



rem linkeru, s poměrem toxická molekula/protilátka, ale i s případnou reakcí imunitního systému pacienta na nosnou protilátku konjugátu. Ukazuje se, že význam má i okolí linkeru a místo konjugace na molekule protilátky (18). Ve vývoji jsou nové typy biologicky štěpitelných linkerů (např. difosfát), které jsou stabilnější v prostředí krevní plazmy a snadno štěpitelné v lyzosomech. Udržení vysoké specifity původní MAb a standardizace poměru konjugované molekuly k MAb umožňují

nové metody konjugace s přesnějším cílením vazby jen na konstantní regiony protilátky (7, 19). Snížení toxicity konjugátů se dosahuje i použitím méně toxických konjugovaných molekul (např. govitekanu, aktivního metabolitu antineoplastika irinotekanu). Díky tomu lze čekat, že z více než šedesáti konjugovaných MAb se zlepšenými vlastnostmi, které jsou klinicky testovány, budou v nejbližší době některé uvolněny do standardního klinického použití.

LITERATURA

1. Ford CHJ, Newman CE, Rohson JR, et al. Localization and toxicity study of a vindesine-anti-CEA conjugate in patients with advanced cancer. *Br. J. Cancer* 1983; 47: 35–42.
2. Chari RV, Miller ML, Widdison WC. Antibody-drug conjugates: an emerging concept in cancer therapy. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2014; 53(15): 3796–3827.
3. Thomas A, Teicher BA, Hassan R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6): e254–e262.
4. de Goeij BE, Lambert JM. New developments for antibody-drug conjugate-based therapeutic approaches. *Curr Opin Immunol.* 2016; 40: 14–23.
5. Donaghy H. Effects of antibody, drug and linker on the preclinical and clinical toxicities of antibody-drug conjugates. *MABS.* 2016; 8: 659–671.
6. Lambert JM, Morris CQ. Antibody-drug conjugates (ADCs) for personalized treatment of solid tumors: a review. *Adv. Ther.* 2017; 34(5) 1015–1035.
7. Peters CH, Brown S. *Bioscience Reports* 2015; 35: e00225, doi:10.1042/BSR20150089
8. Dan N, Setua S, Kashyap VK, et al. Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy: Chemistry to Clinical Implications. *Pharmaceuticals* 2018; 11: 32; doi:10.3390/ph11020032.
9. Pettit GR, Srirangam JK, Barkoczy J, et al. Antineoplastic agents 337. Synthesis of dolastatin 10 structural modifications. *Anticancer Drug Des.* 1995; 10(7): 529–544.
10. Lopus M, Oroudjev E, Wilson L, et al. Maytansine and cellular metabolites of antibody-maytansinoid conjugates strongly suppress microtubule dynamics by binding to microtubules. *Mol Cancer Ther.* 2010; 9(10): 2689–2699.
11. Watanabe CM, Supekova L, Schultz PG. Transcriptional effects of the potent enediyne anti-cancer agent Calicheamicin gamma(I) (1). *Chem Biol.* 2002; 9(2): 245–251.
12. Ricart AD. Antibody-Drug Conjugates of Calicheamicin Derivative: Gemtuzumab Ozogamicin and Inotuzumab Ozogamicin. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(20): 6417–6427.
13. Moore KN, Vergote I, Oaknin A, et al. FORWARD I: a Phase III study of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in platinum-resistant ovarian cancer *Future Oncol.* 2018; 14(17): 1669–1678.
14. Kreitman RJ, Dearden C, Zinzani PL, et al. Moxetumomab pasudotox in relapsed/refractory hairy cell leukemia. *Leukemia* 2018; 32: 1768–1777.
15. FDA approves moxetumomab pasudotox-tdfk for hairy cell leukemia. [18. 12. 2018]. Dostupné z <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm620473.htm>
16. Vlachostergios PJ, Jakubowski CD, Niaz MJ, et al. Antibody-Drug Conjugates in Bladder Cancer Bladder. *Cancer* 2018; 4: 247–259.
17. Hawkins RE, Gore M, Shparyk Y, et al. A Randomized Phase II/III Study of Naptumomab Estafenatox plus IFNα versus IFNα in Renal Cell Carcinoma: Final Analysis with Baseline Biomarker Subgroup and Trend Analysis. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(13): 3172–3181.
18. Drake P, Rabuka D. ADCs – Look Forward to a Potent Future. 2018. [11. 11. 2018]. Dostupné z: <https://adcreview.com/articles/adcs-look-forward-to-a-potent-future/>
19. Tsuchikama K, An Z. Antibody-drug conjugates: recent advances in conjugation and linker chemistries. *Protein Cell* 2018; 9(1): 3–46.