



· 专家述评 ·



张剑，复旦大学附属肿瘤医院 I 期临床试验病房行政主任，肿瘤内科主任医师、教授、硕士研究生导师。现任上海市抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会候任主任委员，长江学术带乳腺联盟主任委员，中国抗癌协会乳腺癌专业委员会常委，中国抗癌协会乳腺癌专业委员会青年委员会副召集人，中国研究型医院协会乳腺专业委员会副主任委员，国家抗肿瘤药物临床应用监测青年委员会副主任委员，乳腺癌整合防治全国专家委员会青年委员会副主任委员，上海市抗癌协会肿瘤药专业委员会副主任委员，中国临床肿瘤学会肿瘤支持与康复治疗专家委员会常委，中国康复医学会肿瘤康复专业委员会常委，中国临床肿瘤学会青年专家委员会常委，中国临床肿瘤学会乳腺癌专家委员会委员，中国抗癌协会肿瘤临床研究管理专业委员会委员，国家药品监督管理局药品审评中心首批化药临床兼职审评员。 *Disease & Research* 副主编。以第一作者、共同第一作者和通信作者在 SCI 收录期刊上发表论文 40 余篇。

2022年度ADC在胰腺癌领域的研究新进展及展望

曾 铖，张 剑

复旦大学附属肿瘤医院 I 期临床试验病房，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

[摘要] 胰腺癌是发病率高且生存率低的一种恶性肿瘤，对于缺乏手术适应证及放疗化疗效果不好的患者，急需发展新型而高效的治疗手段。近年来，抗体药物偶联物（antibody-drug conjugate, ADC）因其高选择性和抗肿瘤活性等优点而逐渐成为研究热点，在胰腺癌的治疗中已取得一些成果，但是仍需面对诸多挑战。本文对2022年度ADC在胰腺癌领域的研究新进展进行综述。

[关键词] 抗体药物偶联物；胰腺癌；临床研究

中图分类号：R735.9 文献标志码：A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.03.006

Leading research progress and prospect of antibody-drug conjugate in pancreatic cancer in 2022 ZENG Cheng, ZHANG Jian (Phase I Clinical Trial Center, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: ZHANG Jian, E-mail: syner2000@163.com.

[Abstract] Pancreatic cancer is a type of malignant tumor with high incidence and low survival rate. It is urgent to develop novel and efficient therapeutic means for patients lacking surgical indications and patients with poor effects of radiotherapy and chemotherapy. In recent years, antibody-drug conjugate (ADC) has become hot because of their high selectivity and anti-tumor activity. ADC has achieved some results in the treatment of pancreatic cancer, but still face many challenges. This article provided a brief review of the latest developments of ADC in pancreatic cancer in 2022.

[Key words] Antibody-drug conjugate; Pancreatic cancer; Clinical research

第一作者：曾铖（ORCID: 0009-0005-5307-3822），硕士在读。

通信作者：张剑（ORCID: 0000-0002-7890-4187），博士，主任医师、教授、硕士研究生导师，E-mail: syner2000@163.com。

胰腺癌是人类尤为致命的恶性肿瘤之一, 患者确诊后的5年生存率只有10%^[1]。不仅传统的放化疗对胰腺癌的效果不佳, 免疫治疗对胰腺癌的效果也不显著。胰腺癌之所以难以治疗, 一方面是因为胰腺肿瘤血管化不良, 药物难以递送; 另一方面, 胰腺肿瘤细胞被包裹在由间质细胞及其分泌的细胞间基质组成的坚固屏障中, 药物难以穿透^[2]。

抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) 是一类新兴的抗癌药物, 它将单克隆抗体的靶向性与小分子细胞毒性药物的杀伤活性结合在一起, 通过抗原与抗体的相互作用增强对肿瘤细胞的定位, 同时避免正常细胞受到损伤。ADC与单克隆抗体分子大小相似, 凭借其较小的尺寸优势, 比其他创新疗法如T细胞免疫疗法使用的细胞更小, 能更容易地进入肿瘤内部^[3]。同时, 实体肿瘤目标抗原的表达通常是异质性的, 因此, 抗体可能无法直接有效地杀伤邻近的肿瘤抗原阴性的癌细胞。但ADC不仅可以杀死肿瘤抗原阳性细胞, 还可以通过旁观者效应杀死附近的其他细胞。当ADC在细胞外空间或靶细胞内释放细胞毒性药物后, 会产生基于旁观者效应的杀伤作用。在这两种情况下, 不管他们是否表达ADC靶抗原, 药物均可以从靶细胞扩散并杀死周围细胞。笔者现就2022年度ADC在胰腺癌领域的研究新进展进行综述。

1 Claudin18.2

Claudin18.2蛋白是构成紧密连接结构的骨架蛋白, 作为claudin家族的一员, 在各种消化系统恶性肿瘤中异常激活, 并在恶性转化后持续表达, 参与肿瘤细胞的增殖、分化和迁移^[4]。有研究^[5]发现, claudin18.2在70%的胃癌患者、50%的胰腺癌患者和30%的食管癌患者中表达, 使其成为非常有潜力的抗肿瘤药物分子靶点, 并获得广泛关注。目前全球范围内尚未有靶向claudin18.2的药物获批上市, 但已有同靶点的抗体Ⅲ期临床试验成功, 使人们对靶向claudin18.2的药物研发更加充满信心。

1.1 CMG901

CMG901是首个在中国及美国均获得临床

试验申请批准的靶向claudin18.2的全新重组人源化单克隆ADC, 由抗claudin18.2单克隆抗体、可裂解的连接体和细胞毒性小分子甲基澳瑞他汀E (monomethyl auristatin E, MMAE) 组成。CMG901治疗晚期实体瘤的Ⅰa期剂量递增临床研究 (NCT04805307) 的最新数据将在2023年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 中的胃肠道肿瘤研讨会上以壁报形式发布。截至2022年8月4日, 该研究共入组27例患者 (13例患有胃癌/胃食管结合部腺癌, 14例患有胰腺癌), 研究^[6]结果显示, 8例接受CMG901治疗的claudin18.2阳性胃癌/胃食管结合部腺癌患者中, 客观缓解率为75%, 疾病控制率为100%, 中位无进展生存期 (median progression-free survival, mPFS) 和中位总生存期 (median overall survival, mOS) 均尚未达到, 我们期待胰腺癌患者的获益数据。

1.2 RC118

RC118是一款靶向claudin18.2的ADC, 由重组的人源化抗claudin18.2单克隆抗体和强效微管抑制剂MMAE, 通过可被组织蛋白酶剪切的连接子偶联而成。2021年7月, RC118在澳大利亚获批用于临床, 在claudin18.2表达阳性的局部晚期实体瘤患者中开展Ⅰ期临床试验 (NCT04914117)。2021年9月, RC118又获得中国国家药品监督管理局药品审评中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 的Ⅰ期临床试验批件, 在包括胰腺癌在内的实体瘤患者中进行剂量爬坡研究, 2022年3月第1例受试者招募入组, 表现出良好的安全性与耐受性 (CTR20212857)。2022年12月8日, RC118获得美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 颁发的两项孤儿药资格, 胃癌和胰腺癌为其适应症。

1.3 BA1301

BA1301采用C-Lock定点偶联技术, 将小分子细胞毒性药物与靶向claudin18.2的单抗偶联, 有望改善claudin18.2表达的胃癌、胃食管结合部腺癌、胰腺癌及其他肿瘤的疗效, 为患者提供新的治疗选择。BA1301具有优异的内化活性和旁杀效果, 在不同的 claudin18.2表达水平的肿瘤细

胞模型上均展现出优异的体内外肿瘤生长的抑制效果。BA1301的小分子毒素基本未见脱落，在体内具有良好的安全性和耐受性。2023年1月9日，BA1301获CDE批准开展临床试验，适用于治疗claudin18.2表达的晚期实体瘤，包括晚期胃癌、胃食管结合部腺癌和胰腺癌等。

1.4 SHR-A1904

SHR-A1904也是一款靶向claudin18.2的ADC。2021年4月，SHR-A1904在中国开展的针对晚期胰腺癌患者、晚期实体瘤患者的I期临床研究（NCT04928625）现已完成首例受试者入组。2022年3月，其获批在美国开展开放、单臂、多中心的I/IIa期临床研究（NCT05277168），以评估SHR-A1904在晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学和初步疗效，此后，SHR-A1904治疗晚期实体瘤的临床研究计划在美国、澳大利亚等国家和地区开展。

1.5 其他药物

JS107是由重组人源化抗Claudin18.2单克隆抗体和微管抑制剂偶联而成，拟用于治疗胃癌和胰腺癌等晚期恶性肿瘤。JS107还保留了抗体依赖性细胞毒性（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC）及补体依赖性细胞毒性（complement-dependent cytotoxicity, CDC）效应，进一步杀伤肿瘤细胞。并且由于MMAE的细胞通透性，JS107能够通过旁观者效应介导对其他肿瘤细胞的无差别杀伤，从而提高疗效并抑制肿瘤复发。2022年3月11日，JS107获得国家药品监督管理局批准，用于开展晚期恶性实体瘤治疗的临床试验（CTR20221269），2022年12月，再次获批开展用于晚期胰腺癌治疗的临床试验（CTR20223134）。

SYSA1801是一款抗claudin18.2全人源单克隆抗体-MMAE药物偶联物。SYSA1801对胃癌、胰腺癌和肺癌具有良好的体内外活性和安全性。目前一项评估SYSA1801治疗claudin18.2阳性晚期恶性实体瘤的安全性、患者的耐受性、药代动力学、免疫原性和初始疗效的I期试验（CTR20211879）正在国内开展。

SKB315也是一款靶向claudin18.2的ADC，

通过ADCC和CDC杀伤肿瘤细胞，并可以通过旁观者效应介导对周围非靶细胞发挥杀伤作用。SKB315在胃癌、胰腺癌等多种肿瘤模型中药效显著，呈剂量依赖地抑制肿瘤生长，且不良反应较少，表现出良好的安全性。目前SKB315在包括胰腺癌在内的实体瘤患者中的I期临床试验（CTR20220285）于2022年4月获批在国内开展。

2 间充质-上皮转化因子（mesenchymal-epithelial transition factor, MET）

MET又称肝细胞生长因子受体，与多种癌基因产物和调节蛋白相关。研究^[7]发现，MET在胰腺肿瘤细胞膜上高表达和定位。

2.1 SHR-A1403

SHR-A1403采用了免疫球蛋白G2（immunoglobulin G2, IgG2）亚型人源化抗c-MET的单克隆抗体、不可剪切型的连接子及细胞渗透性较差的新型毒素SHR153024来降低毒性，提高药物的安全性。临床前研究^[8]显示，SHR-A1403通过抑制细胞内胆固醇生物合成显著抑制胰腺肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭，诱导细胞周期阻滞和凋亡，提示MET ADC治疗胰腺癌在临床实践中的潜在应用价值。SHR-A1403是国内首个进入临床阶段的c-MET ADC，适应证为晚期实体瘤，2018年5月新药研究申请（investigational new drug, IND）获批，已于2020年5月完成I期临床试验（NCT03856541），以探索SHR-A1403在晚期实体瘤患者中剂量递增特点、安全性、耐受性及药代动力学特点。

2.2 RC108

RC108是一款c-MET ADC，适应证为c-MET阳性晚期恶性实体瘤。RC108由c-MET靶向抗体、连接子及小分子细胞毒素组成，其作用机制与RC48类似，可通过靶向结合c-MET阳性的肿瘤细胞，介导抗体的内吞，从而有效地将细胞毒素定向递送到癌细胞，实现较好的肿瘤杀灭效果。RC108具备较好的稳定性及靶点亲和力，已完成了作用机制的概念验证，并通过细胞活性试验及体内试验确认具有显著药效。2022年12月，RC108的II期临床试验（NCT05628857）在国外

获批, 以探索其在c-MET阳性消化系统肿瘤(包括胰腺癌)中的有效性及安全性。

2.3 TR1801

TR1801结合了美国田边研究实验室(Tanabe Research Laboratories, TRL)开发的抗c-MET抗体和吡咯并苯并二氮杂二聚体毒素, 并且在临床前研究中已显示出针对MET阳性肿瘤的剂量依赖性抗肿瘤活性^[9]。此外, TR1801可在胰腺癌细胞株中诱导一种特异性的细胞毒性, 并对肿瘤生长具有抑制作用, 即使在吉西他滨耐药肿瘤中也是如此^[7]。2019年美国FDA接受了TR1801的IND, 以启动其治疗c-MET阳性实体瘤患者的I期临床试验(NCT03859752)。

3 间皮素

间皮素作为一种肿瘤分化抗原, 正常情况下仅在间皮细胞中表达, 但在间皮瘤、卵巢癌、胰腺癌、胆管癌等肿瘤中均呈高表达, 因此间皮素是很有前景的肿瘤特异性治疗的药物靶点。间皮素在80%~90%的胰腺导管腺癌中高表达, 使该靶点成为胰腺癌患者治疗的一个有吸引力的候选靶点。

3.1 Anetumab ravtansine

Anetumab ravtansine是由全人抗间皮素的单克隆抗体通过氨基偶联与微管抑制剂美登素DM4相连而成的ADC。2017年7月, 间皮瘤II期临床试验^[10]结果显示, anetumab ravtansine无法改善间皮瘤患者的PFS, 未能达到临床主要终点, 但该临床试验的失败并未影响anetumab ravtansine晚期实体瘤(非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、胃或胃食管连接腺癌、胸腺癌或胰腺癌)等临床试验计划。在一项探索anetumab ravtansine剂量的I期临床试验^[11]中, 共入组148例肿瘤患者, 其中间皮瘤64例, 胰腺癌9例, 乳腺癌5例, 卵巢癌64例, 其他肿瘤6例, 试验结果显示, 在所有入组的77例患者中共有38例接受了anetumab ravtansine治疗, 其中6例(19%)部分缓解, 18例(47%)疾病稳定。2022年ASCO大会报告了一项anetumab ravtansine联合免疫治疗或免疫治疗加化疗针对间皮素富集的晚期胰腺癌的Ib期研究^[12]的初步结果, 现有的数据表明, anetumab ravtansine具有

可观察到的疾病控制率和可接受的安全性。此项试验的第3组中, 8例患者接受anetumab ravtansine联合纳武单抗和吉西他滨治疗, 得到的疾病控制率为100%。值得一提的是, 在这项试验对受试患者的筛选标准当中, 间皮素表达水平要求仅需>5%。我们非常期待进一步的临床试验结果, 以及这款药物在间皮素表达水平更高的患者中的疗效。

3.2 RC88

RC88是一种新型间皮素靶向ADC, 用于治疗实体瘤。其作用机制与维迪西妥单抗类似, 可通过靶向结合间皮素阳性的肿瘤细胞, 介导抗体的内吞, 从而有效地将细胞毒素定向递送到肿瘤细胞, 实现肿瘤清除。在RC88构建过程中, 基于创新的桥接技术, 使抗体的每对二硫键各连接一个payload, 从而得到药物-抗体比率为4的单一连接产物。2018年11月IND获批, 目前正在对多种晚期实体瘤患者的I期临床试验(NCT04175847), 特别是胰腺癌、间皮瘤、胆管癌、卵巢癌、胃癌、三阴性乳腺癌及肺腺癌。截至2022年6月30日, 已招募49例患者。

4 其他靶点

(1) 滋养层细胞表面抗原2(trophoblast cell surface antigen 2, TROP2)是一种I型跨膜细胞表面糖蛋白。TROP2在大多数人类肿瘤中高表达, 包括乳腺癌、肺癌、胃癌、胰腺癌、结直肠癌和卵巢癌等^[13]。这种跨膜糖蛋白在多种细胞信号转导通路中发挥作用, 它向细胞发出自我更新、增殖和入侵的信号。目前以TROP2为靶点的药物在临床试验中取得了阶段性成果, 为靶向TROP2在胰腺癌治疗中的机制研究和改善患者预后提高了信心^[14]。沙伊图珠单抗(sacituzumab govitecan, SG)是抗TROP2单抗hRS7与伊立替康活性代谢产物SN38组成的首个针对TROP2的ADC。第一、二代SG中hRS7通常结合2~4个细胞毒素, 而第三代SG中hRS7可以结合高达7~8个SN38^[14]。2014年6月, 美国FDA授予SG治疗胰腺癌的孤儿药资格, 该次批准是基于一项有13例既往接受过1~5种疗法的胰腺癌患者参与的临床试验, 患者接受SG治疗后, PFS达到了12.7

周，而接受化疗的对照组患者预计平均PFS只有8.0周。美国FDA已宣布批准SG用于一线和二线治疗失败的转移性三阴性乳腺癌患者，是首款靶向TROP2蛋白的ADC类药物，最近SG又在非小细胞肺癌和尿路上皮癌中获批。目前在胰腺癌中，有I/II期临床试验(NCT01631552)^[15]证实SG对高表达TROP2的胰腺肿瘤有抗癌活性。

(2) 糖脂抗原H是一种在多达15种上皮癌症中高表达的抗原。OBI-999是一种新型首创ADC，选择性靶向糖脂抗原H，并负载MMAE。在多种类型肿瘤(胰腺癌、肺癌、胃癌和乳腺癌)的临床前异种移植动物模型中，OBI-999在各种剂量下均显著缩小了肿瘤体积^[16]。在临床前单剂量和重复剂量毒理学研究中，OBI-999的耐受性良好，并显示出良好的安全性。2019年，美国FDA已给予OBI-999孤儿药认定，用于治疗胰腺癌。目前，一项I/II期临床研究(NCT04084366)正在进行中，评估OBI-999用于多种实体瘤的治疗效果。该研究计划招募胃癌、胰腺癌、结直肠癌及食管癌等实体瘤患者，以探索OBI-999在这些患者群体中的安全性和初步疗效。

(3) 癌胚抗原相关的细胞黏附分子(carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule, CEA-CAM)是一类细胞表面糖蛋白家族，共包含12个家族成员，该家族成员在正常组织和肿瘤组织中表达不同。其中CEA-CAM1、CEA-CAM5、CEA-CAM6、CEA-CAM7这4种糖蛋白与肿瘤发展关系最为密切，其中CEA-CAM6在乳腺癌、胰腺癌、黏液性卵巢癌、胃癌及胰腺癌中的表达比CEA更广泛^[17-18]。L-DOS47是一种靶向CEA-CAM6的免疫偶联物，通过偶联脲酶增加局部氨的产生改变肿瘤微环境的酸碱度^[19-20]。目前，一项在晚期胰腺癌患者中开展的I/II期临床研究(NCT04203641)正在进行中，旨在探索L-DOS47联合多柔比星的抗肿瘤活性及安全性。

(4) CD228也称为黑色素转铁蛋白，属于铁结合蛋白的转铁蛋白家族，是一种糖基磷脂酰肌醇锚定的糖蛋白，并且最初被鉴定为黑色素瘤细胞的细胞表面标志物。CD228在大多数临床黑色素

瘤分离物中高表达，并且在许多其他实体瘤(间皮瘤、结直肠癌、乳腺癌、胰腺癌及非小细胞肺癌)中也有表达^[21]。SGN-CD228A的抗体部分hL49靶向CD228，荷载MMAE，目前关于CD228靶点的研究较少。2019年8月，美国FDA批准I期临床试验(NCT04042480)，以探索其在晚期实体瘤(黑色素瘤、间皮组织肿瘤、乳腺癌、结直肠癌、胰腺导管癌及非小细胞肺癌)患者中的剂量、有效性和安全性。

5 小结

目前多款ADC治疗胰腺癌的临床试验正在开展中，但组织渗透性差仍然是ADC在胰腺癌领域面临的主要困难及挑战。适当提高给药剂量可以改善药物的组织分布，但由于有效载荷小分子毒性药物的剂量限制性毒性，给药剂量相对于裸抗体要更低，进一步削弱了药物的渗透能力。为解决这一系列问题，很多学者致力于研究ADC的给药剂量和频率以及ADC与裸抗体联合治疗的策略。随着ADC的不断优化，相信未来会有更高效安全的ADC用于治疗胰腺癌，显著延长患者的生存期。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] CABASAG C J, FERLAY J, LAVERSANNE M, et al. Pancreatic cancer: an increasing global public health concern [J]. *Gut*, 2022, 71(8): 1686-1687.
- [2] HOSEIN A N, BREKKEN R A, MAITRA A. Pancreatic cancer stroma: an update on therapeutic targeting strategies [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(8): 487-505.
- [3] CHAU C H, STEEG P S, FIGG W D. Antibody-drug conjugates for cancer [J]. *Lancet*, 2019, 394(10200): 793-804.
- [4] QI C S, GONG J F, LI J, et al. Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase I trial interim results [J]. *Nat Med*, 2022, 28(6): 1189-1198.
- [5] KYUNO D, TAKASAWA A, TAKASAWA K, et al. Claudin-18.2 as a therapeutic target in cancers: cumulative findings from basic research and clinical trials [J]. *Tissue Barriers*, 2022, 10(1): 1967080.
- [6] XU R H, WEI X L, ZHANG D S, et al. A phase 1a dose-escalation, multicenter trial of anti-claudin 18.2 antibody drug conjugate CMG901 in patients with resistant/refractory solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4_suppl): 352.

- [7] CAZES A, BETANCOURT O, ESPARZA E, et al. A MET targeting antibody–drug conjugate overcomes gemcitabine resistance in pancreatic cancer [J] . Clin Cancer Res, 2021, 27(7): 2100–2110.
- [8] JIN Y B, ZHANG Z H, ZOU S Y, et al. A novel c–MET–targeting antibody–drug conjugate for pancreatic cancer [J] . Front Oncol, 2021, 11: 634881.
- [9] GYMNOPOULOS M, BETANCOURT O, BLOT V, et al. TR1801–ADC: a highly potent cMet antibody–drug conjugate with high activity in patient–derived xenograft models of solid tumors [J] . Mol Oncol, 2020, 14(1): 54–68.
- [10] NAKANO T. Systemic treatment of malignant pleural mesothelioma [J] . Gan To Kagaku Ryoho, 2017, 44(13): 2041–2047.
- [11] HASSAN R, BLUMENSCHIN G R Jr, MOORE K N, et al. First–in–human, multicenter, phase I dose–escalation and expansion study of anti–mesothelin antibody–drug conjugate anetumab ravtansine in advanced or metastatic solid tumors [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(16): 1824–1835.
- [12] SPILIOPOULOU P, KASI A, ABUSHAHIN L I, et al. Phase Ib study of anetumab ravtansine in combination with immunotherapy or immunotherapy plus chemotherapy in mesothelin–enriched advanced pancreatic adenocarcinoma: NCI10208 [J] . J Clin Oncol, 2022, 40(16_suppl): 4136.
- [13] CUBAS R, ZHANG S, LI M, et al. Trop2 expression contributes to tumor pathogenesis by activating the ERK MAPK pathway [J] . Mol Cancer, 2010, 9: 253.
- [14] CARDILLO T M, GOVINDAN S V, SHARKEY R M, et al. Sacituzumab govitecan (IMMU–132), an anti–trop–2/SN–38 antibody–drug conjugate: characterization and efficacy in pancreatic, gastric, and other cancers [J] . Bioconjug Chem, 2015, 26(5): 919–931.
- [15] BARDIA A, MESSERSMITH W A, KIO E A, et al. Sacituzumab govitecan, a Trop–2–directed antibody–drug conjugate, for patients with epithelial cancer: final safety and efficacy results from the phase I / II IMMU–132–01 basket trial [J] . Ann Oncol, 2021, 32(6): 746–756.
- [16] YANG M C, SHIA C S, LI W F, et al. Preclinical studies of OBI–999: a novel globo H–targeting antibody–drug conjugate [J] . Mol Cancer Ther, 2021, 20(6): 1121–1132.
- [17] HAN Z W, LYV Z W, CUI B, et al. The old CEACAMs find their new role in tumor immunotherapy [J] . Invest New Drugs, 2020, 38(6): 1888–1898.
- [18] DERY K J, GAUR S, GENCHEVA M, et al. Mechanistic control of carcinoembryonic antigen–related cell adhesion molecule–1 (CEACAM1) splice isoforms by the heterogeneous nuclear ribonuclear proteins hnRNP L, hnRNP A1, and hnRNP M [J] . J Biol Chem, 2011, 286(18): 16039–16051.
- [19] TIAN B M, WONG W Y, UGER M D, et al. Development and characterization of a camelid single domain antibody–urease conjugate that targets vascular endothelial growth factor receptor 2 [J] . Front Immunol, 2017, 8: 956.
- [20] TIAN B, WONG W Y, HEGMANN E, et al. Production and characterization of a camelid single domain antibody–urease enzyme conjugate for the treatment of cancer [J] . Bioconjugate Chem, 2015, 26(6): 1144–1155.
- [21] SINGH C S B, EYFORD B A, ABRAHAM T, et al. Discovery of a highly conserved peptide in the iron transporter melanotransferrin that traverses an intact blood brain barrier and localizes in neural cells [J] . Front Neurosci, 2021, 15: 596976.

(收稿日期: 2023-01-30 修回日期: 2023-02-23)

《抗癌》2023年征订启事

《抗癌》杂志于1988年创刊, 主管单位为上海市科学技术协会, 主办单位为上海市抗癌协会。《抗癌》杂志坚持以读者为导向, 架起读者与医院之间的桥梁, 介绍抗癌防癌的科学知识, 倡导健康的生活方式, 宣传癌症患者战胜病魔的动人事迹, 努力为广大癌症患者和家属服务。杂志刊号:

CN 31-1664/R, ISSN 1008-3065。欢迎广大读者订阅。

杂志为季刊, 每期48页。本刊季末出版, 每期8元, 全年共32元整。订购请通过邮政局汇款。

通信地址: 上海市东安路270号10号楼415室《抗癌》杂志社收

邮 编: 200032

电 话: (021)64042258

电子信箱: anti-cancer@163.com

《抗癌》编辑部