。Junutula等利用THIOMAB™技术，将反应性的半胱氨酸插入到曲妥珠单抗的V110A轻链和A114C重链的特定位置，而后通过半胱氨酸上的巯基与MMAE相连，生成了一种具有高度均一性的抗MUC16 ADC[58]。Jeffrey等将PBD特异性地偶联至抗cd70 h1F6单克隆抗体重链239位的工程半胱氨酸上，得到了具有高均质性和低聚集水平的ADC药物$h1F6_{239C}$-PBD[59]。

(2) 另一种定点偶联策略是在抗体上引入非天然氨基酸，利用非天然氨基酸上的特殊官能团实现位点特异性偶联，从而产生具有固定DAR和确定结合位点的ADC[60]。常用的非天然氨基酸包括乙酰苯丙氨酸和对叠氮甲基-L-苯丙氨酸等[61]。此外，为避免带来免疫原性，所选用的非天然氨基酸需与天然氨基酸结构类似，同时也应具有可与连接子结合的反应位点。Humphreys等将非天然的对乙酰苯丙氨酸整合至抗体的特定位点，其可通过稳定的肟键与多种细胞毒药物进行共价连接。由该种策略制得的ARX788具有良好的均质性和有效的半衰期，目前正处于临床试验阶段[62]。

(3) 糖基偶联策略是利用抗体中的糖基进行偶联。通过对抗体中的N297位点的糖基进行修饰，获得可与连接子反应的集团，从而实现定点偶联。糖基化位点与Fab区域之间的较远距离还可减少偶联过程对抗原抗体亲和能力的影响。Zhou等在抗体的N297位点引入了唾液酸基团，通过高碘酸钠氧化生成醛基，而后通过肟键与连接子相连[63]。

(4) 二硫键桥连偶联技术改进了传统的半胱氨酸偶联方法，通过还原抗体中的链间二硫键，释放出成对的半胱氨酸残基，随后通过双反应性试剂，如新一代的烯基双取代马来酰亚胺(NGMs)[64]、双硫酮试剂[65]等重构二硫键，得到可用于偶联的反应位点。Badescu等开发的双苯磺酸类桥接连接子技术可使产物中78%ADC的DAR为4，具有较好的均一性[66]。

(5) 酶促偶联技术也是一种定点偶联的有效策略，通过基因工程技术在抗体中引入特定的氨基酸序列，利用可特异性识别该种序列的酶对其进行修饰，改造特定的氨基酸残基以生成偶联反应位点，实现定点偶联。如SMARTag™技术通过甲酰甘氨酸生成酶对抗体中引入的CxPxR序列进行识别、修饰，生成了可用于定点偶联的醛标签。

4 总结与展望

ADC药物独特的构成使其兼具了抗体的靶向性和细胞毒药物的高效杀伤能力，能更好地应对常规治疗方式中的耐药性、治疗窗口狭窄、非特异性毒性等问题，在肿瘤靶向治疗领域展现出巨大的发展潜力。经过三代技术的革新，ADC在药代动力学特征、稳定性、均质性以及抗肿瘤活性等方面均得到较大提升。除FDA批准上市的几种ADC药物外，诸多极具前景的ADC产品也已进入临床研究并获得了较为理想的临床实验结果。但同时，ADC药物的进一步优化开发过程仍面临诸多挑战，如在实体肿瘤中的渗透、脱靶所引起的安全性问题及可能产生的抗药性等。此外，在临床转化的过程中，ADC结构的复杂性为其制造和质量属性分析带来了极大的挑战。

ADC未来的发展依赖于新靶点的开发、抗体修饰技术的改善、高效细胞毒药物的筛选、新型连接子的构建以及偶联方式的优化。同时还可通过联合治疗的方式来增强ADC的治疗效果，减少耐药。此外，ADC还可应用于多种非肿瘤疾病的治疗，如自身免疫性疾病、感染性疾病、代谢性疾病等。适应症范围的进一步拓展也有望成为ADC未来发展的方向之一。

参考文献

1 DeVita V T, Jr., Chu E. A history of cancer chemotherapy [J]. *Cancer Research*, **2008**, 68(21): 8643-8653.

2 Lutz R, Michael C, Herman W. Reshaping human antibodies for therapy [J]. *Nature*, **1988**, 332(6162): 323-327.

3 Chau C H, Steeg P S, Figg W D. Antibody-drug conjugates for cancer [J]. *Lancet*, **2019**, 394(10200): 793-804.

4 Khongorzul P, Ling C J, Khan F U, Ihsan A U, Zhang J. Antibody-drug conjugates: a comprehensive review [J]. *Molecular Cancer Research*, **2020**, 18(1): 3-19.

5 Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress [J]. *Nat Rev Cancer*, **2008**, 8(6): 473-80.

6 Ford C H, Newman C E, Johnson J R. Localisation and toxicity study of a vindesine-anti-CEA conjugate in patients with advanced cancer [J]. *British journal of cancer*, **1983**, 47(1): 35-42.

7 Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity [J]. *Nature Biotechnology*, **1975**, 256(5517): 495-497.

8 Ford C H, Newman C E, Johnson J R, Woodhouse C S, Reeder T A, Rowland G F, Simmonds R G. Localisation and toxicity study of a vindesine-anti-CEA conjugate in patients with advanced cancer [J]. *British journal of cancer*, **1983**, 47(1): 35-42.

9 McGavin J K, Spencer C M. Gemtuzumab ozogamicin [J]. *Drugs*, **2001**, 61(9): 1317-1322.

10 Beck A, Goetsch L, Dumontet C, Corvaia N. Strategies and challenges for the next generation of antibody drug conjugates [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, **2017**, 16(5): 315-337.

11 Phillips G D L, Li G, Dugger D L, Crocker L M, Parsons K L, Mai E, Blattler W A, Lambert J M, Chari R V J, Lutz R J, Wong W L T, Jacobson F S, Koeppen H, Schwall R H, Kenkare-Mitra S R, Spencer S D, Sliwkowski M X. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate [J]. *Cancer Research*, **2008**, 68(22): 9280-9290.

12 Sun X, Ponte J F, Yoder N C, Laleau R, Coccia J, Lanieri L, Qiu Q, Wu R, Hong E, Bogalhas M, Wang L, Dong L, Setiady Y, Maloney E K, Ab O, Zhang X, Pinkas J, Keating T A, Chari R, Erickson H K, Lambert J M. Effects of drug-antibody ratio on pharmacokinetics, biodistribution, efficacy, and tolerability of antibody-maytansinoid conjugates [J]. *Bioconjugate Chemistry*, **2017**, 28(5): 1371-1381.

13 Lyon R P, Bovee T D, Doronina S O, Burke P J, Hunter J H, Neff-LaFord H D, Jonas M, Anderson M E, Setter J R, Senter P D. Reducing hydrophobicity of homogeneous antibody-drug conjugates improves pharmacokinetics and therapeutic index [J]. *Nature Biotechnology*, **2015**, 33(7): 733-735.

14 Burke P J, Hamilton J Z, Jeffrey S C, Hunter J H, Doronina S O, Okeley N M, Miyamoto J B, Anderson M E, Stone I J, Ulrich M L, Simmons J K, McKinney E E, Senter P D, Lyon R P. Optimization of a PEGylated glucuronide-monomethylauristatin E linker for antibody-drug conjugates [J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, **2017**, 16(1): 116-123.

15 Strop P, Delaria K, Foletti D, Witt J M, Hasa-Moreno A, Poulsen K, Casas M G, Dorywalska M, Farias S, Pios A, Lui V, Dushin R, Zhou D, Navaratnain T, Trani T-T, Sutton J, Lindquist K C, Han B, Litt S-H, Shelton D L, Pons J, Rajpal A. Site-specific conjugation improves therapeutic index of antibody drug conjugates with high drug loading [J]. *Nature Biotechnology*, **2015**, 33(7): 694-696.

16 Hartley J A. Antibody-drug conjugates (ADCs) delivering pyrrolobenzodiazepine (PBD) dimers for cancer therapy [J]. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **2021**, 21(7): 931-943.

17 Damelin M, Zhong W, Myers J, Sapra P. Evolving strategies for target selection for antibody-drug conjugates [J]. *Pharmaceutical Research*, **2015**, 32(11): 3494-3507.

18 Diamantis N, Banerji U. Antibody-drug conjugates-an emerging class of cancer treatment [J]. *British Journal of Cancer*, **2016**, 114(4): 362-367.

19 Natsume A, Niwa R, Satoh M. Improving effector functions of antibodies for cancer treatment: enhancing ADCC and CDC [J]. *Drug Design Development and Therapy*, **2009**, 3: 7-16.

20 Stapleton N M, Andersen J T, Stemerding A M, Bjarnarson S P, Verheul R C, Gerritsen J, Zhao Y, Kleijer M, Sandlie I, de Haas M, Jonsdottir I, van der Schoot C E, Vidarsson G. Competition for FcRn-mediated transport gives rise to short half-life of human IgG3 and offers therapeutic potential [J]. *Nature Communications*, **2011**, 2(1): 599.

21 Abdollahpour-Alitappeh M, Lotfinia M, Gharibi T, Mardaneh J, Farhadihosseinabadi B, Larki P, Faghfourian B, Sepehr K S, Abbaszadeh-Goudarzi K, Abbaszadeh-Goudarzi G, Johari B, Zali M R, Bagheri N. Antibody-drug conjugates (ADCs) for cancer therapy: strategies, challenges, and successes [J]. *Journal of Cellular Physiology*, **2019**, 234(5): 5628-5642.

22 Xu S. Internalization, trafficking, intracellular processing and actions of antibody-drug conjugates [J]. *Pharmaceutical Research*, **2015**, 32(11): 3577-3583.

23 Tsumura R, Manabe S, Takashima H, Koga Y, Yasunaga M, Matsumura Y. Influence of the dissociation rate constant on the intra-tumor distribution of antibody-drug conjugate against tissue factor [J]. *Journal of Controlled Release*, **2018**, 284: 49-56.

24 Jain R K. Physiological barriers to delivery of monoclonal antibodies and other macromolecules in tumors [J]. *Cancer research*, **1990**, 50(3 Supplement): 814-819.

25 Aubrey N, Allard-Vannier E, Martin C, Bryden F, Letast S, Colas C, Lakhrif Z, Collinet N, Pimier-Poisson I, Chourpa I, Viaud-Massuard M-C, Joubert N. Site-specific conjugation of auristatins onto engineered scFv using second generation maleimide to target HER2-positive breast cancer *in vitro* [J]. *Bioconjugate Chemistry*, **2018**, 29(11): 3516-3521.

26 Joubert N, Beck A, Dumontet C, Denevault-Sabourin C. Antibody-drug conjugates: the last decade [J]. *Pharmaceuticals*, **2020**, 13(9): 245.

27 Andreev J, Thambi N, Bay A E P, Delfino F, Martin J, Kelly M P, Kirshner J R, Rafique A, Kunz A, Nittoli T, MacDonald D, Daly C, Olson W, Thurston G. Bispecific antibodies and antibody-drug conjugates (ADCs) bridging HER2 and prolactin receptor improve efficacy of HER2 ADCs [J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, **2017**, 16(4): 681-693.

28 Chari R V J, Miller M L, Widdison W C. Antibody-drug conjugates: an emerging concept in cancer therapy [J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, **2014**, 53(15): 3796-3827.

29 Zhao P, Zhang Y, Li W, Jeanty C, Xiang G, Dong Y. Recent advances of antibody drug conjugates for clinical applications [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **2020**, 10(9): 1589-1600.

30 Birrer M J, Moore K N, Betella I, Bates R C. Antibody-drug conjugate-based therapeutics: state of the science [J]. *Jnci-Journal of the National Cancer Institute*, **2019**, 111(6): 538-549.

31 Yang H, Ganguly A, Cabral F. Inhibition of cell migration and cell division correlates with distinct effects of microtubule inhibiting drugs [J]. *Journal of Biological Chemistry*, **2010**, 285(42): 32242-32250.

32 Kaur R, Kaur G, Gill R K, Soni R, Bariwal J. Recent developments in tubulin polymerization inhibitors: an overview [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2014**, 87: 89-124.

33 Lopus M. Antibody-DM1 conjugates as cancer therapeutics [J]. *Cancer Letters*, **2011**, 307(2): 113-118.

34 Koga Y, Manabe S, Aihara Y, Sato R, Tsumura R, Iwafuji H, Furuya F, Fuchigami H, Fujiwara Y, Hisada Y, Yamamoto Y, Yasunaga M, Matsumura Y. Antitumor effect of antitissue factor antibody-MMAE conjugate in human pancreatic tumor xenografts [J]. *International Journal of Cancer*, **2015**, 137(6): 1457-1466.

35 Katz J, Janik J E, Younes A. Brentuximab vedotin (SGN-35) [J]. *Clin Cancer Res*, **2011**, 17(20): 6428-36.

36 Ketchum, E B, Clarke, A, Clemmons, A B. Belantamab mafodotin-blmf: a novel antibody-drug conjugate for treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *J Adv Pract Oncol*, **2022**, 13(1): 77-85.

37 Zein N, Sinha A M, McGahren W J, Ellestad G A. Calicheamicin gamma 1I: an antitumor antibiotic that cleaves double-stranded DNA site specifically [J]. *Science*, **1988**, 240(4856): 1198-201.

38 Bross P F, Beitz J, Chen G, Chen X H, Duffy E, Kieffer L, Roy S, Sridhara R, Rahman A, Williams G, Pazdur R. Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia [J]. *Clinical Cancer Research*, **2001**, 7(6): 1490-1496.

39 Goldenberg D M, Sharkey R M. Sacituzumab govitecan, a novel, third-generation, antibody-drug conjugate (ADC) for cancer therapy [J]. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **2020**, 20(8): 871-885.

40 Gregson S J, Masterson L A, Wei B, Pillow T H, Spencer S D, Kang G-D, Yu S F, Raab H, Lau J, Li G, Phillips G D L, Gunner-Toste J, Safina B S, Ohri R, Darwish M, Kozak K R, dela Cruz-Chuh J, Poison A, Flygare J A, Howard P W. Pyrrolobenzodiazepine dimer antibody-drug conjugates: synthesis and evaluation of noncleavable drug-linkers [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2017**, 60(23): 9490-9507.

41 Mantaj J, Jackson P J M, Rahman K M, Thurston D E. From anthramycin to pyrrolobenzodiazepine (PBD)-containing antibody-drug conjugates (ADCs) [J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, **2017**, 56(2): 462-488.
42 Lee A. Loncastuximab tesirine: first approval [J]. *Drugs*, **2021**, 81(10): 1229-1233.
43 Metz H, Childs M, Brevik J, Winship D, Brender T, Comeau M, Moyes K, Chang J, Adamo J, Ben S, Xu H, Fan L-Q, Smith S, Tan P, DuBose R, Latchman Y, Baum P, Odegard V. SBT6050, a HER2-directed TLR8 therapeutic, as a systemically administered, tumor-targeted human myeloid cell agonist [J]. *Journal of Clinical Oncology*, **2020**, 38(15): 3110-3110.
44 Sun F, Wang Y, Luo X, Ma Z, Xu Y, Zhang X, Lv T, Zhang Y, Wang M, Huang Z, Zhang J. Anti-CD24 antibody-nitric oxide conjugate selectively and potently suppresses hepatic carcinoma [J]. *Cancer Research*, **2019**, 79(13): 3395-3405.
45 Dan N, Setua S, Kashyap V K, Khan S, Jaggi M, Yallapu M M, Chauhan S C. Antibody-drug conjugates for cancer therapy: chemistry to clinical implications [J]. *Pharmaceuticals*, **2018**, 11(2): 32-53.
46 Senter P D. Potent antibody drug conjugates for cancer therapy [J]. *Current Opinion in Chemical Biology*, **2009**, 13 (3): 235-244.
47 DiJoseph J F, Armellino D C, Boghaert E R, Khandke K, Dougher M M, Sridharan L, Kunz A, Hamann P R, Gorovits B, Udata C, Moran J K, Popplewell A G, Stephens S, Frost P, Damle N K. Antibody-targeted chemotherapy with CMC-544: a CD22-targeted immunoconjugate of calicheamicin for the treatment of B-lymphoid malignancies [J]. *Blood*, **2004**, 103(5): 1807-1814.
48 Hong E E, Erickson H, Lutz R J, Whiteman K R, Jones G, Kovtun Y, Blanc V, Lambert J M. Design of coltuximab ravtansine, a CD19-targeting antibody drug conjugate (ADC) for the treatment of B-cell malignancies: structure-activity relationships and preclinical evaluation [J]. *Molecular Pharmaceutics*, **2015**, 12(6): 1703-1716.
49 Socinski M A, Kaye F J, Spigel D R, Kudrik F J, Ponce S, Ellis P M, Majem M, Lorigan P, Gandhi L, Gutierrez M E, Nepert D, Corral J, Ares L P. Phase 1/2 study of the CD56-targeting antibody-drug conjugate lorvotuzumab mertansine (IMGN901) in combination with carboplatin/etoposide in small-cell lung cancer patients with extensive-stage disease [J]. *Clinical Lung Cancer*, **2017**, 18(1): 68-76.
50 Dubowchik G M, Firestone R A, Padilla L, Willner D, Hofstead S J, Mosure K, Knipe J O, Lasch S J, Trail P A. Cathepsin B-labile dipeptide linkers for lysosomal release of doxorubicin from internalizing immunoconjugates: model studies of enzymatic drug release and antigen-specific *in vitro* anticancer activity [J]. *Bioconjugate Chemistry*, **2002**, 13(4): 855-869.
51 Jeffrey S C, Andreyka J B, Bernhardt S X, Kissler K M, Kline T, Lenox J S, Moser R F, Nguyen M T, Okeley N M, Stone I J, Zhang X Q, Senter P D. Development and properties of beta-glucuronide linkers for monoclonal antibody-drug conjugates [J]. *Bioconjugate Chemistry*, **2006**, 17(3): 831-840.
52 Doronina S O, Mendelsohn B A, Bovee T D, Cerveny C G, Alley S C, Meyer D L, Oflazoglu E, Toki B E, Sanderson R J, Zabinski R F, Wahl A F, Senter P D. Enhanced activity of monomethylauristatin F through monoclonal antibody delivery: effects of linker technology on efficacy and toxicity [J]. *Bioconjugate Chemistry*, **2006**, 17(1): 114-124.
53 Dovgan I, Ehkirch A, Lehot V, Kuhn I, Koniev O, Kolodych S, Hentz A, Ripoll M, Ursuegui S, Nothisen M, Cianferani S, Wagner A. On the use of DNA as a linker in antibody-drug conjugates: synthesis, stability and in vitro potency [J]. *Scientific Reports*, **2020**, 10(1): 1-9.
54 Conilh L, Fournet G, Fourmaux E, Murcia A, Matera E-L, Joseph B, Dumontet C, Viricel W. Exatecan antibody drug conjugates based on a hydrophilic polysarcosine drug-linker platform [J]. *Pharmaceuticals*, **2021**, 14(3): 247.
55 Rossin R, Versteegen R M, Wu J, Khasanov A, Wessels H J, Steenbergen E J, ten Hoeve W, Janssen H M, van Onzen A H A M, Hudson P J, Robillard M S. Chemically triggered drug release from an antibody-drug conjugate leads to potent antitumour activity in mice [J]. *Nature Communications*, **2018**, 9(1): 1484.
56 Yoder N C, Bai C, Tavares D, Widdison W C, Whiteman K R, Wilhelm A, Wilhelm S D, McShea M A, Maloney E K, Ab O, Wang L, Jin S, Erickson H K, Keating T A, Lambert J M. A case study comparing heterogeneous lysine- and site-specific cysteine-conjugated maytansinoid antibody-drug conjugates (ADCs) illustrates the benefits of lysine conjugation [J]. *Molecular Pharmaceutics*, **2019**, 16(9): 3926-3937.
57 Schumacher D, Hackenberger C P R, Leonhardt H, Helma J. Current status: site-specific antibody drug conjugates

[J]. *Journal of Clinical Immunology*, **2016**, 36: 100-107.

58 Junutula J R, Raab H, Clark S, Bhakta S, Leipold D D, Weir S, Chen Y, Simpson M, Tsai S P, Dennis M S, Lu Y, Meng Y G, Ng C, Yang J, Lee C C, Duenas E, Gorrell J, Katta V, Kim A, McDorman K, Flagella K, Venook R, Ross S, Spencer S D, Wong W L, Lowman H B, Vandlen R, Sliwkowski M X, Scheller R H, Polakis P, Mallet W. Site-specific conjugation of a cytotoxic drug to an antibody improves the therapeutic index [J]. *Nature Biotechnology*, **2008**, 26(8): 925-932.

59 Jeffrey S C, Burke P J, Lyon R P, Meyer D W, Sussman D, Anderson M, Hunter J H, Leiske C I, Miyamoto J B, Nicholas N D, Okeley N M, Sanderson R J, Stone I J, Zeng W P, Gregson S J, Masterson L, Tiberghien A C, Howard P W, Thurston D E, Law C L, Senter P D. A potent anti-CD70 antibody-drug conjugate combining a dimeric pyrrolobenzodiazepine drug with site-specific conjugation technology [J]. *Bioconjugate Chemistry*, **2013**, 24(7): 1256-1263.

60 Axup J Y, Bajjuri K M, Ritland M, Hutchins B M, Kim C H, Kazane S A, Halder R, Forsyth J S, Santidrian A F, Stafin K, Lu Y, Hon T, Seller A J, Biroce S L, Szydlik A, Pinkstaff J K, Tian F, Sinha S C, Felding-Habermann B, Smider V V, Schultz P G. Synthesis of site-specific antibody-drug conjugates using unnatural amino acids [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2012**, 109(40): 16101-16106.

61 Hallam T J, Wold E, Wahl A, Smider V V. Antibody conjugates with unnatural amino acids [J]. *Molecular Pharmaceutics*, **2015**, 12(6): 1848-1862.

62 Humphreys R C, Kirtely J, Hewit A, Biroc S, Knudsen N, Skidmore L, Wahl A. Site specific conjugation of ARX-788, an antibody drug conjugate (ADC) targeting HER2, generates a potent and stable targeted therapeutic for multiple cancers [J]. *Cancer Research*, **2015**, 75: 639-639.

63 Zhou Q, Stefano J E, Manning C, Kyazike J, Chen B, Gianolio D A, Park A, Busch M, Bird J, Zheng X, Simonds-Mannes H, Kim J, Gregory R C, Miller R J, Brondyk W H, Dhal P K, Pan C Q. Site-specific antibody-drug conjugation through glycoengineering [J]. *Bioconjugate Chemistry*, **2014**, 25(3): 510-520.

64 Smith M E B, Schumacher F F, Ryan C P, Tedaldi L M, Papaioannou D, Waksman G, Caddick S, Baker J R. Protein modification, bioconjugation, and disulfide bridging using bromomaleimides [J]. *Journal of the American Chemical Society*, **2010**, 132(6): 1960-1965.

65 Liberatore F A, Comeau R D, McKearin J M. Site-directed chemical modification and crosslinking of a monoclonal antibody using equilibrium transfer alkylating crosslink reagents [J]. *Bioconjugate chemistry*, **1990**, 1(1): 36-50.

66 Badescu G, Bryant P, Bird M, Henseleit K, Swierkosz J, Parekh V, Tommasi R, Pawlisz E, Jurlewicz K, Farys M, Camper N, Sheng X B, Fisher M, Grygorash R, Kyle A, Abhilash A, Frigerio M, Edwards J, Godwin A. Bridging disulfides for stable and defined antibody drug conjugates [J]. *Bioconjugate Chemistry*, **2014**, 25(6): 1124-1136.

Review

Recent Advances of Antibody-Drug Conjugates

WU Xue-yao[1], LIU Yang[1,2*]

(*[1]Institute of Polymer Chemistry, College of Chemistry, Key Laboratory of Functional Polymer Materials, Nankai University, Tianjin 300071, China; [2]National Demonstration Center for Experimental Chemistry Education Nankai University, Tianjin 300071, China*)

Abstract Antibody-drug conjugates (ADCs) are novel targeted drugs that consist of covalently linked cytotoxic drugs and monoclonal antibodies. They selectively deliver cytotoxic drugs to tumor cells based on the targeting features of antibodies, leading to their anti-tumor effects while avoiding damage to healthy cells. The design principle of ADCs is complex, and the safety and effectiveness of ADCs depend on the selection of targets, antibodies, cytotoxic payloads and coupling modes. Despite the improvement of the stability, homogeneity and anti-tumor activity of ADCs upon three generations of technology, the great potential for the development of

advanced ADCs remains in this field. This review briefly introduces the structure, function and development background of ADCs, systematically illustrates the design and optimization strategies of each components of ADC, and provides the analyses and prospects of the future development of ADCs.

Keywords Antibody-drug conjugates, Monoclonal antibodies, Cytotoxic drugs, Linker, Coupling technologies

* **Corresponding author:** LIU Yang, E-mail: yliu@nankai.edu.cn