Conjugados anticorpo-fármaco no cancro da mama HER2-positivo: avanços na terapêutica dirigida

Lisa Larrieu[1]*, Inês Santos[1], Débora Ramos[1], Catarina Serrasqueiro[1] e Ana I. Fernandes[2]

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

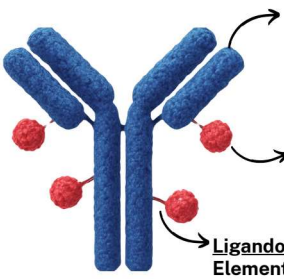
[2] Egas Moniz Center for Interdisciplinary Research (CiiEM); Egas Moniz School of Health & Science, Campus Universitário, Quinta da Granja, 2829-511 Caparica, Almada, Portugal

Introdução

A quimioterapia convencional apresenta limitações importantes devido à sua **baixa seletividade**, causando toxicidade sistémica significativa. Assim, os ADC surgem como uma estratégia de **terapia dirigida**, permitindo atingir especificamente as células tumorais e reduzir os danos nos tecidos saudáveis.

- **Objetivo:** Analisar os ADC no tratamento do cancro da mama HER2-positivo, com ênfase na sua estrutura, mecanismo de ação e na comparação entre T-DM1 e T-DXd.

Estrutura dos ADC



Anticorpo monoclonal
Responsável pela ligação específica ao antigénio tumoral (ex: HER2), garantindo seletividade.

Carga
Agente citotóxico potente, capaz de induzir morte celular.

Ligando
Elemento que liga o anticorpo ao fármaco.

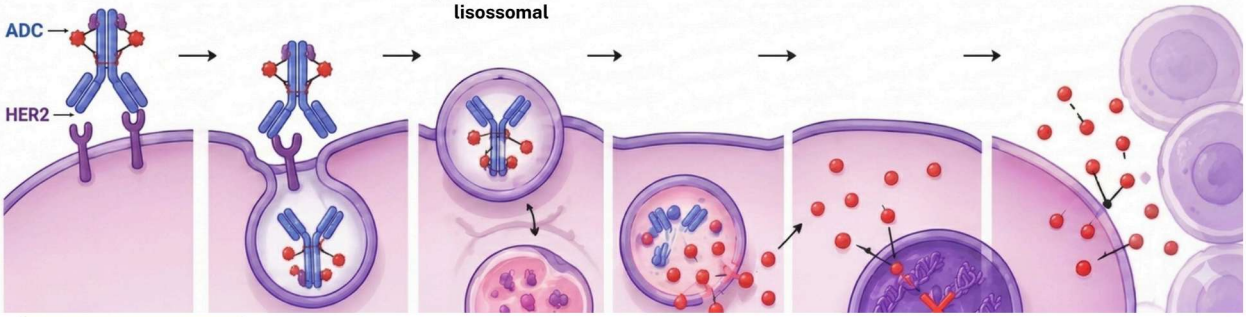
Aplicação no cancro da mama

O cancro da mama HER2-positivo caracteriza-se pela sobre-expressão do recetor HER2, associada a maior agressividade tumoral.
Os ADC dirigidos ao HER2 revolucionaram o tratamento, permitindo:

- Maior eficácia terapêutica
- Redução da toxicidade sistémica
- Abordagem mais personalizada

Mecanismo de ação

1. Ligação ao alvo (HER2)
2. Internalização mediada por recetor
3. Tráfego intracelular e processamento lisossomal
4. Libertação da Carga
5. Apoptose celular
6. Efeito *bystander*



Alguns ADC, como o T-DXd, libertam fármacos capazes de difundir para células vizinhas, incluindo células com baixa expressão de HER2. Este efeito é crucial em tumores heterogéneos.

Comparação ADC

Características	T-DM1 (Trastuzumab emtansine)	T-DXd (Trastuzumab deruxtecan)
Estrutura	• Ligando não clivável • Inibidor de microtúbulos • Menor penetração tumoral	• Ligando clivável, • Inibidor da topoisomerase I • Elevada difusão e efeito *bystander*
Mecanismo de Ação	• Libertação intracelular restrita • Ação na célula alvo • Menor impacto em células vizinhas	• Libertação eficiente • Fármaco permeável à membrana • Efeito *bystander*
Eficácia Clínica *vs* Terapêutica Convencional	Superioridade do T-DXd na sobrevivência livre de progressão Maior taxa de resposta tumoral Melhor controlo da doença	
Segurança e Toxicidade	• Melhor perfil de segurança • Toxicidade hepática e hematológica	• Maior incidência de efeitos gastrointestinais • Risco de doença pulmonar intersticial

Vantagens	Limitações e desafios
Elevada seletividade	Resistência terapêutica
Redução da toxicidade sistémica	Toxicidade *off-target*
Maior eficácia terapêutica	Heterogeneidade tumoral
Possibilidade de medicina personalizada	Complexidade no desenvolvimento

Perspetivas futuras

O futuro dos ADC inclui:

- Desenvolvimento de ligandos mais estáveis
- Novas cargas citotóxicas
- Expansão para outros tipos de cancro
- Combinação com imunoterapia

Conclusão

Os ADC representam um avanço fundamental na oncologia moderna. A evolução de moléculas como o T-DM1 para o T-DXd evidencia o progresso na otimização destes sistemas. Apesar dos desafios, estes fármacos têm um papel crescente no tratamento do cancro da mama HER2-positivo, oferecendo melhores resultados clínicos e novas perspetivas terapêuticas.

Referências Bibliográficas

Lin, C.-W. (2025). Therapeutic challenges in HER2-targeted antibody therapies: trastuzumab and its ADC derivatives in breast cancer. Am. J. Cancer Res., 15(9), 3817–3834.
Verma, S., et al. (2012). Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. N. Eng. J. Medicine, 367(19), 1783–1791.
Yao, X., Lu, Y., Shi, S., & Wang, Y. (2026). Antibody-drug conjugates (ADCs): "Smart Missiles" targeting cancer therapy. Colloids Surf. B: Biointerfaces, 257, 115161.

Imagens geradas por IA (ChatGPT e Gemini)

Produzido no âmbito da UC Sistemas Terapêuticos Avançados | MICF | 4º ano | 2025-2026