
ORGANISMOS MARINHOS COMO FONTE DE NOVOS FÁRMACOS: 15 ANOS E UMA PANDEMIA DEPOIS

Mateus F. Brito^a, Thayssa S. F. Fagundes^{b,c}, Paula C. Jimenez^d e Alessandra L. Valverde^{a,*}

^aInstituto de Química, Universidade Federal Fluminense, 24020-150 Niterói – RJ, Brasil

^bInstituto de Pesquisas Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 22460-030 Jardim Botânico – RJ, Brasil

^cDepartamento de Biotecnologia Marinha, Instituto de Estudos do Mar Almirante Paulo Moreira, 28930-000 Arraial do Cabo – RJ, Brasil

^dInstituto do Mar, Universidade Federal de São Paulo, 11070-102 Santos – SP, Brasil

Recebido: 24/11/2024; aceito: 26/05/2025; publicado online: 01/07/2025

*e-mail: alessandravalverde@id.uff.br

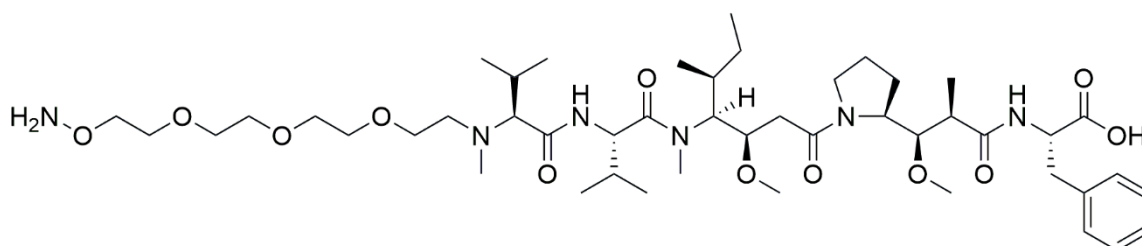
Outros 4 exemplos de ADCs usando MMAE, MMAF ou outra variante de auristatina em fase III

Devido ao sucesso na eficácia dos fármacos usando a estratégica ADC, muitas outras variações têm sido avaliadas com o objetivo de neutralizar células tumorais e seguem em diferentes fases de investigação. Os aspirantes a fármacos ARX-788 (**17**), UpRi, ABBV-399 (**18**) e MRG003 (**19**) encontram-se já em fase III dos testes clínicos.

ARX-788 (*amberstatina 269*) (**17**)

ARX-788 (Figura 1S) é um potente ADC cujo alvo são os receptores HER2 e foi projetado para maximizar a atividade antitumoral. A substância também é inibidora da tubulina e possui a característica de limitar os danos em células saudáveis, uma vez que o princípio ativo é liberado apenas no interior das células tumorais.¹

O primeiro registro do uso do ARX-788 ocorreu em 2016 e tinha como finalidade avaliar a eficácia do aspirante a novo fármaco frente ao câncer de mama e o câncer gástrico, ambos em fase I dos testes clínicos. Os resultados finais desses estudos foram publicados em 2022.^{2,3} Produzido pela Ambrx, atualmente a *amberstatin 269* está na fase II-III dos testes clínicos e tem o seu uso combinado com o maleato de pirotinibe (NCT05426486).⁴



Amberstatina 269 (C₄₇H₈₂N₆O₁₂) (**17**)

Figura 1S. Estrutura química do ARX-788

Upifitamabe rilsodotina (*XMT-1536*, UpRi)

UpRi é um aspirante a fármaco direcionado para a proteína transportadora de fosfato dependente de sódio, NaPi2b, que é correlacionada com o câncer de ovário. Através do programa UP-NEXT, a fase III dos testes clínicos está avaliando o uso do UpRi como medida terapêutica em pacientes com câncer de ovário recorrente e sensível a platina e com alto teor de NaPi2b.⁵ Em estudos anteriores,⁶ embora seja a mesma substância, ela era conhecida como XMT-1536 e foi testada em pacientes diagnosticados com tumores sólidos (NCT04907968).⁷ A estrutura química do XMT-1536 não foi disponibilizada na literatura.

Telisotuzumabe vedotina (*ABBV-399*) (**18**)

Telisotuzumabe vedotina (Figura 2S) é um fármaco imunoconjugado produzido pela companhia Abbvie. O medicamento é indicado para pacientes que apresentam quadro de câncer de pulmão, sendo o alvo

dessa substância a proteína c-Met. Durante a fase I dos testes clínicos, os resultados da atividade antitumoral foram encorajadores com uma toxicidade aceitável, permitindo o progresso até a fase III (NCT04928846).^{8,9}

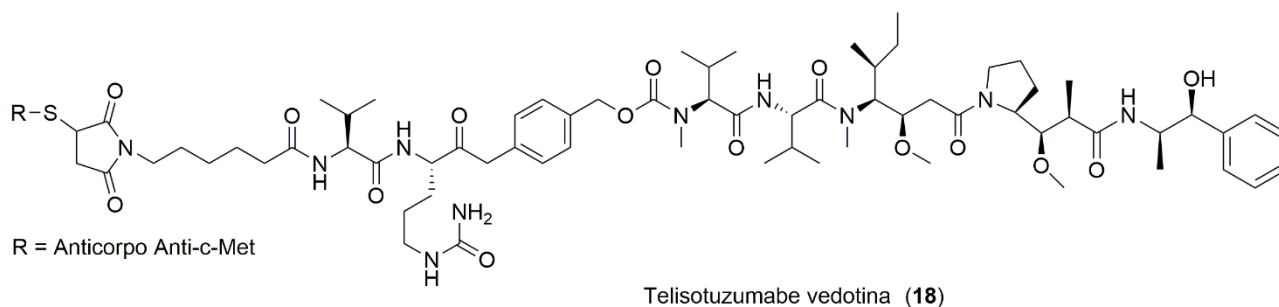


Figura 2S. Estrutura química da telisotuzumabe vedotina

MRG003 (19)

O MRG003 (Figura 3S) está com 6 estudos de fase II em andamento, onde as condições do paciente são tumores sólidos, câncer de estômago, do trato biliar, de pulmão, da nasofaringe ou de cabeça e pescoço. Atualmente, de acordo com a base de dados dos testes clínicos dos EUA, há um registro da fase III que visa avaliar a eficácia da substância frente ao câncer de células escamosas da cabeça e pescoço. Contudo, ainda não estão recrutando pacientes que possam integrar essa fase (NCT05751512).¹⁰ O fármaco é produzido pela Lepu Biopharma e de acordo com o *pipeline* disponível no site da companhia, ele também vem sendo testado na fase III do câncer da nasofaringe.¹¹ O trabalho publicado por Qiu *et al.*¹² descreve os resultados obtidos na fase I, além de destacar que o alvo desse fármaco é o EGFR. A estrutura química do MRG003 foi desenhada de acordo com o depósito da patente.¹³

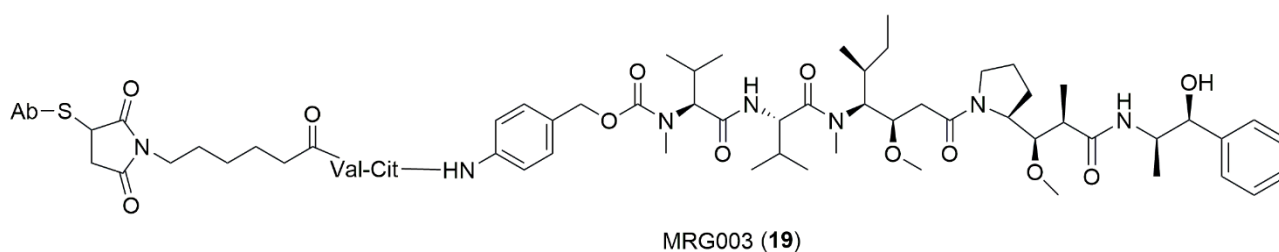


Figura 3S. Estrutura química do MRG003

Mais 11 exemplos de ADCs que usam MMAE, MMAF ou outra variante de auristatina em fase II

Há 11 substâncias derivadas da auristatina, pertencentes à classe dos fármacos imunoconjugados que estão na fase II dos testes clínicos. A Tabela 1S resume os princípios ativos que se encontram neste estágio de avaliação clínica.

Tabela 1S. Substâncias derivadas da auristatina em fase II dos testes clínicos, juntamente com o alvo, condição do paciente e o fabricante da substância

Nome	Alvo	Condição	Fabricante
CAB-AXL (BA-3011, Mecbotamabe vedotina)	AXL	melanoma, sarcoma, tumor sólido e câncer de pulmão	BioAtla
Ladiratuzumabe vedotina (SGN-LIV1A)	LIV-1 e microtúbulos	câncer de mama	Seagen
CAB-ROR2 (BA-3021, Ozuriftamabe vedotina)	ROR2	tumor sólido, câncer de pulmão, câncer de mama e sarcoma de tecido mole	BioAtla
CX-2029 (ABBV-2029)	CD71	tumor sólido, câncer de pulmão, de pâncreas, de cabeça e pescoço e linfoma da célula B	AbbVie & CytomX Therapeutics
W0101	IGF-R1	tumores sólidos avançados	Pierre-Fabre
Farletuzumabe ecteribulina (MORAb-202)	microtúbulos	tumores sólidos	Eisai
A-166	HER2	cânceres que expressam HER2	Klus Pharma
RC-88	mesotelina	tumores sólidos	RemeGen
STI-6129	CD38	amiloidose sistêmica recidivante ou refratária	Sorrento
BT5528	EPhA2	câncer de mama, gástrico, de cabeça/pescoço, de pulmão, de ovário, urotelial e tumores sólidos	Bicycle
BT8009	nectina-4 (PVRL4)	câncer de bexiga, de mama, de pulmão, de ovário e tumores sólidos	Bicycle

Outros 6 derivados de ADCs que usam MMAE, MMAF ou outra variante de auristatina em fase I

Atualmente, existem 6 substâncias derivadas da auristatina, pertencentes à classe dos fármacos imunoconjugados que estão na fase I dos testes clínicos (Tabela 2S).

Tabela 2S. Substâncias derivadas da auristatina em fase I dos testes clínicos, juntamente com o alvo, condição do paciente e o fabricante da substância

Nome	Alvo	Condição	Fabricante
ALT-P7	HER2 e microtúbulos	câncer de mama e gástrico	3SBio & Alteogen
Zanidatamabe zovodotina (ZW-49)	HER2	cânceres que expressam HER2	Zymeworks & BeiGene
SGN-B6A	integrina beta-6	tumor sólido	Seagen
SGN-CD228A	CD228	tumor sólido	Seagen
FOR-46	CD46	mieloma múltiplo e câncer de próstata	Fortis Therapeutics
Cofetuzumab pelidotin (ABBV-647)	PTK7	câncer de pulmão	AbbVie

REFERÊNCIAS

1. Ambrx, *Engineered to Overcome the Inherent Limitations of Conventional ADC Conjugation Approaches*, <https://ambrx.com/pipeline/>, acessado em junho 2025.
2. Zhang, Y.; Qiu, M. Z.; Wang, J. F.; Zhang, Y. Q.; Shen, A.; Yuan, X. L.; Zhang, T.; Wei, X. L.; Zhao, H. Y.; Wang, D. S.; Zhao, Q.; Xiong, G. Z.; Ji, Y. P.; Liang, X. J.; Xia, G.; Xu, R. H.; *Cell Rep. Med.* **2022**, *3*, 100814. [Crossref]
3. Zhang, J.; Ji, D.; Shen, W.; Xiao, Q.; Gu, Y.; O'Shaughnessy, J.; Hu, X.; *Clin. Cancer Res.* **2022**, *28*, 4212. [Crossref]
4. ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05426486>, acessado em junho 2025.
5. Richardson, D.; Harter, P.; O'Malley, D.; Gonzalez-Martin, A.; Herzog, T.; Rogalski, C.; Burger, R.; Mirza, M.; *International Journal of Gynecological Cancer* **2022**, *32*, A241. [Crossref]
6. Richardson, D. L.; Hamilton, E.; Tolcher, A.; Burns, T. F.; Edenfield, W. J.; Papadopoulos, K. P.; Matulonis, U. A.; Huebner, D.; Mosher, R.; Jarlenski, D.; Pennock, G.; Cyr, M.; Ulahannan, S. V.; Moore, K. N.; *Gynecol. Oncol.* **2020**, *159*, 52. [Crossref]
7. ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04907968>, acessado em junho 2025.
8. Camidge, D. R.; Barlesi, F.; Goldman, J. W.; Morgensztern, D.; Heist, R.; Vokes, E.; Spira, A.; Angevin, E.; Su, W. C.; Hong, D. S.; Strickler, J. H.; Motwani, M.; Dunbar, M.; Parikh, A.; Noon, E.; Blot, V.; Wu, J.; Kelly, K.; *J. Clin. Oncol.* **2022**, *41*, 1105. [Crossref]
9. ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04928846>, acessado em junho 2025.
10. ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05751512>, acessado em junho 2025.
11. LepuBiopharma, <https://en.lepubiopharma.com/technology>, acessado em junho 2025.

12. Qiu, M. Z.; Zhang, Y.; Guo, Y.; Guo, W.; Nian, W.; Liao, W.; Xu, Z.; Zhang, W.; Zhao, H. Y.; Wei, X.; Xue, L.; Tang, W.; Wu, Y.; Ren, G.; Wang, L.; Xi, J.; Jin, Y.; Li, H.; Hu, C.; Xu, R. H.; *JAMA Oncology* **2022**, *8*, 1042. [[Crossref](#)]
13. Chaohong, H.; *US 2018/0036423 A1* **2018**.

