

# CONJUGADOS ANTICORPO-FÁRMACO: TERAPÊUTICA PERSONALIZADA COM ANTICORPOS MONOCLONAIOS

**Carolina dos Santos<sup>1</sup>; Catarina Castro<sup>1</sup>; Maria Mergulhão<sup>1</sup>; Ana Isabel Fernandes<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> MSc in Pharmaceutical Sciences, Instituto Universitário Egas Moniz, Egas Moniz School of Health & Science, Campus Universitário, Quinta da Granja, 2829-511 Caparica, Almada, Portugal

<sup>2</sup> Egas Moniz Center for Interdisciplinary Research (CiiEM); Egas Moniz School of Health & Science, Campus Universitário, Quinta da Granja, 2829-511 Caparica, Almada, Portugal

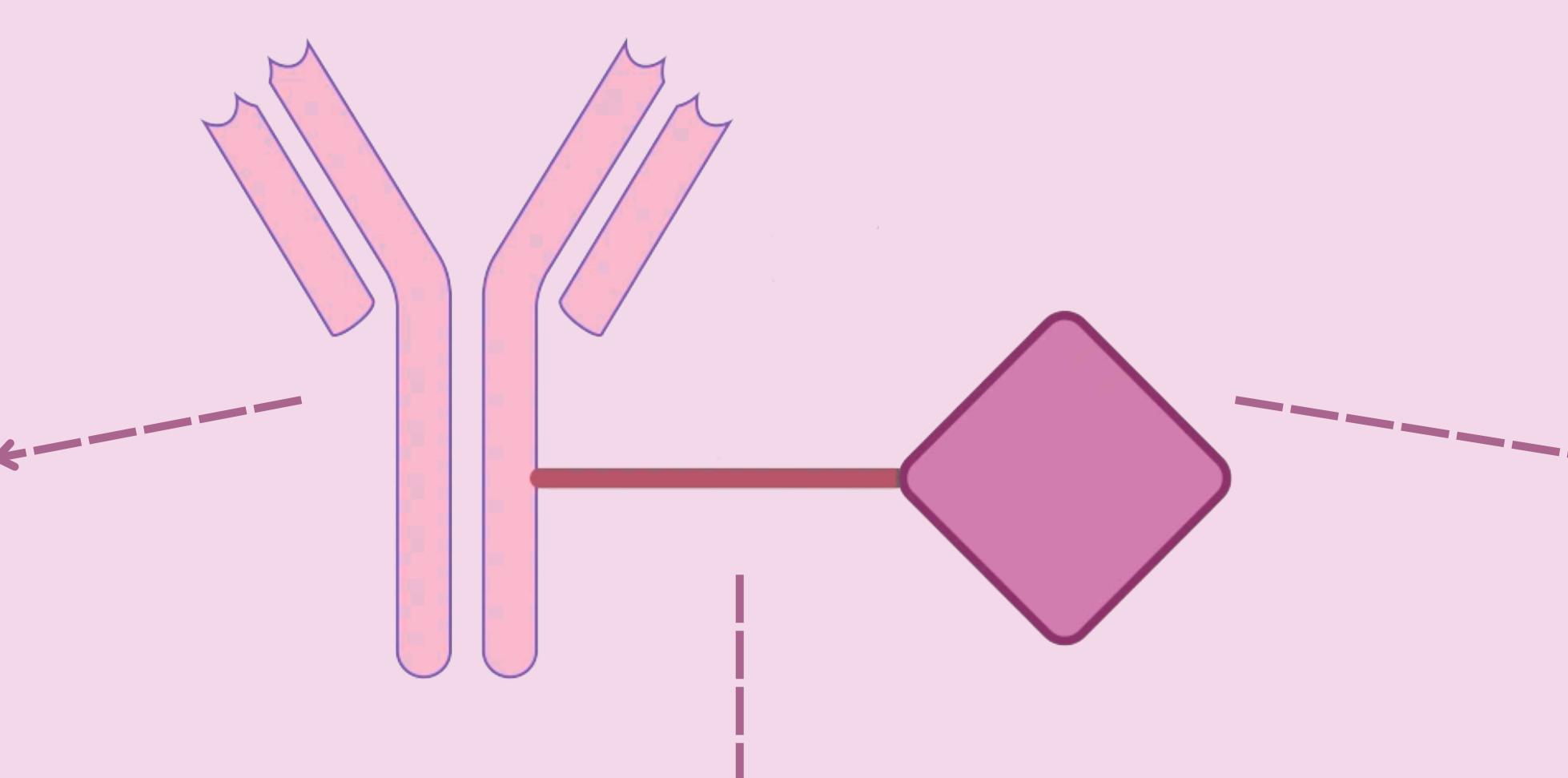
## INTRODUÇÃO AOS CONJUGADOS ANTICORPO-FÁRMACO (ADC)

- Os conjugados anticorpo-fármaco (ADC) representam uma abordagem inovadora no tratamento do cancro, ao combinarem a especificidade dos anticorpos monoclonais com a potência de agentes citotóxicos, por vetorização ativa
- Permitem a veiculação seletiva de fármacos citotóxicos diretamente às células tumorais

## COMPONENTES DOS ADC

**ANTICORPO MONOCLONAL**

- Liga-se seletivamente a um抗énio presente na superfície das células tumorais
- Ataca apenas as células cancerígenas



### FÁRMACO CITOTÓXICO

- Deve ser eficaz, mesmo em doses baixas, para atingir as células alvos
  - Poucos são suficientemente potentes, sem que comprometam as propriedades farmacocinéticas e dinâmicas do próprio ADC
- 

**LIGANDO - "LINKER"**

- Liga o anticorpo ao fármaco e garante a estabilidade e eficácia do ADC

## MECANISMO DE AÇÃO

### 1 RECONHECIMENTO E LIGAÇÃO AO ALVO

- O anticorpo monoclonal liga-se especificamente a um抗énio expresso na superfície de células cancerígenas
- 

### 3 LIBERTAÇÃO DO FÁRMACO CITOTÓXICO

- O pH ácido do lisossoma e as enzimas promovem a clivagem do ligante:
    - Ligandos cliváveis: libertam o fármaco intacto.
    - Ligandos não cliváveis: degradação completa do anticorpo, mantendo o fármaco ligado a um resíduo de aminoácido
- 



### 2 INTERNALIZAÇÃO DO COMPLEXO

- Após a ligação, o complexo ADC-antigénio entra na célula por endocitose. Este processo transporta o ADC para vesículas intracelulares
- 

### 4 AÇÃO CITOTÓXICA SELETIVA

- O fármaco atua em baixas doses, suficientes para eliminar células cancerígenas

## VANTAGENS

- A atividade citotóxica é direcionada às células tumorais, otimizando a eficácia e reduzindo os efeitos adversos sistémicos devido à elevada especificidade dos ADC
- Tem ação, quer no tumor primário, quer nas metástases
- A terapêutica é personalizada individualmente para cada doente, selecionando os抗énios específicos que permitem a adaptação dos ADC, aumentando as probabilidades de sucesso terapêutico

## DESVANTAGENS

- Embora pouco significativa, a toxicidade residual ainda afeta tecidos não-alvo, como o fígado e o sangue, devido à libertação prematura ou absorção não-específica do fármaco
- A produção dos ADC enfrenta desafios tecnológicos e económicos devido ao elevado custo de produção, à complexa conjugação anticorpo-fármaco, exigindo um controlo do rácio fármaco-anticorpo (DAR), homogeneidade e estabilidade

## EXEMPLOS CLÍNICOS DE ADC

### MYLOTARG ®

- Aprovação do 1º ADC no ano 2000 de gemtuzumab ozogamicina para Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

## PERSPECTIVAS FUTURAS

### MELHORIA DO ÍNDICE TERAPÊUTICO: ADC PERSONALIZADOS

### DESENVOLVIMENTO DE NOVOS ADC

### ESTRATÉGIAS DE ADMINISTRAÇÃO E COMBINAÇÃO TERAPÊUTICA

## CONCLUSÃO

- Os Conjugados Anticorpo-Fármaco (ADC) são uma abordagem promissora no tratamento do cancro, ao combinarem especificidades com elevada potência farmacológica. Permitem direcionar o fármaco às células tumorais, reduzindo efeitos adversos

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fu Z, Li S, Han S, Shi C, Zhang Y. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 May 19];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35318309/>

2. Lambert JM, Morris CO. Antibody–Drug Conjugates (ADCs) for Personalized Treatment of Solid Tumors: A Review. Adv Ther [Internet]. 2017 May 1 [cited 2025 May 19];34(5):1015–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28361465/>

3. Coats S, Williams M, Kebble B, Dixit R, Tseng L, Yao NS, et al. Antibody-drug conjugates: Future directions in clinical and translational strategies to improve the therapeutic index. Clinical Cancer Research [Internet]. 2019 Sep 15 [cited 2025 May 19];25(18):5441–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30979742/>

4. Sevilla-Carrillo I, García-Tercero E, Alonso-Moreno C, Moya-López C. Antibody Drug Conjugates (ADCs): Shaping the Future of Precision Oncology. Anticancer Agents Med Chem [Internet]. 2025 Aug [cited 2025 May 19];25(14):993–1016. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39901681/>