

研究发现新型高效抗肿瘤核酸适体药物偶联物

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/35842.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！

研究发现新型高效抗肿瘤核酸适体药物偶联物。当前，抗体-药物偶联物（ADC）是肿瘤学领域发展最快的治疗方式之一。多肽-药物偶联物（PDC），作为下一代靶向抗癌药物，备受关注。核酸适体作为独特的靶向配体，凭借易于合成和修饰、免疫原性低、化学稳定性好及组织渗透快等优势，使核酸适体-药物偶联物（ApDC）成为癌症靶向治疗领域中颇具吸引力的策略。尽管ApDC已展现出良好的肿瘤靶向能力和抗肿瘤效果，但其临床转化仍面临疗效不足和系统性药代动力学、毒代动力学及安全性评价缺失等挑战。

近日，中国科学院杭州医学研究所联合杭州医学所附属肿瘤医院（浙江省肿瘤医院）、湖南大学、上海交通大学及其附属仁济医院，开发出一款靶向蛋白酪氨酸激酶7（PTK7）的核酸适体-药物偶联物（ApDC）Sgc8c-M，并在啮齿类动物至非人灵长类动物的多层次模型中，评估了其抗肿瘤效果、药代动力学与毒代动力学特性及安全性，为阐明ApDC药物特性及推动其临床转化奠定了基础。

PTK7在多种恶性肿瘤中过表达，其过表达通常与预后不良、肿瘤转移和总生存期不足相关。研究团队采用一步迈克尔加成反应，通过组织蛋白酶B可切割的缬氨酸-瓜氨酸二肽连接子，将PTK7特异性的核酸适体Sgc8c与强效抗有丝分裂剂单甲基澳瑞他汀E（MMAE）进行高效偶联，构建出ApDC药物Sgc8c-M。这一合成策略简便高效，具备良好的规模化生产潜力。在靶向性方面，Sgc8c-M在体内外均展现出优异的靶向能力，能够以高亲和力与小鼠、大鼠、食蟹猴和人源PTK7蛋白结合。这一跨物种识别特性提示Sgc8c-M效力可能维持一致，增强了临床前评估的转化相关性。

在多种PTK7过表达的癌症模型（如三阴性乳腺癌、胰腺癌、结直肠癌、非小细胞肺癌和卵巢癌模型）中，Sgc8c-M均显示出优异的肿瘤抑制效果，可诱导细胞系来源异种移植瘤和人源肿瘤异种移植瘤的持续消退，其疗效优于游离MMAE、化疗药物紫杉醇以及负载相同MMAE药物的PTK7 ADC。

小鼠模型药代动力学研究显示，Sgc8c-M能够快速在肿瘤组织中富集并维持持续的MMAE水平，同时在血浆和正常组织中被迅速清除。进一步，大鼠模型研究验证该药物在多数器官中的快速清除特性，约75%的MMAE在24 h内通过尿液和粪便排泄。毒代动力学评估结果表明，重复给药后的全身药物暴露量与单次给药相当，未出现药物蓄积。毒性评价显示，Sgc8c-M在高疗效剂量下安全性良好，

极高剂量下引发的毒性反应

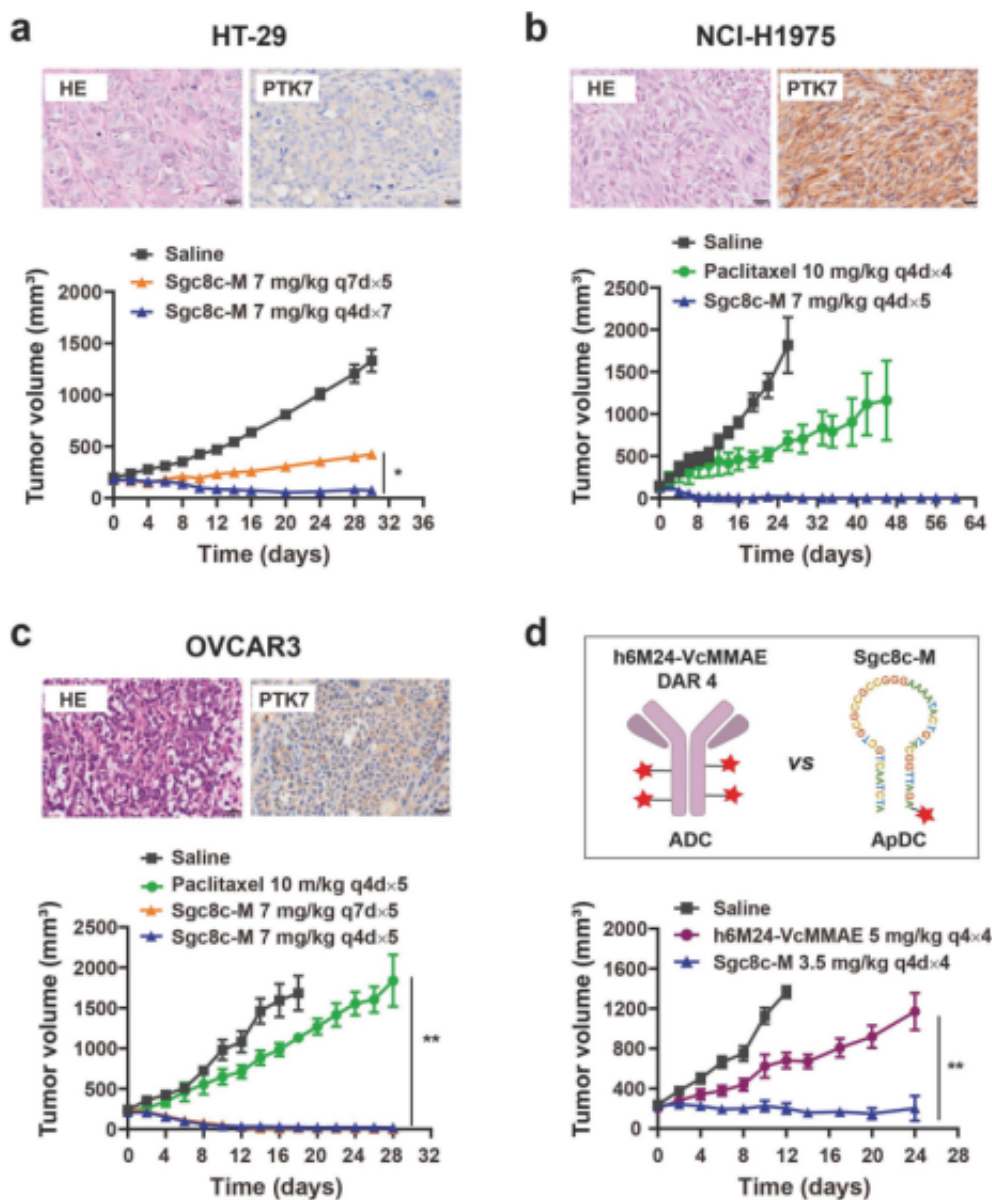
亦可逆转。在食蟹猴模型中，Sgc8c-M的系统性药代动力学、

毒代动力学特征与大鼠模型一致，展现出良好的剂量依赖性药物暴露，且在多次给药后未见明显

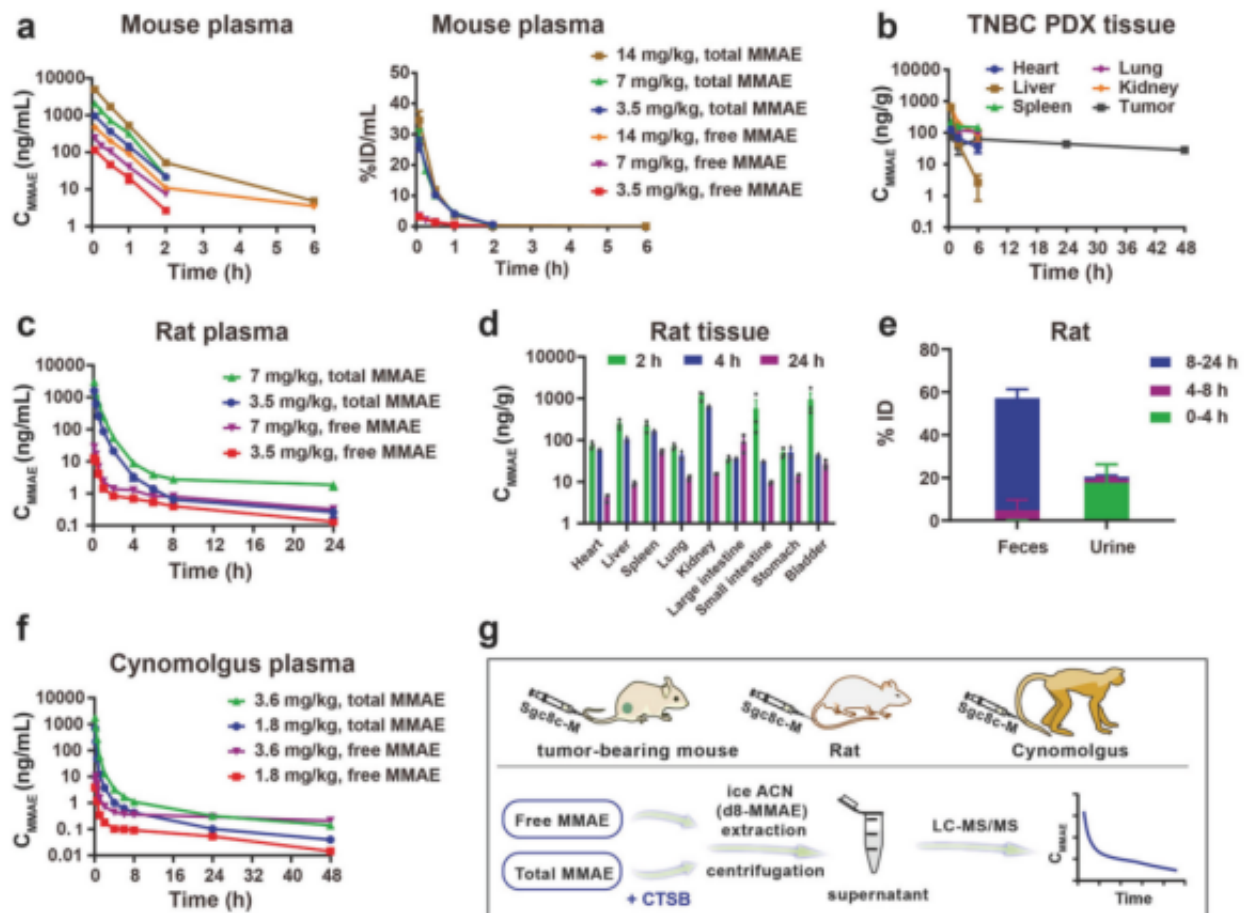
药物蓄积。Sgc8c-M在食蟹猴中展现出良好的安全性和耐受性，其治疗窗口宽于靶向PTK7的ADC药物h6M24-vc0101。

该团队对一款ApDC药物完成了从分子构建、药效验证到啮齿类及非人灵长类安全评价的系统临床前研究。Sgc8c-M在临床前研究中展现出显著的抗肿瘤疗效、优异的药代动力学与毒代动力学特性，并在非人灵长类动物食蟹猴上显示出扩宽的治疗窗口和良好的安全性。同时，该研究揭示了Sgc8c-M作为PTK7阳性实体瘤治疗策略的临床转化潜力，为ApDC领域的后续临床转化工作奠定了研究基础。

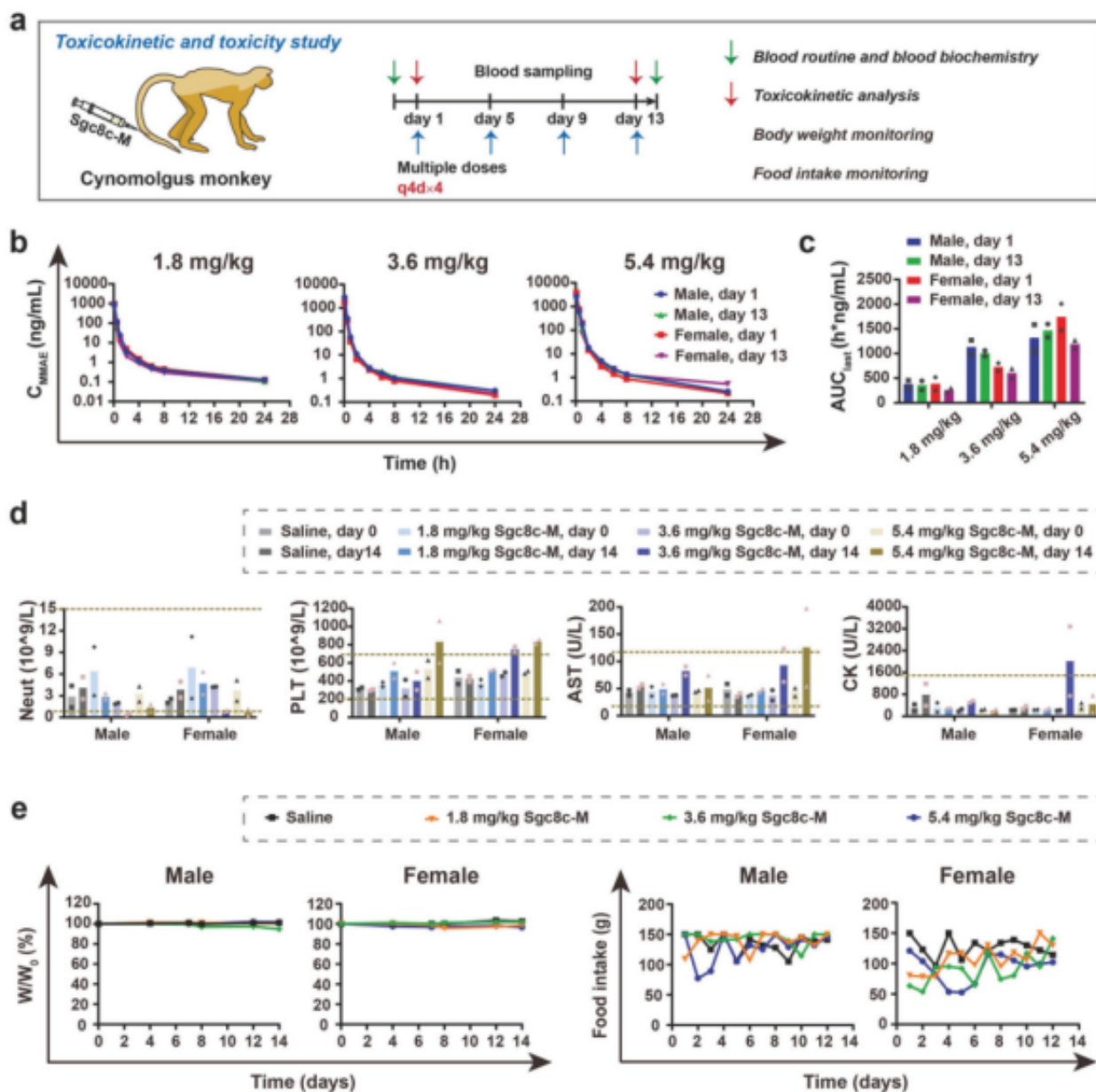
相关研究成果发表在《信号转导与靶向治疗》（Signal Transduction and Targeted Therapy）上。



Sgc8c-M在HT-29结直肠癌、NCI-H1975非小细胞肺癌和OVCAR3卵巢癌模型中的抗肿瘤作用研究



Sgc8c-M在小鼠、大鼠和食蟹猴中的药代动力学研究



Sgc8c-M在食蟹猴中的重复剂量给药毒代动力学与毒性研究

研究团队单位：杭州医学研究所

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

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发