中科院上海药物所定点药物偶联物制备技术获新进展

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/18952.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

中科院上海药物所定点药物偶联物制备技术获新进展。
2022年6月23日，中科院上海药物研究所黄蔚研究员、唐峰副研究员团队在Angewandte Chemie International Edition期刊在线发表了题为A Traceless Site-Specific Conjugation on Native Antibodies Enables Efficient One-Step Payload Assembly的研究成果。

研究团队开发了基于硫酯结构的新颖配体导向酰化试剂，在定点修饰抗体特定位点赖氨酸的同时自动释放冗余的配体结构，首次通过化学手段实现定点抗体偶联药物（Antibody-Drug Conjugate，ADC）的一步、无痕制备策略。

中科院上海药物研究所黄蔚研究员与唐峰副研究员为论文通讯作者，上海药物研究所博士研究生曾悦为论文第一作者。

抗体药物偶联物（Antibody-Drug Conjugate，ADC）是将小分子细胞毒药物共价偶联到抗体上形成的复合物，利用抗体的特异性达到小分子药物的靶向递送，实现肿瘤的选择性杀伤。近年来研究发现，将小分子药物定量偶联到抗体的特定位点所形成定点ADC药物具有更好的治疗指数，逐渐成为ADC药物领域研发的重点。但由于抗体复杂的氨基酸组成，通过化学手段定点偶联小分子药物一直充满挑战。其中，配体导向的定点偶联技术是一种潜在的方法，但冗余的配体难以释放或复杂的释放过程限制了该技术在定点ADC药物研发中的应用。

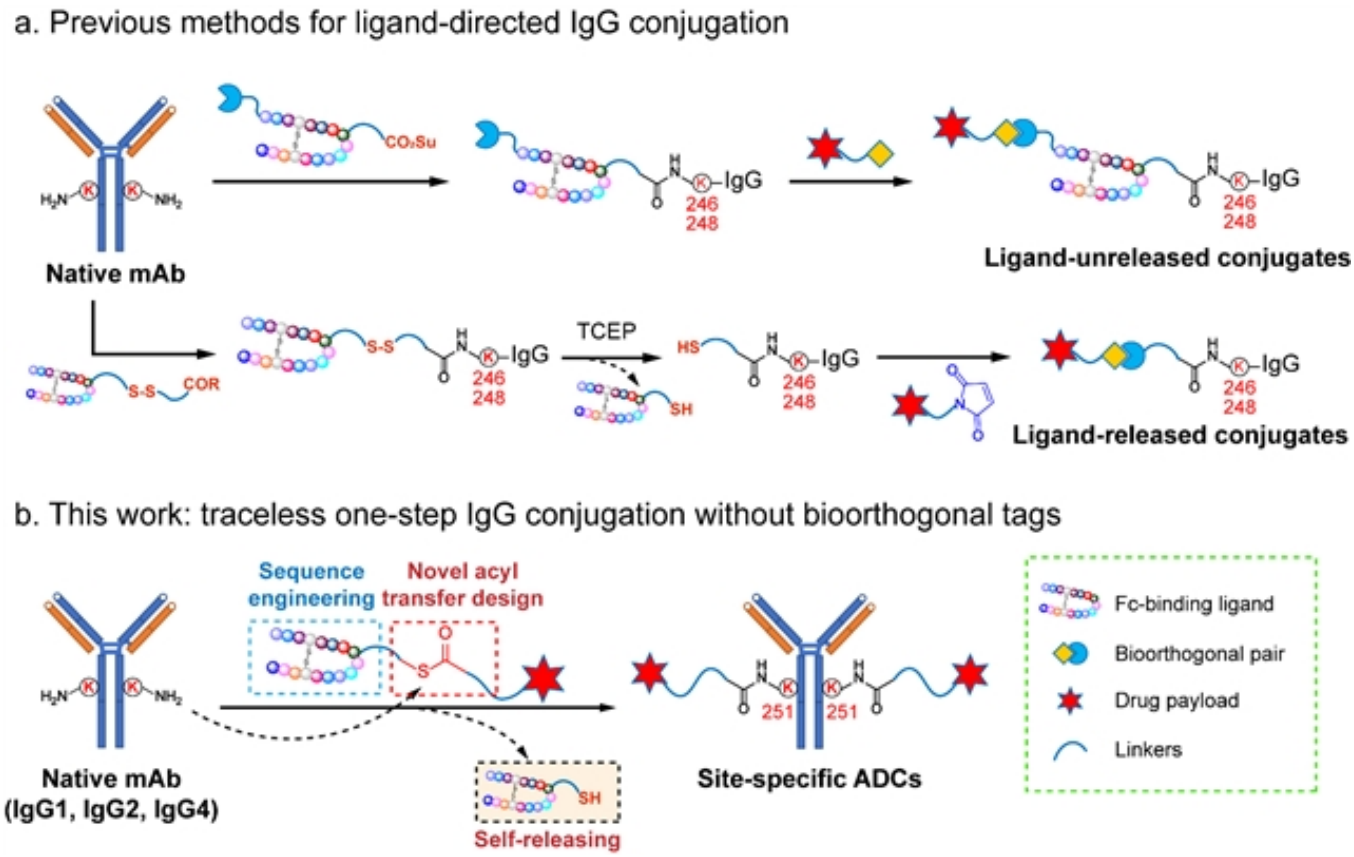


图1：基于配体导向技术的定点ADC制备方法

近日，中国科学院上海药物研究所黄蔚研究员、唐峰副研究员团队开发了新颖的配体导向酰基转移试剂，实现了定点ADC药物的一步制备。该试剂采用硫酯结构作为酰基供体，在配体导向下，Fc结构域特定位点的赖氨酸进攻硫酯结构发生S-to-N酰基转移反应，形成酰胺键的同时释放带有巯基的配体结构，一步实现小分子药物的定点偶联及配体释放。

该研究团队首先筛选了几种常见的活性酯形式，发现柔性的硫酯片段可以在配体导向作用下，实现天然抗体的定量叠氮化修饰，特异性地增加2个叠氮基团。但研究团队发现，将叠氮基团换成更大的生物素片段后，转移效率明显下降，需要更长的孵育时间才能实现2个生物素的偶联。随后，研究团队从配体-抗体Fc结构域晶体结构中发现，Fc结合肽10位氨基酸所在的位置具有更大的空间结构容纳更大的化合物片段，因此推断将硫酯结构连接在该位点将有利于反应的进行。质谱结果显示，基于该位点的配体-硫酯-
生物素偶联物具有显著提升的反应活性，在2小时内即可将2个生物素分子偶联到抗体上。

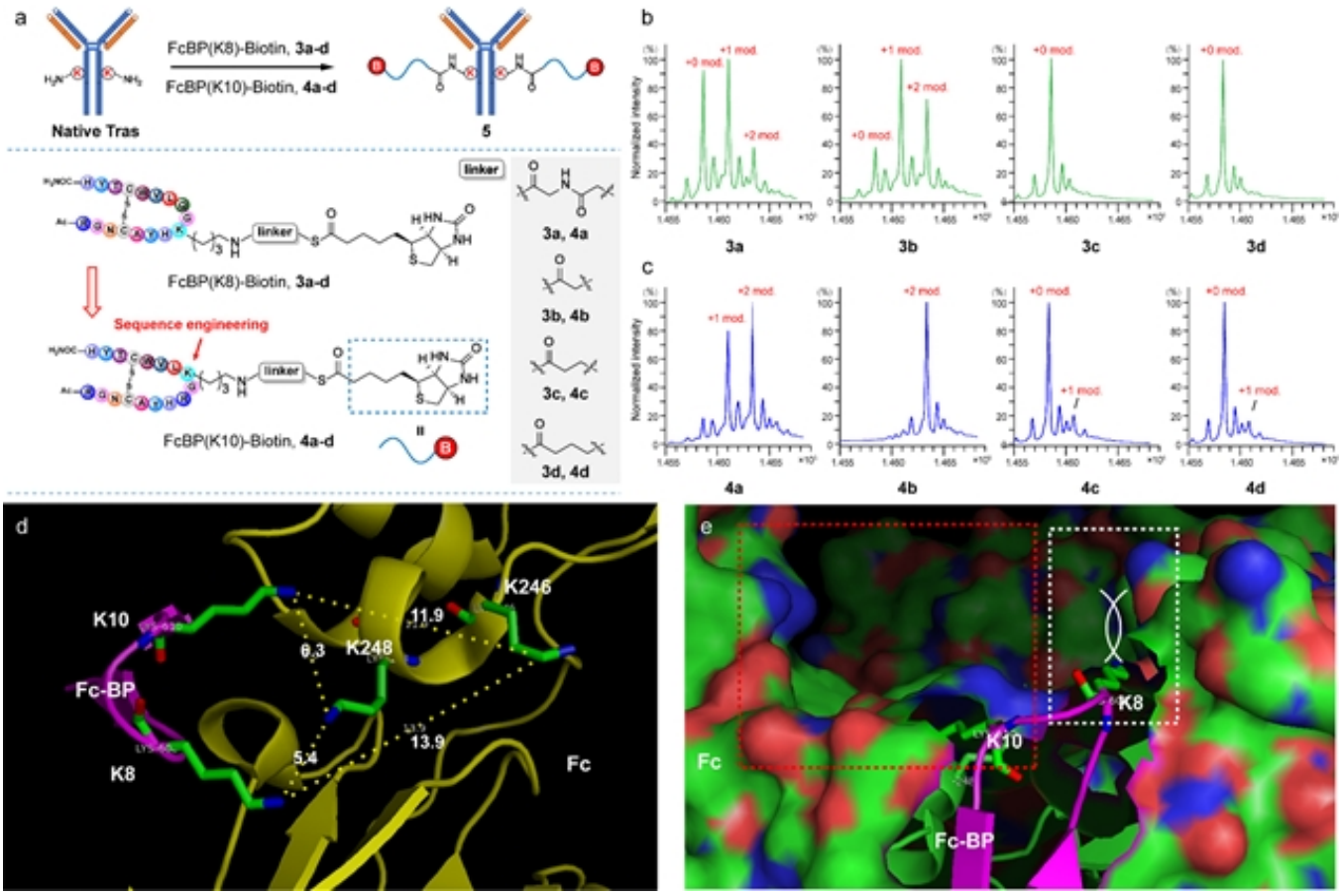


图2：Fc配体-硫酯-生物素复合物结构优化实现生物素的高效偶联

随后，该研究团队利用该技术快速地实现了天然抗体曲妥珠单抗的定点叠氮化修饰、生物素化修饰以及多种小分子药物修饰，均特异性地偶联2分子修饰，具有极高的位点选择性。同时，该技术也同样适用于利妥昔单抗、帕妥珠单抗、贝伐单抗等IgG1抗体，帕尼单抗等IgG2抗体，纳武利尤单抗等IgG4抗体，具有很好的底物普适性。

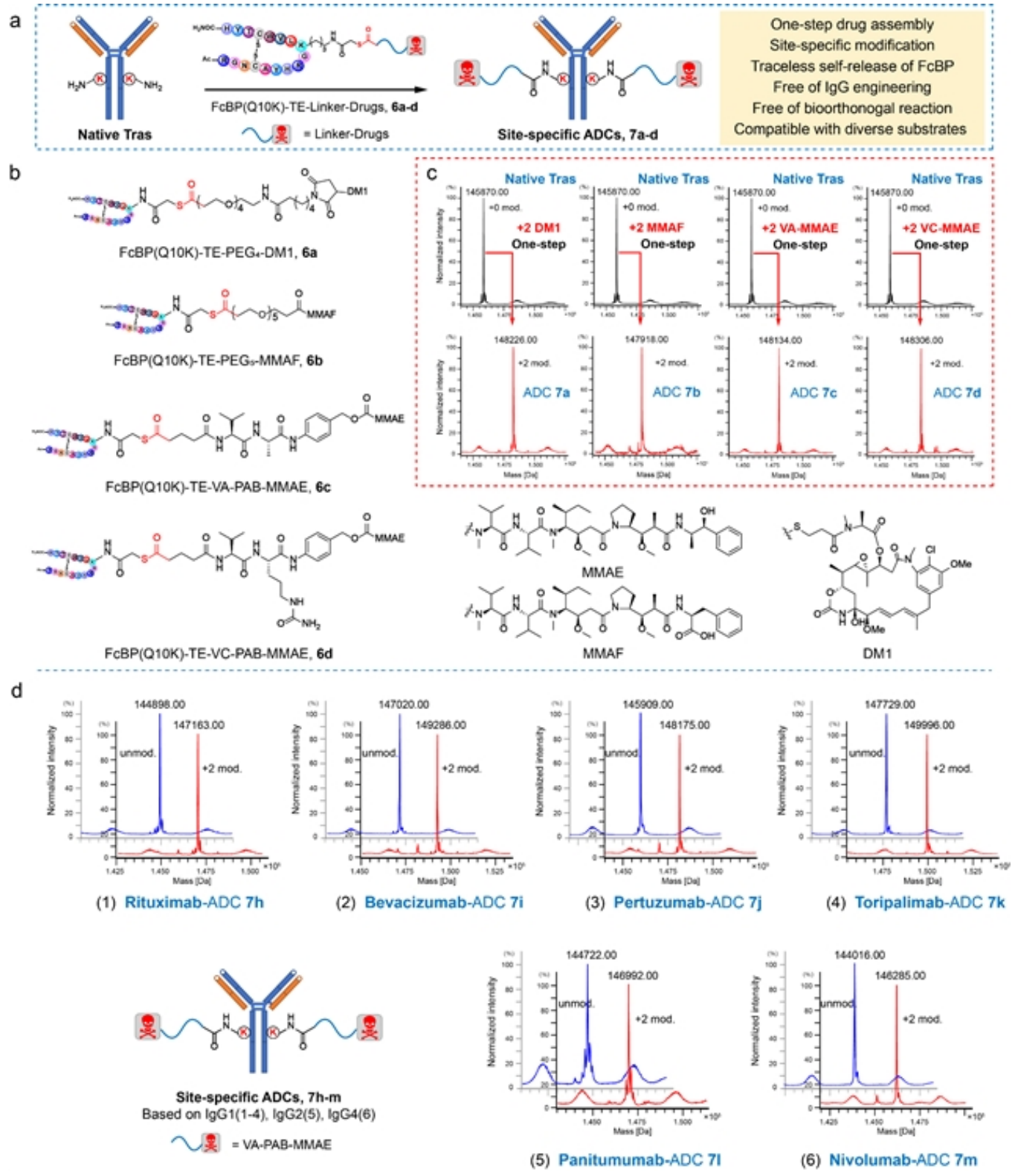


图3：新技术实现天然抗体的多样化细胞毒分子修饰

最后，研究团队基于曲妥珠单抗制备了4种具有不同药物连接子的一步法定点ADC化合物，以及3种基于生物正交反应的两步法定点ADC化合物，并对这7个定点ADC化合物进行了初步的药学评价。所有的ADC化合物均具有很好的结构均一性（DAR值为2）、很强的体外肿瘤细胞抑制活性（＜0.1 nM）及极低的细胞毒性（≥1000 nM）。同时，相比随机偶联制备的阳性ADC化合物（

DAR≈3.3），利用该技术获得的多个定点ADC化合物虽然具有更低的载药量（DAR=2），但显示出更强的体内肿瘤抑制活性。

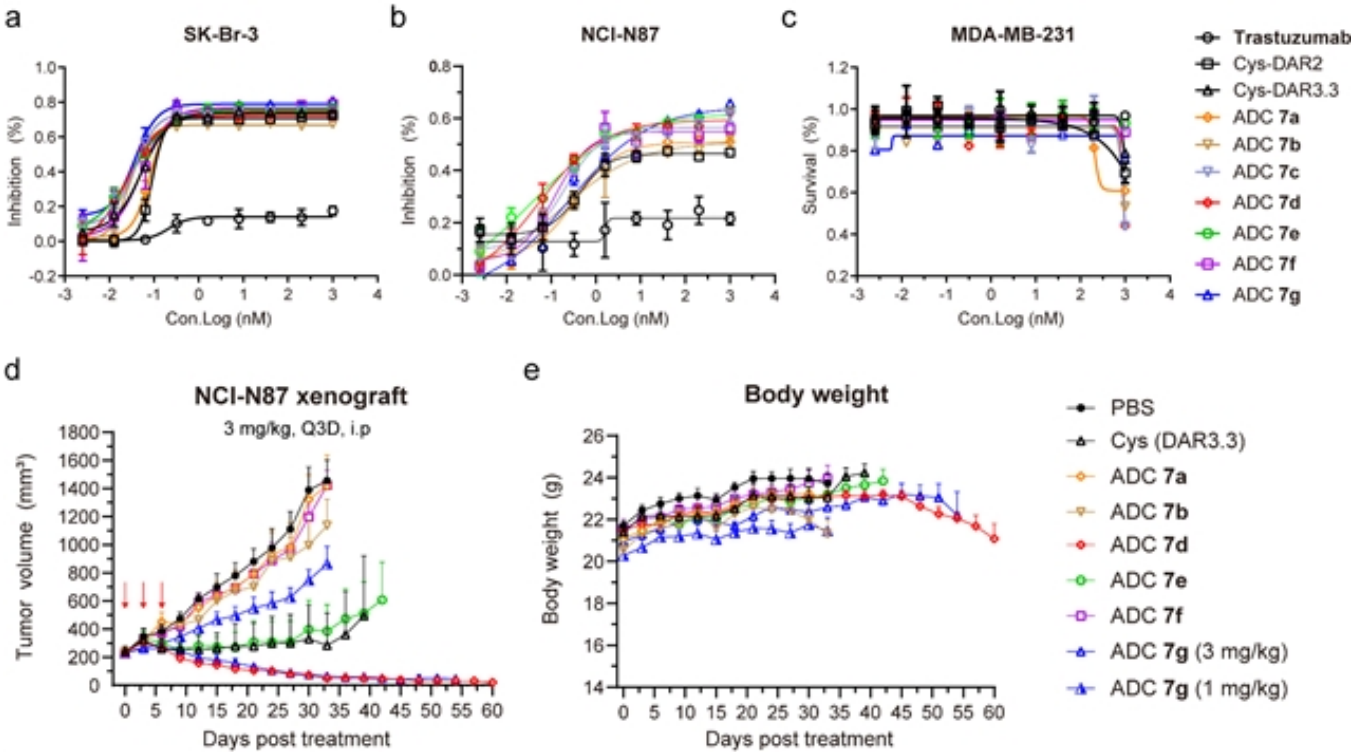


图4：基于该技术的定点ADC药物体内外活性

综上所述，该研究团队通过设计新颖的酰基转移试剂及对配体结构的优化，实现了天然抗体特定位点赖氨酸的一步、无痕定点定量修饰。该技术首次通过化学手段实现了定点ADC化合物的高效、均一制备，无需进行抗体的工程化改造，不依赖生物正交反应，且兼容多样化的底物结构和抗体类型，为定点ADC药物研发提供了重要的技术方法。（来源：科学网）

相关论文信息：https://doi.org/10.1002/anie.202204132

作者：黄蔚等 来源：《德国应用化学》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发