

The future of cancer treatment: the antibody-drug conjugates

Introduction

According to recent studies cancer is the second most common cause of death in the world, and chemotherapy is the first treatment adopted to face the challenge of this terrible disease. Chemotherapy is usually based on cytotoxic agents that target also healthy cells during the treatment. This inability to distinguish between “good” and “bad” cells often causes significant side effects and a high negative impact on the quality of life.

In this context, antibody-drug conjugates (ADCs) are a substantial progress for the cancer therapy. It is not a coincidence that some experts refer to them as “biological missiles”. In fact, the specific ability of ADCs is targeting tumor cells while excluding healthy cells from the treatment. This capacity makes them a real promising option for therapy and a significant development in the field of biopharmaceutical production.

How do they work?

The main characteristic of ADCs is that they involve two main elements: an antibody capable of recognizing a specific protein produced by the tumor cell and a chemotherapy drug molecule. These components have two important key implications for cancer cure. The first is the ability to specifically identify cancer cells via their monoclonal antibodies (mAbs). These can covalently bond the antigens on the surface of the cancer cells. The second important implication is that, since ADCs also bring cytotoxic agents, once they have identified a tumor, they release the drugs in order to cause the death only of the cancer cell.

In summary, it is possible to identify four specific phases of the ADCs mechanism of action:

- 1) The mAbs identify the cancer cell, thanks to their ability to recognize a specific antigen on the cell's surface, and then the ADCs bind to the tumor cells via a covalently linker.
- 2) After the connection with a tumor-specific antigen, ADCs get into cells through receptor-mediated endocytosis. This process moves the ADCs to endosomes and to lysosomes, creating the conditions for the next steps.
- 3) The link that holds the antibody and the cytotoxic agents together is broken by a chemical reaction. The peculiarity and the real innovation is that the linker is designed to slowly release the cytotoxic agent inside the cancer cell without damaging the healthy tissue.
- 4) After the release of cytotoxic payload, the drug induces cancer cell death.

This combination of accurate identification and ability of treatment is a highly successful strategy in the fight against cancer. Research has demonstrated the capacity of ADCs to enhance the effects of chemotherapy, facilitating a more precise approach that reduces damage and minimizes side effects to healthy cells.

ADCs: a recent but already important story

Research on ADCs and their production have seen significant growth in recent years. A study published in 2022 reported about 170 new drugs under study, 50 of which already in phase 1 of

clinical trials. This data indicate a 90% increase compared to the previous year (2021), which is indicative of the rapid growth that this field is experiencing.

Despite it, during the development process of ADCs, a couple of issues arose. First, the frequently significant immune responses induced by the mAbs. While at the beginning conventional cytotoxic agents were conjugated to a murine mAbs, one of the most considerable improvement in ADCs quality has been the inclusion of humanized or fully human mAbs. This actually marked the emergence of the second generation of ADCs.

As a matter of fact, mAbs are the true basis of ADCs. It is essential that they respect stringent criteria in order to ensure therapeutic efficacy, and it is crucial that there is an appropriate affinity for the target antigen. In other words, the ability to distinguish between cancer and healthy cells depends on the use of specific mAbs, which are produced in a laboratory setting.

Another issue that research on ADCs has faced has been upgrading technologies in order to improve efficiency and specificity of drug conjugation. Importantly, this pioneering field of medicine, even though it is still a novel approach in the fight against cancer, has already undergone substantial development. Today we have the fourth generation of this kind of drug, which offers patients more precise and effective therapeutic options.

Biogem and ADCs: a look to the future

Biogem is actively involved in ADCs research since many years. Among other things, it recently launched a new project, coordinated by prof. Claudio Pisano, head of the Pharmacological and Preclinical Development laboratory. The ENACT project, “Exploring Novel Antibody-Drug Conjugates for Enhanced Cancer Therapeutics”, is funded by the Ministry of University and Research as part of the Call for Project Proposals under the Italian Fund for Applied Sciences contained in Decree No. 1075 of July 18, 2024 (FISA-2024). ENACT aims to create next-generation ADCs capable of targeting tumors that are currently resistant or without any effective treatment.

From a scientific and technological perspective, the work will include the design of recombinant antibodies, the synthesis of new antibody-drug linkers, and the development of advanced conjugation technologies. These approaches will be integrated with next-generation anticancer compounds to increase the efficacy of treatments and improve their safety.

The ultimate goal is to offer new therapeutic options to cancer patients who currently have limited or ineffective options, paving the way for increasingly targeted, effective, and personalized treatments.

Conclusion

The specific characteristics of ADCs make them a promising candidate for the future treatment of cancers. Specifically, thanks to the latest technology and to the most recent results of relevant research, now we have the ability to identify specific diseased cells. Notwithstanding these significant progresses, there are still important gaps to be filled. Biogem is investing important efforts in this direction, which promise to provide a significant contribution to the field.

For additional information:

- Sung, H. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 71, 209–249 (2021)
- Fu, Z., Li, S., Han, S. *et al.* Antibody drug conjugate: the “biological missile” for targeted cancer therapy. *Sig Transduct Target Ther* 7, 93 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00947-7>
- Wang, R., Hu, B., Pan, Z. *et al.* Antibody–Drug Conjugates (ADCs): current and future biopharmaceuticals. *J Hematol Oncol* 18, 51 (2025). <https://doi.org/10.1186/s13045-025-01704-3>

Cristiano Colangelo – Michele Farisco

Il futuro della cura del cancro: gli anticorpi coniugati

Introduzione

Secondo molti studi, il cancro è attualmente la seconda causa di morte nel mondo e la chemioterapia è il trattamento maggiormente usato. Tuttavia, la chemioterapia si basa comunemente su farmaci citotossici che non si limitano ad attaccare le cellule tumorali, ma coinvolgono nel trattamento anche le cellule sane. Questa incapacità di distinzione tra molecole “buone” e “cattive” comporta spesso effetti collaterali che hanno un impatto a dir poco negativo sulla qualità di vita dei pazienti.

Proprio in questo contesto gli anticorpi coniugati (ADC) rappresentano un progresso concreto per la terapia contro il cancro. Non a caso alcuni esperti, parlando di questi farmaci, li apostrofano come “missili biologici”. La particolarità della cura fornita dagli ADC, infatti, sta nella loro capacità di individuare le cellule tumorali e, allo stesso tempo, di escludere quelle sane dal trattamento. Questa prerogativa li rende una promessa concreta per la terapia contro il cancro, ma anche un avanzamento evidente per l'intero settore dei prodotti biofarmaceutici.

Cosa fanno gli ADC?

La principale caratteristica degli ADC consiste nella loro particolare composizione. Essi, infatti, sono formati da due elementi fondamentali: un anticorpo capace di riconoscere una proteina specifica espressa dalle cellule tumorali e una molecola di farmaco chemioterapico. Queste componenti sono essenziali perché nella loro azione riescono ad ottenere due risultati fondamentali per la cura dei tumori. La prima grande innovazione è data dalla presenza di anticorpi monoclonali (dall'inglese *mAb*), i quali permettono al farmaco di individuare precisamente le cellule tumorali. La struttura molecolare, che consente l'unione tramite legami covalenti, fa in modo che l'intera struttura aderisca alla superficie del corpo cancerogeno tramite gli antigeni presenti sulla sua superficie. La seconda novità che viene introdotta nel trattamento è data dalla presenza, nella struttura degli ADC, di un agente citotossico il quale, una volta formato il legame con la cellula tumorale identificata, inietta il farmaco fino a causare la morte solo ed esclusivamente della cellula interessata.

In sintesi, è possibile individuare quattro fasi che illustrano il meccanismo di azione degli ADC:

- 1) Gli *mAb* individuano la cellula cancerosa grazie alla loro capacità di riconoscere antigeni specifici presenti solo su alcuni tipi di tumori e, successivamente, vi si legano, unendo ADC e cellula tumorale tramite legame covalente.
- 2) Una volta creata la connessione con questi antigeni sulla superficie cellulare, gli ADC si fanno largo nella cellula tramite endocitosi mediata da recettori. Un processo, questo, che fa passare gli ADC da endosomi a lisosomi, una trasformazione fondamentale per gli ultimi due passaggi.
- 3) A questo punto, il legante, che inizialmente trasportava contemporaneamente l'anticorpo e il farmaco citotossico, si rompe per mezzo di una reazione chimica. Tale trasformazione è la vera novità di questi anticorpi, proprio perché la molecola, creata in laboratorio, è appositamente strutturata affinché il rilascio dell'agente citotossico avvenga in modo graduale, cosicché non siano danneggiati i tessuti sani.

- 4) In fine, dopo il rilascio del farmaco citotossico, il medicinale provoca la definitiva morte della cellula tumorale.

La combinazione di accuratezza nell'identificazione e capacità di operare il trattamento di cura è un enorme avanzamento strategico nella lotta contro il cancro. La ricerca ha dimostrato in modo definitivo la capacità degli ADC di aumentare gli effetti della chemioterapia, aumentando la precisione e riducendo i danni che essa solitamente provoca, annullando quasi del tutto gli effetti collaterali sui tessuti sani dei pazienti sottoposti al trattamento.

ADC: una storia recente ma già ricca

La ricerca sugli ADC e la connessa produzione hanno subito una crescita notevole negli ultimi anni. Uno studio del 2022 individuava circa 170 nuovi farmaci sotto osservazione, 50 dei quali nella fase 1 della sperimentazione clinica. Questo dato, in particolare, denota un incremento degli studi del 90% rispetto all'anno precedente (2021), dimostrando la crescita che l'intero campo di ricerca sta vivendo.

A dispetto del poco tempo in cui si sta consumando questa rivoluzione, il processo di crescita degli ADC ha incontrato negli anni non pochi ostacoli. Il primo di essi era costituito frequentemente dalla significativa risposta immunitaria che gli *mAb* inducevano nei pazienti. Ciò era causato dal fatto che i primi agenti citotossici usati convenzionalmente erano coniugati *mAb* murini ricavati in laboratorio. Il grande passo in avanti compiuto nella seconda generazione di ADC si è avuto con l'inserimento di *mAb* modificati o di derivazione totalmente umana.

Si è reso da subito evidente, quindi, che in fondo gli *mAb* erano di fatto, e lo sono ancora oggi, il fulcro centrale attorno al quale gli ADC ruotano. È essenziale, per un efficace impatto sul trattamento dei tumori, che gli *mAb* rispettino dei criteri stringenti ed è altrettanto cruciale che gli *mAb* abbiano la giusta affinità con gli antigeni che dovranno individuare per selezionare le giuste cellule. In altre parole, proprio quella capacità degli ADC di distinguere l'elemento tumorale dai tessuti sani, che di fatto rende migliore il trattamento chemioterapico, dipende dall'uso del giusto *mAb*, che è prodotto in laboratorio appositamente per un particolare tipo di tumore.

Un ulteriore problema che lungo lo sviluppo e la ricerca sugli ADC si è riscontrato è relativo alle capacità tecnologiche di laboratorio necessarie a migliorare l'efficacia e la specificità del biofarmaco coniugato. Proprio nello sviluppo tecnologico si può notare quanto questo ambito della medicina, che ancora è inteso come pioneristico sulla cura del cancro, sia di fatto già enormemente avanzato sul piano scientifico. Basti pensare che nel giro di pochi anni siamo giunti alla quarta generazione di ADC, che già oggi sono usati per offrire maggiori opzioni di trattamento ai pazienti.

Biogen e ADC: uno sguardo al futuro

Biogen è attivamente coinvolta nella ricerca sugli ADC ormai da diversi anni. Tra le numerose attività, recentemente è stato lanciato un nuovo progetto, coordinato dal prof. Claudio Pisano, responsabile del *Pharmacological and Preclinical Development laboratory* dell'istituto. ENACT, "Exploring Novel Antibody-Drug Conjugates for Enhanced Cancer Therapeutics", è un progetto finanziato dal Ministero dell'Università e della Ricerca a valere sul Fondo Italiano per l'Applicazione delle Scienze, secondo il decreto No. 1075 del 18 luglio 2024 (FISA-2024).

L'obiettivo principale di ENACT è creare una nuova generazione di ADC capaci di interagire con quei tumori che ad oggi sono ancora sprovvisti di questo tipo di trattamento o che risultano ancora resistenti ad esso.

Dal punto di vista tecnologico e scientifico, il progetto prevede un lavoro che include lo sviluppo di anticorpi ricombinanti, la sintesi di una nuova molecola che leghi anticorpo e farmaco e lo sviluppo di una tecnologia avanzata per la coniugazione dei componenti degli ADC. Questi approcci permetteranno la realizzazione di una nuova generazione di farmaci contro il cancro, composti appositamente per aumentare l'efficacia e la sicurezza del trattamento.

L'obiettivo finale del progetto è offrire una nuova possibile terapia per quei pazienti affetti dal cancro che, attualmente, hanno delle prospettive limitate o inefficaci per la loro specifica situazione, sviluppando farmaci che aprano la strada a trattamenti più mirati, efficaci e, soprattutto, personalizzati.

Conclusioni

Le particolari caratteristiche degli ADC li rendono di fatto una promessa concreta per la futura terapia contro i tumori. In particolare, grazie alle ultime tecnologie e ai più recenti risultati derivanti dalla ricerca, è già oggi possibile immaginare una categoria di medicinali in grado di selezionare in modo mirato le cellule malate. Nonostante questi evidenti risultati, esistono ancora tante lacune da colmare. Biogen sta investendo considerevoli risorse proprio in questa direzione e promette di fornire un contributo essenziale a questo campo di ricerca.

Per approfondimenti:

- Sung, H. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 71, 209–249 (2021)
- Fu, Z., Li, S., Han, S. et al. Antibody drug conjugate: the “biological missile” for targeted cancer therapy. *Sig Transduct Target Ther* 7, 93 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00947-7>
- Wang, R., Hu, B., Pan, Z. et al. Antibody–Drug Conjugates (ADCs): current and future biopharmaceuticals. *J Hematol Oncol* 18, 51 (2025). <https://doi.org/10.1186/s13045-025-01704-3>