

Antigorputz-Farmako Konjugatuak (ADC): minbiziaren aurkako terapien etorkizuna?

(*Antibody-Drug Conjugates (ADC): the future of cancer therapies?*)

Alazne López, Arkaitz Cano¹, Ainhoa Goenaga², Sara Insausti⁴, Edurne Rujas^{1,3},
Beatriz Apellaniz^{*1}

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

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

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

⁴ Immunologia, Mikrobiologia eta Parasitologia Saila, Farmazia Fak. (UPV/EHU), Vitoria-Gasteiz

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 espezifikotasunarekin konbinatuz, minbizi-zelulen ezabaketa eraginkorra lortzen dute ADCek. Minbiziaren aurkako ADC eraginkorrak diseinatzeke, 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 klinikoe-tan. Minbiziaren aurkako farmako berri hauek terapia zuzenduaren aro berri bat gidatzen ari dira. Horregatik, ADCen osagaien alderdi molekularrak, haien ekintza-mekanismoa eta faktore hauek farmakoaren jardueran nola eragiten duten berrikusten dugu lan honetan. Horrekin batera, onartutako ADCak berrikusten dira, baita haien hurrengo belaunaldien garapenerako egungo eta etorkizuneko erronkak ere.

GAKO-HITZAK: ADC, antigorputza, minbizia, farmakoa, konjugazioa, lokarria, IgG, terapeutiko.

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.

* **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; Apellaniz, Beatriz (2026). «Antigorputz-Farmako Konjugatuak (ADC): minbiziaren aurkako terapien etorkizuna?», *Ekaia*, 49, 2026, DOI: <https://doi.org/10.1387/ekaia.27317>

Jasoa: otsailak 26, 2025; Onartua: abuztuak 09, 2025

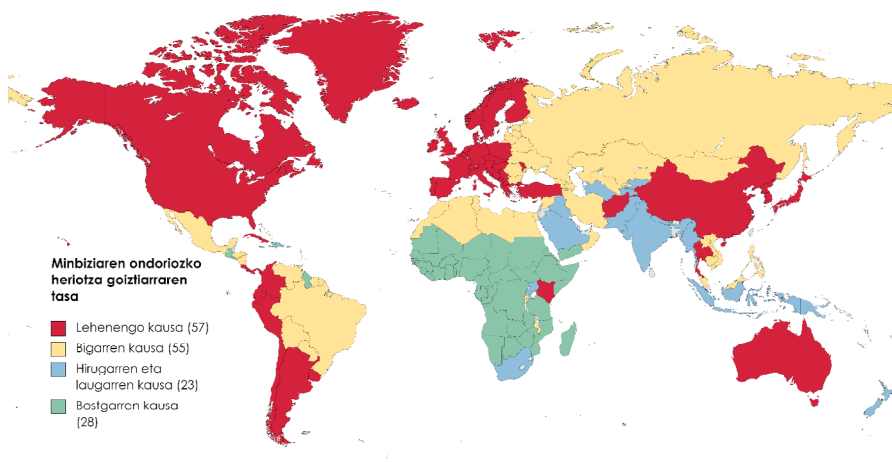
ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © UPV/EHU Press



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-PartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende 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 minbiziagatiko heriotzen mundu mailako sailkapena [1]. Mapchart bidez sortutako irudia.

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

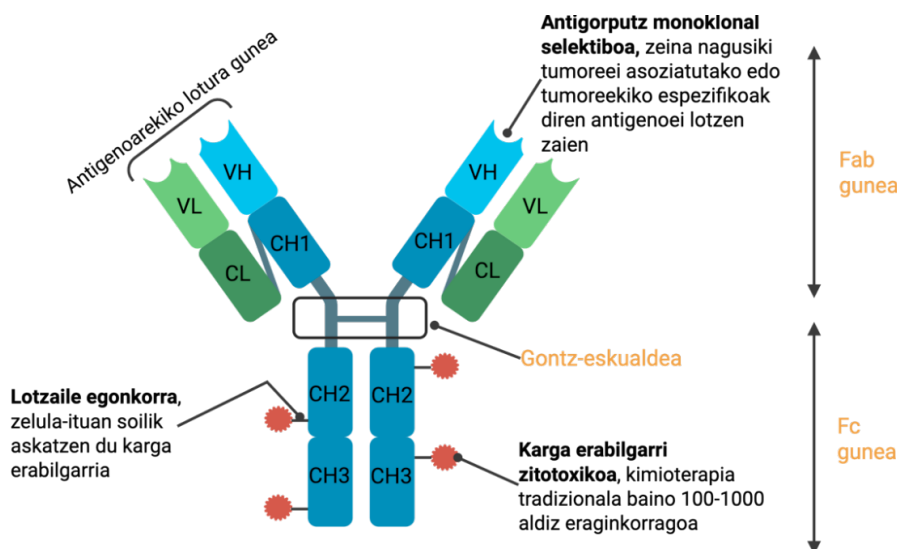
Datu hauek kontuan hartuta, onkologiako ikerketa garapen-arlo nagusietako bat bihurtu da farmazia- eta bioteknologia-enpresetan [4]. Denbora eta baliabideak eskaini arren, neoplasiak tratatzeko funtsezko oinarria kirurgia, erradioterapia eta kimioterapia tradizionala dira oraindik [5]. Tratamendu hauek albo-ondorio latzak dituzte, kimioterapiaren kasuan espezifikotasun faltari egotzi dakizkiokeenak. Gainera, farmako ugarietako erresistentzia garatzen duten tumoreen kasuak ikusten dira maiz [6]. Minbizi-zelulen aurkako farmakoen espezifikotasuna hobetzeko eta eraginkortasuna lortzeko behar den kontzentrazioa murriztea helburua delarik, Anti-gorputz-Farmako Konjugatuak edo ADCak garatu dira azken hamarkadan. ADC hauek dagoeneko erregularki erabiltzen dira kimioterapia tradiziona-

leko erregimenen barruan, neoplasia solido eta hematologiko batzuk tratatzeko [4], eta gaixo batzuen bizi-itxaropena nabarmenki handitu dute; izan ere azken lorpen hau 2023ko 10 aurrerapen zientifikoetako bat izan zen *Nature* aldizkariarentzat [7]. Hala ere, ADCek zenbait muga dituzte, hurrengo lerroetan eztabaidatuko direnak.

Lan honetan, ADCek minbiziaren tratamenduan duten eraginari buruzko ikuspegi global eta eguneratua bildu da, haien 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.

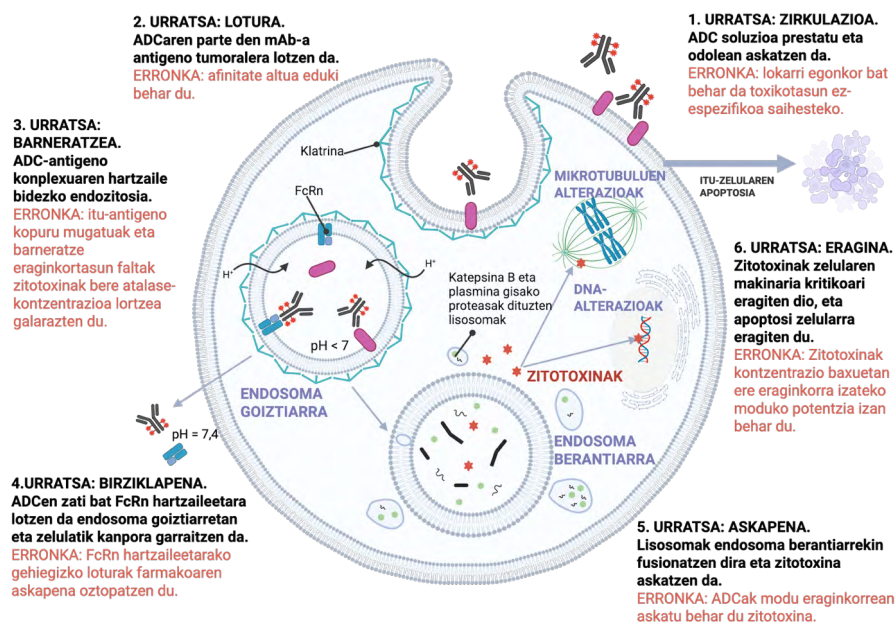
2. ADCen EKINTZA-MEKANISMO BERRITZAILEA

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



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

ADCen ekintza-mekanismoa zehazki hasten da antigorputz monoklonala tumore-zelulen mintz plasmatikoa adierazitako antigeno bati modu selektiboan lotzen zaion unean (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], geroago endosoma berantiarra bilakatzeko. Ondoren, lisosomak, katepsina B eta plasmina proteasak dituzten organuluak endosoma berantiarrekin fusionatzen dira; ADCa degradatzen da horrela, eta, ondorioz, farmakoa askatzen da. 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, eta hurrengo atalean zehaztuko dira.



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 mendeko interakzioaren bidez [13]. Gainera, Fc domeinuak funtzio eragileak gauzatzeko gaitasuna du, ADCaren itu diren tumor-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 isotipoak daude: IgG1, IgG2, IgG3 eta IgG4. ADC gehienek IgG1 isotipoa dute oinarri eta Fc eskualdearen hartzailarekin duten afinitate handia dela eta, erantzun efektoreak aktibatzeko gaitasun handia dute [16]. IgG2 eta IgG3 isotipoak oso gutxitan erabiltzen dira haien ezabatze-tasa azkarraren ondorioz [17]. Izan ere, dimeroak eta agregatuak eratzekeo duten joera asko murrizten du kontzentrazio efektiboa [18]. IgG4 isotipoaren 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. IgG4 isotipoaren dinamika berezi horrek inplikazio negatiboak izan ditzake eraginkortasun terapeutikoan eta ADC gisa erabiltzeko orduan [19].

Bestalde, antigorputzen espezifikotasunak gaitasuna ematen dio itu bakarra modu selektiboan ezagutzeko. 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 eskusiboa izan 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].

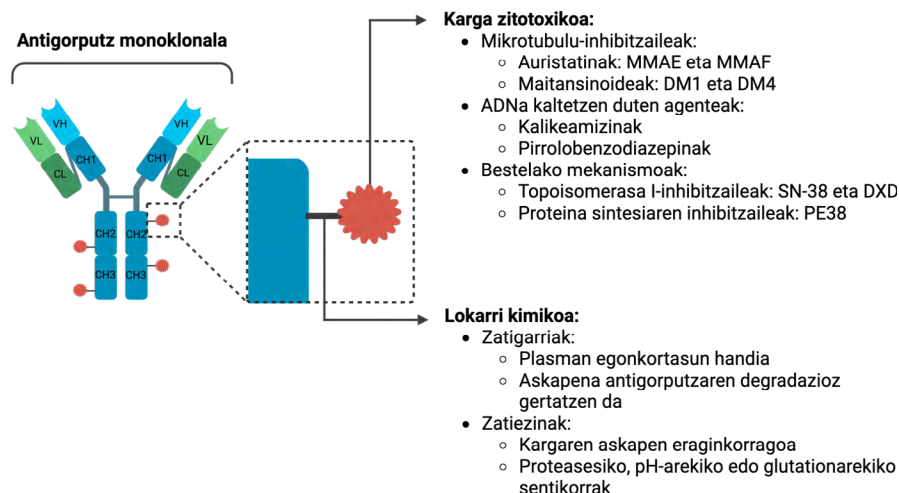
- 2. Irisgarritasuna: ADCa bertara iritsi ahal izateko, itu-antigenoa tu-
more-zelulen gainazalean, mintz-plasmatikoa alegia, adierazi
behar da, zelulaz kanpora jariatua izan gabe [21], ituz kanpoko anti-
geno askearen lotura ekiditeko [22].
- 3. Internalizazioa edo zelulan barneratzea: ADCaren eraginkortasune-
rako funtsezko prozesua da, farmakoa zelularen barruan askatzea
ahalbidetzen baitu bere ekintza terapeutikoa gauzatzeko [23]. Hala
ere, badira internalizatzen ez diren ADCen adibideak ere, zein-
tzuek, tumore-mikroingurunean karga zیتotoxikoa askatuz, jarduera
terapeutiko indartsua lortzen duten [24].

Gaur egun, tumore-zelulen gainazalean gainadierazitako proteina ugari identifikatu dira. Hona hemen adibide batzuk: HER2, EGFR, Nek-
tina-4, Trop-2 tumore solidoetan, eta CD22, CD33, CD30, CD19, CD79b
eta BCMA tumore hematologikoetan. Proteina horiek sakon ikertu ondo-
ren, onartu egin dira molekula horietako zenbaiten aurkako ADC espe-
zifiko [4]. Horietaz gain, tumore-mikroingurunean dauden itu berrietara
jotzeko aukera aztertzen hasi da, hala nola sistema baskularreko eta estro-
mako proteinetara (1. taula). Estrategia ordezko honek gainazaleko antige-
noei dagozkien erronkak gainditzea ahalbidetzen du, hala nola barneratze-
tasa irregularrak, antigenoaren desagertzea 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	Tumorearen 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		Tenaszina C
	PSMA		
	LIV1		
	Folato alfa hartzailea		

Antigorputz monoklonalak ematen duen espezifikotasunaz gain, ADCen eraginkortasuna determinantzen duten beste bi osagai nagusiak karga zitotoxikoa eta hura antigorputzarekin lotzen duen lokarria dira (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 itzulenezinean daude loturik, eta askapena mAb-aren degradazioaren ondorioz gertatzen da zelulan barneratu ondoren. Hauen abantaila nagusia plasman duten egonkortasun handia da, eta horri esker saihestu egiten dute karga zitotoxikoaren askatze goiztiarra eta murriztu egiten dute toxikotasun sistemikoa eragiteko arriskua [29]. Bestetik, lokarri zatigarriek ADCaren karga modu selektibo eta kontrolatuan banantzeko aukera ematen dute, eta kargaren askapen eraginkorra lortzen da horrela. Hainbat lokarri zatigarri

mota daude, tumore-zelulen zelula-barneko edo zelulaz kanpoko inguru-nearekin sentikorrak direnak [29]. Askapena zenbait mekanismoren bidez eragin daiteke; besteak beste, proteasekiko, pH-arekiko eta glutathione-kiko sentikortasunaren bidez [30,31].

Proteasekiko sentikorra den estrategia lotura peptidiko espezifikoaren erabileran oinarritzen da. Lotura horiek tumore-zelulen lisosometan edo tumore-mikroingurunean gainadierazitako proteasek ezagutu eta hidrolizatu ditzakete, katepsina B proteasak adibidez [30]. pH-arekiko sentikorrak diren lokarrien estrategia, aldiz, zitosolaren 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 glutathione-kontzentrazio aldeak baliatzean oinarritzen da. Minbizi-zelulek glutathione-kontzentrazio altuagoak dituzte estres oxidatiboa saihesteko, zelulen biziraupenagatik, tumoreen hazkundeagatik eta estres-egoerengatik handituta dagoena. Lokarriak disulfuro-zubi batekin diseinatuta daude; hortaz, ADCa tumore-ingurunean dagoenean, minbizi-zeluletako glutathionak lokarriaren disulfuro-zubian eragiten du: hura erreduzitzen du eta ADCaren karga askatzen du [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, ingurune fisiologikoan modu egonkorrean mantendu behar da, lokarriarekin eta antigorputzarekin konjugatzea ahalbidetzen duten talde funtzionalak izan behar ditu [31] eta tamaina nahiko txikia izan behar du immunogenikoa ez izateko [35]. Farmako-antigorputz erlazio edo DAR kontzeptuak (ingelesetik, *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 erakusten dutela *in vivo*, ADCaren funtzioa kaltetzen duen ezaugarria [36]. Horregatik, DAR balioak handitzen eta ADCa kaltetzen ez duten ordezkio estrategiak 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 honakoak: 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 honek zelulen hazkuntza oztopatzen du; hori da auristatinen kasua [38]. Bestalde, tubulinaren polimerizazioaren inhibitzaileak daude, tubulina dimeroaren polimerizazioa blokeatzen dutenak, eta horrela mikrotubulu helduen sorrera saihestu; hori da maitansinoideetatik eratorritako inhibitzaileen kasua [39]. Saio klinikoetan dauden ADCen % 60 baino gehiagok mikrotubuluen inhibitzaileak erabiltzen dituzte karga gisa, potentzia handia izaten 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, eta, beraz, ziklo zelularra geldiarazten du eta apoptosia eragin. 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 tisu-tumab 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 zelulen migrazioa inhibitzen dituzte; kontzentrazio altuetan, aldiz, mikrotubuluen mihiztadura eta zelulen zatiketa inhibitzen dituzte. Horren ondorioz, jarduera antiproliferatiboa eragiten da mitosian zehar eta zelularen heriotza eragin azkenean [43]. Antigorputzarekin lotura kobalente bat osatzeko kimikoki eraldatuak dauden DM1 (emtansine) eta DM4 (soravtansine) maitansinoideen deribatuak dira talde honetako inhibitzaile erabilienak [44]. Karga erabilgarri hau duten eta onartu diren ADCen artean trastuzumab emtansine eta mirvetuximab soravtansine aurkitzen dira.

ADNa kaltetzen duten agenteak

Molekula hauek efektu zitotoxikoa eragiten dute ADNaren kate bikoitza hautsiz, ADNa alkilatuz, tartekatuz edo elkargurutzatuz. Gainera, batez ere mitosi-fasean eragiten duten mikrotubuluen inhibitzaileek ez bezala,

molekula hauek ziklo zelularraren hainbat faseetan aktibo egoteko gaitasuna dute. Jarraitzeko, talde honetako pare bat adibide aipatuko ditugu labor-labur:

- *Kalikeamizinen* deribatuak. Kalikeamizina *Micromonospora echinospora* bakterioak sortutako antibiotiko antitumoralak dira. Haien ekintza-mekanismoa ADNaren ildo txikiarekin lotzean oinarritzen da: katearen zatiketa eragiten duten erradikal askeen askapena indusitzen dute eta zelulen heriotza sustatzen dute [45]. Talde honetan kokatzen dira gemtuzumab, ozogamicin eta inotuzumab, ozogamicin ADCak.
- *Pirrolobenzodiazepin*ak (PBD). *Streptomyces* bakteriotik isolatutako beste molekula baten deribatu sintetikoak dira. PBDak ADNaren ildo txikiarekin lotzen dira, zehazki, guaninen amina taldearekin lotura kobalentea osatuz. Elkartzean, alde batetik, PBD dimerok 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, pasodotox 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. Hurrengo lerroetan, bi metodoen ezaugarriak deskribatuko dira.

2.2.1. Konjugazio kimikoa

Metodo honek erreaktibo kimikoak erabiltzen ditu farmakoa antigorputzarekin kobalentez lotzeko. Adibidez, farmakoan eta antigorputzean dauden talde funtzional espezifikoak erabil 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, antigorputz desberdinetan lisina-hondakinak leku eta proportzio desberdinetan eskuragarri egon daitezkeelako. Konjugazio-metodo honen bidez, 0-8 bitarteko DAR balioa lor daiteke; talde honetan sailkatzen dira, adibidez, gemtuzumab ozogamicin, trastuzumab emtansine, inotuzumab ozogamicin eta mirvetuximab soravtansine ADCak [50].

- *Zisteina konjugatzeko metodoak.* Kasu honetan, erreakzio espezifiko bat gertatzen da antigorputzeko zisteinaren tiol (-SH) taldearen eta tiol horiekiko erreaktiboa den kargatutako talde funtzional baten artean. Aurreko konjugazio-metodoarekin alderatuta, txikiagoa da ADCak erakusten duen heterogeneotasuna ($\geq 90\%$ homogeneotasuna), baina 2-8 bitarteko DAR balioarekin. Talde honetan aurkitzen dira trastuzumab deruxtecan, brentuximab vedotin, polatuzumab vedotin, enfortumab vedotin, sacituzumab govitecan, tisotumab vedotin, loncastuximab tesirine, datopotamab deruxtecan eta moxetumomab pasudotox ADCak [51].

Zisteina taldeen bidezko konjugazio selektiboz lortutako DAR balioa eta loturaren egonkortasuna are gehiago hobetzeko, 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-birkonbinanteak ere garatu dira, hala nola lokarri bifuntzionaletan oinarritutako «zisteina-berzubiak» [53], zeinak aldaketa genetikoaren beharrik izan gabe, lokarri bifuntzionalak erabiltzen dituen antigorputz baten berezko zisteina interkatenarioak kimikoki lotzeko.

- *Aminoazido ez-naturalen eransketa ingeniaritza genetikoaren bidez.* Teknika hau kode genetikoaren aldaketan oinarritzen da kodoi berriak sartzeko, eta era berean, dagozkien aminoazido ez-naturalak diseinatzen eta sintetizatzen. Gainera, aminoazido ez-naturalak kargatzeko sistemak erabili behar dira, hala nola RNAt sintetikoak edo aminoazil-RNAt sintetasia 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, eta DAR homogeneodun, eraginkortasun handiko eta egonkortasun egokiko eta seguruko ADCak lortzen ditu. 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, entzimak erabiltzen dira antigorputza kargarekin konjugatzeko. Horretarako, ingeniari-tza genetikoaren bidez, entzimak ezagutuko dituen aminoazidoen sekuentziak sartzen dira antigorputzean, erreakzioa ahalbidetzeko. 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 egin dira ADCaren 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 sentikorrak 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, eta DAR balio aldakorreko talde oso heterogeneoa sortzen zuen [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 plasmatikoa 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 azkarregi ezabatzen ziren sistematik [36]. Muga honek hirugarren belaunaldiko ADCen garapena bultzatu du.

Hirugarren belaunaldiko ADCen garapenaren helburu nagusia DAR balioen optimizazioa da, konjugazio espezifikoa erabiliz eta ADCaren leiho terapeutikoa zabalduz. Horrela, ADC homogeneousak 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	Potenteak Auristatinak Maitansinoideak	Oso potenteak PBD Tubulisina, Immunomodulatzailerak bezalako karga berriak
Konjugazio- metodoa	Ausazko lisinak	Ausazko lisinak eta erreduzituriko zisteina interkatzenarioak	Gunearekiko konjugazio espezifikoa
Farmako adierazgarria	Gemtuzumab ozogamicin eta inotuzumab ozogamicin	Brentuximab vedotin eta trastuzumab emtansine	Polatuzumab vedotin, enfortumab vedotin eta trastuzumab deruxotecan
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 zein bere garapen fasean, 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 erregulatzailleen 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)

*Antigorputz-Farmako Konjugatuak (ADC):
minbiziaren aurkako terapien etorkizuna?*

ADC	Belaunaldia	Egokiespena	Itu- antigenoa	mAb	Karga erabilgarria	Onespen data
Moxetumomab 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: urdail-eko minbizia; GOJ: juntura gastroesofagikoko minbizia, HR: hormona hartzailea, * Osakidetzan onarturiko ADCak.

3. ONDORIOAK ETA ETORKIZUNERAKO IKUSPEGIA

Azken hamarkadetan zehar, ADCen garapenera bideratutako ahalegi-
nek eta lortutako emaitzek milaka pazienteek balia ditzaketen terapia berri
arrakastatsuen garapena bultzatu dute. Gaur egun 13 ADC erabilpen klini-
korako onetsita daudelarik eta gutxienez 140 gehiago daudelarik ebaluazio-
prozesuan, nabarmena da ADCek etorkizuna dutela. Agente hauek kimio-
terapiari lotutako toxikotasun sistemikoa murriztea ahalbidetzen dute, eta
aldi berean terapia berrien aukera zabaltzen die pronostiko txarreko zein
tratamendu aukera urriko gaixotasunei. Garrantzitsua litzateke metodo ego-

kiak ezartzea ADCen osagai bakoitza *in vitro* eta *in vivo* ebaluatzeko, azken produktuaren eraginkortasun klinikoa ahalik eta handiena izan dadin. Azkenean, ADCak elementu terapeutiko konplexu eta bereziak dira eta arreta eta denbora eskaini beharko litzaieke hurrengo belaunaldiko ADCen garapenerako funtsezkoak diren faktoreei: antigorputz/antigeno arteko elkarrekintzak, toxikotasun optimoko karga erabilgarriak, eta egonkortasunaren eta karga-askapenaren arteko oreka egokiko lokarri-diseinuak.

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

Laburbilduz, ADCak beste estrategia terapeutiko tradizional batzuk ordezkatzeko potentziala erakusten duten etorkizun handiko terapiak dira, oraindik garapen bide luzea badute ere egiteko. Lehen aukerako agente terapeutiko gisa erabili ahal izan daitezen, berebiziko garrantzia izango dute epe luzerako eraginkortasunak eta segurtasunak, pazientearen araberako tratamenduaren espezifikotasunak eta albo-efektuen murrizketaren azterketak.

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.contrael-cancer.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] SHEYI, 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., CHARL, 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 Pyrrolobenzodiazepin(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.

