
双载荷设计为小分子药物提供全新设计范式

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/38378.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！

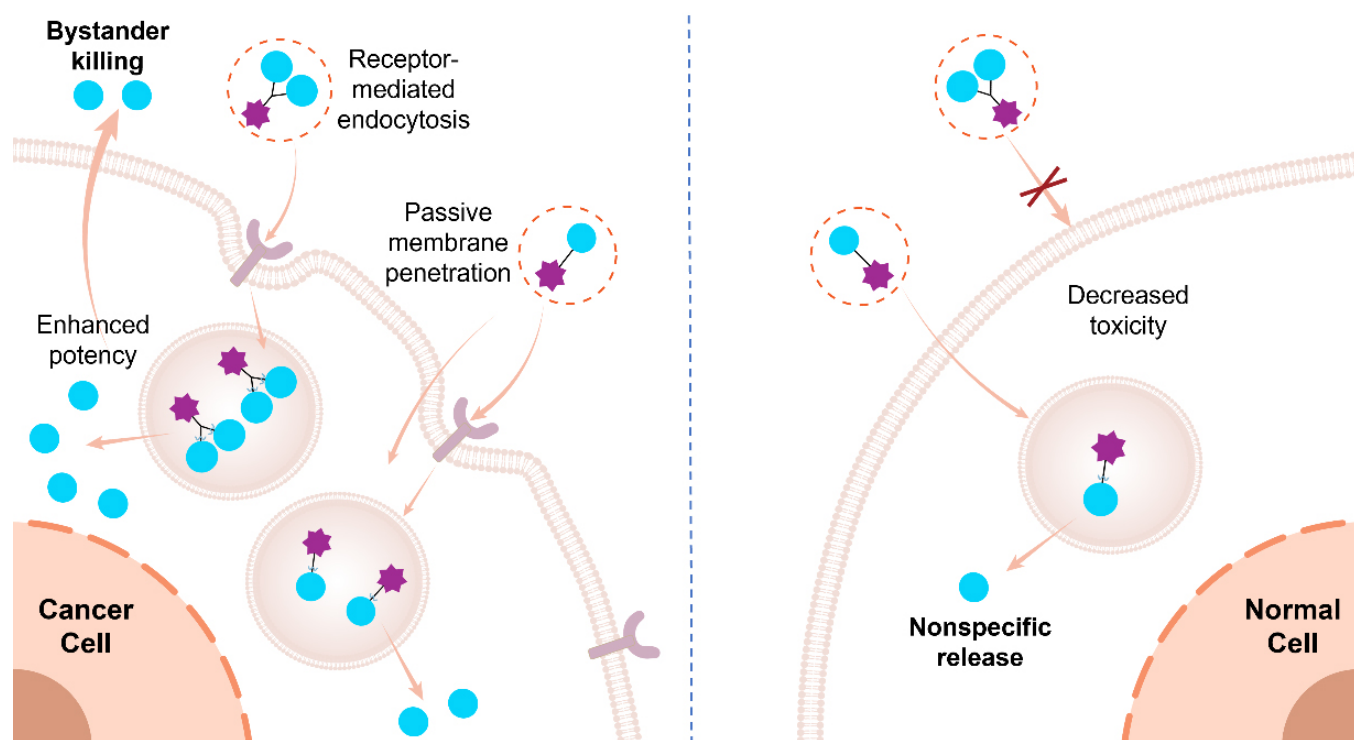
双载荷设计为小分子药物提供全新设计范式。中国科学院上海药物研究所研究员张翱团队与中国科学院昆明动物研究所研究员何永捍团队，提出一种双载荷小分子药物偶联物（SMDC）设计策略，在实现高效肿瘤靶向递送的基础上成功激活旁观者抗肿瘤效应，并显著降低由药物非特异性内吞引发的毒性风险，为SMDC在疗效与安全性之间实现系统性平衡提供了一种全新的设计范式。相关研究成果近日发表于《控释杂志》。

SMDC具有分子量小、组织渗透性强等优势，在肿瘤治疗领域受到广泛关注。然而，传统单载荷SMDC在临床应用中仍存在显著局限，难以兼顾疗效提升与安全性控制。当前，全球SMDC相关研究主要聚焦于靶向配体优化、载荷类型拓展以及肿瘤微环境响应型连接子的开发。如何在增强肿瘤靶向杀伤效应的同时，有效降低毒副作用、拓宽治疗窗口，仍是该领域亟待突破的核心科学问题。

研究团队将双载荷策略引入SMDC体系，并以前期自主开发的肝靶向蛋白降解嵌合体（LIVTAC）为模型体系，构建了第二代双载荷分子Bi-LIVTAC。

体外研究表明，Bi-LIVTAC在去唾液酸糖蛋白受体（ASGPR）高表达的肝癌细胞中，展现出优于单载荷LIVTAC的蛋白降解效率和抗肿瘤活性。同时，Bi-LIVTAC在ASGPR低表达细胞中的被动摄取被显著限制，且其细胞毒性呈现高度受体依赖性，在多种正常细胞系中均未观察到明显毒性，体现出良好的安全性。

值得一提的是，研究团队首次明确证实双载荷SMDC可产生显著的旁观者抗肿瘤效应，对受体低表达的邻近肿瘤细胞具有较强的抗增殖作用，具备克服肿瘤异质性的潜力。在Huh-7肝癌移植瘤模型中，Bi-LIVTAC单药治疗即可产生显著的抑瘤效果，而与一线抗肝癌药物索拉非尼联用，更可实现肿瘤完全消退，且未引发血小板减少等在靶毒性，系统安全性良好。



双荷载SMDC设计策略示意图。研究团队供图

研究团队在不同递送靶点及多类型载荷体系中均进行了验证，展现了该策略的广泛适用性与平台化潜力。（来源：中国科学报 江庆龄）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2026.114695>

作者：张翊等 来源：《控释杂志》

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](https://www.iikx.com)转发