

ANTIGORPUTZ-FARMAKO KONJUGATUAK (ADC): minbiziaren aurkako terapien etorkizuna?

ANTIBODY-DRUG CONJUGATES (ADC): the future of cancer therapies?

Alazne López, Arkaitz Cano¹, Ainhoa Goenaga², Sara Insausti^{3,4}, Edurne Rujas^{2,3} eta Beatriz
Apellaniz^{1,*}

¹Fisiologia Saila, Farmazia Fakultatea (UPV/EHU), Vitoria-Gasteiz

²Farmazia eta Elikagaien Zientziak Saila, Farmazia Fakultatea (UPV/EHU), Vitoria-Gasteiz

³Biofisika Institutua (UPV/EHU, CSIC), Leioa

⁴Biokimika eta Biologia Molekularra Saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea (UPV/EHU), Leioa

LABURPENA: Antigorputz-farmako Konjugatuak (ingelesetik, *Antibody-Drug Conjugates*, ADC), lokarri kobalente kimiko baten bidez farmako zitotoxiko bati lotuta dauden antigorputz monoklonalak (ingelesetik, *monoclonal antibodies*, mAb) dira. Farmakoaren toxikotasuna antigorputzaren espezifiktasunarekin konbinatuz, minbizi zelulen ezabaketa eraginkorra lortzen dute ADCek. Minbiziaren aurkako ADC eraginkorrak diseinatzeko, beharrezkoa da mAb-ak ezagutuko duen itu egokia hautatzea, molekula zitotoxiko indartsuak erabiltzea eta odolean egonkortasun handia eta zelula-barneko askapen eraginkorra bermatzeko farmakoaren eta antigorputzen arteko konjugazio-metodo egokiak erabiltzea. Alderdi horietan egindako aurrerapenen ondorioz, Ameriketako Estatu Batuetako (AEB) Elikagai eta Sendagaien Administrazioak (ingelesetik, *Food and Drug Administration*, FDA) 13 ADC onartu ditu, eta 140 hautagai baino gehiago daude fase kliniko desberdinetan. Minbiziaren aurkako farmako berri hauek terapia zuzenduaren aro berri bat gidatzen ari dira. Horregatik, ADCen osagaien alderdi molekularrak, horien ekintza-mekanismoa eta faktore hauek farmakoaren jardueran nola eragiten duten berrikusten dugu lan honetan. Honekin batera, onartutako ADCak berrikusten dira, baita hauen hurrengo belaunaldien garapenerako egungo eta etorkizuneko erronkak ere.

HITZ GAKOAK: ADC, antigorputza, minbizia, farmako, konjugazioa, lokarri, IgG, terapeutikoa.

ABSTRACT: *Antibody Drug Conjugates (ADC) are monoclonal antibodies (mAb) associated with a cytotoxic drug by a chemical covalent linker. These ADC achieve precise and effective elimination of cancer cells by combining the potent lethal effect of the drug with the specificity of the antibody. The effective design of ADCs against cancer requires the selection of a suitable target recognized by the monoclonal antibody, the use of potent cytotoxic effector molecules and conjugation methods between the drug and the antibody that ensure high stability in blood and efficient intracellular release. Advances in these aspects have resulted in the approval of 13 ADC by the FDA, with over 140 candidates in different clinical stages. These new cancer drugs are leading a new era of targeted therapy. In this work we review the molecular aspects of the ADC components, their mechanism of action and how these factors influence their activity. The approved ADC are also reviewed, as well as the current and future challenges for the development of the next generations of ADC.*

KEYWORDS: ADC, antibody, cancer, conjugation, drug, IgG, linker, therapeutic.

1

***Harremanetan jartzeko/ Corresponding author:** Beatriz Apellaniz, Fisiologia Saila, Farmazia Fakultatea, Unibertsitateko Ibilbidea 7, 01006, Vitoria-Gasteiz. <https://orcid.org/0000-0003-1573-5440>, beatriz.apellaniz@ehu.eus

Nola aipatu / How to cite: López, Alazne; Cano, Arkaitz; Goenaga, Ainhoa; Insausti, Sara; Rujas, Edurne eta Apellaniz, Beatriz. (2025). << ANTIGORPUTZ-FARMAKO KONJUGATUAK (ADC): minbiziaren aurkako terapien etorkizuna?>>, Ekaia, 48, xx-xx. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.27317>)

Jasoa: otsailak 26, 2025; Onartua: abuztuak 9, 2025

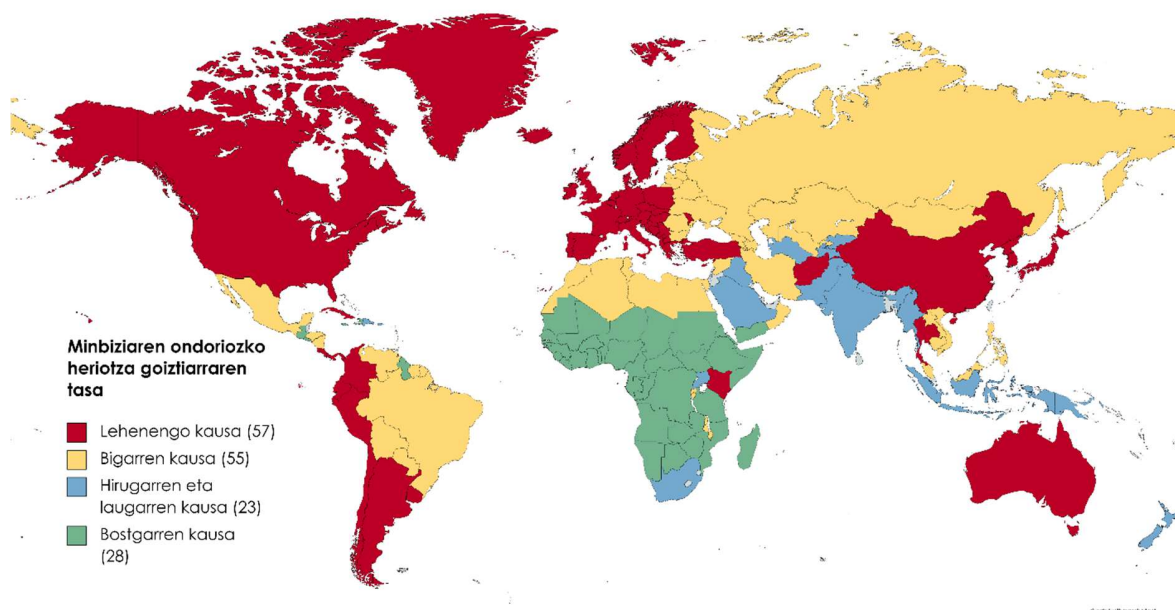
ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2025 UPV/EHU



Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentziazpean dago

1. SARRERA

Gaur egun, minbiziak heriotza-kausa nagusietako bat izaten jarraitzen du; Munduko Osasun Erakundearen (MOE) arabera, munduko 183 herrialdeetatik 112tan lehen edo bigarren heriotza-kausa da, eta beste 23 herrialdetan 70 urtetik beherakoentzat hirugarren edo laugarrena (1. Irudia) [1].



1. Irudia. 70 urtetik beherako pertsonen minbiziagatik heriotzen mundu mailako sailkapena [1]. Mapchart bidez sortutako irudia.

Onkologia Medikoko Espainiako Elkartearen (SEOM) arabera, minbizia gaixotze eta heriotza-kausa nagusietako bat da Espainian. 2024an 286.664 minbizi-kasu inguru diagnostikatu dira eta 2050rako intzidentziaren handipena aurreikusten da, 350.000 kasutara iritsiz [2]. Euskadin konkretuki, 14.758 minbizi-kasu diagnostikatu ziren 2024. urtean eta 2050rako 16.496 kasutara iritsiko direla aurreikusiz [3].

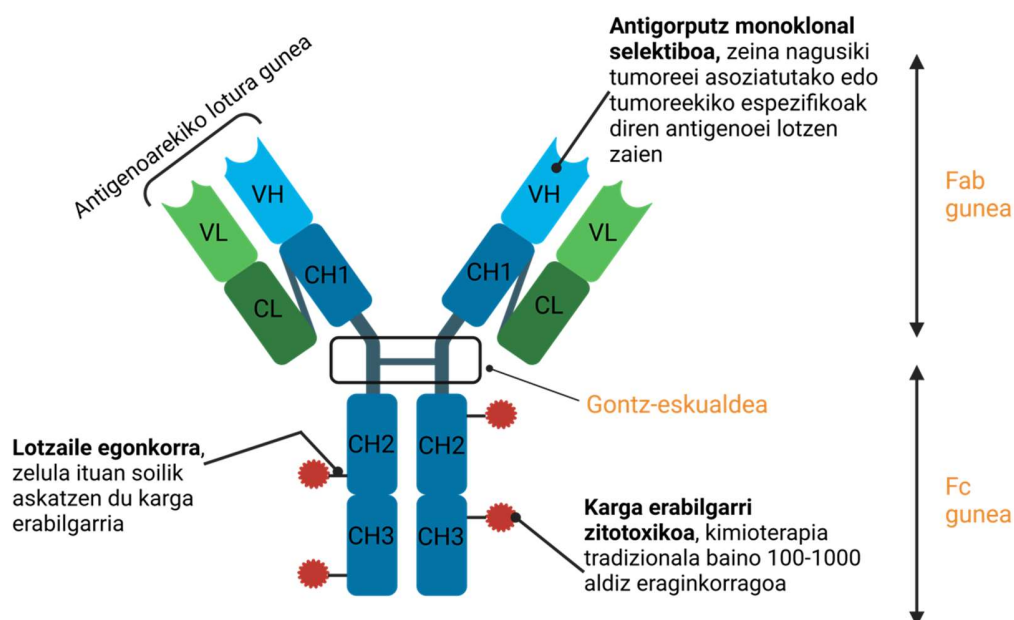
Datu hauek kontuan hartuta, onkologia ikerketa garapen-arlo nagusietako bat bihurtu da farmazia eta bioteknologia-enpresetan [4]. Denbora eta baliabideak eskaini arren, neoplasiak tratatzeko funtsezko oinarria kirurgia, erradioterapia eta kimioterapia tradizionala dira oraindik [5]. Tratamendu hauek, albo-ondorio latzak dituzte, kimioterapiaren kasuan espezifikotasun faltari egotzi dakizkiokeenak. Gainera, farmako ugariekiko erresistentzia garatzen duten tumoreen kasuak ikusten dira maiz [6]. Minbizi-zelulen aurkako farmakoen espezifikotasuna hobetzeko eta eraginkortasuna lortzeko beharrezko kontzentrazioa murrizteko helburuarekin, Antigorputz-Farmako Konjugatuak edo

bteADCak garatu dira azken hamarkadan. ADC hauek dagoeneko erregularki erabiltzen dira kimioterapia tradizionaleko erregimenen barruan, neoplasia-solido eta hematologiko batzuk tratatzeko [4], eta minbizi hilgarri batzuen bizi-itxaropena nabarmenki handitu dute, azken hau 2023ko 10 aurrerapen zientifikoetako bat izanik *Nature* aldizkariarentzat [7]. Hala ere, ADCek zenbait muga aurkezten dituzte, hurrengo lerroetan eztabaidatuko direnak.

Lan honetan, ADCek minbiziaren tratamenduan duten eraginari buruzko ikuspegi global eta eguneratua bildu da, hauen egitura, eraginkortasuna eta aukera terapeutikoak hobeto ulertzeko. Horretarako, batetik, ADCen egitura zehazki deskribatu da, funtsezko osagaiak, konjugazio-metodoak eta ekintza-mekanismoak barne; bestetik, gaur egun terapia mota hauetan dauden mugak identifikatu eta muga horiek gainditzeko egin diren aurrerapen klinikoak zerrendatu dira. Azkenik, ADCak aplikazio medikoen arabera sailkatu eta terapia mota hauen egungo eta etorkizuneko potentziala aipatu da.

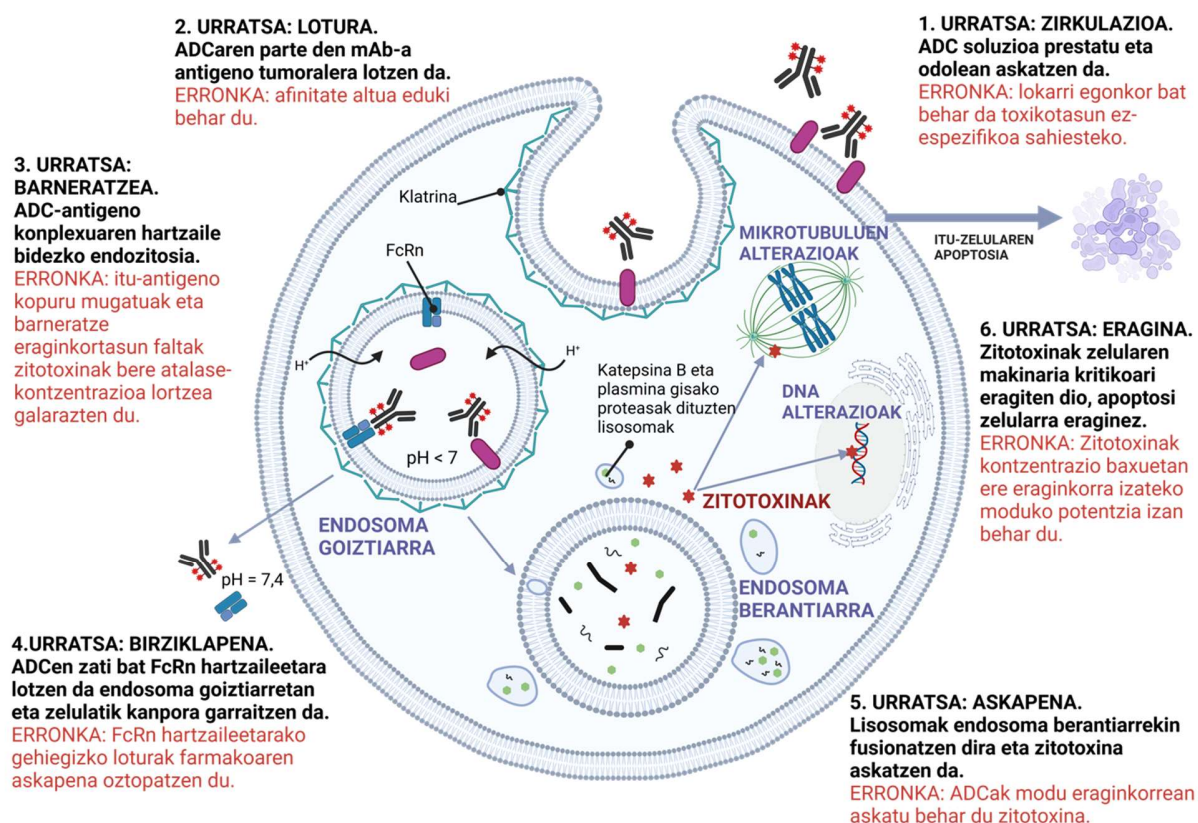
2. ADCen EKINTZA MEKANISMO BERRITZAILEA

ADCek eskaintzen duten berrikuntza honakoa da: lokarri kimiko baten bidez, antigorputz monoklonalen espezifikotasuna eta farmakoen potentzia toxikoa konbinatzea lortzen du, farmakoa minbizi-zeluletara modu espezifikoan bideratzea ahalbidetuz (2. Irudia).



2. Irudia. ADCaren eskema. VH/CH eta VL/CL: kate astunaren (H) eta arinaren (L) eskualde aldakorrak (V) eta konstanteak (C), hurrenez hurren. Fab: ingelesetik, *antigen-binding fragment*, Fc: ingelesetik, *crystallizable fragment*. Biorender bidez sortutako irudia.

ADCen ekintza mekanismoa, antigorputz monoklonala tumore zelulen mintz plasmaticoan adierazitako antigeno bati modu selektiboan lotzen zaionean hasten da (3. Irudia). Ondoren, ADC-antigeno konplexua hartzaile bidezko endozitosi prozesu bidez internalizatzen da. Prozesuan zehar, konplexua barne hartzen duen besikula klatrinaz gaineztatzen da endosoma goiztiarra osatuz [8], beranduago endosoma berantiarra bilakatzeko. Ondoren, lisosomak, katepsina B eta plasmina proteasak dituzten organuluak, endosoma berantiarrekin fusionatzen dira, ADCa degradatuz eta ondorioz, farmakoa askatuz. Tumore-zelularen heriotza bermatzeko eta erresistentzia-mekanismoak ager ez dadin, garrantzitsua da prozesuaren urrats honetara tumore-zelula hiltzeko behar den farmakoaren kontzentrazio nahikoa iristea. Hala ere, emandako farmakoaren % 1-2 bakarrik iristen da normalean [9]. Prozesu hau, ADCaren faktore intrintseko batzuek baldintzatzen dute, hurrengo atalean zehaztuak.



3. Irudia. ADCen ekintza mekanismoa [10]. Biorender bidez sortutako irudia.

2.1 ADCen osagaiak

2.1.1. Antigorputz monoklonalak

Antigorputz monoklonalak, ingelesetik, *monoclonal antibodies* edo mAb, Y formako immunoglobulinen familiako glukoproteinak dira [11]. Bi kate astunez (H) eta bi kate arinez (L) osatuta daude eta elkarren artean lotzen dira hiru unitate funtzional osatzeko: Fab izeneko bi eskualde, antígenoari lotzeko erabiltzen direnak eta kristalizagarria den Fc izeneko eskualde bat (2. Irudia). Bi Fab horiek eta Fc eskualdea gontz-eskualde batez lotuta daude, eta horrek malgutasun handia ematen die bi Fab eskualdeei, urrun dauden epitopoei aldi berean batu ahal izateko.

Ohiko kimioterapiarekin alderatuz, ADCen erabilerak albo ondorioak murrizten ditu Fab domeinuak molekulari eskaintzen dion espezifikotasunari esker [12]. Gainera, Fc eskualdeak molekula horien odoleko zirkulazio denbora luzatzen du, ~21 egun antigorputz isotipo motaren arabera, FcRn hartzailaren pH menpeko interakzioaren bidez [13]. Gainera, Fc domeinuak funtzio eragileak burutzeko gaitasuna du, ADCaren itu diren tumore-zelulen suntsipena eraginez [14].

Gaur egun ADCak garatzeko erabiltzen diren antigorputzak G motako immunoglobulinak (IgG) dira gehienbat, giza serumeko immunoglobulinen >75% direnak. Tamaina egokia, antígenoarekiko afinitate handia eta odoleko batez-besteko erdibizitza luzea dute [15]. 4 IgG azpimota daude: IgG1, IgG2, IgG3 eta IgG4. ADC gehienek IgG1 azpimota dute oinarri eta Fc eskualdearen hartzailarekin duten afinitate handia dela eta, erantzun efektoreak aktibatze gaitasun handia dute [16]. IgG2 eta IgG3 isotipoak oso gutxitan erabiltzen dira haien ezabatze-tasa azkarraren ondorioz [17]. Izan ere, dimeroak eta agregatuak eratze duen joerak, kontzentrazio efektiboa asko murrizten du [18]. IgG4ren kasuan, Fab beso-trukea izenez ezagutzen den ezaugarri berezi bat du, non antigorputza osatzen duen molekula zati erdi bakoitza, elkarren artean trukatzeko gai den, molekula berean Fab konbinazio ezberdinak sortuz. IgG4aren dinamika berezi horrek inplikazio negatiboak izan ditzake eraginkortasun terapeutikoan eta ADC gisa erabiltzerako orduan [19].

Bestalde, antigorputzen espezifikotasunak itu bakarra modu selektiboan ezagutzeko gaitasuna ematen dio. Minbizi zelulak itu diren kasu honetan, itu-antigenoa zelula hauen gainazalean dagoen molekula espezifikoa izango da, ADCa bertara zuzentzeko eta farmakoa zelula horietan bakarrik askatzeko hautatzen dena. Itu-antigenoaren aukeraketa hainbat faktoretan oinarritzen da:

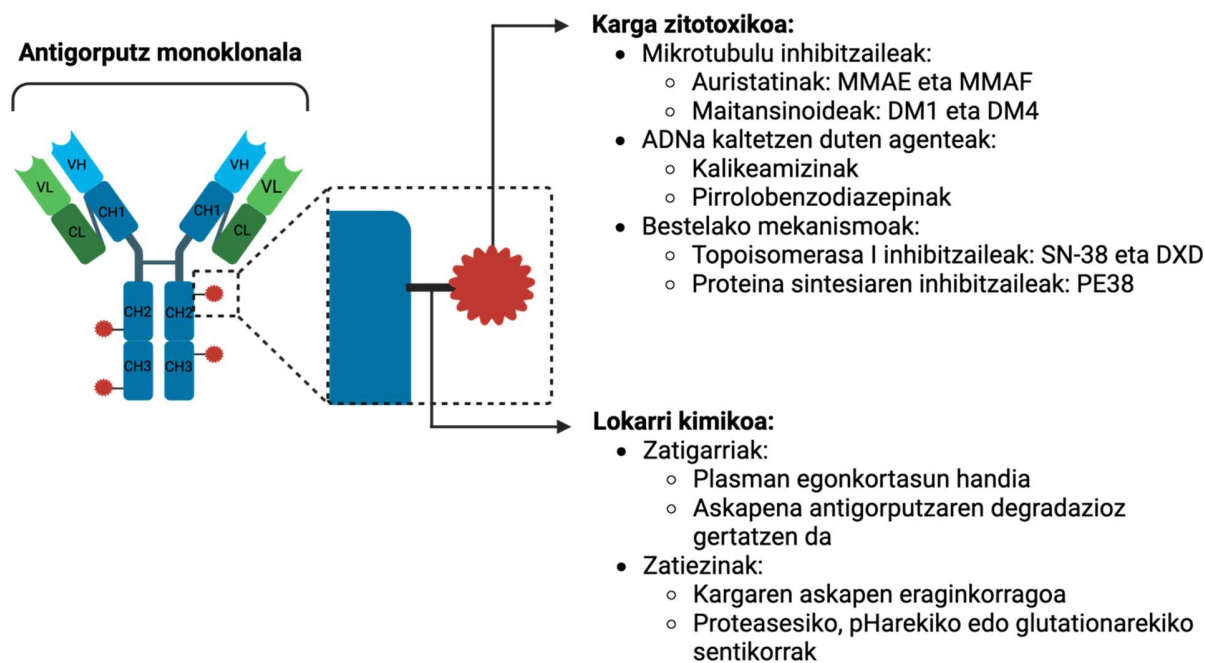
1. Adierazpen selektiboa: itu-antigenoak adierazpen eksklusiboa aurkeztu behar du minbizi zeluletan, edo gainadierazita egon behar du zelula osasuntsuekin alderatuta. Horrela, ituz kanpoko toxikotasuna gutxitu eta ADCaren indize terapeutiko onargarria lortuko da [20].
2. Irisgarritasuna: ADCa bertara iritsi ahal izateko, itu-antigenoa tumore-zelulen gainazalean, mintz-plasmatikoan alegia, adierazi behar da, zelulaz kanpora jariatua izan gabe [21], ituz kanpoko antigeno askearen lotura ekiditeko [22].
3. Internalizazioa edo zelulan barneratzea: ADCaren eraginkortasunerako funtsezko prozesua da, farmakoa zelularen barruan askatzea ahalbidetzen baitu, bere ekintza terapeutikoa gauzatzeko [23]. Hala ere, badira internalizatzen ez diren ADCen adibideak ere, zeintzuek tumore-mikroingurunean karga zitotoxikoa askatuz, jarduera terapeutiko indartsua lortzen duten [24].

Gaur egun, tumore-zelulen gainazalean gainadierazitako proteina ugari identifikatu dira. Hona hemen adibide batzuk: HER2, EGFR, Nektina-4, Trop-2 tumore solidoetan, eta CD22, CD33, CD30, CD19, CD79b eta BCMA tumore hematologikoetan. Proteina horiek sakon ikertu ondoren, molekula horietako zenbaiten aurkako ADC espezifiko batzuk onartuak izan dira [4]. Hauetaz gain, tumore-mikroingurunean dauden itu berrietara jotzeko aukera aztertzen hasi da, hala nola, sistema baskularreko eta estromako proteinetara (1. Taula). Estrategia ordezko honek gainazaleko antigenoei dagozkien erronkak gainditzea ahalbidetzen du, hala nola, barneratze-tasa irregularrak, antigenoaren desagerpena edo farmakoaren barneratzea murrizten duten beste oztopo fisiko eta zinetikoak [25,26].

1. Taula. ADCak garatzeko erabiltzen diren tumore-zeluletako eta tumore-mikroingurumeneko itu-antigeno garrantzitsuak [21].

Minbizi zeluletan gainadierazitako itu-antigenoak	GPNMB	Tumore baskulaturako itu-antigenoak	Fibronektina
	NCAM (CD56)		ETB hartzailea
	TROP-2		PSMA
	CD-70		VEGFR2
	Nektina-4		Faktore tisularrak
	Muzina-1		ROBO4
	P-kadherina	Onkogene sustatzaileak	HER2
	Mesotelina		EGFR
	Faktore tisularrak	Estromako antigeno ituak	Kolageno IV
	Guanilil ziklasa C		Periostina
	SLC44A4		Tenazina C
	PSMA		
	LIV1		
	Folato alfa hartzailea		

Antigorputz monoklonalak ematen duen espezifikotasunaz gain, ADCen eraginkortasuna determinantzen duten beste 2 osagai nagusiak karga zitotoxikoa eta hau antigorputzarekin lotzen duen lokarria daude (4. Irudia).



4. Irudia. ADCetan aurkitzen diren karga zitotoxiko eta lokarri motak. Biorender bidez sortutako irudia.

2.1.2. Lokarri kimikoa

Lokarriak antigorputza eta farmakoa (karga erabilgarri zitotoxikoa) lotzen ditu. Toxikotasun sistemikoa saihesteko eta antigorputza karga zitotoxikoari lotuta mantentzeko, beharrezkoa da lokarria odolean egonkorra izatea. Aldi berean, ADCa tumore-zelulan barneratu eta lisosometara garraiatzen denean, karga hau askatzeko gai izan behar du [27]. Horregatik, lokarriak ADC sistemaren propietate garrantzitsuetan eragiten du, hala nola, indize terapeutikoan, farmakozinetika/farmakodinamikan eta toxikotasun-profilean [28].

Bi lokarri mota nagusi daude ADCetan: zatigarriak eta zatiezinak. Batetik, zatiezinak diren lokarrien kasuan, karga eta antigorputza modu itzulezinean daude loturik, eta askapena mAb-aren degradazioaren ondorioz gertatzen da zelulan barneratu ondoren. Hauen abantaila nagusia plasmaren egonkortasun handia da, karga zitotoxikoaren askatze goiztiarra saihestuz eta toxikotasun sistemikoa eragiteko arriskua murriztuz [29]. Bestetik, lokarri zatigarriak ADCren karga modu selektibo eta kontrolatua banantzeko aukera ematen dute, kargaren askapen eraginkorra lortuz. Hainbat

lokarri zatigarri mota daude, tumore-zelulen zelula-barneko edo zelulaz kanpoko ingurunearekiko sentikorrak direnak [29]. Askapena zenbait mekanismoren bidez eragin daiteke, besteak beste, proteasekiko, pHarekiko eta glutathionarekiko sentikortasunaren bidez [30,31].

Proteasekiko sentikorra den estrategia lotura peptidiko espezifikoaren erabilera oinarritzen da. Lotura horiek tumore-zelulen lisosometan edo tumore-mikroingurunean gainadierazitako proteasek ezagutu eta hidrolizatu ditzakete, katepsina B proteasak adibidez [30]. pHarekiko sentikorrak diren lokarrien estrategia aldiz, zitoplasmaren eta endosoma (pH 5-6) eta lisosoma (pH 4.8) konpartimentuen arteko pH diferentziaz baliatzen da, non barneratu ondoren, pH azidoan labila den lokarriaren talde baten hidrolisia gertatzen den, adibidez hidrozona [32]. Tumore-mikroingurumeneko pH azidoa, horrez gain, minbizi-zelulen inguruan ADCaren karga zitotoxikoaren askapen selektiboa eragiteko erabil daiteke.

Lokarri zatigarrien hirugarren estrategia, zelula barruko eta plasmako glutathion kontzentrazio aldeak aprobetxatzen oinarritzen da. Minbizi-zelulek glutathion kontzentrazio altuagoak dituzte estres oxidatiboa saihesteko, zelulen biziraupenagatik, tumoreen hazkundeagatik eta estres-baldintzengatik handituta dagoena. Lokarriak disulfuro zubi batekin diseinatu daude, hortaz, ADCa tumore-ingurunean dagoenean, minbizi-zeluletako glutathionak lokarriaren disulfuro zubian eragiten du, hau erreduzituz eta ADCaren karga askatuz [33,34].

2.1.3. Karga zitotoxikoa

Karga zitotoxikoak honako ezaugarri hauek bete behar ditu: antigorputzetik askatu ondoren aktibo mantentzeko gai izatea, bai eta dosi txikietan tumore-zelula suntsitzeko potentzia izatea; izan ere, lehen aipatu bezala, farmakoaren % 1-2 bakarrik barneratzen da zelulan [9]. Gainera, baldintza fisiologikoetan modu egonkorrean mantendu behar da, lokarria eta antigorputzarekin konjugatzea ahalbidetzen dituzten talde funtzionalak aurkeztu behar ditu [31] eta tamaina nahiko txikia izan behar du immunogenikoa ez izateko [35]. Farmako-antigorputz erlazioa edo DAR kontzeptuak (ingelesez, *drug-antibody ratio*), antigorputz molekula bati lotutako farmako molekulen kopurua zehazten du, eta ADCaren eraginkortasuna baldintzatzen duen beste faktore bat da. Oro har, DAR balio altuek, ADCen *in vitro* potentzia handitzen dute. Hala ere, kontuan izan behar da DAR balio altuak dituzten ADCek batez besteko bizitza baxua aurkeztzen dutela *in vivo*, ADCaren funtzioa kaltetuz [36]. Horregatik, DAR balioak handitzen eta ADCa kaltetzen ez duten ordezkariak diseinatu behar dira.

ADCen karga zitotoxiko erabilgarria beren ekintza-mekanismoaren arabera sailka daiteke:

- Mikrotubuluen inhibitzaileak

Mikrotubuluak zitoeskeletoaren osagai nagusia dira. Tubulina α eta β -z osatutako molekula heterodimerikoak dira eta prozesu zelular anitzetan parte hartzen dute, hala nola: zelula-egituraren mantentze-lanetan, zelula-barneko garraioan eta zelula-zatiketan [37]. Mikrotubuluen inhibitzaileen artean, alde batetik, tubulinaren polimerizazioaren promotoreak itu gisa hartzen dituztenak daude. Zehazki, inhibitzaile horiek tubulina β azpiunitateetara bideratzen dira, mikrotubuluen hazkuntza inhibituz, eta zelulen hazkuntza oztopatuz; auristatinen kasua [38]. Bestalde, tubulinaren polimerizazioaren inhibitzaileak daude, tubulina dimeroaren polimerizazioa blokeatzen dutenak, mikrotubulu helduen sorrera saihestuz; maitansinoideetatik eratorritako inhibitzaileen kasua [39]. Saio klinikoetan dauden ADCen % 60 baino gehiagok mikrotubuluen inhibitzaileak erabiltzen dituzte karga gisa, potentzia handia aurkezten dutelako [40].

Auristatinak agente antineoplasiko sintetikoak dira, aktibitate zitotoxiko ez-espezifiko duen dolostatina 10etik eratorriak. Auristatinaren deribatu sintetikoak dira, hain zuzen, gaur egun merkaturatzen ari direnak, hala nola E monometilauristatina (MMAE) eta F monometilauristatina (MMAF) [41]. MMAE agente antimitotikoa da: tubulinaren polimerizazio-prozesua blokeatzen du, ziklo zelularra geldiaraziz eta apoptosia eraginez. MMAFak MMAEren funtzio nagusi bera du, baina jarduera zitotoxiko ahulagoarekin [42]. Onartuak izan diren ADCen artean, mota honetako karga erabilgarria duten ADCak dira nagusi; hala nola, tisotumab vedotin, brentuximab vedotin, polatuzumab vedotin eta enfortumab vedotin.

Maitansinoideak maitansinatik isolatutako zitotoxinak dira. Mikrotubuluen mihiztaduraren inhibitzaile indartsuak dira. Kontzentrazio baxuetan daudenean, mikrotubuluen ezegonkortasun dinamikoa eta migrazio zelularra inhibitzen dituzte, kontzentrazio altuetan aldiz, mikrotubuluen mihiztadura eta zatiketa zelularra inhibitzen dituzte. Horren ondorioz, jarduera antiproliferatiboa eragiten da mitosian zehar, azkenik heriotza zelularra eraginez [43]. Antigorputzarekin lotura kobalente bat osatzeko kimikoki eraldatuak dauden DM1 (emtansine) eta DM4 (soravtansine) maitansinoideen deribatuak, talde honetako inhibitzaile erabilienak dira [44]. Karga erabilgarri hau duten eta onartuak izan diren ADCen artean trastuzumab emtansine eta mirvetuximab soravtansine aurkitzen dira.

- ADNak kaltetzen duten agenteak

Molekula hauek efektu zitotoxikoa eragiten dute ADNaren kate bikoitza hautsiz, ADNak alkillatuz, tartekatuz edo elkargurutzatuz. Gainera, batez ere mitosi-fasean eragiten duten mikrotubuluaren inhibitzaileek ez bezala, molekula hauek ziklo zelularraren fase desberdinetan aktibo egoteko gaitasuna dute. Jarraian, talde honetako pare bat adibide aipatuko ditugu labur-labur:

*Kalikeamizina*ren deribatuak. Kalikeamizina *Micromonospora echinospora* bakterioak sortutako antibiotiko antitumoralak dira. Bere ekintza-mekanismoa ADNaren ildo txikiarekin lotzean oinarritzen da, katearen zatiketa eragiten duten erradikal askeen askapena indusituz, eta zelularen heriotza sustatuz. [45]. Talde honetan kokatzen dira gemtuzumab ozogamicin eta inotuzumab ozogamicin ADCak.

Pirrolbenzodiazepina (PBD). *Streptomyces* bakteriotik isolatutako beste molekula baten deribatu sintetikoak dira. PBDak ADNaren ildo txikiarekin lotzen dira, zehazki, guaninaren amina taldearekin lotura kobalentea osatuz. Elkartzean, alde batetik, PBD dimeroak ADN katearen haustura eragiten dute, eta bestetik, transkripzio-faktore jakin batzuen zein ADNaren prozesamenduan inplikaturako entzimen inhibizioa sustatzen dute [46]. Adibide bezala loncastuximab tesirina ADCa aipa genezake.

- Bestelako mekanismoak

Onarturiko gainerako ADCen artean, karga zitotoxiko gisa topoisomerasa I inhibitzaileak daramatzatenak ere aurki ditzakegu: adibidez, trastuzumab deruxitecan (DXD), datopotamab deruxitecan (DXD) eta sacituzumab govitecan (SN-38) [47]. Azkenik, moxetumomab pasudotox ADCaren kargak (PE38) proteinen sintesia inhibitzen du, EF2 elongazio faktorearen ADP-erribosilazioaren bidez [48].

2.2. Konjugazio metodoak

ADCen ekoizpenerako hainbat konjugazio-metodo erabiltzen dira, konjugazio kimikoa eta entzimatikoa ohikoenak izanik. Ondorengo lerroetan, bi metodoen ezaugarriak deskribatuko dira.

2.2.1. Konjugazio kimikoa

Metodo honek erreaktibo kimikoak erabiltzen ditu farmakoa antigorputzarekin kobalentekei lotzeko. Adibidez, farmako eta antigorputzean dauden talde funtzional espezifikoak erabili daitezke, disulfuro zubiak, lotura peptidikoak edo bestelako lotura egonkorak sortzeko [49]. Hona hemen horietako batzuk:

- *Lisinen amina taldearen bidezko akoplamendua.* Antigorputzen lisinen amina primarioak kargarekin konektatzen dira, aktibaturiko azido karboxilikoko esterrak dituen lokarri bat erabiliz. Erreakzioak, ordea, heterogeneotasun estrukturala eragiten du ADCan, antigorputzaren arabera lisina-hondakinak leku eta proportzio desberdinetan egon daitezkeelako eskuragarri. Konjugazio-metodo honen bidez, 0-8 bitarteko DAR balioa lortu daiteke, adibidez gemtuzumab ozogamicin, trastuzumab emtansine, inotuzumab ozogamicin eta mirvetuximab soravtansine ADCak talde honetan sailkatzen dira [50].
- *Zisteina konjugatzeko metodoak.* Kasu honetan, erreakzio espezifiko bat gertatzen da antigorputzeko zisteinaren tiol (-SH) taldearen eta tiol horiekiko errektiboa den kargatutako talde funtzional baten artean. Aurreko konjugazio-metodoarekin alderatuta, ADCak aurkeztu duen heterogeneotasuna txikiagoa da ($\geq 90\%$ eko homogeneotasuna) baina 2-8 bitarteko DAR balioarekin. Talde honetan, trastuzumab deruxtecan, brentuximab vedotin, polatuzumab vedotin, enfortumab vedotin, sacituzumab govitecan, tisotumab vedotin, loncastuximab tesirine, datopotamab deruxtecan eta moxetumomab pasudotox ADCak aurkitzen dira [51].

Zisteina taldeen bidezko konjugazio selektiboz lortutako DAR balioa eta loturaren egonkortasuna are gehiago hobetzeko helburuarekin, hainbat teknologia garatu dira, hala nola THIOMAB teknologia [52]. Teknologia honen bidez, zisteina talde espezifikoak sartzen dira antigorputzean konjugazio-gune selektiboak sortzeko. Bestalde, metodo ez-birkinbinanteak ere garatu dira, hala nola lokarri bifuntzionaletan oinarritutako "zisteina-berzubiak" [53], zeinak aldaketa genetikoaren beharrik izan gabe, lokarri bifuntzionalak erabiltzen ditu antigorputz baten berezko zisteina interkatenarioak kimikoki lotzeko.

- *Aminoazido ez-naturalen eransketa ingeniariaritzaren bidez.* Teknika hau kode genetikoaren aldaketan oinarritzen da kodoi berriak sartzeko, eta era berean, dagozkien aminoazido ez-naturalak diseinatzeko eta sintetizatzeke. Gainera, aminoazido ez-naturalak kargatzeko sistemak erabili behar dira, hala nola RNAt sintetikoak edo aminoazil-RNAt sintetasa eraldatuak, proteinaren sintesian intereseko aminoazidoaren eransketa ahalbidetzeko. Erantsiko den aminoazido ez-naturalak, ondorengo konjugazio espezifikoa ahalbidetuko duen talde funtzionala izango du. Estrategia honek konjugazio kimiko espezifikoa ahalbidetzen du, DAR homogeneodun, eraginkortasun handiko eta egonkortasun egokiko eta seguruko ADCak lortuz. Hala ere, teknika konplexua da eta aminoazido ez-naturalen erabilpenak, nahi ez diren erantzun immunologikoak eragin ditzake [54,55].

2.2.2. Konjugazio entzimatikoa

Kasu honetan, antigorputza kargarekin konjugatzeko entzimak erabiltzen dira. Horretarako, ingeniariatza genetikoaren bidez, entzimak ezagutuko dituen aminoazidoen sekuentziak sartzen dira antigorputzean, erreakzioa ahalbidetuz. Horrela, zorrozki kontrolatutako DAR balioak lortuko dira. Konjugazio mota honetarako erabiltzen diren entzimen artean transglutaminasa edo sortasa entzimak daude [45].

2.3. ADCen garapenean egindako aurrerapenak

Azken urteotan, aurrerapen handiak eman dira ADCren garapenean (3. Taula). Merkaturatu ziren lehen ADCak gemtuzumab ozogamicin eta inotuzumab ozogamicin izan ziren. ADC horiek IgG4 isotipoaren antigorputz kimerikoetan oinarritzen ziren eta kalikeamizinarekin konjugatuta zeuden pH azidoekiko sentikorrek diren lokarrien bidez. Lokarri horiek hidrolisi espontaneo jasaten zuten zirkulazio sistemikoan, eta hortaz, ADCaren karga kontrolik gabe askatzen zen, toxikotasun sistemikoa sortuz. Gainera, ADC horien konjugazioa lisina eta zisteina hondakinen bidezko konjugazio kimikoan oinarritzen zen, DAR balio aldakorrek talde oso heterogeneoa sortuz [56,57]. Ondorioz, pazienteengan lortzen ziren agente zitotoxikoaren kontzentrazioak ez ziren maila terapeutiko egokietara iristen [49].

Bigarren belaunaldiko ADCak, hala nola brentuximab vedotin eta trastuzumab emtansine, antigorputz monoklonalen isotipoak, karga zitotoxikoak eta lokarriak optimizatzearen ondorioz sortu ziren. ADC horiek IgG1 isotipoan oinarritzen dira, eta karga zitotoxiko indartsuagoak eta disolbagarritasun handiagokoak erabiltzen dituzte, hala nola auristatinak eta maitansinoideak. Honez gain, egonkortasun plasmatico handiagoa izateko lokarriak hobetzea eta antigorputz bakoitzeko farmako molekula gehiago kargatzea lortu zen [51]. Aurrerapenak lortu diren arren, oraindik badago hobetzeko tarte. Bereziki, DAR balio handien ondorioz, ADC hauek sistematik azkarregi ezabatzen ziren [36]. Muga honek hirugarren belaunaldiko ADCen garapena bultzatu du.

Hirugarren belaunaldiko ADCen garapenaren helburu nagusia DAR balioen optimizazioa da, konjugazio espezifiko erabiliz eta ADCaren leiho terapeutikoa zabalduz. Horrela, ADC homogeneoak lortu dira, ondo karakterizatutako DAR balioekin (2-4) eta profil farmakozinetiko (PK) hobekin [58]. Halaber, minbizi-zeluletan barneratze handiagoko Fab-ak garatu dira [59]. Karga zitotoxikoei

dagokienez, konposatu indartsuagoak erabili dira, hala nola, tubulisina, benzodiazepinak edo immunomodulatzaileak, mekanismo berritzaileekin [60].

2. Taula ADCen garapenean egindako aurrerapenak: lehen, bigarren eta hirugarren belaunaldiko ADCak [49].

	Lehenengo belaunaldia	Bigarren belaunaldia	Hirugarren belaunaldia
Antigorputzak	Humanizatutako antigorputz kimerikoak edo saguenak	Humanizatutako antigorputzak	Humanizaturiko antigorputzak edo Fab-ak
Lokarria	Ezegonkorra	Egonkortasun hobeagoa: zatigarriak edo zatiezinak	Egonkorrak zirkulazioan Askapen zehatza
Karga	Potentzia baxukoa Kalikeamizina Doxorrubizina Binblastina	Potentek Auristatinak Maitansinoideak	Oso potenteak PBD Tubulisina, Immunomodulatzaileak bezalako karga berriak
Konjugazio metodoa	Ausazko lisiinak	Ausazko lisiinak eta erreduzituriko zisteina interkatenarioak	Gunearekiko konjugazio espezifikoa
Farmako adierazgarria	Gemtuzumab ozogamicin eta inotuzumab ozogamicin	Brentuximab vedotin eta trastuzumab emtansine	Polatuzumab vedotin, enfortumab vedotin eta trastuzumab deruxtecane
Abantailak	Leiho terapeutikoa neurri bateraino handitzea	Fokalizazio-gaitasun hobetua, karga indartsuagoak, immunogenizitate txikiagoa	Eraginkortasun handiagoa, egonkortasun eta PK hobetuak (Fab-en kasuan izan ezik), karga indartsuagoak eta lekuz kanpoko toxikotasun gutxiago
Desabantailak	Eraginkortasuna falta, heterogeneotasuna, indize terapeutiko estua, immunogenizitate handia eta lekuz kanpoko toxikotasuna	Heterogeneotasuna, lekuz kanpoko toxikotasuna eta farmakoekiko erresistentzia	Karga oso indartsuek eragindako toxikotasuna, farmakoekiko erresistentzia
DAR balioa	0 eta 8 tarteko balio kontrolaezinak	4 eta 8 bitartean	2 eta 4 bitartean

2.4. ADCen garapen klinikoak

Gaur egun, 140 ADC baino gehiago daude garapen-fase desberdinetan, eta guztira 13 ADC sendagai merkaturatu dira [61]. ADCen erdiak neoplasia gaizto hematologikoetan erabiltzen dira batez

ere, eta gainerakoak tumore solidoetan. Hurrengo taulan laburbiltzen dira gaur egun garapen klinikorako onetsitako ADCak (3. Taula):

3. Taula EMA eta FDA erakunde erregulatzaileen bidez erabilpen klinikorako onetsitako ADCak.

ADC	Belaunaldia	Egokiespena	Itu-antigenoa	mAb	Karga erabilgarria	Onespen data
Enfortumab vedotin (Padcev®) (TS)	3	Urotelioko minbizi metastasikoa	Nektina-4	IgG1	MMAE	2019/12 (FDA) 2022/04 (EMA)
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) (TH)*	1	Leuzemia mieloide akutua	CD33	IgG4	Kalikeamizina	2017/09 (FDA) 2018/04 (EMA)
Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®) (TH)*	2	Leuzemia linfoblastiko akutua	CD22	IgG4	Kalikeamizina	2017/08 (FDA) 2017/06 (EMA)
Polatuzumab vedotin (Polivy®) (TH)	3	Zelula B handien linfoma zehaztugabea	CD79b	IgG1	MMAE	2019/06 (FDA) 2020/01 (EMA)
Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) (TS)	3	HER2 ⁺ , HER2-gutxiko BM, NSCLC, UM/GOJ adenokartzinoma	HER2	IgG1	DXD	2019/12 (FDA) 2021/01 (EMA)
Trastuzumab emtansine (Kadcyla®) (TS)*	2	HER2 ⁺ BM goiztiarra edo metastasikoa	HER2	IgG1	DM1	2013/02 (FDA) 2013/11 (EMA)
Sacituzumab govitecan (Trodelvy®) (TS)	3	BM hirukoitz-negatiboa	TROP2	IgG1	SN-38	2020/04 (FDA) 2021/11 (EMA)
Moxetumoma b pasudotox (Lumoxiti®) (TH)	2	Zelula iledunen leuzemia	CD22	IgG4	PE38	2018/9 (FDA)
Brentuximab vedotin (Adcetris) (TH)*	2	Hodgkin-en linfoma	CD30	IgG1	MMAE	2011/08 (FDA) 2012/10 (EMA)
Loncastuximab tesirine (Zynlonta®) (TH)	3	Zelula B handien linfoma difusoa	CD19	IgG1	PBD dimeroa (SG3199)	2021/04 (FDA) 2022/12 (EMA)

Tisotumab vedotin (Tivdak®) (TS)	3	Umetoki-lepoko minbizia	FT	IgG1	MMAE	2021/09 (FDA)
Mirvetuximab soravtansine (Elahere®) (TS)	3	Obulutegiko minbizia	FR	IgG1	DM4	2022/11 (FDA)
Datopotamab deruxtecan (Datroway®) (TS)	3	Bularreko minbizi HER ⁻ /HR ⁺	TROP2	IgG1	DXD	2025/01 (FDA)

*Laburdurak: TH: tumore hematologikoak; TS: tumore solidoak; FT: faktore tisularra; FR: folato hartzailea; BM: bularreko minbizia; NSCLC: biriketako kartzinoma mikrozitikoa; UM: urdaileko minbizia; GOJ: juntura gastroesofagikoko minbizia, HR: hormona hartzailea, * Osakidetzan onarturiko ADCak.*

3. ONDORIOAK ETA ETORKIZUNERAKO IKUSPEGIA

Azken hamarkadetan zehar, ADCen garapenari bideratutako esfortzuek eta lortutako emaitzek, milaka pazienteek aprobetxatu ditzaketen terapia berri arrakastatsuen garapena bultzatu dute. Gaur egun 13 ADC erabilpen klinikorako onetsiak izanik, eta gutxienez 140 gehiago ebaluazio-prozesuan egonda, nabarmena da ADCek etorkizun handia dutela aurretik. Agente hauek kimioterapiari lotutako toxikotasun sistemikoa murriztea ahalbidetzen dute, eta aldi berean pronostiko txarreko, zein tratamendu aukera urriko gaixotasunei terapia berrien aukera zabaltzen die. Garrantzitsua litzateke metodo egokiak ezartzea ADCen osagai bakoitza *in vitro* eta *in vivo* ebaluatzeko, azken produktuaren eraginkortasun klinikoa ahalik eta handiena izateko. Azkenean, ADCak elementu terapeutiko konplexu eta bereziak dira eta hurrengo belaunaldiko ADCen garapenerako funtsezkoak diren faktoreei arreta eta denbora eskaini beharko litzaieke: antigorputz/antigeno arteko elkarrekintzak, toxikotasun optimoko karga-erabilgarriak, eta egonkortasun eta karga askapenaren arteko oreka egokiko lokarri diseinuak.

Hala ere, ikerketak martxan daude arazo hauei irtenbidea bilatzeko eta hori lortzen den heinean, onetsitako ADCen kopurua hurrengo urteetan zehar nabarmenki handituko dela espero da molekula hauek dituzten abantaila nabarmenak direla eta.

Laburbilduz, ADCak beste estrategia terapeutiko tradizional batzuk ordezkatzeko potentziala aurkezten duten etorkizun handiko terapiak dira, oraindik garapen bide luzea badute ere. Lehen aukerako

agente terapeutiko gisa erabili ahal izateko, epe luzerako eraginkortasunak eta segurtasunak, pazientearen araberako tratamenduaren espezifiktasunak eta albo-efektuen murrizketaren azterketak, berebiziko garrantzia izango dute.

ESKER ONAK:

Artikulu hau MICIU/AEI/ 10.13039/501100011033 eta “ERDF A way of making Europe” PID2021-122212OA-I00, PID2021-126014OB-I00) eta Europar Batasunaren *NextGenerationEU* dirulaguntzei esker idatzi da.

BIBLIOGRAFIA

- [1] BRAY, F., LAVERSANNE, M., WEIDERPASS, E., SOERJOMATARAM, I. 2021. <<The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide>>. *Cancer*, **127**, 3029–3030.
- [2] El cáncer en cifras | SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica, <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras> (last time accessed: February 24, 2025).
- [3] Dimensiones del cáncer | AECC Observatorio, <https://observatorio.contraelcancer.es/explora/dimensiones-del-cancer> (last time accessed: February 24, 2025).
- [4] DUMONTET, C., REICHERT, J. M., SENTER, P. D., LAMBERT, J. M., BECK, A. 2023. <<Antibody–drug conjugates come of age in oncology>>. *Nature Reviews Drug Discovery*, **22**, 641–661.
- [5] DEBELA, D. T., MUZAZU, S. G., HERARO, K. D., NDALAMA, M. T., MESELE, B. W., HAILE, D. C., KITUI, S. K., MANYAZEWA, T. 2021. <<New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives.>>. *SAGE open medicine*, **9**, 20503121211034370.
- [6] CRUCITTA, S., CUCCHIARA, F., MATHIJSEN, R., MATEO, J., JAGER, A., JOOSSE, A., PASSARO, A., ATTILI, I., PETRINI, I., VAN SCHAIK, R., DANESI, R., DEL RE, M. 2022. <<Treatment-driven tumour heterogeneity and drug resistance: Lessons from solid tumours>>. *Cancer Treatment Reviews*, **104**, 102340.
- [7] WONG, C. 2023. <<The cancer physician who helped to deliver a life-extending treatment.>>. *Nature*, **624**, 508.
- [8] HAMMOOD, M., CRAIG, A. W., LEYTON, J. V. 2021. <<Impact of Endocytosis Mechanisms for the Receptors Targeted by the Currently Approved Antibody-Drug Conjugates (ADCs)-A Necessity for Future ADC Research and Development.>>. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, **14**, DOI: 10.3390/ph14070674.
- [9] DEAN, A. Q., LUO, S., TWOMEY, J. D., ZHANG, B. 2021. <<Targeting cancer with antibody-drug conjugates: Promises and challenges>>. *mAbs*, **13**, DOI: 10.1080/19420862.2021.1951427.
- [10] PETERS, C., BROWN, S. 2015. <<Antibody-drug conjugates as novel anti-cancer chemotherapeutics>>. *Bioscience Reports*, **35**, 225.
- [11] CHIU, M. L., GOULET, D. R., TEPLYAKOV, A., GILLILAND, G. L. 2019. <<Antibody Structure and Function: The Basis for Engineering Therapeutics>>. *Antibodies 2019, Vol. 8, Page 55*, **8**, 55.

- [12] MARK, C., LEE, J. S., CUI, X., YUAN, Y. 2023. <<Antibody-Drug Conjugates in Breast Cancer: Current Status and Future Directions>>. *International Journal of Molecular Sciences* ,**24**, DOI: 10.3390/ijms241813726.
- [13] RUDNIK-JANSEN, I., HOWARD, K. A. 2021. <<FcRn expression in cancer: Mechanistic basis and therapeutic opportunities>>. *Journal of Controlled Release* ,**337**, 248–257.
- [14] VIDARSSON, G., DEKKERS, G., RISPENS, T. 2014. <<IgG Subclasses and Allotypes: From Structure to Effector Functions>>. *Frontiers in Immunology* ,**5**, DOI: 10.3389/FIMMU.2014.00520.
- [15] BOURNAZOS, S., RAVETCH, J. V. 2017. <<Diversification of IgG effector functions>>. *International Immunology* ,**29**, 303–310.
- [16] NATSUME, A., NIWA, R., SATOH, M. 2009. <<Improving effector functions of antibodies for cancer treatment: Enhancing ADCC and CDC>>. *Drug design, development and therapy* ,**3**, 7.
- [17] 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. 2011. <<Competition for FcRn-mediated transport gives rise to short half-life of human IgG3 and offers therapeutic potential>>. *Nature Communications* 2011 2:1 ,**2**, 1–9.
- [18] ZHANG, J., WOODS, C., HE, F., HAN, M., TREUHEIT, M. J., VOLKIN, D. B. 2018. <<Structural Changes and Aggregation Mechanisms of Two Different Dimers of an IgG2 Monoclonal Antibody>>. *Biochemistry* ,**57**, 5466–5479.
- [19] RISPENS, T., OOIJEVAAR-DE HEER, P., BENDE, O., AALBERSE, R. C. 2011. <<Mechanism of immunoglobulin G4 Fab-arm exchange>>. *Journal of the American Chemical Society* ,**133**, 10302–10311.
- [20] DAMELIN, M., ZHONG, W., MYERS, J., SAPRA, P. 2015. <<Evolving Strategies for Target Selection for Antibody-Drug Conjugates>>. *Pharmaceutical Research* ,**32**, 3494–3507.
- [21] DIAMANTIS, N., BANERJI, U. 2016. <<Antibody-drug conjugates—an emerging class of cancer treatment>>. *British Journal of Cancer* 2016 114:4 ,**114**, 362–367.
- [22] RITCHIE, M., TCHISTIAKOVA, L., SCOTT, N. 2013. <<Implications of receptor-mediated endocytosis and intracellular trafficking dynamics in the development of antibody drug conjugates>>. *mAbs* ,**5**, 13–21.
- [23] DONAGHY, H., WADE, H. 2016. <<Effects of antibody, drug and linker on the preclinical and clinical toxicities of antibody-drug conjugates>>. *mAbs* ,**8**, 659–671.
- [24] CASI, G., NERI, D. 2015. <<Noninternalizing targeted cytotoxics for cancer therapy>>. *Molecular Pharmaceutics* ,**12**, 1880–1884.
- [25] XIAO, Y., YU, D. 2021. <<Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer>>. *Pharmacology & therapeutics* ,**221**, DOI: 10.1016/J.PHARMTHERA.2020.107753.
- [26] MACK, F., RITCHIE, M., SAPRA, P. 2014. <<The Next Generation of Antibody Drug Conjugates>>. *Seminars in Oncology* ,**41**, 637–652.
- [27] FILNTISI, A., VLACHAKIS, D., MATSOPOULOS, G. K., KOSSIDA, S. 2014. <<Computational Construction of Antibody-Drug Conjugates Using Surface Lysines as the Antibody Conjugation Site and a Non-cleavable Linker>>. *Cancer informatics* ,**13**, 179–186.

- [28] BECK, A., D'ATRI, V., EHKIRCH, A., FEKETE, S., HERNANDEZ-ALBA, O., GAHOUAL, R., LEIZE-WAGNER, E., FRANÇOIS, Y., GUILLARME, D., CIANFÉRANI, S. 2019. <<Cutting-edge multi-level analytical and structural characterization of antibody-drug conjugates: present and future>>. *Expert review of proteomics* ,**16**, 337–362.
- [29] LU, J., JIANG, F., LU, A., ZHANG, G. 2016. <<Linkers Having a Crucial Role in Antibody–Drug Conjugates>>. *International Journal of Molecular Sciences* 2016, Vol. 17, Page 561 ,**17**, 561.
- [30] WEI, B., GUNZNER-TOSTE, J., YAO, H., WANG, T., WANG, J., XU, Z., CHEN, J., WAI, J., NONOMIYA, J., TSAI, S. P., CHUH, J., KOZAK, K. R., LIU, Y., YU, S.-F., LAU, J., LI, G., PHILLIPS, G. D., LEIPOLD, D., KAMATH, A., SU, D., XU, K., EIGENBROT, C., STEINBACHER, S., OHRI, R., RAAB, H., STABEN, L. R., ZHAO, G., FLYGARE, J. A., PILLOW, T. H., VERMA, V., MASTERSON, L. A., HOWARD, P. W., SAFINA, B. 2018. <<Discovery of Peptidomimetic Antibody–Drug Conjugate Linkers with Enhanced Protease Specificity>>. *Journal of Medicinal Chemistry* ,**61**, 989–1000.
- [31] ERICKSON, H. K., WIDDISON, W. C., MAYO, M. F., WHITEMAN, K., AUDETTE, C., WILHELM, S. D., SINGH, R. 2010. <<Tumor delivery and in vivo processing of disulfide-linked and thioether-linked antibody-maytansinoid conjugates>>. *Bioconjugate chemistry* ,**21**, 84–92.
- [32] SHEYL, R., DE LA TORRE, B. G., ALBERICIO, F. 2022. <<Linkers: An Assurance for Controlled Delivery of Antibody-Drug Conjugate>>. *Pharmaceutics* ,**14**, DOI: 10.3390/pharmaceutics14020396.
- [33] BALENDIRAN, G. K., DABUR, R., FRASER, D. 2004. <<The role of glutathione in cancer>>. *Cell biochemistry and function* ,**22**, 343–352.
- [34] BARGH, J. D., ISIDRO-LLOBET, A., PARKER, J. S., SPRING, D. R. 2019. <<Cleavable linkers in antibody-drug conjugates>>. *Chemical Society reviews* ,**48**, 4361–4374.
- [35] LI, F., EMMERTON, K. K., JONAS, M., ZHANG, X., MIYAMOTO, J. B., SETTER, J. R., NICHOLAS, N. D., OKELEY, N. M., LYON, R. P., BENJAMIN, D. R., LAW, C. L. 2016. <<Intracellular released payload influences potency and bystander-killing effects of antibody-drug conjugates in preclinical models>>. *Cancer Research* ,**76**, 2710–2719.
- [36] 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. 2017. <<Effects of Drug-Antibody Ratio on Pharmacokinetics, Biodistribution, Efficacy, and Tolerability of Antibody-Maytansinoid Conjugates>>. *Bioconjugate chemistry* ,**28**, 1371–1381.
- [37] YANG, H., GANGULY, A., CABRAL, F. 2010. <<Inhibition of cell migration and cell division correlates with distinct effects of microtubule inhibiting drugs>>. *The Journal of biological chemistry* ,**285**, 32242–32250.
- [38] 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. 2015. <<Antitumor effect of antitissue factor antibody-MMAE conjugate in human pancreatic tumor xenografts>>. *International journal of cancer* ,**137**, 1457–1466.
- [39] LOPUS, M. 2011. <<Antibody-DM1 conjugates as cancer therapeutics>>. *Cancer letters* ,**307**, 113–118.
- [40] FU, Y., HO, M. 2018. <<DNA damaging agent-based antibody-drug conjugates for cancer therapy>>. *Antibody therapeutics* ,**1**, 43–53.

- [41] MADERNA, A., LEVERETT, C. A. 2015. <<Recent advances in the development of new auristatins: structural modifications and application in antibody drug conjugates>>. *Molecular pharmaceutics* ,**12**, 1798–1812.
- [42] BIRRER, M. J., MOORE, K. N., BETELLA, I., BATES, R. C. 2019. <<Antibody-Drug Conjugate-Based Therapeutics: State of the Science>>. *Journal of the National Cancer Institute* ,**111**, 538–549.
- [43] ZAFAR, S., ARMAGHAN, M., KHAN, K., HASSAN, N., SHARIFI-RAD, J., HABTEMARIAM, S., KIELISZEK, M., BUTNARIU, M., BAGIU, I.-C., BAGIU, R. V., CHO, W. C. 2023. <<New insights into the anticancer therapeutic potential of maytansine and its derivatives>>. *Biomedicine & Pharmacotherapy* ,**165**, 115039.
- [44] WIDDISON, W. C., WILHELM, S. D., CAVANAGH, E. E., WHITEMAN, K. R., LEECE, B. A., KOVTUN, Y., GOLDMACHER, V. S., XIE, H., STEEVES, R. M., LUTZ, R. J., ZHAO, R., WANG, L., BLÄTTLER, W. A., CHARI, R. V. J. 2006. <<Semisynthetic maytansine analogues for the targeted treatment of cancer>>. *Journal of medicinal chemistry* ,**49**, 4392–4408.
- [45] KIM, E. G., KIM, K. M. 2015. <<Strategies and Advancement in Antibody-Drug Conjugate Optimization for Targeted Cancer Therapeutics>>. *Biomolecules & therapeutics* ,**23**, 493–509.
- [46] MANTAJ, J., JACKSON, P. J. M., RAHMAN, K. M., THURSTON, D. E. 2017. <<Entwicklung Pyrrolbenzodiazepin(PBD)-haltiger Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADCs) ausgehend von Anthramycin>>. *Angewandte Chemie* ,**129**, 474–502.
- [47] HAN, S., LIM, K. S., BLACKBURN, B. J., YUN, J., PUTNAM, C. W., BULL, D. A., WON, Y.-W. 2022. <<The Potential of Topoisomerase Inhibitor-Based Antibody-Drug Conjugates>>. *Pharmaceutics* ,**14**, DOI: 10.3390/pharmaceutics14081707.
- [48] DHILLON, S. 2018. <<Moxetumomab Pasudotox: First Global Approval>>. *Drugs* ,**78**, 1763–1767.
- [49] FU, Z., LI, S., HAN, S., SHI, C., ZHANG, Y. 2022. <<Antibody drug conjugate: the “biological missile” for targeted cancer therapy>>. *Signal Transduction and Targeted Therapy* ,**7**, DOI: 10.1038/S41392-022-00947-7.
- [50] CHARI, R. V. J., MILLER, M. L., WIDDISON, W. C. 2014. <<Antibody–Drug Conjugates: An Emerging Concept in Cancer Therapy>>. *Angewandte Chemie International Edition* ,**53**, 3796–3827.
- [51] TSUCHIKAMA, K., AN, Z. 2018. <<Antibody-drug conjugates: recent advances in conjugation and linker chemistries>>. *Protein & cell* ,**9**, 33–46.
- [52] 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., LEE WONG, W., LOWMAN, H. B., VANDLEN, R., SLIWKOWSKI, M. X., SCHELLER, R. H., POLAKIS, P., MALLET, W. 2008. <<Site-specific conjugation of a cytotoxic drug to an antibody improves the therapeutic index>>. *Nature biotechnology* ,**26**, 925–932.
- [53] BEHRENS, C. R., HA, E. H., CHINN, L. L., BOWERS, S., PROBST, G., FITCH-BRUHNS, M., MONTEON, J., VALDIOSERA, A., BERMUDEZ, A., LIAO-CHAN, S., WONG, T., MELNICK, J., THEUNISSEN, J. W., FLORY, M. R., HOUSER, D., VENSTROM, K., LEVASHOVA, Z., SAUER, P., MIGONE, T. S., VAN DER HORST, E. H., HALCOMB, R. L., JACKSON, D. Y. 2015. <<Antibody-Drug Conjugates (ADCs) Derived from Interchain Cysteine Cross-Linking Demonstrate

- Improved Homogeneity and Other Pharmacological Properties over Conventional Heterogeneous ADCs>>. *Molecular pharmaceutics* ,**12**, 3986–3998.
- [54] HALLAM, T. J., SMIDER, V. V. 2014. <<Unnatural amino acids in novel antibody conjugates>>. *Future medicinal chemistry* ,**6**, 1309–1324.
- [55] ZHOU, Q. 2017. <<Site-Specific Antibody Conjugation for ADC and Beyond>>. *Biomedicines* 2017, Vol. 5, Page 64 ,**5**, 64.
- [56] LAMB, Y. N. 2017. <<Inotuzumab Ozogamicin: First Global Approval>>. *Drugs* ,**77**, 1603–1610.
- [57] MCGAVIN, J. K., SPENCER, C. M. 2001. <<Gemtuzumab ozogamicin>>. *Drugs* ,**61**, 1317–1322.
- [58] 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., NAVARATNAM, T., TRAN, T. T., SUTTON, J., LINDQUIST, K. C., HAN, B., LIU, S. H., SHELTON, D. L., PONS, J., RAJPAL, A. 2015. <<Site-specific conjugation improves therapeutic index of antibody drug conjugates with high drug loading>>. *Nature biotechnology* ,**33**, 694–696.
- [59] JÄGER, S., WAGNER, T. R., RASCHE, N., KOLMAR, H., HECHT, S., SCHRÖTER, C. 2021. <<Generation and Biological Evaluation of Fc Antigen Binding Fragment-Drug Conjugates as a Novel Antibody-Based Format for Targeted Drug Delivery>>. *Bioconjugate Chemistry* ,**32**, 1699–1710.
- [60] BECK, A., GOETSCH, L., DUMONTET, C., CORVAIA, N. 2017. <<Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates>>. *Nature reviews. Drug discovery* ,**16**, 315–337.
- [61] LIU, K., LI, M., LI, Y., LI, Y., CHEN, Z., TANG, Y., YANG, M., DENG, G., LIU, H. 2024. <<A review of the clinical efficacy of FDA-approved antibody–drug conjugates in human cancers>>. *Molecular Cancer* ,**23**, 1–16.