

ANTICORPI CONIUGATI (ADC): NUOVA FRONTIERA IN ONCOLOGIA

Gli ADC stanno sostituendo la chemioterapia, attraverso

- Raggiungimento di cellule target
- Efficacia aumentata
- Indice terapeutico aumentato
- Diminuita tossicità

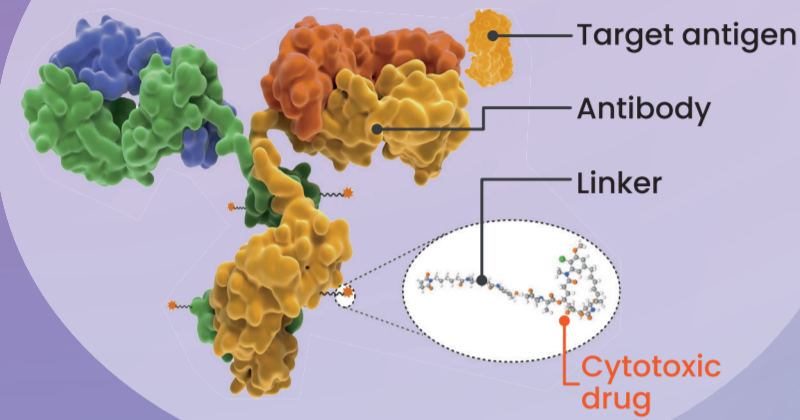
AZIONE E RESISTENZA

Gli ADC arrivano selettivamente alle cellule tumorali dove rilasciano i payload, spesso dopo essere stati internalizzati e processati a livello intracellulare nei lisosomi. Il payload può diffondere anche nei dintorni delle cellule bersagliate per colpire altre cellule (bystander effect).

Meccanismi di resistenza ipotizzabili sono almeno:

- ◆ la downregulation del bersaglio
- ◆ il malfunzionamento del sistema lisosomiale
- ◆ la attivazione di meccanismi che aumentano l'efflusso extracellulare del payload

STRUTTURA

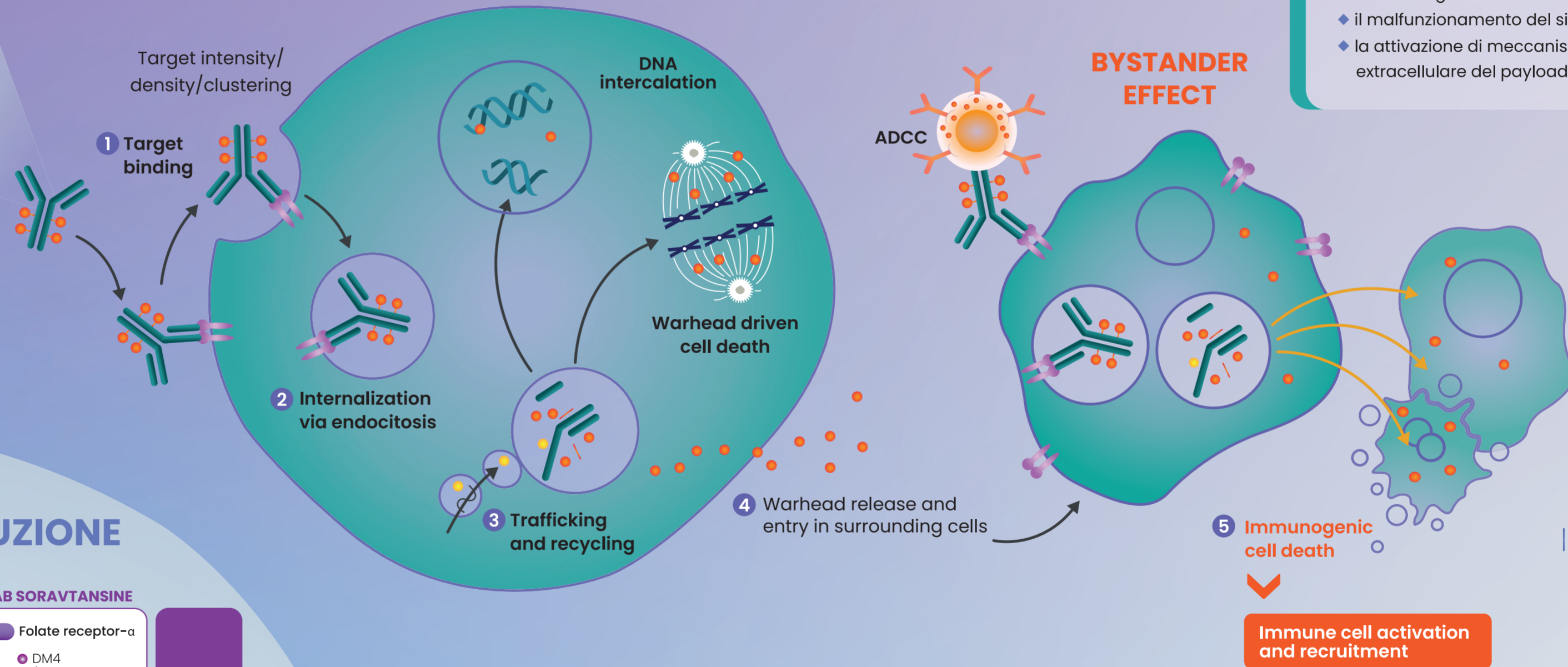


Mod. da Fu Z, et al. Signal Transduct Target Ther 7: 93, 2022.

DEFINIZIONE

Gli ADC (Antibody-Drug Conjugates) sono nuovi farmaci antitumorali costituiti da tre componenti: un anticorpo monoclonale, un linker e un payload

MECCANISMO D'AZIONE



Mod. da Mahtani RL. ASCO 2022; Chau CH, et al. Lancet 394: 793, 2019.

UN ARMAMENTARIO IN EVOLUZIONE

MAMMELLA UROTELIO	SACITUZUMAB GOVITECAN	IgG1 Trop2 • SN38 (TOP1 inhibitor, DAR 7.6) • Carbonate (cleavable)	OVAIO
	MIRVETUXIMAB SORAVTANSINE	IgG1 Folate receptor- α • DM4 (microtubule inhibitor, DAR 3.4) • Disulfide (cleavable)	
MAMMELLA POLMONE GASTRICO	TRASTUZUMAB DERUXTECAN	IgG1 HER2 • DXd (TOP1 inhibitor, DAR 8) • GGFG (cleavable)	CERVICIE
	TISOTUMAB VEDOTIN	IgG1 Tissue factor • MMAE (microtubule inhibitor, DAR 4) • VCit (cleavable)	
MAMMELLA	TRASTUZUMAB EMTANSINE	IgG1 HER2 • DM1 (microtubule inhibitor, DAR 3.5) • MCC (non-cleavable)	UROTELIO
	ENFORTUMAB VEDOTIN	IgG1 Nectin4 • MMAE (microtubule inhibitor, DAR 3.8) • VCit (cleavable)	

Mod. da Tarantino P, et al. Nat Rev Clin Oncol 20: 558, 2023.

SVILUPPI FUTURI

Gli ADC rappresentano un campo di ricerca molto ampio almeno per i possibili seguenti aspetti.

- ◆ Nuovi target (FR-alfa, nectina, MUC, mesotelina, CERAM, ecc.)
- ◆ Trial clinici sul posizionamento degli ADC già disponibili
- ◆ Predizione e gestione della tossicità
- ◆ Modifica della componente anticorpale per la elicitazione di reazioni immuni (ADC bispecifici) e del linker
- ◆ Nuovi payload (molti citotossici, radionuclidi)
- ◆ Nuove combinazioni (con immunoterapia, anti-angiogenici, TKI)

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Fu Z, et al. Signal Transduct Target Ther 7: 93, 2022; Chau CH, et al. Lancet 394: 793, 2019; Tarantino P, et al. CA Cancer J Clin 72: 165, 2022; Drago J, et al. Nat Rev Clin Oncol 18: 327, 2021; Diaz-Rodríguez E, et al. Cancers 14: 154, 2022; Tarantino P, et al. Nat Rev Clin Oncol 20: 558, 2023; Masters JC, et al. Invest New Drugs 36: 121, 2018; Hong Y, et al. Arch Pharm Res 46: 131, 2023.

SCARICA
IL POSTER

