



CONJUGADOS ANTICORPO-FÁRMACO: DA HISTÓRIA À VANGUARDA DA TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA

André Augusto^{1,2*}, Maria L.S. Cristiano^{1,3}, Jaime Conceição^{1,2,4***}**

¹ Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve, Faro, Portugal

² *Algarve Biomedical Centre Research Institute* (ABC-Ri), Universidade do Algarve, Faro, Portugal

³ Centro de Ciências do Mar (CCMAR), Universidade do Algarve, Faro, Portugal

⁴ Centro de Estudos Interdisciplinares (CEIS20) da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

* E-mail: a71282@ualg.pt

** E-mail: mcristi@ualg.pt

*** E-mail: jmconceicao@ualg.pt

Resumo

O conceito de terapêutica direcionada não é algo recente. De facto, esta ideia foi introduzida em 1907 por Paul Ehrlich, um médico e cientista alemão que apresentou a sua teoria assente no conceito das “balas mágicas”, isto é, compostos químicos capazes de tratar doenças sem provocar efeitos indesejados nos seus utilizadores. Esta teoria deu, indiretamente, origem aos conceitos de eficácia e segurança, dois atributos essenciais atualmente exigidos a qualquer medicamento. Por outras palavras, todos os medicamentos devem produzir o seu efeito terapêutico desejado (eficácia), provocando o mínimo de reações adversas aos seus utilizadores (segurança).

Ao nível da Oncologia, o tratamento do cancro sempre teve como principal limitação a dificuldade em encontrar um regime terapêutico que fosse, simultaneamente, seguro e eficaz. Por exemplo, a quimioterapia está associada a problemas de toxicidade, enquanto que a imunoterapia, especialmente com anticorpos monoclonais (mAbs), está relacionada com o surgimento rápido de resistências, levando à perda de eficácia terapêutica contra as células tumorais.

Para ultrapassar estas limitações, foram propostas formulações baseadas em Conjugados Anticorpo-Fármaco (ADC) durante os anos 60 do século XX. Esta nova abordagem está a revolucionar a terapêutica oncológica, pois aproveita a seletividade dos mAbs para direcionar a administração de fármacos altamente citotóxicos, como os usados em quimioterapia, para os locais de ação pretendidos. Embora o primeiro ADC tenha sido introduzido no mercado apenas em 2000, o crescimento desta nova abordagem terapêutica tem sido exponencial, o que já leva à consideração da sua expansão para outras patologias além do cancro.

Palavras-chave: *Conjugados Anticorpo-Fármaco; Eficácia; História; Segurança; Seletividade; Terapêutica Direcionada.*

Abstract

The concept of a targeted therapy for the majority of the existing diseases is not something recent. In fact, this idea was firstly introduced in 1907 by Paul Ehrlich, a German physician and scientist, who created the concept of “magic bullets”, i.e., chemical compounds capable of treating diseases without causing any harmful effects to its users. This theory indirectly gave rise to the concepts of efficacy and safety, two essential attributes that are now required to be present in any market-approved medicine. In other words, all medicines must produce their desired therapeutic effect (efficacy) and cause the fewest possible adverse reactions in its users (safety).

In Oncology, cancer treatment has been mainly limited due to the difficulty of finding a therapeutic regimen that is both safe and effective. For instance, chemotherapy is associated with toxicity issues, while immunotherapy, especially with monoclonal antibodies (mAbs), is linked to the fast emergence of resistance, leading to a loss of therapeutic efficacy against tumour cells.

To overcome these limitations, the formulation of Antibody-Drug Conjugates (ADCs) was proposed during the 1960s. This new revolutionising therapeutic approach uses the high selectivity of mAbs to their respective targets to deliver highly cytotoxic drugs, such as those used in chemotherapy, into the desired sites of action. Although the first ADC was only introduced in the market in 2000, the growth of this new targeted chemotherapy has exponentially increased, and its expansion to other diseases beyond cancer is already being considered and studied.

Keywords: *Antibody-Drug Conjugates; Efficacy; History; Safety; Selectivity; Targeted Therapy.*
