

多肽偶联药物在抗癌方面的研究进展

陈小静 刘祚铭 王子豪 陈紫昕 石欣雨 王倩 林璐【通讯作者】
(沈阳药科大学 110016)

摘要：多肽偶联药物（Peptide Drug Conjugate，PDC）是一类近年来新兴的抗癌靶向性药物，其结构中的多肽可以特异性识别肿瘤细胞上的靶点，靶向性好、特异性高。目前市面上上市的PDC类药物很少，大多处于可研阶段，很少一部分进入临床试验阶段。本文举例了几种常见的多肽偶联药物，以及多肽偶联药物在人体中与特异性靶点的作用情况。

关键词：多肽偶联药物 EphA2 抗癌靶向药物

[Abstract]Peptide Drug Conjugate is a new type of targeting anticancer drugs, the polypeptide of PDC can distinguish targets of cancer cells, which have the advantages of good targets, specificity. Now there are a few of PDCs in the market and most of them are under research. Meanwhile, the essay also talks about how PDCs interact with targets in human bodies.

[Key Words]Peptide drug conjugate ; EphA2 ; Targeting anticancer drugs

引言

作为一种最新的抗癌药物，多肽偶联药物（peptide drug conjugate，PDC）是通过连接子将多肽和药物连在一起的偶联药物，通过多肽特异性识别靶点进行将偶联的药物集中在靶组织并且降低其他组织中的浓度，特高有效性和降低不良反应。因此该类抗癌药物可以通过多种合成方法进行大规模制备，其还具有出色的组织渗透性，对细胞组织有良好的亲和特异性，免疫原性低等优点。因此PDC类药物具有靶向性高，不良反应少，疗效和耐受性更好的特点，还具有亲和性好，易合成，毒性小等优势。目前上市的PDC药物少之又少，此类药物的研发与上市具有广大的前景。但是由于目前技术水平有限，PDCs类抗癌药物大多停留在科研阶段，很难实现大规模的生产。

1.多肽偶联药物在人体中的作用机制

1.1 相关的生理学基础

多肽偶联药物最常见的靶点是EphA2受体，而该受体属于Eph家族。Eph家族又叫做促红细胞生成素产生肝细胞受体（erythropoietin-producing hepatocellular receptor，Eph受体）及配体Ephrin是受体酪氨酸激酶（receptor protein tyrosine kinase，RTK）中最大的一类。与其他的RTK机理类似，它们是将配体诱导后的激酶结构域激活，将信号从细胞外传递到信号内^[1]。Eph家族由至少15个受体和9个配体组成，大致可以分为两类：A类和B类。

1.2 多肽偶联药物与靶点结合的优势

EphA2受体在肿瘤治疗中发挥了特别大的作用。人类基因组有九个EphA受体。本文，我们将聚焦EphA2受体。EphA2受体是一

个130 kDa的跨膜糖蛋白，含有976个氨基酸^[2]。EphA2受体与Ephrin A家族的配体结合，并且优先于EphrinA1结合，Eph受体的ephrin结合域位于氨基末端，是一个富含半胱氨酸的区域和两个纤维连接蛋白III型结构域，EphrinA类是通过糖基磷脂酰肌醇锚与质膜相连，因此ephrins则通过糖基磷脂酰肌醇锚（ephrin-a类）或跨膜结构域（ephrin-B类）与质膜相连。因此，Eph受体和ephrins通过依赖性双向信号转导级联，以此来调节细胞的组织和运动，这些级联可以在Eph受体这里二聚化然后进一步聚集后启动肾上腺素复合物^[3]。大量的临床研究表明靶向EphA2的癌症治疗正在稳步进行，EphA2在治疗乳腺癌、前列腺癌、肺癌和卵巢癌等方面发挥着重要作用^[4-7]。临床研究表明，在乳腺癌上皮组织中EphA2过度表达^[4]，目前上市药物中TH1902就是靶向EphA2受体，用于治疗三阴性乳腺癌和卵巢癌的PDC药物，靶向性较高。

EphA2受体作为靶点的靶向性药物会备受关注，其作为肿瘤治疗靶点有着可通过细胞、分子和药物途径靶向运送与linker连接的药物、提高了抗癌靶向性药物治疗的可能性、与常规疗法结合，提高疗效几率大，增加患者的治愈率等优点。基于上述优点我们认为多肽偶联药物最理想的靶点是EphA2。据部静在实验研究中发现NSCLC患者组织中EphA2阳性较高^[8]，所以对于治疗非小细胞肺癌，靶向EphA2的靶向性药物的研究不妨一试，PDC类药物为靶向癌细胞的的治疗提供了更多的可能。

2.已知常见的几种PDC类药物

2.1 四种药物的概况

药物名称	开发公司	治疗作用	作用机制
美法仑氟苯甲酰胺冻干粉注射剂 (Melphalan flufenamide)	Oncopeptides 公司	治疗多发性骨髓瘤(MM)和淀粉样轻链淀粉样变性	由于其亲脂性，melphalan flufenamide可迅速穿过细胞膜，并且几乎立即被细胞质中的氨基肽酶水解，生成更多亲水性烷基分子，如melphalan和desethyl-melflufen。与其他氮芥药物一样，美法仑氟苯甲酰胺通过DNA交联发挥抗肿瘤活性。 ^[9]
TH1902	Theratechnologies	治疗三阴性乳腺癌和卵巢癌	多克隆-TH19P01结合体(TH1902)在TNBC衍生的MDA-MB-231细胞上测试时，具有强大的抗增殖和抗转移作用 ^[10] 。
BT1718	Bicycle Therapeutics	晚期实体瘤,非小细胞肺癌,肉瘤食道癌	于环状肽高度可变的特性，该药物可以组装成更复杂的分子，这类即具有广泛的组织渗透性，也拥有良好的药效动力学效应和优秀的药代动力学特性 ^[11] 。
¹⁷⁷ Lu-dotatate	诺华公司	治疗胃肠胰神经内分泌肿瘤	由于放射性物质可被近端肾小管重新吸收，因此同时给予竞争性正电荷氨基酸(如L-精氨酸和L-赖氨酸)以减少肾辐射暴露 ^[12] 。

(表1.四种PDCs抗癌药物概况一览表)

3.结语

肿瘤是长期困扰人们健康的一种疾病，耗费了大量的人力物力。因此，探究新的抗癌药物有着重要的意义。肽-药物偶联物是一类重要的治疗药物，由三个部分组成，分别为细胞毒素、linker和靶向多肽。它可以通过生物可降解的连接物将一个或多个药物分子与短肽结合。该基于其良好的靶向性和较低的脱靶率，该类药物对肿瘤细胞能够精准杀伤，从而降低整体的不良反应。但是目前PDCs的有效载荷在药代动力学方面存在缺陷如细胞选择性差、难溶于水的问题，甚至导致耐药性。由于EphA的相关蛋白在癌症患者的体内高度表达，是体内一种重要的抗体分子，因此可以作为该类药物的靶点。因此，我们认为如果PDCs类抗癌药物突破技术方面的瓶颈，就会极大地改善肿瘤患者的生活水平，以及降低患者的治疗成本。本文探究了多肽偶联药物在抗癌药物中的应用，相信在不久的将来，越来越多的科学家会探究得到更多的实验成果。

参考文献:

- [1] Eph Receptor Signaling and Ephrins Erika M. Lisabeth, Giulia Falivelli and Elena B. Pasquale
Cold Spring Harb Perspect Biol 2013; doi: 10.1101/cshperspect.a009159
- [2] EphA2: A promising therapeutic target in breast cancer Ping Zhaoa, 1, Dewei Jiangb, 1, Yunchao Huangc, *, Ceshi Chenb, d, e, *
- [3] Design and Synthesis of Potent Bivalent Peptide Agonists Targeting the EphA2 , Receptor
Srinivas Duggineni,a Sayantan Mitra,b Ilaria Lamberto,b Xiaofeng Han,a Yan Xu,a Jing An,a Elena B. Pasquale,*,b,c and Ziwei Huang*,a
- [4] Easty, D.J., Herlyn, M., Bennett, D.C., 1995. Abnormal protein tyrosine kinase gene expression during melanoma progression and metastasis. *Int. J. Cancer* 60,129e136
- [5] Nemoto, T., Ohashi, K., Akashi, T., Johnson, J.D., Hirokawa, K., 1997. Over-expression of protein tyrosine kinases in human esophageal cancer. *Pathobiology* 65, 195e203.
- [6] Rosenberg, I.M., G€ oke, M., Kanai, M., Reinecker, H.C., Podolsky, D.K., 1997. Epithelial cell kinase-B61: an autocrine loop modulating intestinal epithelial migration and barrier function. *Am. J. Physiol.* 273, G824eG832.
- [7] Walker-Daniels, J., Coffman, K., Azimi, M., Rhim, J.S., Bostwick, D.G., Snyder, P., Kerns, B.J., Waters, D.J., Kinch, M.S., 1999. Overexpression of the EphA2 tyrosine kinase in prostate cancer. *Prostate* 41, 275e280.
- [8] Zelinski, D.P., Zantek, N.D., Stewart, J.C., Irizarry, A.R., Kinch, M.S., 2001. EphA2 overexpression causes tumorigenesis of mammary epithelial cells. *Cancer Res.* 61, 2301e2306.
- [9] Ring-Larsen H. De hepato-renale syndromer [The hepato-renal syndromes]. *Ugeskr Laeger.* 1980 Apr 7;142(15):950-3. Danish. PMID: 6992372.
- [10] Demeule M, Charfi C, Currie JC, Larocque A, Zgheib A, Kozelko S, B é liveau R, Marsolais C, Annabi B. TH1902, a new docetaxel-peptide conjugate for the treatment of sortilin-positive triple-negative breast cancer. *Cancer Sci.* 2021 Jul 27. doi: 10.1111/cas.15086. Epub ahead of print. PMID: 34314556.
- [11] Gowland C, Berry P, Errington J, Jeffrey P, Bennett G, Godfrey L, Pittman M, Niewiarowski A, Symeonides SN, Veal GJ. Development of a LC-MS/MS method for the quantification of toxic payload DM1 cleaved from BT1718 in a Phase I study. *Bioanalysis.* 2021 Jan;13(2):101-113. doi: 10.4155/bio-2020-0256. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33496610.
- [12] Das S, Al-Toubah T, El-Haddad G, Strosberg J. 177Lu-DOTATATE for the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Nov;13(11):1023-1031. doi: 10.1080/17474124.2019.1685381. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31652074; PMCID: PMC7227421.