

TECNOLOGIA ADCs



Il trattamento del *linfoma classico di Hodgkin (HL) refrattario o recidivante* rimane difficile, ma l'immunoterapia è emersa recentemente come opzione potenziale per il trattamento di questi pazienti.

Anche se la *prima generazione di anticorpi monoclonali anti-CD30* si è dimostrata deludente, lo sforzo attuale di modificare gli anticorpi anti-CD30 per migliorare il legame alle cellule effettrici e di aumentare l'attività appare più promettente, così come lo sviluppo di nuovi antibody-drug conjugates (ADCs).

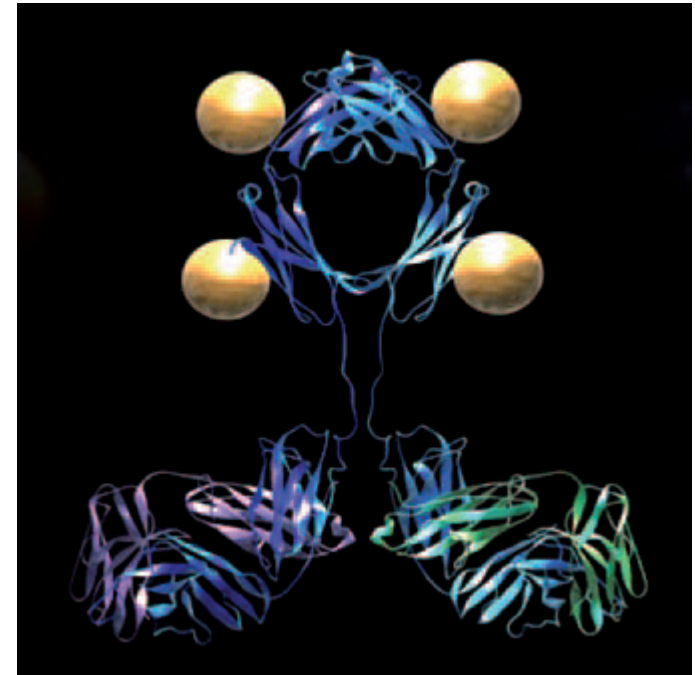
La tecnologia ADC offre il potenziale per fornire potenti terapie con tossicità minima.

Coniugati farmaco anticorpo offrono un'opportunità di nicchia nello sviluppo di farmaci. [2]

ANTIBODY -DRUG CONJUGATES (ADCs)

ADCs anche chiamati *IMMUNOCONIUGATI* stanno diventando sempre più un'importante classe di farmaci.

La caratteristica fondamentale della nuova generazione di ADC è *la combinazione* efficace della citotossicità di potenti agenti antineoplastici naturali o sintetici, di anticorpi monoclonali selettivi verso cellule tumorali e linker ottimizzati per essere stabili a livello del flusso sanguigno. [4]



Alain Beck, un illustre scienziato del "Centre d'Immunologie Pierre Fabre", il quale ha partecipato al "Word Antibody Drug Conjugate Summit" tenutosi a Francoforte nel Febbraio 2011, afferma che:

"ADCs sono composti da un Anticorpo ricombinante legato covalentemente grazie ad un linker sintetico ad un farmaco altamente citotossico."



L'obiettivo principale è quello di combinare la potenza farmacologica di piccoli farmaci citotossici (300 a 1000 Da) con anticorpi monoclonali (mAbs) ad alta specificità per antigeni associati al tumore.

Ma la coniugazione covalente dei mAbs a farmaci di origine chimica usando un linker sintetico non è un nuovo concetto.

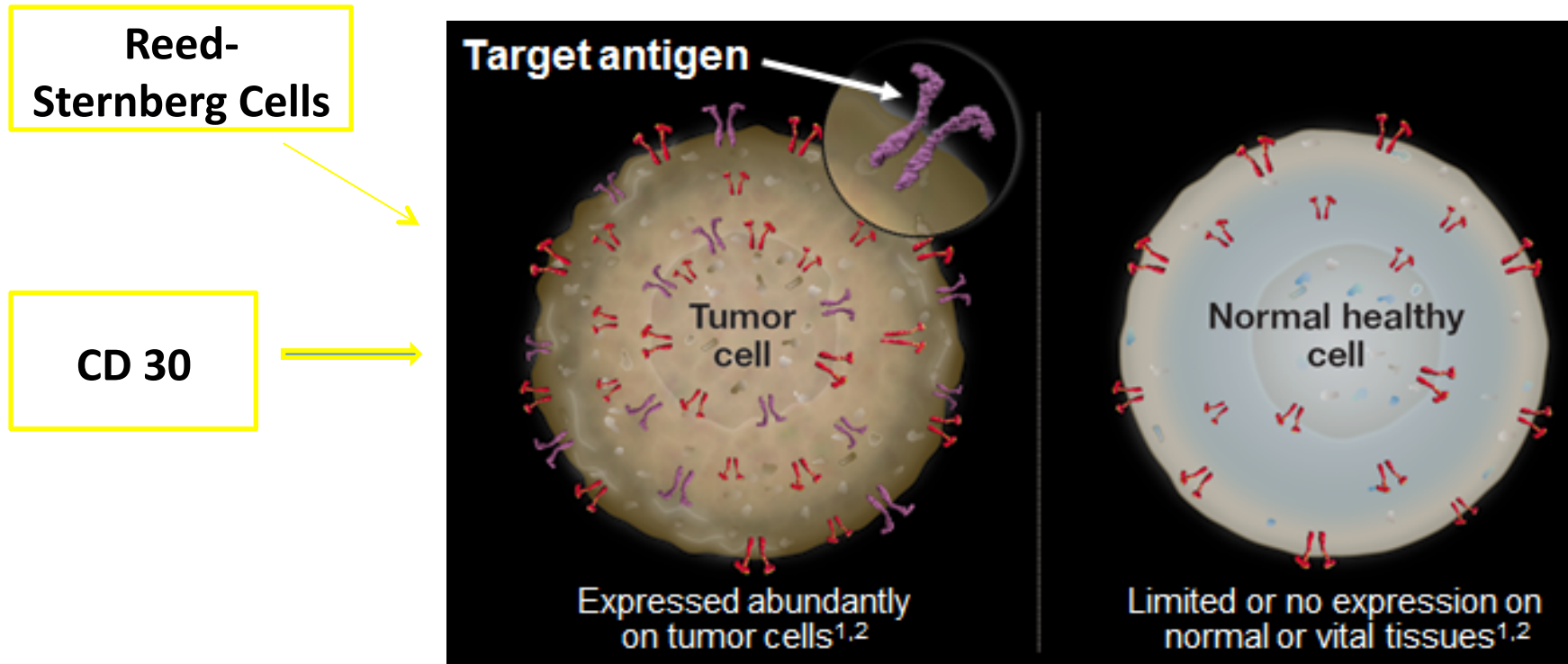
L'uso di ADCs in modelli animali è stato segnalato nel 1960 e nel 1980 in quanto sono stati condotti studi clinici con IgG di origine murina, le quali costituiscono la base della tecnologia ADC.

Attualmente all'incirca 15 promettenti nuovi immunoconiugati sono investigati in studi clinici.

Lo sviluppo di *Antibody-drug conjugates* con potenti farmaci prevede **l'ottimizzazione di diversi parametri critici**. Questi includono l'uso di *farmaci molto potenti* che sono attenuati e stabili durante l'attacco ai *mAbs* e l'uso di un *linker* interposto tra farmaco e *mAbs* che consente il rilascio di farmaco attivo solo quando l'anticorpo monoclonale ha raggiunto il sito target. Un **altro fattore chiave** è la scelta dell'*antigene bersaglio*. L'antigene bersaglio deve avere un'alta espressione sulle cellule tumorali e poca o non espressione sulle cellule normali. [5]



THE IDEAL TARGET ANTIGEN IS DIFFERENTIALLY EXPRESSED ON TUMOR VERSUS NORMAL CELLS



La proteina CD 30 è espressa sulle cellule T e B attivate ed è stata identificata anche come MARKER TUMORALE. Si tratta di una proteina transmembrana costituita da 577 a.a., contenente 6 domini TNFR.

Efficient internalization of target antigen increases drug delivery and enhances cell-killing