

抗体寡核苷酸偶联物的研究进展

——抗体递送siRNA的可行性分析

孙妍, 刘煜*

中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京

收稿日期: 2026年1月24日; 录用日期: 2026年2月24日; 发布日期: 2026年3月2日

摘要

抗体-寡核苷酸偶联物(AOC)作为新兴的靶向递送平台, 通过将单克隆抗体的特异性靶向能力与治疗性寡核苷酸(如siRNA、ASO)的基因调控功能相结合, 旨在系统性解决寡核苷酸药物, 尤其是siRNA疗法在肝外组织递送中面临的体内不稳定、细胞摄取效率低及内体逃逸困难等核心瓶颈。本文聚焦于siRNA的有效递送及应用, 详细阐述了AOC的三大组成部分: 决定组织特异性的靶向抗体、执行基因沉默的有效载荷以及控制时空释放的连接子(Linker), 并剖析了其从靶向结合、内吞、内体逃逸到胞内发挥作用的完整递送路径与机制。目前, 该领域已从概念验证快速进入临床开发关键期, 全球竞争格局初显, 代表的生物技术公司主导了针对罕见神经肌肉疾病的领先管线, 其中部分候选药物已推进至临床后期。尽管面临内体逃逸效率低、生产工艺复杂等挑战, 但AOC平台展现出的模块化设计优势和精准治疗潜力, 为其未来拓展至心血管疾病、肿瘤免疫及中枢神经系统疾病等更广阔的治疗领域奠定了坚实基础, 标志着精准基因药物治疗新时代的开启。

关键词

抗体-寡核苷酸偶联物(AOC), siRNA, 靶向递送, 转铁蛋白受体1 (TfR1)

Research Progress of Antibody-Oligonucleotide Conjugates

—Feasibility Analysis of Antibody-Mediated siRNA Delivery

Yan Sun, Yu Liu*

School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: January 24, 2026; accepted: February 24, 2026; published: March 2, 2026

*通讯作者。

Abstract

Antibody-Oligonucleotide Conjugates (AOCs) represent an emerging targeted delivery platform designed to systematically overcome the core challenges associated with oligonucleotide therapeutics, particularly the extrahepatic delivery of siRNA. By integrating the specific targeting capability of monoclonal antibodies with the gene-regulatory function of therapeutic oligonucleotides such as siRNA and ASOs, AOCs address critical bottlenecks including *in vivo* instability, inefficient cellular uptake, and the difficulty of endosomal escape. This article focuses on the efficient delivery and application of siRNA. It details the three fundamental components of AOCs: the targeting antibody, which confers tissue specificity; the therapeutic payload (e.g., siRNA), which executes gene silencing; and the linker, which controls spatiotemporal release. Furthermore, it dissects the complete delivery pathway and mechanism, encompassing target binding, internalization, endosomal escape, and subsequent intracellular action. The field has rapidly progressed from proof-of-concept to a critical phase of clinical development, with an emerging global competitive landscape. Leading biotechnology companies are driving pipelines focused on rare neuromuscular diseases, some of which have advanced to late-stage clinical trials. Despite persistent challenges such as low endosomal escape efficiency and complex manufacturing processes, the modular design and precise therapeutic potential of the AOC platform lay a solid foundation for its future expansion into broader therapeutic areas. These include cardiovascular diseases, cancer immunotherapy, and central nervous system disorders, heralding the dawn of a new era in precision genetic medicine.

Keywords

Antibody-Oligonucleotide Conjugate (AOC), siRNA, Targeted Delivery, Transferrin Receptor 1 (TfR1)

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

siRNA 疗法因其可通过序列特异性降解靶向 mRNA, 高效、精准地沉默致病基因著名。与只能靶向约 15% 蛋白靶点的小分子药物不同, siRNA 理论上可以针对绝大多数基因, 包括传统“不可成药”的靶点, 为遗传性疾病、癌症、病毒感染及神经退行性疾病等提供了全新的治疗范式[1] [2] [3]。经过二十年的发展历程, 从发现到两种 siRNA 疗法的批准, Alnylam 制药实现了 ONPATTRO (patisiran) 和 GIVLAARI™ (givosiran) 的上市[4] [5]。此后, 临床项目的多次失败, 早期对 siRNA 的热情逐渐被怀疑取代, 之后几年, 一些大型制药公司退出了该领域。万幸的是, 同一时期内, siRNA 基础化学和传递技术取得了重大突破, 这最终为临床研究中的成功转化奠定了基础[6]。

系统性给药的外源 siRNA 分子在到达目标细胞前, 需克服多重体内障碍: 易被核酸酶快速降解、血浆半衰期短、可能引发免疫反应[7] [8]。其次, 裸 siRNA 极不稳定, 且几乎无法自主穿透细胞膜进入细胞质, 这导致其生物利用度极低[9] [10]。更为关键的是, 即便进入目标组织, siRNA 还需完成跨细胞膜摄取并从内体/溶酶体中逃逸至细胞质, 才能发挥功能[1]。

为克服这些递送壁垒, 近年来研究主要聚焦于对 siRNA 进行化学修饰和开发高效的递送系统。化学修饰(如对核苷酸进行稳定化改造)能显著增强其对抗降解的稳定性并降低免疫原性[11] [12] [13]。而更核心的策略是利用递送载体, 包括脂质纳米颗粒(LNP)、聚合物纳米粒、肽类载体及外泌体等, 旨在保护

siRNA、并促进细胞内的有效释放[14][15],但是目前获批的核酸药物递送系统均限于肝脏靶向药物递送[16][17]。尽管这些技术在不断进步,但实现安全、高效、靶向的有效递送仍是 siRNA 疗法转化面临的核心瓶颈。

2. AOC 药物概述

2.1. 组成

在药物开发中,核酸药物疗法的巨大潜力长期受限于其难以有效递送至靶点。抗体-寡核苷酸偶联物(Antibody-Oligonucleotide Conjugate, AOC)应运而生,其是将复合 siRNA 或反义寡核苷酸(ASOs)与单克隆抗体连接,这些抗体作为载体来解决裸体或化学偶联 siRNA 面临“难以传递”的难题,例如快速从全身循环中清除以及缺乏选择性地将 siRNA 输送到目标细胞。作为一种新兴的精准递送平台,它将具备特异性靶向与内吞能力的抗体、高效的寡核苷酸治疗载荷以及可调控释放的连接子(Linker)三者相结合,旨在实现从全身给药到细胞内靶基因调控的全过程精准控制[18]-[21]。

2.1.1. 靶向抗体: 决定组织与细胞特异性

AOC 的靶向性由抗体部分决定,其设计核心在于精准的靶点选择与适宜的抗体形式。首先关于靶点选择:理想的靶点应在目标细胞表面稳定高表达,并具有高效的内吞活性。例如,转铁蛋白受体 1(TfR1)因其在肌肉细胞表面的高度表达和活跃的内吞功能,使其成为递送药物至肌肉组织(如治疗肌营养不良症)的明星靶点[22]。其次抗体形式:抗体载体的形式直接影响 AOC 的药代动力学和组织分布,例如考虑是否去除或改造 Fc 效应功能(FcγR-介导的抗体依赖性细胞毒性和补体依赖性细胞毒性)以改变半衰期与免疫效应,或者直接选用抗体片段彻底规避 Fc 副作用。一方面,全长单克隆抗体(mAb)凭借其 Fc 介导的回收机制,可显著延长体内半衰期;另一方面,更小的抗体片段(如 Fab、scFv)则因其更优的组织穿透能力,在需要深入实体组织或特定脑区时可能更具优势。关键是在抗体骨架工程设计中取得平衡,以实现最佳疗效与安全性共存[23]-[26]。

2.1.2. 有效载荷: 执行基因沉默的分子工具

作为直接发挥治疗作用的效应片段,寡核苷酸载荷的机制决定了治疗的特异性和效力。其中,小干扰 RNA(siRNA)是最主流的载荷之一。它利用细胞天然的 RNA 干扰(RNAi)机制:siRNA 被加载到 RNA 诱导沉默复合物(RISC)中,通过碱基互补配对精准识别并催化性切割靶标 mRNA,从而实现强效且持久的基因沉默。这种催化特性使得少量分子即可产生显著且持久的生物学效应[27][28]。

2.1.3. 有效连接桥梁: 控制载荷的精准释放

连接子(Linker)是连接抗体与寡核苷酸的关键化学桥梁,其稳定性直接决定了载荷的释放地点与时机。根据设计主要分为两类:1) 可裂解 Linker:可在细胞内特定环境(如低 pH、高还原性、特定酶)触发下断裂,实现载荷在靶细胞内的可控释放;2) 不可裂解 Linker:具有极高的稳定性,依赖整个 AOC 分子在溶酶体内被完全降解后释放活性成分,从而避免了中途脱靶[24][29]。Linker 的选择是一项核心的战略决策,需要在系统循环稳定性与细胞内有效释放之间取得平衡,从而达到最大化治疗指数。但也有研究证明,连接子的影响具有一定局限性[30]。

AOC 的有效应用需要各部分协同作用,首先,靶向抗体确保特异性递送,智能 Linker 控制时空释放,而高效寡核苷酸则在细胞内执行最终的治疗指令。这一平台的核心价值,在于通过化学与生物学的结合,系统性解决寡核苷酸药物的递送难题,尤其为中枢神经系统等传统药物难以触及的领域开辟了新的治疗路径。其最终成功,有赖于在稳定性、穿透力、释放效率等多重维度上取得最佳平衡。

2.2. 研究进展与竞争格局

当前 AOC 领域已从概念验证快速进入临床开发与产业布局的关键阶段。目前, 尽管尚无产品上市, 但领先管线已推进至临床后期, 全球竞争格局初步形成, 并呈现出明确的技术与适应症聚焦趋势[18]。

2.2.1. 临床研究: 聚焦肌肉疾病

全球 AOC 研发管线中, 罕见神经肌肉疾病是目前最主要的突破口。这一趋势主要得益于转铁蛋白受体 1 (TfR1) 这一经过验证的高效肌肉靶向受体的应用[31]。目前处于临床阶段的数款 AOC 药物中, 除一款针对实体瘤外, 其余均用于治疗杜氏肌营养不良症(DMD)、强直性肌营养不良症 1 型(DM1)等罕见肌肉病。其中, Avidity Biosciences 的 AOC 1001 (靶向 TfR1 的抗体-siRNA 偶联物, 用于 DM1) 进展最为领先, 已成为全球首个进入 III 期临床试验的 AOC 候选药物, 有望成为该领域的首款上市产品[32]-[34], 标志着 AOC 技术从研发迈向商业化的重要一步。其他产品, 如针对特定 DMD 外显子跳跃的 AOC 1044, 其临床前数据也充分验证了 AOC 平台在实现组织靶向递送和功能性蛋白恢复方面的治疗潜力[35]。AOC 在精准医学中的独特优势为下一代治疗药物的出现提供了新思路, 可能会成为继 ADC 之后的核心技术平台。

2.2.2. 竞争格局: 生物技术先锋主导

创新型生物技术公司以美国的 Avidity Biosciences、Dyne Therapeutics 和 Tallac Therapeutics 为代表, 它们凭借各自特有的技术平台(如 Avidity 的 AOC™、Dyne 的 FORCE™、Tallac 的 TRAAC™), 在抗体形式(全长 mAb vs. Fab)、连接子化学及寡核苷酸类型(siRNA vs. ASO/PMO)上形成差异化, 并主导了早期临床管线的推进, 例如, Avidity 主要采用全长抗体偶联 siRNA, 以利用抗体的长半衰期; 而 Dyne 则倾向于使用 Fab 片段偶联 ASO/PMO, 以追求更好的组织穿透性, Tallac 则独辟蹊径, 将其平台应用于肿瘤免疫领域[36]-[38]。此外, Novartis 预计将在 2027 年和 2028 年分别提交 Avidity 在 DM1 和颊肩胛上肢骨肌营养不良的 AOC 试验性治疗的 BLA 申请, 并期望 2030 年能从中创造数十亿美元的收益。与此同时, 中国本土企业在 AOC 领域处于起步与快速跟进阶段, 部分创新公司已率先布局, 管线处于临床前或 IND 筹备阶段。然而, 与国际头部公司相比, 中国研发整体仍存在差距。未来, 如何利用临床开发效率优势, 或在新的靶点与适应症上实现差异化创新, 是国内企业面临的关键挑战与机遇。关于近年来 AOC 药物的临床研究进展如表 1 所示[39] [40]。

Table 1. Antibody-drug conjugate clinical research overview
表 1. 抗体偶联药物临床研究概览

名称	开发公司	靶点	适应症	研究阶段	试验编号
AOC1001	Avidity Biosciences	肌肉	强直性肌营养不良	临床 III 期	NCT06411288
AOC1020	Avidity Biosciences	肌肉	面肩胛臂肌营养不良	临床 III 期	NCT06547216
ABX1100	Regeneron	肌肉	庞贝病	临床 I 期	NCT05375604
DYNE-101	Dyne Therapeutics	肌肉	强直性肌营养不良	临床 I/II 期	NCT05481879
DYNE-251	Dyne Therapeutics	肌肉	杜氏肌营养不良症	临床 I/II 期	NCT05524883

AOC 领域正处在从技术验证向产品上市转化的临界点。以罕见肌肉病为切入点, 领先产品已触及上市门槛, 技术路径的分化则为未来发展提供了多种可能性。随着首款产品有望近期获批, 该领域将进入一个全新的快速发展周期, 并为更广泛适应症(如中枢神经系统疾病、心血管疾病、肿瘤等)的治疗带来革命性潜力。

2.3. 偶联方法

小核酸药物通常比小分子药物拥有更多的偶联方法。偶联是 AOC 开发的关键要素, 偶联方案的设计应考虑靶抗原、加重核酸的可用性、偶联位点以及最佳偶联比等因素, 在于实现抗体与寡核苷酸(如 siRNA) 之间稳定、高效且可控的连接[41][42]。根据连接位点的选择性与化学原理, 其偶联策略主要可分为随机偶联与定点偶联两大类, 每类下涵盖数种关键的技术路径。早期研究曾尝试通过非共价方式(如抗体-鱼精蛋白融合)递送 siRNA, 但存在稳定性和可控性挑战。随着抗体药物偶联物(ADC)领域 THIOMAB 等定点偶联技术的成熟, AOC 得以实现从概念到均一治疗药物的关键跨越。如今, 基于聚糖修饰、非天然氨基酸插入等更精准、更多样的定点偶联技术持续发展, 旨在进一步提升 AOC 的生产效率、稳定性和治疗指数, 推动其向更广泛的临床应用迈进[43][44]。目前被广泛应用的偶联技术如表 2 所示。

Table 2. Comprehensively studied strategies for antibody-drug conjugate design

表 2. 抗体偶联药物设计中广泛探究的方法

偶联类别	主要方法	基本原理与特点	代表技术/连接化学
位点特异性偶联	无连接子偶联 (抗体工程)	对抗体进行基因工程改造, 引入特定反应基团, 实现精准偶联。	天然氨基酸工程: 在特定位置引入半胱氨酸 (ThioMab 技术)或谷氨酰胺(利用微生物转谷氨酰胺酶 mTG)。非天然氨基酸工程: 引入含叠氮基等反应基团的非天然氨基酸, 通过点击化学偶联。
	无连接子偶联 (天然糖链)	利用抗体 Fc 区保守的 N-糖链作为偶联位点, 通过糖工程进行修饰。	聚糖偶联: 使用内切糖苷酶突变体(如 Endo-S/S2)改造糖链, 引入叠氮化物等官能团, 实现精确偶联。
	无连接子偶联 (肽标签)	在抗体末端融合特定短肽标签, 通过酶促反应实现偶联。	肽标签偶联: 如谷氨酰胺标签(LLQG)、分选酶 A 标签(LPETG)、SMARTag (LCxPxR)平台等。
随机偶联	连接子介导	使用能特异性识别抗体 Fc 片段的结合肽作为引导, 实现从天然抗体(无需工程化)的定点偶联。	Fc 结合肽介导: 使用可光交联或化学交联的 Fc 结合肽(FcBPs), 或结合后诱导官能团转移的策略。
	基于赖氨酸	利用抗体表面多个赖氨酸的伯氨基与活化酯等基团反应。方法成熟, 但产物异质性强。	使用 NHS 酯等双功能连接子(如 SMCC)进行反应。
	基于半胱氨酸	还原抗体链间二硫键, 产生的游离巯基与马来酰亚胺等基团反应。比赖氨酸偶联位点更有限。	使用马来酰亚胺等连接子(如 GMBS)进行反应。

2.4. AOC 的作用机制与细胞内递送路径

AOC 的治疗效能最终取决于其能否将寡核苷酸有效载荷递送至细胞内的作用位点。这一过程并非简单的“结合-释放”, 而是一个包含多个关键步骤的复杂过程, 其中每一步都存在着效率瓶颈。小核酸的 AOC 由一种治疗性寡核苷酸结合靶向抗体组成。抗体部分靶向目标细胞表面的特定受体, 一旦成功结合细胞, AOC 被内吞, 寡核苷酸脱离进入细胞, 结合并裂解致病[45][46]。

2.4.1. 靶向结合与内吞

早期选择抗体时需考虑的因素包括抗原表位、抗体特异性、亲和力、内化、稳定性和半衰期[41][47]。AOC 在系统给药后, 其抗体部分会特异性识别并结合靶细胞表面高表达的抗原(如 TfR1)。这种高亲和力

结合随即触发受体介导的内吞作用,使整个 AOC-受体复合物被包裹进入细胞,形成早期的内体囊泡[48][49]。此步骤决定了 AOC 的组织特异性,是靶向递送的第一道关卡。

2.4.2. 内体逃逸

进入内体后, AOC 即被卷入经典的内吞-溶酶体途径,这构成了其发挥疗效的最主要瓶颈。绝大多数的 AOC 及其载荷会被困在内体网络中,并最终被运送到溶酶体中被降解。只有极少部分的寡核苷酸能够成功从内体中“逃逸”至细胞质。目前,这种逃逸的具体物理化学机制尚不完全明确,可能涉及内体膜的瞬时不稳定或膜融合过程中的泄漏[50]-[52]。如何提高内体逃逸效率,是 AOC 平台设计面临的最核心科学挑战与技术优化焦点。它直接决定了后续能到达作用位点的有效载荷量,因而也反向要求抗体须具备极高的内吞效率,且寡核苷酸载荷必须具备极高的生物活性[53][54]。

2.4.3. 载荷释放

成功逃逸至细胞质后, siRNA 即可寻找其 RNA 靶标,会引发一系列酶促反应,形成 RNA 诱导沉默复合物(RISC)。RISCs 结合目标 mRNA 并引导其降解,阻止相应蛋白的生成。而其他的药物载荷例如 ASO 可在胞质降解 RNA 或入核调节剪接。这种多样性使 AOC 平台能够精准打击。平台的高度灵活性要求必须基于对疾病机制的深刻理解来选择合适的治疗工具[55]。

3. 未来展望与挑战

近年来 AOC 技术已成功突破肝外组织靶向递送的关键瓶颈,其未来将其精准的治疗范式从已验证的神经肌肉疾病,推广至心血管、肿瘤免疫及中枢神经系统(CNS)等更广阔的治疗领域[56],同时通过克服一系列核心技术挑战,以释放其全部治疗潜力并实现规模化应用。

随着初步临床验证的完成, AOC 的应用边界正快速扩展。在精准心脏病学领域,针对遗传性心脏病的 AOC 管线已进入开发,标志着该平台向主流疾病迈进[57][58]。在肿瘤与免疫治疗领域,通过将寡核苷酸特异性递送至免疫细胞以调控关键基因表达,为重塑肿瘤微环境和治疗自身免疫病提供了全新策略。尤为重要的是在中枢神经系统(CNS)疾病方面,利用血脑屏障上高表达的受体(如 TfR1)进行递送,为治疗阿尔茨海默病、亨廷顿病等神经退行性疾病开辟了极具希望的新途径。

然而, AOC 技术的全面成熟仍需攻克多维度瓶颈。科学上的核心挑战在于极低的内体逃逸效率,这严重限制了载荷的胞质利用率;未来通过整合膜活性肽或新型智能材料来主动促进逃逸,是提升疗效的关键。另外,根据现有的研究水平, AOC 应用的主要挑战包括分析表征、靶点和疾病选择、转运以及体内稳定性等[51],但随着更多工具的出现,对 AOC 的知识和机制理解也将不断发展。

尽管面临内体逃逸、生产工艺与长期安全性等挑战, AOC 技术已毋庸置疑地开启了一个精准基因药物新时代。它不仅在解决传统递送难题上展现了突破能力,更以其模块化设计赋予了治疗前所未有的可编程性。未来,随着这些挑战被逐一攻克, AOC 有望从当前对罕见病的成功干预,发展为惠及更广泛患者群体的革命性治疗平台。

参考文献

- [1] Ebenezer, O., Oyebamiji, A.K., Olanlokun, J.O., Tuszyński, J.A. and Wong, G.K. (2025) Recent Update on siRNA Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 3456. <https://doi.org/10.3390/ijms26083456>
- [2] Pérez-Carrión, M.D., Posadas, I. and Ceña, V. (2024) Nanoparticles and siRNA: A New Era in Therapeutics? *Pharmacological Research*, **201**, Article 107102. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107102>
- [3] Khan, S., Rehman, U., Parveen, N., Kumar, S., Baboota, S. and Ali, J. (2023) siRNA Therapeutics: Insights, Challenges, Remedies and Future Prospects. *Expert Opinion on Drug Delivery*, **20**, 1167-1187. <https://doi.org/10.1080/17425247.2023.2251890>

- [4] Tang, Q. and Khvorova, A. (2024) RNAi-Based Drug Design: Considerations and Future Directions. *Nature Reviews Drug Discovery*, **23**, 341-364. <https://doi.org/10.1038/s41573-024-00912-9>
- [5] Friedrich, M. and Aigner, A. (2022) Therapeutic siRNA: State-of-the-Art and Future Perspectives. *BioDrugs*, **36**, 549-571. <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00549-3>
- [6] Jadhav, V., Vaishnav, A., Fitzgerald, K. and Maier, M.A. (2024) RNA Interference in the Era of Nucleic Acid Therapeutics. *Nature Biotechnology*, **42**, 394-405. <https://doi.org/10.1038/s41587-023-02105-y>
- [7] Hu, B., Zhong, L., Weng, Y., Peng, L., Huang, Y., Zhao, Y., *et al.* (2020) Therapeutic siRNA: State of the Art. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 101. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0207-x>
- [8] Lv, Z. and Dai, Y. (2025) mRNA Vaccines and siRNAs Targeting Cancer Immunotherapy: Challenges and Opportunities. *Discover Oncology*, **16**, 1-17. <https://doi.org/10.1007/s12672-025-03070-5>
- [9] Kim, T., Viard, M., Afonin, K.A., Gupta, K., Popov, M., Salotti, J., *et al.* (2020) Characterization of Cationic Bolaamphiphile Vesicles for siRNA Delivery into Tumors and Brain. *Molecular Therapy—Nucleic Acids*, **20**, 359-372. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.02.011>
- [10] Hazeckawa, M., Nishinakagawa, T., Mori, T., Yoshida, M., Uchida, T. and Ishibashi, D. (2021) Preparation of siRNA-PLGA/Fab'-PLGA Mixed Micellar System with Target Cell-Specific Recognition. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 16789. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96245-3>
- [11] Roberts, T.C., Langer, R. and Wood, M.J.A. (2020) Advances in Oligonucleotide Drug Delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*, **19**, 673-694. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0075-7>
- [12] Abosalha, A.K., Ahmad, W., Boyajian, J., Islam, P., Ghebretatios, M., Schaly, S., *et al.* (2023) A Comprehensive Update of siRNA Delivery Design Strategies for Targeted and Effective Gene Silencing in Gene Therapy and Other Applications. *Expert Opinion on Drug Discovery*, **18**, 149-161. <https://doi.org/10.1080/17460441.2022.2155630>
- [13] Chernikov, I.V., Ponomareva, U.A. and Chernolovskaya, E.L. (2023) Structural Modifications of siRNA Improve Its Performance *In Vivo*. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 956. <https://doi.org/10.3390/ijms24020956>
- [14] Alshaer, W., Zureigat, H., Al Karaki, A., Al-Kadash, A., Gharaibeh, L., Hatmal, M.M., *et al.* (2021) siRNA: Mechanism of Action, Challenges, and Therapeutic Approaches. *European Journal of Pharmacology*, **905**, Article 174178. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174178>
- [15] Zhang, M.M., Bahal, R., Rasmussen, T.P., Manautou, J.E. and Zhong, X. (2021) The Growth of siRNA-Based Therapeutics: Updated Clinical Studies. *Biochemical Pharmacology*, **189**, Article 114432. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114432>
- [16] Tran, P., Weldemichael, T., Liu, Z. and Li, H. (2022) Delivery of Oligonucleotides: Efficiency with Lipid Conjugation and Clinical Outcome. *Pharmaceutics*, **14**, Article 342. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020342>
- [17] Sehgal, A., Vaishnav, A. and Fitzgerald, K. (2013) Liver as a Target for Oligonucleotide Therapeutics. *Journal of Hepatology*, **59**, 1354-1359. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.05.045>
- [18] Yu, X., Ma, Z.M., Ji, F., Chen, M. and Baigude, H. (2026) Preparation and *In Vitro* Functional Validation of a Novel Antibody-siRNA-Exatecan Conjugate (AREC). *International Immunopharmacology*, **168**, Article 115938. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115938>
- [19] Meng, Q., Yang, M., Xing, F., Xie, Z., Hao, Y., Jiang, P., *et al.* (2025) Antibody-Oligonucleotide Conjugates in Cancer Therapy: Potential and Promise. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **215**, Article 104858. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.104858>
- [20] Subhan, M.A., Attia, S.A. and Torchilin, V.P. (2021) Advances in siRNA Delivery Strategies for the Treatment of MDR Cancer. *Life Sciences*, **274**, Article 119337. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119337>
- [21] Cuellar, T.L., Barnes, D., Nelson, C., Tanguay, J., Yu, S.F., *et al.* (2015) Systematic Evaluation of Antibody-Mediated siRNA Delivery Using an Industrial Platform of THIOMAB-siRNA Conjugates. *Nucleic Acids Research*, **43**, 1189-1203. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1362>
- [22] Malecova, B., Burke, R.S., Cochran, M., Hood, M.D., Johns, R., Kovach, P.R., *et al.* (2023) Targeted Tissue Delivery of RNA Therapeutics Using Antibody-Oligonucleotide Conjugates (AOCs). *Nucleic Acids Research*, **51**, 5901-5910. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad415>
- [23] Yarian, F., Alibakhshi, A., Eyvazi, S., Arezumand, R. and Ahangarzadeh, S. (2019) Antibody-Drug Therapeutic Conjugates: Potential of Antibody-siRNAs in Cancer Therapy. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 16724-16738. <https://doi.org/10.1002/jcp.28490>
- [24] Cochran, M., Marks, I., Albin, T., Arias, D., Kovach, P., Darimont, B., *et al.* (2024) Structure-Activity Relationship of Antibody-Oligonucleotide Conjugates: Evaluating Bioconjugation Strategies for Antibody-Phosphorodiamidate Morpholino Oligomer Conjugates for Drug Development. *Journal of Medicinal Chemistry*, **67**, 14868-14884.

- <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c00803>
- [25] Lu, H., Wang, D., Kazane, S., Javahishvili, T., Tian, F., Song, F., *et al.* (2013) Site-Specific Antibody-Polymer Conjugates for siRNA Delivery. *Journal of the American Chemical Society*, **135**, 13885-13891. <https://doi.org/10.1021/ja4059525>
- [26] Paunovska, K., Loughrey, D. and Dahlman, J.E. (2022) Drug Delivery Systems for RNA Therapeutics. *Nature Reviews Genetics*, **23**, 265-280. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00439-4>
- [27] Traber, G.M. and Yu, A. (2024) The Growing Class of Novel RNAi Therapeutics. *Molecular Pharmacology*, **106**, 13-20. <https://doi.org/10.1124/molpharm.124.000895>
- [28] Bhakta-Yadav, M.S. and Brown, T.L. (2025) Important Aspects of siRNA Design for Optimal Efficacy *in Vitro* and *in Vivo*. *International Journal of Cell Biology*, **2025**, Article 6663816. <https://doi.org/10.1155/ijcb/6663816>
- [29] Li, M., An, H., Zhang, J., Li, W., Yu, C. and Wang, L. (2025) Advances in the Pharmaceutical Development of Antibody-Oligonucleotide Conjugates. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Article 107292. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2025.107292>
- [30] Zhou, X., Han, Y., Fang, Y., Ma, P., Zhou, J., Jiang, Y., *et al.* (2025) Antibody-Drug Conjugates: Current Challenges and Innovative Solutions for Precision Cancer Therapy. *Med*, **6**, Article 100849. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2025.100849>
- [31] Weeden, T., Picariello, T., Quinn, B., Spring, S., Shen, P., Qiu, Q., *et al.* (2025) FORCE Platform Overcomes Barriers of Oligonucleotide Delivery to Muscle and Corrects Myotonic Dystrophy Features in Preclinical Models. *Communications Medicine*, **5**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1038/s43856-025-00733-w>
- [32] Mullard, A. (2022) Antibody-Oligonucleotide Conjugates Enter the Clinic. *Nature Reviews Drug Discovery*, **21**, 6-8. <https://doi.org/10.1038/d41573-021-00213-5>
- [33] Johnson, N., Day, J., Hamel, J., Thornton, C., Subramony, S.H., *et al.* (2024) Initial Results of the Phase 2 Open-Label Extension Study of AOC 1001 in Adults with Myotonic Dystrophy Type 1: MARINA-OLE™. Muscular Dystrophy Association National Office.
- [34] 马健, 余同林, 崔帅帅, 等. 寡核苷酸偶联物的研究进展[J]. 药学进展, 2024, 48(8): 565-578.
- [35] Etxaniz, U., Marks, I., Albin, T., Diaz, M., Bhardwaj, R., Anderson, A., *et al.* (2025) AOC 1044 Induces Exon 44 Skipping and Restores Dystrophin Protein in Preclinical Models of Duchenne Muscular Dystrophy. *Nucleic Acids Research*, **53**, gkaf241. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaf241>
- [36] Bäumer, N., Appel, N., Terheyden, L., Buchholz, F., Rossig, C., Müller-Tidow, C., *et al.* (2016) Antibody-Coupled siRNA as an Efficient Method for *in Vivo* mRNA Knockdown. *Nature Protocols*, **11**, 22-36. <https://doi.org/10.1038/nprot.2015.137>
- [37] Shen, L., Wu, Y., Xie, W., Chen, G. and Xing, H. (2023) Chemical Biology Approaches toward Precise Structure Control of IgG-Based Antibody-Oligonucleotide Conjugates. *ChemBioChem*, **24**, e202300077. <https://doi.org/10.1002/cbic.202300077>
- [38] Harrabi, O., Chen, A., Sangalang, E., Doyle, L., Fontaine, D., *et al.* (2020) 615 Targeted Immune Cell Activation by Systemic Delivery of Toll-Like Receptor 9 Agonist Antibody Conjugates Induce Potent Anti-Tumor Immunity.
- [39] Sheridan, C. (2026) Now with Oligos: Antibody-Oligonucleotide Conjugates Are the New Drug Modality to Watch. *Nature Biotechnology*, **44**, 3-5. <https://doi.org/10.1038/s41587-025-02987-0>
- [40] 杜慧, 肖宇锋, 张玢. 全球小核酸药物的上市及临床研究现状分析[J]. 中国新药杂志, 2025, 34(12): 1233-1243.
- [41] Li, J.H., Liu, L. and Zhao, X.H. (2024) Precision Targeting in Oncology: The Future of Conjugated Drugs. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **177**, Article 117106. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117106>
- [42] Sesay, M., Bourguignon, N. and Lee, H.I. (2024) Antibody-Oligonucleotide Conjugates Clinical Manufacturing—A New Paradigm Shift of Bio-Conjugates for Therapeutics.
- [43] Rady, T., Lehot, V., Most, J., Erb, S., Cianferani, S., Chaubet, G., *et al.* (2024) Protocol to Generate, Purify, and Analyze Antibody-Oligonucleotide Conjugates from Off-the-Shelf Antibodies. *STAR Protocols*, **5**, Article 103329. <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2024.103329>
- [44] Dovgan, I., Koniev, O., Kolodych, S. and Wagner, A. (2019) Antibody-Oligonucleotide Conjugates as Therapeutic, Imaging, and Detection Agents. *Bioconjugate Chemistry*, **30**, 2483-2501. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.9b00306>
- [45] Zhou, L., Bi, J., Chang, S., Bai, Z., Yu, J., Wang, R., *et al.* (2025) Self-Assembled Antibody-Oligonucleotide Conjugates for Targeted Delivery of Complementary Antisense Oligonucleotides. *Angewandte Chemie International Edition*, **64**, e202415272. <https://doi.org/10.1002/anie.202415272>
- [46] Lehot, V., Kuhn, I., Nothisen, M., Erb, S., Kolodych, S., Cianferani, S., *et al.* (2021) Non-Specific Interactions of

- Antibody-Oligonucleotide Conjugates with Living Cells. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 5881. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85352-w>
- [47] Fu, Z., Li, S., Han, S., Shi, C. and Zhang, Y. (2022) Antibody Drug Conjugate: The “Biological Missile” for Targeted Cancer Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 93. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00947-7>
- [48] Zhang, D., Duque-Jimenez, J., Facchinetti, F., Brixi, G., Rhee, K., Feng, W.W., *et al.* (2025) Transferrin Receptor Targeting Chimeras for Membrane Protein Degradation. *Nature*, **638**, 787-795. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07947-3>
- [49] Sugo, T., Terada, M., Oikawa, T., Miyata, K., Nishimura, S., Kenjo, E., *et al.* (2016) Development of Antibody-siRNA Conjugate Targeted to Cardiac and Skeletal Muscles. *Journal of Controlled Release*, **237**, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.06.036>
- [50] Barker, S.J., Thayer, M.B., Kim, C., Tatarakis, D., Simon, M.J., Dial, R., *et al.* (2024) Targeting the Transferrin Receptor to Transport Antisense Oligonucleotides across the Mammalian Blood-Brain Barrier. *Science Translational Medicine*, **16**, eadi2245. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adi2245>
- [51] Dugal-Tessier, J., Thirumalairajan, S. and Jain, N. (2021) Antibody-Oligonucleotide Conjugates: A Twist to Antibody-Drug Conjugates. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 838. <https://doi.org/10.3390/jcm10040838>
- [52] Zhao, Y., Jiang, H., Yu, J., Wang, L. and Du, J. (2023) Engineered Histidine-Rich Peptides Enhance Endosomal Escape for Antibody-Targeted Intracellular Delivery of Functional Proteins. *Angewandte Chemie International Edition*, **62**, e202304692. <https://doi.org/10.1002/anie.202304692>
- [53] Jiao, J., Qian, Y., Lv, Y., Wei, W., Long, Y., Guo, X., *et al.* (2024) Overcoming Limitations and Advancing the Therapeutic Potential of Antibody-Oligonucleotide Conjugates (AOCs): Current Status and Future Perspectives. *Pharmacological Research*, **209**, Article 107469. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107469>
- [54] Allen, R. and Yokota, T. (2024) Endosomal Escape and Nuclear Localization: Critical Barriers for Therapeutic Nucleic Acids. *Molecules*, **29**, Article 5997. <https://doi.org/10.3390/molecules29245997>
- [55] Yin, W. and Rogge, M. (2019) Targeting RNA: A Transformative Therapeutic Strategy. *Clinical and Translational Science*, **12**, 98-112. <https://doi.org/10.1111/cts.12624>
- [56] Tripathy, R.K. and Pande, A.H. (2025) Nanobody-Oligonucleotide Conjugates (NucleoBodies): The Next Frontier in Oligonucleotide Therapy. *Pharmaceutical Research*, **42**, 219-236. <https://doi.org/10.1007/s11095-025-03829-z>
- [57] Karamanlidis, G., Malecova, B., Cochran, M., Kovach, P.R., Doppalapudi, V.R., Huang, H., *et al.* (2024) Cardiac Delivery of RNA Therapeutics Using Antibody-Oligonucleotide Conjugates (AOCs) for Treating Genetic Cardiomyopathies. *Journal of Cardiac Failure*, **30**, S11. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2024.08.020>
- [58] Murphy, A., Hill, R. and Berna, M. (2024) Bioanalytical Approaches to Support the Development of Antibody-Oligonucleotide Conjugate (AOC) Therapeutic Proteins. *Xenobiotica*, **54**, 552-562. <https://doi.org/10.1080/00498254.2024.2339983>