

NANOCORPOS ANTI-HER2 CONJUGADOS A FÁRMACOS: AVANÇOS EM SISTEMAS DE LIBERAÇÃO PARA TUMORES SÓLIDOS E SNC

**DRUG-CONJUGATED ANTI-HER2 NANOBODIES: ADVANCES IN DELIVERY
SYSTEMS FOR SOLID TUMORS AND THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM**

Ciências da Saúde • 27/09/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/790387344](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/790387344)

Thiago Albuquerque
Sonia Denize Clivati Justus
Maysa Emanuelle Ferreira
Leticia Gomes de Pontes

RESUMO

O desenvolvimento de terapias oncológicas alvo-direcionadas tem impulsionado o uso de nanocorpos anti-HER2 conjugados a fármacos como alternativas aos anticorpos monoclonais convencionais, sobretudo diante das limitações de penetração tumoral, biodistribuição e acesso ao sistema nervoso central. Este estudo teve como objetivo analisar os avanços desses conjugados como sistemas de liberação direcionada para tumores sólidos e neoplasias do sistema nervoso central. Metodologicamente, realizou-se uma revisão de literatura de natureza qualitativa, com buscas nas bases PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect e Google Scholar, além de repositórios de teses e dissertações, considerando estudos sobre nanocorpos, HER2, engenharia de anticorpos, nanotecnologia e entrega de fármacos. A fundamentação teórica apoiou-se nos princípios da oncologia de precisão, da terapia alvo-direcionada, da engenharia molecular e da farmacocinética de biofármacos. Os resultados indicaram que o reduzido tamanho molecular, a elevada estabilidade, a baixa imunogenicidade e a modularidade dos nanocorpos favorecem maior difusão tecidual, acesso a epítomos específicos e conjugação controlada a agentes citotóxicos. Evidenciaram-se ainda potencial de atravessar a barreira hematoencefálica, menor exposição sistêmica e atividade antitumoral superior, embora persistam desafios de padronização, produção em escala, estabilidade e validação clínica.

Palavras-chave: Nanocorpos; HER2. Conjugados nanocorpo-fármaco; Tumores sólidos; Sistema nervoso central.

ABSTRACT

The development of targeted cancer therapies has driven the use of drug-conjugated anti-HER2 nanobodies as alternatives to

conventional monoclonal antibodies, particularly given their limitations regarding tumor penetration, biodistribution, and access to the central nervous system. This study aimed to analyze advances in these conjugates as targeted drug delivery systems for solid tumors and central nervous system neoplasms. Methodologically, a qualitative literature review was conducted using PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, and Google Scholar, in addition to repositories of theses and dissertations. Studies addressing nanobodies, HER2, antibody engineering, nanotechnology, and drug delivery were considered. The theoretical framework was based on the principles of precision oncology, targeted therapy, molecular engineering, and biopharmaceutical pharmacokinetics. The findings indicated that the small molecular size, high stability, low immunogenicity, and structural modularity of nanobodies promote enhanced tissue diffusion, access to specific epitopes, and controlled conjugation to cytotoxic agents. Their potential to cross the blood-brain barrier, reduce systemic exposure, and improve antitumor activity was also identified. However, challenges remain regarding standardization, large-scale production, pharmacological stability, and clinical validation.

Keywords: Nanobodies; HER2. Nanobody-drug conjugates; Solid tumors; Central nervous system.

1. INTRODUÇÃO

O câncer constitui um conjunto heterogêneo de doenças caracterizadas por alterações genéticas e epigenéticas que resultam na desregulação dos mecanismos celulares responsáveis pela proliferação, diferenciação e apoptose. Essas transformações celulares conduzem à formação de tumores capazes de invadir tecidos adjacentes e, em estágios avançados, produzir metástases

em órgãos distantes. Conforme observa Visvesh Kumar (2022), o desenvolvimento tumoral está associado à aquisição progressiva das chamadas características distintivas do câncer, entre as quais se destacam a proliferação sustentada, a evasão de mecanismos supressores de crescimento e a resistência à morte celular. Nesse contexto, a compreensão da biologia molecular das neoplasias tornou-se elemento central para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais específicas. A emergência das terapias alvo-direcionadas reflete justamente essa mudança de paradigma, na qual o tratamento passa a explorar alterações moleculares particulares das células tumorais, ampliando a eficácia terapêutica e reduzindo danos a tecidos saudáveis, como discutem Do Prado et al. (2024).

A incorporação de sistemas nanoestruturados tem permitido a criação de plataformas terapêuticas capazes de reconhecer seletivamente células tumorais e liberar fármacos de forma controlada no local de ação. Estudos recentes demonstram que nanopartículas decoradas com anticorpos ou fragmentos de anticorpos podem atuar simultaneamente como ferramentas diagnósticas e terapêuticas, configurando sistemas conhecidos como nanoteranósticos. Pinto et al. (2024) demonstraram, por exemplo, que nanopartículas poliméricas funcionalizadas com anticorpos e carregadas com agentes quimioterápicos apresentam potencial significativo no tratamento do câncer de mama. De maneira semelhante, Dallemole (2023) evidenciou que sistemas nanoestruturados funcionalizados com anticorpos anti-HER2 podem melhorar a atividade antitumoral de fármacos direcionados, aumentando a eficácia terapêutica e modulando a biodistribuição do medicamento.

Nesse contexto de inovação terapêutica, tem crescido o interesse pelo uso de fragmentos de anticorpos e nanocorpos como alternativas estruturais aos anticorpos monoclonais completos. A engenharia de anticorpos tem permitido a geração de fragmentos funcionais capazes de manter elevada afinidade pelo antígeno, mas com propriedades biofísicas distintas. Segundo Da Silva Moraes et al. (2014), fragmentos derivados de anticorpos podem apresentar vantagens relacionadas à estabilidade molecular, facilidade de modificação estrutural e maior capacidade de penetração em tecidos. Entre esses fragmentos, os nanocorpos destacam-se por serem domínios variáveis de anticorpos de cadeia pesada encontrados originalmente em camelídeos, apresentando dimensões significativamente menores que os anticorpos convencionais.

As propriedades estruturais dos nanocorpos têm despertado crescente interesse na biotecnologia terapêutica. O pequeno tamanho molecular dessas proteínas favorece a difusão em tecidos densos e permite o acesso a epítomos inacessíveis a anticorpos convencionais. Estudos experimentais demonstram que nanocorpos podem ser produzidos com elevada eficiência em sistemas heterólogos e mantêm estabilidade funcional em diferentes condições bioquímicas. Brisighello (2022) demonstrou que construtos de nanocorpos podem ser expressos e purificados de forma eficiente, preservando suas propriedades de reconhecimento molecular. Esse potencial também é evidenciado em estudos de engenharia molecular voltados à construção de bibliotecas de VHH, que ampliam o repertório de moléculas disponíveis para aplicações terapêuticas e diagnósticas, conforme discutido por Minatel (2025).

Além das abordagens experimentais, o avanço da bioinformática estrutural tem contribuído significativamente para o desenvolvimento de nanocorpos direcionados a alvos moleculares específicos. O planejamento computacional permite modelar interações proteína proteína, prever regiões de reconhecimento antigênico e otimizar afinidade molecular. Nesse sentido, Barros (2025) demonstrou que estratégias de modelagem in silico podem ser utilizadas para projetar nanocorpos capazes de mimetizar anticorpos terapêuticos já estabelecidos, preservando especificidade e potencial terapêutico. Abordagens semelhantes foram empregadas por Lima (2022), que utilizou modelagem computacional e expressão heteróloga para desenvolver nanocorpos com potencial inibidor de integrinas associadas à migração celular.

Outro aspecto relevante no desenvolvimento dessas tecnologias envolve a possibilidade de conjugação entre fragmentos de anticorpos e agentes terapêuticos citotóxicos. Conjugados anticorpo fármaco representam uma das estratégias mais promissoras da oncologia contemporânea ao combinar reconhecimento molecular específico com entrega seletiva de agentes terapêuticos. Zhou et al. (2024) demonstraram que conjugados anticorpo fármaco com múltiplas cargas terapêuticas podem induzir citotoxicidade tumoral e estimular respostas imunológicas antitumorais. De forma complementar, Ding et al. (2015) evidenciaram que anticorpos bifuncionais direcionados a receptores tumorais podem ampliar significativamente a especificidade terapêutica e a eficácia do tratamento.

Além das terapias baseadas em proteínas, novas abordagens moleculares vêm sendo investigadas para ampliar o arsenal terapêutico contra o câncer. Entre essas estratégias, destacam-se

terapias baseadas em RNA mensageiro, que têm demonstrado potencial na indução de respostas imunológicas específicas contra células tumorais. Marques (2020) destaca que essas tecnologias podem ser integradas a estratégias de imunoterapia e engenharia de anticorpos, ampliando as possibilidades de desenvolvimento de terapias personalizadas. A convergência entre nanotecnologia, imunoterapia e engenharia molecular tem, portanto, transformado profundamente o cenário da oncologia contemporânea.

Diante desse contexto científico e tecnológico, torna-se pertinente investigar o potencial dos nanocorpos anti-HER2 conjugados a fármacos como sistemas de liberação direcionada para tumores sólidos e tumores do sistema nervoso central. Embora os anticorpos monoclonais tenham transformado o tratamento de diversas neoplasias, ainda persistem desafios relacionados à penetração tecidual, à biodistribuição e à entrega eficiente de agentes terapêuticos em tecidos protegidos por barreiras fisiológicas. Assim, este estudo busca responder à seguinte questão de pesquisa: quais avanços os nanocorpos anti-HER2 conjugados a fármacos apresentam como sistemas de liberação direcionada para tumores sólidos e do sistema nervoso central, considerando especificidade molecular, penetração tecidual, eficácia terapêutica e segurança?

Diante dessa problemática, o objetivo geral deste estudo consiste em analisar os avanços no uso de nanocorpos anti-HER2 conjugados a fármacos como sistemas de liberação direcionada para tumores sólidos e tumores do sistema nervoso central. Para alcançar esse objetivo, o trabalho propõe examinar as propriedades estruturais e funcionais dos nanocorpos anti-HER2 relevantes para aplicações terapêuticas, analisar estratégias de conjugação fármaco nanocorpo

e investigar evidências de eficácia e desafios relacionados à entrega de fármacos nesses contextos tumorais.

2. METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão de literatura de natureza qualitativa, cujo propósito consiste em reunir, analisar e sintetizar criticamente a produção científica relacionada ao uso de nanocorpos anti-HER2 conjugados a fármacos como sistemas de liberação direcionada para tumores sólidos e tumores do sistema nervoso central. A escolha por esse tipo de abordagem metodológica fundamenta-se na necessidade de compreender, de forma sistematizada, os avanços científicos e tecnológicos relacionados ao desenvolvimento de terapias alvo-direcionadas baseadas em engenharia de anticorpos e nanotecnologia aplicada à oncologia. Revisões de literatura constituem estratégias relevantes para a organização do conhecimento científico acumulado em determinado campo, permitindo identificar tendências de pesquisa, lacunas investigativas e perspectivas futuras para o desenvolvimento de novas tecnologias terapêuticas.

A construção desta revisão ocorreu por meio de levantamento bibliográfico em bases de dados científicas amplamente reconhecidas na área das ciências da saúde e biotecnologia. Foram consultadas bases internacionais e regionais que concentram produção científica relevante nas áreas de oncologia molecular, imunoterapia, engenharia de anticorpos e nanotecnologia aplicada à medicina. Entre as principais bases utilizadas destacam-se PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect e Google Scholar. A seleção dessas bases justificou-se pela abrangência de periódicos indexados e pela relevância dessas plataformas para a disseminação

de pesquisas biomédicas e biotecnológicas. Além dessas bases, também foram considerados repositórios institucionais de teses e dissertações, tendo em vista que estudos acadêmicos frequentemente apresentam investigações detalhadas sobre desenvolvimento experimental de nanocorpos, modelagem molecular e estratégias de conjugação terapêutica.

A estratégia de busca foi estruturada a partir da combinação de descritores relacionados aos principais conceitos investigados no estudo. Entre os termos utilizados destacam-se expressões associadas a nanocorpos, anticorpos monoclonais, terapia alvo-direcionada, HER2, sistemas de liberação de fármacos, nanotecnologia aplicada ao câncer e tumores do sistema nervoso central. Esses descritores foram combinados por meio de operadores booleanos, permitindo ampliar ou restringir os resultados de acordo com a especificidade temática desejada. A utilização de combinações entre termos em língua inglesa e portuguesa possibilitou recuperar estudos publicados em diferentes contextos científicos, ampliando o escopo da revisão e favorecendo a identificação de pesquisas relevantes tanto no cenário internacional quanto na produção acadêmica de países de língua portuguesa.

Foram considerados elegíveis para análise estudos que abordassem diretamente aspectos relacionados à terapia direcionada em oncologia, à engenharia de anticorpos, ao desenvolvimento de nanocorpos ou à aplicação de sistemas nanotecnológicos para entrega direcionada de fármacos. Incluíram-se artigos científicos publicados em periódicos revisados por pares, dissertações de mestrado, teses de doutorado e capítulos de livros que apresentassem contribuições relevantes para a compreensão das propriedades estruturais dos nanocorpos, das estratégias de

conjugação com agentes terapêuticos e das aplicações desses sistemas no tratamento de neoplasias associadas ao receptor HER2. Foram priorizados estudos que discutissem mecanismos de ação, aspectos estruturais e funcionais dessas moléculas, bem como investigações que abordassem desafios relacionados à penetração tecidual, biodistribuição e eficácia terapêutica em tumores sólidos e em tumores do sistema nervoso central.

Como critérios de exclusão, foram descartados estudos que não apresentavam relação direta com o escopo temático da pesquisa, trabalhos duplicados entre as bases consultadas ou publicações cuja abordagem se restringia a aspectos genéricos da oncologia sem discutir especificamente terapias alvo-direcionadas, engenharia de anticorpos ou aplicações de nanocorpos. Também foram excluídos estudos que apresentavam acesso limitado ao conteúdo completo ou que não forneciam informações metodológicas suficientes para análise crítica.

Após a etapa de identificação das publicações, procedeu-se à leitura exploratória dos títulos e resumos com o objetivo de verificar a pertinência temática dos estudos encontrados. Os trabalhos considerados potencialmente relevantes foram submetidos à leitura integral, permitindo a extração das informações necessárias para a construção da análise teórica. Durante essa etapa, buscou-se identificar contribuições relacionadas aos fundamentos biológicos da terapia direcionada, às características estruturais dos nanocorpos, às estratégias de conjugação com agentes terapêuticos e às evidências experimentais relacionadas à eficácia desses sistemas em modelos oncológicos.

A análise do material selecionado ocorreu por meio de abordagem qualitativa e interpretativa, com foco na identificação de convergências teóricas, avanços tecnológicos e desafios científicos relacionados ao tema investigado. A síntese dos estudos foi organizada de forma temática, permitindo estruturar a discussão em torno de três eixos principais: os fundamentos da terapia alvo-direcionada em oncologia, as propriedades estruturais e funcionais dos nanocorpos aplicados à terapia antitumoral e as estratégias de conjugação e entrega direcionada de fármacos em tumores sólidos e no sistema nervoso central. Essa organização temática possibilitou estabelecer uma progressão lógica entre os tópicos analisados ao longo do estudo, favorecendo a compreensão integrada das diferentes dimensões que compõem o desenvolvimento de sistemas terapêuticos baseados em nanocorpos anti-HER2.

3. RESULTADOS E DISCUSSOES

3.1. Nanocorpos: Características, Vantagens e Limitações

Os nanocorpos, também denominados VHH, constituem fragmentos de anticorpos derivados de imunoglobulinas de cadeia pesada naturalmente produzidas por camelídeos, cuja principal particularidade reside na ausência da cadeia leve e do domínio CH1, mantendo, entretanto, plena capacidade de reconhecimento antigênico. Essa conformação estrutural singular resulta em moléculas de baixo peso molecular, aproximadamente entre 12 e 15 kDa, significativamente menores que os anticorpos monoclonais convencionais, característica que influencia de maneira decisiva seu comportamento farmacocinético e sua aplicabilidade terapêutica. Estudos experimentais demonstram que os nanocorpos preservam elevada afinidade e especificidade, mesmo quando isolados como

domínios únicos, o que os diferencia de fragmentos VH humanos, frequentemente instáveis quando dissociados da cadeia leve (Brisighello, 2022). Essa estabilidade estrutural decorre, em grande medida, de substituições aminoacídicas específicas nas regiões de arcabouço, que favorecem solubilidade, resistência à agregação e manutenção da conformação funcional em condições físico-químicas adversas, ampliando o potencial de uso desses fragmentos em ambientes biológicos complexos.

Entre as vantagens mais amplamente descritas dos nanocorpos destaca-se a elevada estabilidade térmica e química, que permite sua renaturação funcional após processos de desnaturação, fenômeno pouco observado em anticorpos convencionais e fragmentos derivados. Tal propriedade tem implicações diretas na produção, armazenamento e formulação de biofármacos, além de favorecer estratégias de engenharia molecular mais agressivas, como fusões proteicas, conjugação a fármacos e incorporação em sistemas nanoestruturados. Nesse sentido, trabalhos voltados ao desenvolvimento de sistemas de liberação direcionada, como o de Dallemole (2023), evidenciam que fragmentos de anticorpos e derivados de menor porte apresentam vantagens claras quando acoplados a nanocarreadores, sobretudo no que se refere à estabilidade da formulação e à eficiência de internalização celular. A possibilidade de produção recombinante eficiente em sistemas microbianos, como bactérias ou leveduras, constitui outro atributo relevante, reduzindo custos, aumentando a reprodutibilidade de lote e viabilizando a escalabilidade industrial, aspecto central para a translação clínica dessas biomoléculas (Brisighello, 2022; Barros, 2025).

O reduzido tamanho molecular dos nanocorpos também confere vantagens biológicas importantes, especialmente no que diz respeito à penetração tecidual e ao acesso a epítopos antigênicos pouco acessíveis a anticorpos de maior porte. Em contextos oncológicos, essa característica é particularmente relevante, uma vez que o microambiente tumoral sólido é marcado por elevada densidade celular, matriz extracelular compacta e heterogeneidade vascular, fatores que frequentemente limitam a difusão de macromoléculas terapêuticas. Evidências experimentais indicam que anticorpos de menor dimensão ou formatos bifuncionais compactos apresentam maior capacidade de infiltração tumoral e distribuição homogênea no tecido neoplásico, favorecendo a eficácia terapêutica (Ding et al., 2015). Além disso, a habilidade dos nanocorpos em reconhecer cavidades enzimáticas ou epítopos criptogênicos amplia o espectro de alvos moleculares potencialmente exploráveis em oncologia, incluindo receptores superexpressos, como HER2, e proteínas associadas à progressão tumoral e resistência terapêutica (Miranda, 2020).

Do ponto de vista imunológico, a elevada similaridade estrutural dos nanocorpos com domínios VH humanos contribui para sua baixa imunogenicidade, aspecto fundamental para aplicações clínicas repetidas. A ausência do fragmento Fc, embora limite funções efetoras clássicas mediadas por complemento ou citotoxicidade celular dependente de anticorpo, reduz simultaneamente o risco de reações inflamatórias sistêmicas inespecíficas e eventos adversos associados à ativação imunológica exacerbada. Tal característica torna os nanocorpos particularmente atrativos como vetores de liberação direcionada de fármacos, radioisótopos ou toxinas, nos quais o objetivo principal não é a ativação imune, mas a entrega seletiva do agente terapêutico ao sítio-alvo (Benaboura, 2024;

Miranda, 2020). Essa lógica tem sido explorada em diferentes plataformas teranósticas e nanoterapêuticas, incluindo nanopartículas funcionalizadas com anticorpos ou fragmentos, voltadas ao tratamento e diagnóstico do câncer de mama e outros tumores sólidos (Pinto et al., 2024).

3.2. Alvos Moleculares em Câncer e Terapia Direcionada

A consolidação da terapia direcionada em oncologia decorre do avanço na compreensão da biologia molecular do câncer, que evidenciou que a transformação neoplásica está associada a alterações específicas em vias de sinalização, receptores de superfície e mecanismos regulatórios celulares. Diferentemente das abordagens citotóxicas clássicas, que atuam de forma ampla e pouco seletiva, as terapias alvo-direcionadas buscam interferir diretamente em moléculas cuja expressão ou atividade encontra-se alterada nas células tumorais, promovendo maior especificidade terapêutica e redução de danos aos tecidos saudáveis. Essa mudança de paradigma tem permitido a personalização do tratamento oncológico, uma vez que a escolha do fármaco passa a depender do perfil molecular do tumor e da presença de biomarcadores preditivos de resposta, ampliando a eficácia clínica e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (Do prado et al., 2024; Visvesh Kumar, 2022).

Nesse contexto, os alvos moleculares assumem papel central como determinantes da eficácia terapêutica, sendo frequentemente representados por receptores tirosina quinase, proteínas envolvidas na angiogênese, moléculas de adesão celular e marcadores associados à evasão imunológica tumoral. A superexpressão ou ativação constitutiva desses alvos confere vantagens proliferativas às

células neoplásicas, ao mesmo tempo em que cria oportunidades terapêuticas para o desenvolvimento de agentes capazes de bloquear seletivamente tais vias. Estudos recentes demonstram que a identificação precisa desses alvos não apenas orienta a escolha do tratamento, mas também possibilita estratégias combinatórias, nas quais diferentes vias são moduladas simultaneamente para reduzir a emergência de resistência terapêutica, fenômeno recorrente em tumores agressivos e geneticamente instáveis (Do Prado et al., 2024; Visvesh Kumar, 2022).

A integração da nanotecnologia à terapia alvo-direcionada ampliou significativamente o potencial de exploração desses alvos moleculares, ao permitir o desenvolvimento de sistemas capazes de combinar reconhecimento específico, proteção do fármaco e liberação controlada no microambiente tumoral. Nanopartículas funcionalizadas com ligantes direcionados a alvos específicos favorecem a acumulação seletiva do agente terapêutico no tecido neoplásico, superando limitações relacionadas à biodistribuição sistêmica e à toxicidade off target. Nesse sentido, a nanotecnologia tem se consolidado como uma ferramenta estratégica para o tratamento personalizado do câncer, possibilitando a adaptação das formulações terapêuticas às características moleculares e fisiológicas de cada tumor (De Santana et al., 2025; Landim et al., s.d.). A capacidade dessas plataformas de integrar funções diagnósticas e terapêuticas reforça ainda mais seu papel na oncologia de precisão.

Além do direcionamento molecular clássico, avanços recentes evidenciam a relevância de alvos associados à modulação da resposta imune tumoral, aproximando a terapia alvo da imunoterapia. A associação entre nanotecnologia e estratégias

imunomodulatórias tem demonstrado potencial para aumentar a eficácia antitumoral, seja por meio da ativação seletiva do sistema imune, seja pela entrega direcionada de agentes capazes de reverter a imunossupressão do microambiente tumoral. Essa convergência de abordagens amplia o espectro de alvos terapêuticos e permite intervenções mais complexas e integradas, especialmente em neoplasias resistentes às terapias convencionais (Fontes et al., 2024).

Exemplo emblemático dessa evolução é o desenvolvimento de conjugados anticorpo fármaco direcionados a alvos moleculares específicos, como o CD276 B7 H3, cuja expressão elevada em determinados tumores está associada à progressão agressiva e ao escape imunológico. Evidências experimentais indicam que conjugados com cargas terapêuticas múltiplas, direcionados a esse alvo, são capazes de induzir citotoxicidade tumoral concomitantemente à ativação imune, ampliando a resposta antineoplásica em modelos de câncer de mama triplo negativo (Zhou et al., 2024). Esses achados reforçam a importância da escolha criteriosa do alvo molecular, não apenas em função de sua expressão tumoral, mas também de seu papel funcional na biologia do câncer.

No âmbito da engenharia molecular, o planejamento racional de ligantes direcionados a alvos específicos tem se beneficiado de abordagens computacionais avançadas, que permitem prever interações estruturais e otimizar a afinidade de ligação antes da validação experimental. Estudos *in silico* voltados à construção de nanocorpos miméticos direcionados a integrinas humanas demonstram como a modelagem molecular pode acelerar a identificação de alvos relevantes e orientar o desenvolvimento de terapias mais eficientes e seletivas (Barros, 2025). Tais estratégias são

particularmente relevantes em tumores sólidos e em contextos nos quais barreiras biológicas limitam o acesso dos fármacos ao sítio tumoral, exigindo vetores altamente específicos e funcionalmente otimizados.

Dessa forma, os alvos moleculares configuram o eixo estruturante da terapia direcionada em oncologia, sustentando tanto o desenvolvimento de novos fármacos quanto a integração de plataformas nanotecnológicas e imunoterapêuticas. A compreensão aprofundada da função biológica desses alvos, aliada à capacidade de explorá-los por meio de sistemas de liberação avançados, tem redefinido os limites da precisão terapêutica, abrindo caminho para abordagens cada vez mais personalizadas e eficazes no tratamento do câncer (Do prado et al., 2024; De santana et al., 2025).

3.3. Comparação Entre Anticorpos Monoclonais e Nanocorpos

A comparação entre anticorpos monoclonais convencionais e nanocorpos insere-se no debate mais amplo sobre a evolução das estratégias de terapia direcionada e do uso da nanotecnologia em oncologia, na medida em que ambas as plataformas compartilham elevada especificidade molecular, mas diferem substancialmente em estrutura, propriedades biofísicas e potencial de aplicação terapêutica. Anticorpos monoclonais são imunoglobulinas completas, dotadas de regiões variável e constante, cuja complexidade estrutural lhes confere meia vida plasmática prolongada e capacidade de acionar mecanismos efetores do sistema imune. Em contrapartida, essa mesma complexidade impõe limitações relacionadas ao tamanho molecular, à penetração tecidual e à flexibilidade de engenharia, aspectos que têm sido amplamente discutidos no contexto da nanotecnologia aplicada ao

diagnóstico e ao tratamento do câncer (Landim et al., 2022). Os nanocorpos, por sua vez, correspondem a fragmentos de domínio único derivados de anticorpos de cadeia pesada, apresentando arquitetura molecular simplificada que altera de forma decisiva sua interação com alvos biológicos e sistemas de liberação.

Do ponto de vista estrutural e produtivo, os anticorpos monoclonais exigem sistemas eucarióticos complexos para expressão adequada, sobretudo em razão da necessidade de glicosilação correta para manutenção da estabilidade e da função biológica. Esse requisito eleva custos de produção e limita a rapidez de desenvolvimento e escalabilidade industrial. Em contraste, os nanocorpos apresentam elevada solubilidade e estabilidade mesmo quando expressos em sistemas heterólogos simples, como bactérias, o que favorece processos produtivos mais econômicos e reprodutíveis. Estudos experimentais demonstram que construtos de nanocorpos podem ser expressos, purificados e mantidos funcionalmente ativos com maior facilidade em comparação a anticorpos completos, o que amplia seu potencial como insumos terapêuticos e diagnósticos (Brisighello, 2022; Onofre, 2025). Essa vantagem produtiva tem impulsionado o interesse por bibliotecas de VHH e por abordagens de seleção racional, capazes de acelerar a identificação de ligantes de alta afinidade (Minatel, 2025).

As diferenças de tamanho molecular entre anticorpos monoclonais e nanocorpos repercutem diretamente sobre a biodistribuição e a penetração tecidual, fatores críticos no tratamento de tumores sólidos. Anticorpos completos, com aproximadamente 150 kDa, apresentam difusão limitada em microambientes tumorais densos, caracterizados por matriz extracelular compacta e vascularização heterogênea. Nanocorpos, ao contrário, exibem massa molecular

significativamente menor, o que favorece a infiltração profunda no tecido tumoral e o acesso a epítomos criptogênicos ou regiões estruturais inacessíveis a moléculas maiores. Essa característica tem sido apontada como uma vantagem relevante no contexto da nanotecnologia oncológica, sobretudo quando associada a sistemas de liberação direcionada e plataformas teranósticas (Landim et al., 2022; Fontes et al., 2024). Ademais, a maior capacidade de difusão confere aos nanocorpos potencial superior para aplicações em tecidos protegidos por barreiras biológicas, ampliando seu espectro de uso em comparação aos anticorpos monoclonais tradicionais.

No âmbito funcional, uma distinção central reside na presença do fragmento Fc nos anticorpos monoclonais, responsável pela ativação de mecanismos efetores como citotoxicidade celular dependente de anticorpo e ativação do complemento. Tais funções são relevantes em determinadas estratégias imunoterapêuticas, mas também estão associadas a efeitos adversos decorrentes da ativação imune inespecífica. Os nanocorpos, por não possuírem naturalmente a região Fc, não desencadeiam essas respostas, o que limita sua ação citotóxica direta mediada pelo sistema imune, mas simultaneamente reduz riscos inflamatórios e imunotóxicos. Essa característica torna os nanocorpos particularmente adequados como vetores de entrega de fármacos, radioisótopos ou outras cargas terapêuticas, nos quais a especificidade de direcionamento é mais relevante do que a ativação imune sistêmica (Fontes et al., 2024). A ausência do Fc, portanto, não deve ser interpretada apenas como limitação, mas como atributo funcional dependente do contexto terapêutico.

Outro aspecto distintivo refere-se à flexibilidade de engenharia molecular. Anticorpos monoclonais, devido à sua complexidade

estrutural, apresentam maior dificuldade para modificações químicas precisas e construção de formatos multifuncionais. Nanocorpos, em contraste, exibem elevada modularidade, permitindo a geração de formatos bivalentes, multiespecíficos ou fusionados a outras proteínas e nanomateriais com relativa simplicidade. Abordagens de planejamento *in silico* e modelagem computacional têm demonstrado que a arquitetura compacta dos VHH facilita a otimização racional da afinidade, da especificidade e da estabilidade, orientando o desenvolvimento de ligantes altamente seletivos para alvos específicos, como integrinas associadas à progressão tumoral (Barros, 2025; Lima, 2022). Essa maleabilidade estrutural amplia as possibilidades de aplicação dos nanocorpos em sistemas avançados de liberação e em estratégias combinatórias de terapia direcionada.

Apesar das vantagens associadas aos nanocorpos, os anticorpos monoclonais permanecem amplamente consolidados na prática clínica, sustentados por décadas de desenvolvimento, validação regulatória e evidências de eficácia em diferentes tipos de câncer. Sua meia vida plasmática prolongada constitui um benefício relevante em regimes terapêuticos que demandam exposição sustentada ao fármaco. Em contrapartida, os nanocorpos apresentam depuração renal rápida quando administrados isoladamente, o que pode limitar sua eficácia clínica se não forem adotadas estratégias de modulação farmacocinética. Estudos em engenharia de anticorpos ressaltam que a escolha entre anticorpos completos e fragmentos deve considerar o equilíbrio entre estabilidade, biodistribuição e finalidade terapêutica, evitando abordagens simplificadoras que tratem essas plataformas como concorrentes diretas (Da silva morais et al., 2014).

Nesse sentido, a literatura contemporânea aponta para uma visão complementar entre anticorpos monoclonais e nanocorpos, em vez de uma substituição direta. Enquanto os primeiros continuam desempenhando papel central em imunoterapias estabelecidas, os nanocorpos emergem como ferramentas inovadoras capazes de superar limitações específicas, especialmente quando integrados a plataformas nanotecnológicas e estratégias de liberação direcionada. A combinação de engenharia molecular, nanotecnologia e modelagem computacional tem ampliado o espectro de aplicações dos nanocorpos, consolidando-os como elementos estratégicos na evolução da oncologia de precisão, sem desconsiderar a relevância clínica e histórica dos anticorpos monoclonais (Landim et al., 2022.; Barros, 2025; Minatel, 2025).

4. CONJUGADOS NANOCORPO-FÁRMACO (NDCS).

4.1. Estratégias de Conjugação e Tipos de Ligantes

O desenvolvimento de conjugados nanocorpo-fármaco depende fundamentalmente das estratégias de conjugação empregadas para conectar o domínio de reconhecimento molecular ao agente citotóxico, uma vez que a natureza do ligante influencia diretamente parâmetros como estabilidade sistêmica, biodistribuição e eficiência de liberação intracelular do fármaco. No campo da oncologia de precisão, a conjugação controlada de biomoléculas tem sido amplamente explorada como forma de maximizar a seletividade terapêutica e reduzir efeitos adversos sistêmicos. Nesse contexto, a integração entre imunoterapia e nanotecnologia tem ampliado o repertório de estratégias bioquímicas utilizadas para desenvolver sistemas de entrega direcionada capazes de reconhecer alvos tumorais específicos e liberar agentes citotóxicos de maneira

localizada, potencializando a eficácia terapêutica e minimizando a toxicidade fora do sítio tumoral, conforme discutido por Fontes et al. (2024). A concepção desses sistemas envolve a engenharia molecular de nanocorpos ou fragmentos derivados de anticorpos capazes de se ligar a antígenos tumorais com alta afinidade, sendo posteriormente conjugados a moléculas farmacologicamente ativas por meio de ligantes projetados para responder a estímulos bioquímicos presentes no microambiente tumoral.

As estratégias de conjugação têm evoluído de abordagens químicas relativamente simples para métodos altamente controlados de modificação molecular, frequentemente guiados por modelagem estrutural e desenho racional de biomoléculas. Estudos de engenharia molecular indicam que a compreensão da estrutura tridimensional dos nanocorpos e de suas regiões de interação com antígenos é essencial para determinar os sítios ideais de conjugação, evitando interferência na capacidade de reconhecimento molecular. Trabalhos baseados em modelagem computacional demonstram que a análise estrutural de nanocorpos permite identificar regiões que podem ser funcionalizadas sem comprometer a afinidade pelo alvo, contribuindo para o desenvolvimento de conjugados mais estáveis e eficazes, como discutido por Lima (2022). De forma semelhante, investigações de planejamento molecular indicam que a construção *in silico* de nanocorpos direcionados a integrinas ou outros receptores associados ao câncer possibilita prever interações estruturais e orientar estratégias de conjugação mais eficientes, ampliando a racionalidade do desenvolvimento desses sistemas terapêuticos, conforme demonstrado por Barros (2025).

A escolha do ligante químico que conecta o nanocorpo ao fármaco constitui um elemento central na funcionalidade dos conjugados,

uma vez que diferentes tipos de linkers determinam tanto a estabilidade plasmática quanto os mecanismos de liberação intracelular do agente terapêutico. Ligantes não cliváveis, por exemplo, conferem maior estabilidade estrutural ao conjugado, mantendo a molécula intacta até a internalização celular, enquanto ligantes cliváveis são projetados para responder a condições específicas do ambiente intracelular, como pH ácido, presença de enzimas lisossomais ou alterações no potencial redox. A engenharia desses sistemas exige compreensão detalhada das interações moleculares envolvidas, uma vez que pequenas modificações na estrutura do ligante podem alterar significativamente o perfil farmacocinético do conjugado. Estudos que investigam interações moleculares entre anticorpos terapêuticos e seus alvos demonstram que o desenho racional dessas interfaces é fundamental para garantir estabilidade e eficácia terapêutica, como observado na análise molecular da interação PD-1 e PD-L1 associada a anticorpos imunoterapêuticos descrita por Vieira (2023).

Além das estratégias químicas tradicionais, abordagens inspiradas em biomoléculas naturais também têm contribuído para o desenvolvimento de ligantes com propriedades farmacológicas específicas. Peptídeos sintéticos, por exemplo, vêm sendo investigados como componentes funcionais capazes de atuar tanto como agentes citotóxicos quanto como elementos intermediários em sistemas de conjugação. Pesquisas sobre peptídeos bioativos derivados de toxinas naturais indicam que essas moléculas podem apresentar atividade citotóxica seletiva ou propriedades estruturais adequadas para integrar sistemas terapêuticos complexos, ampliando o potencial de aplicação em plataformas de entrega direcionada, como demonstrado nos estudos experimentais conduzidos por Sousa et al. (2019). A incorporação de elementos

peptídicos em sistemas de conjugação pode, portanto, contribuir para a criação de estruturas híbridas capazes de combinar reconhecimento molecular, estabilidade estrutural e atividade farmacológica.

No campo das terapias avançadas, a integração entre diferentes plataformas biotecnológicas tem ampliado ainda mais as possibilidades de conjugação molecular. Estratégias que combinam nanocorpos com tecnologias emergentes, como sistemas baseados em RNA mensageiro ou nanopartículas terapêuticas, têm sido investigadas como formas de potencializar a entrega de fármacos e modular respostas imunológicas antitumorais. Estudos sobre novas terapias moleculares indicam que a convergência entre biologia molecular, engenharia de proteínas e nanotecnologia está redefinindo o desenvolvimento de tratamentos oncológicos personalizados, criando oportunidades para sistemas de entrega altamente específicos e adaptáveis, conforme discutido por Marques (2020). Nesse cenário, os conjugados nanocorpo-fármaco emergem como plataformas versáteis capazes de integrar diferentes abordagens terapêuticas em um único sistema funcional.

A relevância dessas estratégias também pode ser compreendida no contexto mais amplo do desenvolvimento de medicamentos biológicos, cuja expansão tem transformado o panorama da farmacoterapia moderna. O crescimento do mercado de biológicos e biofármacos evidencia a importância crescente de tecnologias baseadas em proteínas recombinantes, anticorpos e fragmentos derivados, cuja eficácia depende diretamente de métodos avançados de modificação molecular e conjugação química. Nesse sentido, a engenharia de conjugados terapêuticos representa uma das áreas mais dinâmicas da biotecnologia farmacêutica

contemporânea, refletindo tendências globais de inovação no desenvolvimento de medicamentos direcionados, como destacado por Bastos (2023).

Evidências experimentais recentes reforçam o potencial dessas estratégias no desenvolvimento de conjugados nanocorpo-fármaco com aplicações clínicas promissoras. Trabalhos pioneiros demonstraram que conjugados baseados em nanocorpos direcionados a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade podem atuar simultaneamente como ferramentas terapêuticas e sistemas de imagem molecular, ampliando o espectro de aplicações desses sistemas na oncologia, conforme evidenciado por Fang et al. (2016). De forma semelhante, pesquisas mais recentes têm demonstrado que conjugados direcionados a receptores tumorais específicos, como TROP2, apresentam elevada capacidade de internalização celular e citotoxicidade seletiva, reforçando o potencial dos nanocorpos como vetores eficientes para a entrega de fármacos antitumorais, como observado nos experimentos conduzidos por Xu et al. (2023).

Avanços ainda mais recentes indicam que a otimização das estratégias de conjugação pode contribuir significativamente para superar algumas das principais limitações das terapias baseadas em anticorpos, especialmente no que se refere à penetração tumoral e à distribuição em tecidos protegidos por barreiras fisiológicas. Estudos experimentais envolvendo conjugados anti-HER2 demonstram que nanocorpos conjugados a fármacos podem apresentar maior capacidade de difusão em tumores sólidos e potencial para atravessar barreiras biológicas complexas, como a barreira hematoencefálica, ampliando as perspectivas terapêuticas para tumores do sistema nervoso central. Esses resultados sugerem que

a combinação entre engenharia de nanocorpos, desenho racional de ligantes e otimização da conjugação química constitui um caminho promissor para o desenvolvimento de sistemas terapêuticos mais eficazes e seguros, conforme demonstrado por Wang et al. (2025).

4.2. Propriedades Farmacocinéticas e Biodistribuição

A compreensão das propriedades farmacocinéticas e dos padrões de biodistribuição constitui elemento central no desenvolvimento de conjugados nanocorpo-fármaco, uma vez que esses parâmetros determinam a eficácia terapêutica, a segurança sistêmica e a capacidade de direcionamento seletivo aos tecidos tumorais. Diferentemente dos anticorpos monoclonais convencionais, os nanocorpos apresentam dimensões moleculares significativamente menores e arquitetura estrutural simplificada, características que influenciam diretamente processos farmacocinéticos como difusão tecidual, penetração tumoral e depuração sistêmica. No contexto da oncologia de precisão, essas propriedades têm despertado crescente interesse científico, especialmente pela possibilidade de melhorar o acesso de agentes terapêuticos a regiões tumorais pouco vascularizadas ou protegidas por barreiras fisiológicas complexas. Conforme discutido por Fontes et al. (2024), a integração entre imunoterapia e nanotecnologia tem ampliado as possibilidades de engenharia de biomoléculas capazes de otimizar a distribuição de fármacos no organismo, favorecendo a concentração seletiva em tecidos tumorais e reduzindo a exposição de tecidos saudáveis a agentes citotóxicos.

A farmacocinética de nanocorpos é fortemente influenciada por sua massa molecular reduzida e por sua elevada estabilidade estrutural, fatores que favorecem rápida difusão através de matrizes

extracelulares densas presentes em tumores sólidos. Estudos de modelagem molecular demonstram que a estrutura compacta dos domínios VHH permite interação eficiente com alvos moleculares específicos, ao mesmo tempo em que facilita a penetração em microambientes tumorais caracterizados por alta pressão intersticial e arquitetura vascular irregular. Investigações baseadas em engenharia computacional indicam que a análise estrutural desses domínios permite prever padrões de interação molecular e comportamento farmacocinético potencial, contribuindo para o desenho racional de nanocorpos com propriedades terapêuticas aprimoradas, conforme demonstrado por Lima (2022). Nesse sentido, abordagens de planejamento *in silico* têm sido empregadas para projetar nanocorpos direcionados a receptores celulares específicos, permitindo avaliar previamente parâmetros como estabilidade conformacional, afinidade molecular e possíveis impactos na distribuição sistêmica desses agentes terapêuticos, como discutido por Barros (2025).

Outro aspecto relevante na análise farmacocinética dos conjugados nanocorpo-fármaco diz respeito às interações moleculares que regulam a internalização celular e a permanência dos complexos terapêuticos no ambiente tumoral. A interação entre ligantes terapêuticos e receptores celulares específicos constitui etapa determinante no processo de reconhecimento molecular e internalização do conjugado, influenciando diretamente a eficiência terapêutica. Estudos sobre a dinâmica molecular de interações entre anticorpos e receptores imunológicos demonstram que pequenas variações estruturais podem modificar significativamente a estabilidade dos complexos formados e sua capacidade de desencadear processos de internalização celular. A análise detalhada da interação entre PD-1 e PD-L1, por exemplo, evidencia como a

compreensão das forças intermoleculares envolvidas na ligação entre proteínas terapêuticas e seus alvos pode orientar o desenvolvimento de biomoléculas com melhor desempenho farmacológico, conforme investigado por Vieira (2023).

Além das propriedades estruturais dos nanocorpos, os mecanismos de citotoxicidade associados aos fármacos conjugados também influenciam o perfil farmacocinético desses sistemas terapêuticos. A escolha do agente citotóxico e de seus mecanismos de ação determina não apenas a eficácia do tratamento, mas também sua distribuição intracelular após a internalização do conjugado. Estudos experimentais envolvendo peptídeos bioativos indicam que determinadas moléculas podem apresentar atividade citotóxica seletiva contra células tumorais, dependendo de sua capacidade de interagir com membranas celulares ou estruturas intracelulares específicas. Pesquisas sobre peptídeos derivados de toxinas naturais demonstram que essas moléculas podem exercer efeitos citotóxicos relevantes e servir como componentes funcionais em sistemas terapêuticos direcionados, ampliando as possibilidades de engenharia farmacológica em plataformas baseadas em biomoléculas, como evidenciado nos estudos conduzidos por Sousa et al. (2019).

A farmacocinética desses sistemas também precisa ser analisada no contexto mais amplo das novas plataformas terapêuticas emergentes na biotecnologia médica. A convergência entre diferentes tecnologias terapêuticas, incluindo terapias baseadas em RNA mensageiro, nanopartículas e anticorpos modificados, tem contribuído para a criação de sistemas híbridos capazes de modular simultaneamente múltiplos processos biológicos. Nesse cenário, a engenharia de conjugados terapêuticos passa a integrar um

ecossistema tecnológico mais amplo, no qual diferentes abordagens biomoleculares podem ser combinadas para otimizar a eficácia terapêutica e a distribuição de fármacos no organismo. A análise dessas novas estratégias terapêuticas demonstra que o desenvolvimento de sistemas biotecnológicos complexos está redefinindo o tratamento de doenças oncológicas, conforme discutido por Marques (2020).

A importância das propriedades farmacocinéticas também se manifesta no contexto regulatório e econômico do desenvolvimento de medicamentos biológicos. A expansão global do mercado de biofármacos reflete o crescente investimento em terapias baseadas em proteínas recombinantes, anticorpos e fragmentos derivados, cujas propriedades farmacocinéticas precisam ser cuidadosamente avaliadas para garantir segurança e eficácia clínica. Nesse cenário, a engenharia de anticorpos e fragmentos derivados, incluindo nanocorpos, tem se consolidado como uma das áreas mais promissoras da farmacologia moderna, conforme analisado por Bastos (2023), que destaca a crescente relevância desses medicamentos no panorama terapêutico europeu e internacional.

Evidências experimentais recentes reforçam a importância da otimização farmacocinética no desenvolvimento de conjugados nanocorpo-fármaco. Estudos pioneiros demonstraram que conjugados baseados em nanocorpos podem atuar simultaneamente como agentes terapêuticos e ferramentas de imagem molecular, permitindo monitorar a biodistribuição do agente terapêutico no organismo e avaliar sua eficácia em tempo real. Trabalhos experimentais envolvendo nanocorpos direcionados a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade demonstraram que esses sistemas apresentam distribuição seletiva

em tecidos tumorais e podem ser utilizados tanto para tratamento quanto para diagnóstico molecular, conforme evidenciado por Fang et al. (2016).

Investigações mais recentes também indicam que a engenharia de conjugados direcionados a antígenos tumorais específicos pode resultar em elevada seletividade terapêutica e potente atividade antitumoral. Estudos envolvendo conjugados direcionados ao receptor TROP2 demonstraram que esses sistemas apresentam elevada capacidade de internalização celular e significativa atividade citotóxica em células tumorais, reforçando o potencial dos nanocorpos como vetores de entrega altamente eficientes para agentes antineoplásicos, conforme demonstrado por Xu et al. (2023). A capacidade desses conjugados de se acumular seletivamente em tumores representa um dos principais fatores responsáveis por sua eficácia terapêutica.

Avanços ainda mais recentes sugerem que a otimização das propriedades farmacocinéticas desses sistemas pode contribuir para superar barreiras biológicas que tradicionalmente limitam a eficácia das terapias antitumorais. Estudos experimentais envolvendo conjugados nanocorpo-fármaco direcionados ao receptor HER2 demonstraram que essas moléculas apresentam maior capacidade de penetração em tumores sólidos e potencial para atravessar a barreira hematoencefálica, ampliando as perspectivas terapêuticas para neoplasias do sistema nervoso central. Esses resultados indicam que a arquitetura molecular compacta dos nanocorpos favorece tanto a difusão tecidual quanto a redução da exposição sistêmica a agentes citotóxicos, melhorando o perfil terapêutico desses sistemas, como demonstrado por Wang et al. (2025).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evolução das terapias alvo-direcionadas tem redefinido os paradigmas do tratamento oncológico ao deslocar o foco terapêutico de abordagens citotóxicas inespecíficas para estratégias baseadas no reconhecimento molecular seletivo. Nesse cenário, os nanocorpos emergem como plataformas biotecnológicas promissoras devido às suas propriedades estruturais singulares, como pequeno tamanho molecular, elevada estabilidade e capacidade de reconhecer epítomos específicos com alta afinidade. Essas características favorecem maior penetração em tumores sólidos e ampliam o potencial de acesso a tecidos biologicamente protegidos, incluindo regiões associadas ao sistema nervoso central. A literatura analisada indica que a engenharia de nanocorpos conjugados a fármacos representa uma estratégia terapêutica inovadora capaz de combinar especificidade molecular, entrega direcionada de agentes citotóxicos e melhoria no perfil farmacológico das terapias antitumorais.

A análise das evidências disponíveis demonstra que os conjugados nanocorpo-fármaco configuram uma evolução relevante em relação aos sistemas tradicionais baseados em anticorpos monoclonais. A estrutura compacta dos nanocorpos favorece a difusão em microambientes tumorais complexos e permite maior penetração tecidual, característica particularmente relevante no tratamento de tumores sólidos e de neoplasias localizadas em regiões de difícil acesso terapêutico. Além disso, a possibilidade de projetar estratégias de conjugação altamente controladas permite otimizar a estabilidade do conjugado em circulação sistêmica e promover a liberação seletiva do fármaco no interior da célula tumoral,

contribuindo para reduzir a toxicidade sistêmica associada às terapias citotóxicas convencionais.

Outro aspecto relevante evidenciado na literatura refere-se ao papel das estratégias de engenharia molecular no aprimoramento dessas plataformas terapêuticas. O uso de modelagem computacional, planejamento estrutural e desenho racional de biomoléculas tem permitido otimizar tanto a afinidade molecular dos nanocorpos quanto os mecanismos de conjugação utilizados para acoplar agentes citotóxicos. Essas abordagens contribuem para o desenvolvimento de sistemas terapêuticos mais estáveis, com maior seletividade tumoral e melhor desempenho farmacocinético. A integração entre nanotecnologia, engenharia de proteínas e farmacologia molecular tem possibilitado avanços significativos na concepção de sistemas de liberação direcionada capazes de atuar de forma mais precisa no microambiente tumoral.

Os estudos analisados também evidenciam que a eficácia terapêutica dos conjugados nanocorpo-fármaco está diretamente associada ao equilíbrio entre potência citotóxica e segurança farmacológica. A escolha adequada de ligantes químicos, o controle dos mecanismos de liberação do fármaco e a otimização da biodistribuição representam fatores críticos para garantir que o agente terapêutico seja liberado preferencialmente no tecido tumoral. Nesse sentido, os avanços observados no desenvolvimento de sistemas de conjugação sensíveis a estímulos intracelulares demonstram potencial para ampliar a seletividade terapêutica e minimizar efeitos adversos sistêmicos.

Apesar dos resultados promissores, a literatura também aponta desafios relevantes para a consolidação clínica dessas tecnologias.

Questões relacionadas à estabilidade farmacológica, à produção em larga escala, à padronização de métodos de conjugação e à avaliação toxicológica de longo prazo ainda precisam ser aprofundadas. Além disso, a complexidade biológica dos tumores sólidos e as barreiras fisiológicas presentes em tecidos como o sistema nervoso central continuam representando desafios importantes para a entrega eficiente de fármacos. Dessa forma, o avanço dessas plataformas terapêuticas dependerá do aprofundamento de estudos experimentais, pré-clínicos e clínicos capazes de avaliar de forma abrangente sua eficácia e segurança.

Diante desse panorama, conclui-se que os nanocorpos anti-HER2 conjugados a fármacos representam uma estratégia promissora no desenvolvimento de sistemas de liberação direcionada para o tratamento de tumores sólidos e tumores do sistema nervoso central. As evidências disponíveis indicam que essas plataformas possuem potencial para ampliar a precisão terapêutica, melhorar a penetração tecidual e reduzir a toxicidade sistêmica, características fundamentais para o avanço da oncologia de precisão. O aprofundamento das pesquisas nessa área poderá contribuir significativamente para a consolidação de novas abordagens terapêuticas capazes de integrar especificidade molecular, eficácia antitumoral e segurança clínica no tratamento do câncer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARROS, João Eudes Lemos de. Planejamento in silico para a construção de nanocorpos (VHH) miméticos anti-integrina $\alpha 4\beta 1$ (CD49d/CD29) humana. 2025.

BASTOS, André Manuel Patrocínio. Medicamentos Biológicos em Portugal: Avaliação da Posição do País no Mercado Europeu. 2023. Tese de Doutorado.

BENABOURA, Samir. Uso de Anticorpos Monoclonais na Imunoterapia do Cancro. 2024. Dissertação de Mestrado. Egas Moniz School of Health and Science (Portugal).

BRISIGHELLO, Camila Sillos Rosas. Expressão e purificação de construtos de nanocorpos aplicados ao envenenamento ofídico. 2022.

DA SILVA MORAIS, Michelle Suelen et al. Engenharia de anticorpos na busca por fragmentos funcionais para insumos de diagnóstico e aplicações terapêuticas. Journal of Basic & Applied Pharmaceutical Sciences/Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 35, n. 4, 2014.

DALLEMOLE, Danieli Rosane. Encapsulação de ditosilato de lapatinibe em nanocápsulas multiparede funcionalizadas com o anticorpo trastuzumabe: avaliação da atividade antitumoral. 2023.

DE SANTANA, Elisabete Soares et al. Nanotecnologia no tratamento personalizado do Câncer: inovação que redefine a precisão e eficiência na terapia oncológica. Cuadernos de Educación y Desarrollo, v. 17, n. 2, p. e7578-e7578, 2025.

DING, Li et al. Small sized EGFR1 and HER2 specific bifunctional antibody for targeted cancer therapy. Theranostics, v. 5, n. 4, p. 378, 2015.

DO PRADO, Eduarda Martins et al. Terapias alvo-direcionadas na oncologia: uma nova era no tratamento do câncer. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 10, n. 5, p. 6050-6059, 2024.

FANG, Tao et al. Structurally defined α MHC-II nanobody–drug conjugates: a therapeutic and imaging system for B-cell lymphoma. Angewandte Chemie International Edition, v. 55, n. 7, p. 2416-2420, 2016.

FONTES, Yasmim Carla Santos et al. Imunoterapia e nanotecnologia: associação promissora no tratamento de neoplasias. Revista Remecs-Revista Multidisciplinar de Estudos Científicos em Saúde, v. 9, n. 15, p. 156-167, 2024.

LANDIM, Marcela G.; OMBREDANE, Alicia S.; JOANITTI, Graziella A. Aplicações da Nanotecnologia na prevenção, no diagnóstico e no tratamento do câncer. NANOTECNOLOGIA: CONSIDERAÇÕES EM MATERIAIS, SAÚDE E MEIO AMBIENTE, p. 220.2022

LIMA, Francisca Yara Silva. Modelagem computacional e expressão heteróloga de nanocorpos com potencial inibidor de VLA-4. 2022.

MARQUES, Joana Henriques de Sousa Costa. Relatório de Estágio e Monografia intitulada “mRNA: Nova Terapia No Tratamento do Cancro. 2020. Dissertação de Mestrado. Universidade de Coimbra (Portugal).

MINATEL, Vitória Meneghetti. Construção e validação de biblioteca naïve de VHH apresentado por fagos. 2025.

MIRANDA, Ana Cláudia Camargo. Desenvolvimento de radioimunoconjugados como agentes teranósticos baseados no anticorpo monoclonal anti-HER2 (trastuzumabe): influência dos agentes quelantes e dos radionuclídeos nas propriedades biológicas. 2020. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

ONOFRE, Maria Eduarda Guedes. Expressão e avaliação de anticorpos de domínio único contra a enzima tripanotona redutase de *Leishmania braziliensis*. 2025.

PINTO, Suyene Rocha et al. Desenvolvimento e avaliação pré-Clínica de nanopartículas poliméricas decoradas com bevacizumab e carregadas com paclitaxel e docetaxel radiomarcadas com tecnécio-99 metaestável como nanoteragnóstico para o câncer de mama. 2024.

PONTES, Larissa Queiroz. Proposição de fragmentos de anticorpo de domínio variável (scFv) anti-CD20 para o desenvolvimento de bispecíficos t-cell engager (BiTE). 2023.

SOUSA, Elcana Werneck Padua de et al. Avaliação in vitro da citotoxicidade e da atividade virucida de peptídeos sintéticos derivados de veneno de escorpião. 2019.

VIEIRA, Francisco Rubens Xavier. Interação PD-1:: PD-L1: dinâmica molecular bioquímica quântica do anticorpo atezolizumabe aliado ao desenho racional de peptídeos com potencial aplicação no tratamento de câncer. 2023.

VISVESHCOMAR, Kavita Vijai. Terapia direcionada e características distintivas do cancro. 2022. Tese de Doutorado.

WANG, Yue et al. Novel anti-HER2 nanobody-drug conjugates with enhanced penetration of solid tumor and BBB, reduced systemic exposure and superior antitumor efficacy. *Acta Pharmacologica Sinica*, p. 1-14, 2025.

XU, Caili et al. TROP2-directed nanobody-drug conjugate elicited potent antitumor effect in pancreatic cancer. *Journal of Nanobiotechnology*, v. 21, n. 1, p. 410, 2023.

ZHOU, Zhuoxin “Zora” et al. A dual-payload antibody–drug conjugate targeting CD276/B7-H3 elicits cytotoxicity and immune activation in triple-negative breast cancer. *Cancer Research*, v. 84, n. 22, p. 3848-3863, 2024.