

## Immunoterapian aurrerapenak melanoma metastasikoaren aurka

### *Advances in Immunotherapy Against Metastatic Melanoma*

Olatz Crende Arruabarrena<sup>1</sup> eta Patricia García-Gallastegi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UPV/EHU. Farmazia Fakultatea. Zelulen Biologia eta Histologia Saila.

<sup>2</sup>UPV/EHU. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Zelulen Biologia eta Histologia Saila.

[olatz.crende@ehu.eus](mailto:olatz.crende@ehu.eus)

### Laburpena

---

Melanoma melanozitoak gaiztotzearen ondorioz sorturiko larruazaleko minbizi mota bat da. Azken hamarkadan gaixotasun horrek izandako intzidentziaren igoera dela-eta, garrantzi kliniko, sozial eta ekonomiko handia sortu du. Melanomaren tratamendua desberdina da tumore motaren eta haren estadioaren arabera, bai eta gaixoaren osasun-egoeraren eta adinaren arabera ere. Melanomaren tratamendu klasikoaren artean, kirurgia, kimioterapia eta erradioterapia nagusitzen dira, baita zuzendutako terapia molekularra ere. Horiek, albo-ondorio larriak ekartzeaz gain, hainbat gaixorengan ez dute eraginik. Azken urteotan, immunoterapian oinarritutako medikamentuak indar handia hartzen ari dira. Terapia biologikoa izenez ezagutzen dena ere, gorputzaren defentsa naturalak minbiziari aurre egiteko estimulatzeko dituen minbiziaren tratamendu mota bat da. Gorputzak berak ekoiztutako edo laborategi batean egindako substantziak erabiltzean datza sistema immunitarioaren funtzioa hobetzeko edo zaharberritzeko.

Gako-hitzak: melanoma, immunologia, immunoterapia

### Abstract

---

*Melanoma is a type of skin cancer caused by the malignancy of melanocytes. Due to the increase in the incidence of this disease in the last decade, an important clinical, social and economic importance has emerged. The treatment of melanoma varies according to the type of tumor and its stage, as well as the state of health and the age of the patient. Classic treatments for melanoma include surgery, chemotherapy and radiotherapy, as well as targeted molecular therapy. The latter, in addition to bringing serious side effects, presents inefficiencies in some patients. In recent years, immunotherapy-based medications are becoming popular. What is known as biological therapy is a type of cancer treatment that stimulates the body's natural defences. It consists of using substances manufactured by the body itself or made in a laboratory to improve or restore the function of the immune system.*

*Keywords: Melanoma, Immunology, Immunotherapy.*

Bidalia: 2019ko urriaren 21ean

Onartua: 2020ko otsailaren 11n

<http://doi.org/10.26876/osagaiz.1.2020.276>

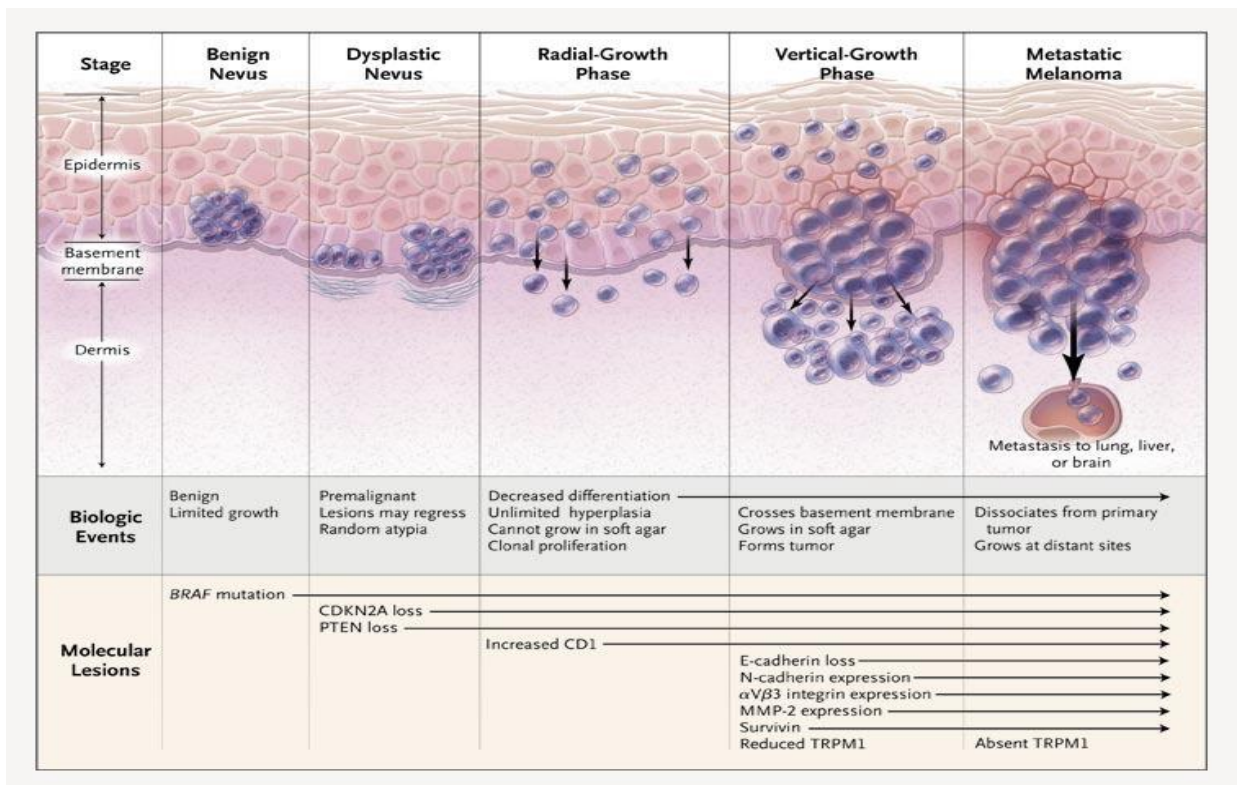
## 1. Melanoma

Larruazaleko minbizia minbizien artean ohikoa da. Hainbat mota bereizten dira. Ohikoenen artean, zelula eskamoso nahiz basaletan izaten diren larruazaleko minbizi ez-melanomatosoak daude. Kasu horietan, orokorrean, ezarritako tratamenduari ondo erantzuten zaio, eta metastasia ez da ohiz gertatzen (1).

Bestetik, melanozitoetan sortzen den larruazaleko melanomatosi motako minbizia dago, melanoma izenarekin ezagutzen dena. Nahiz eta larruazaleko minbizien % 2 baino ez izan, arriskutsuena da. Izan ere, ehun, odol nahiz linfa bidez erraztasun handiz sakabanatu daiteke metastasia eraginez. Organo linfatikoak, mukosa, betsarea eta meningeak inbaditzeko gaitasun handia du. Larruazaleko minbiziaren ondoriozko heriotzaren kausa nagusia da. Hala ere, diagnostiko eta tratamendu goiztiarra eginez gero, prognosi ona izan dezake (1).

Melanomak hazkuntza bertikala edo horizontala izan dezake. Hazkuntza horizontala denean, epidermisa kaltetzen da soilik (2). Gainazaleko hedapena duen melanomadun pazienteen % 60tan agertzen da. Orban gaiztoetatik eta gorputz-adarretako orbanetatik eratorritako melanomek ere hazkuntza horizontala dute. Hazkuntza bertikala denean, ordea, epidermisaz gain, sakonerago dauden ehunak ere kaltetzen dira (2).

Melanomak fase desberdinak ditu. Melanomaren progresioaren Clark ereduak melanozitoen pixkanakako eraldaketa azpimarratzen du (1. irudia). Modeloak melanozitoen ugaritzea deskribatzen du, eta ondoren, displasia, hiperplasia, inbasioa eta metastasia. Eraldaketa molekularrak ugari dira melanomaren garapenean, horietako asko metodo genomiko eta proteomikoak erabiliz deskribatuak izan direnak (3). Fase aurreratuetan gaixotasunaren larriagotzea dakar. Azken faseari melanoma metastasikoa deritzo. Kasu honetan, gaixotasuna organismoan zehar zabaltzen da, hala nola garuna, birika, gibela, organo linfatikoak, heste mehea eta hezurak kolonizatuz (4).



**1. irudia.** Melanomaren progresioaren gertaera biologikoak eta aldaketa molekularrak (3).

Melanomaren diagnostiko eta pronostikoaren araberakoa izango da aukeratzeko den tratamendua. Tumorearen kirurgia bidezko tumorearen erazketa lehen mailako tratamendua da, melanomaren fasea edozein dela ere. Melanoma lokalizatua denean, orokorrean, kirurgia nahikoa izaten da. Hala ere, kasu batzuetan, kimioterapia lokala erabiltzen da terapia laguntzaile gisa, tumore-zelula guztiak

deuseztatzeko asmoz (5). Melanoma metastasikoaren kasuan, ordea, ohikoenak kimioterapia eta erradioterapia tratamendu sistemiko ez-espezifikokoak dira. Gaixo horien pronostikoa eskasa da eta paziente gehienek, bost urte baino gutxiagoko biziraupen-tasa izaten dute. Melanoma metastasikoa, orokorrean, sendaezina da, eta tratamenduaren helburu nagusia gaixoaren bizi-kalitatea hobetzea da (5).

Azken urteotan, tumoreak duen BRAF genearen mutazioa tumorearen portaera erasokorrenarekin eta tratamenduari ez erantzutearekin erlazionatu da. BRAF geneak, MAP kinasa/ERK seinalizazio-bidea aktibatzen duen serina/treonina BRAF proteina kinasa kodetzen du. Zelula osasuntsuetan, orokorrean, seinalizazio-bide hori ez da aktibatzen. BRAF genean mutazio aktibatzailea aurkezten duten tumore-zelulak kontrolik gabe hazten dira. Melanomen % 50ek BRAF genean mutazioa dute (6). Azken bost-sei urteetan melanoman terapia berritzaile eraginkorrak eta arrakasta-tasa handikoak garatu dira. BRAF genearen mutazioa duten pazienteetan, azken urteotan, zuzendutako terapia molekularra da lehen aukerako tratamendu sistemiko nagusia, 'Braftovi' (encorafenib) —BRAF-aren inhibitzailea— eta 'Mektovi' (binimetinib) —MEK-en inhibitzailea— (iBRAF+iMEK) farmakoak erabiltzen dira. BRAF genearen mutaziorik ez duten gaixoei, ordea, ez dute tratamendu zehatzik. Kasu horietan, aurreko tratamenduekin gaixotasunaren progresioa kontrolatzea ezinezkoa denean, kimioterapia administratu daiteke. Azken hori, BRAF genean mutazioa duten pazienteetan ere erabili daiteke, bigarren aukerako tratamendu gisa (6). Gaur-gaurkoz, BRAF genearen mutazioa edozein dela ere, zuzendutako terapia molekularra erabiltzeak segurtasun eta eraginkortasun klinikoaren ikuspuntutik abantailak dituela ikusi da.

Beste tratamendu-aukera bat, pazientearen beraren immunitate-sistemaren hiperestimulazioan oinarritzen da, organismoak tumore-zelulak hauteman eta horiei aurre egiteko gai izan dadin. T linfzitoen aktibitate zitotoxikoa indartzen duten antigorputz monoklonalak administratzen dira, hala nola CTLA-4 eta PD-1 hartzaileen inhibitzaile espezifikoak. Immunitate-sistemaren estimulazioa eraginez, tumore-zelulei eraso dakiekeela proposatu zuten James Allison eta Tasuku Honjo ikerlariak Fisiologiako edo Medikuntzako Nobel saria eman zieten. Minbiziaren kontra egiteko gorputzaren beraren defentsak berpizten dira, gorputzean edo laborategian sortutako substantziak erabiliz. Oso interesgarria da beraz, gorputzaren defentsa naturalak indartzearekin, immunoterapiarekin, minbizi sendatzeko aukera izatea kimioterapiak eraginkortasunik ez duenean, ordezko gisa edota horren lagungarri izateko. Segurtasun eta eraginkortasun klinikoaren ikuspuntutik, immunoterapia erabiltzeak abantailak dituela ikusi da (7,8).

## 2. Immunitate-sistema tumoreetan

---

Immunitate-sistema molekula, zelula eta organoz osaturiko sistema dinamikoa eta konplexua da, gorputzaren defentsaz, hau da, infekzio/patogeno, alergeno eta beste agente arrotzen aurkako babesaz arduratzen dena. Defentsa horretarako bi maila edo defentsa-mekanismo desberdintzen dira: berezkoak eta hartutakoak. Berezko immunitatea ez-espezifikoa gorputzaren oztopo naturalek osatzen dute alde batetik (azala, mukosak...) eta berezko erantzun immuneek bestetik, hanturak eta fagozitosiak. Hartutako immunitate sisteman bi mota bereizten dira: zelularra eta humoralak. Kasu honetan erreakzio-jauzi konplexu eta luzeago bat jartzen da martxan eta agente arrotzarekin kontaktuan egon eta ondorengo egunetan agertzen da, oroimena sortuz. Sistema honi esker immunitate babesgarria lortzen da, baina huts ere egin dezake (9).

Immunoterapia erantzun biologiko horrengan eragitea da, farmakoak erabiliz immunitate-erantzuna aldatzeko, estimulatzeko edo gutxitzeko, nahi den helburua betetzeko. Minbiziaren kontra egiteko, beraz, oso garrantzitsua da immunitate-sistemaren erantzuna ondo ezagutzea. Izan ere, immunitate-sistemak minbizi ezagutu eta eliminatu behar luke, baina minbiziak ihes egiteko gaitasuna garatzen du. Duela hamarkada batzuetatik hona, immunitate-sistemaren eta zelula neoplasikoen arteko harremana ezagutzen da, eta, horri dagokionez, melanoma tumore immunogenikoenetako bat da. Hala ere, immunitate-sistemaren eta melanomaren arteko elkarreagina dinamikoa da, eta tumore-

Olatz Crende Arruabarrena, Patricia García-Gallastegi

zelulek sistema-immunitateak bitartekotza eta suntsipena saihesteko mekanismoak dituzte, eta horrek gaixotasunaren progresioa errazten du (9).

Hainbat urtetan, estrategia terapeutikoak txertoen eta biokimioterapiaren bidez immunitate-erantzuna gehitzera bideratu ziren, baina emaitzak etsigarriak izan ziren. Azken urteotan, immunoindartzaileak garatu dira sistema horren eraginkortasuna indartzeko asmoz eta melanomazelulen ihes egiteko gaitasuna galarazteko (10).

Beste tumore batzuetanez bezala, melanomaren kasuan ageriko aurkikuntza nabarmenak daude, bai klinikoak bai histologikoak, eta immunitate-sistemak tumorearen aurrean duen erantzuna erakusten dute (11). Melanoma gehienetan ohikoa izaten da linfzitoen infiltratua tumorean edota inguruan agertzea, eta tumore-erregresioan lagun dezakete. Erregresio-fenomenoak melanomen kasuen % 35eraino iristen dira, eta melanoman beste tumore batzuetan baino 6 aldiz ohikoagoa da (12). Ikerketa askok frogatu dute immunitate-sistemaren parte-hartzea: tumorean infiltratutako linfzitoak T motakoak dira funtsean, eta horiek dira berezko erantzunaren bitartekariak (13). Era berean, erregresio nabarmena duten melanometan, T linfzitoen anplifikazio oligoklonala egiaztatu da (14).

Hala ere, melanomaren garapenak immunitate-sistemaren defentsan aritzeko gaitasunaren porrota dakar. Porrot horretan tumore-zelulen berezko faktoreek hartzen dute parte, beren eginkizuna betetzeko gaitasuna murrizten duen defentsa-sistemaren alterazioak bezala.

Melanoma-zeluletan antigenoen adierazpen eskasa edo antigenorik ez dela tarteko, linfzitoen aktibazio ezegokia gertaera ezagun bat da, eta sistema immunearen erantzunean porrota eragiten du (15). Tumorean gutxitu ere egiten da endotelioaren atxikimendurako molekulen adierazpena, eta, gainera, tumorean infiltratutako hainbat zelula, hala nola makrofagoak, hazkuntza-faktoreak, zitokinak eta immunitate-erantzunaren supresio-faktoreak ekoizten dituzte (16).

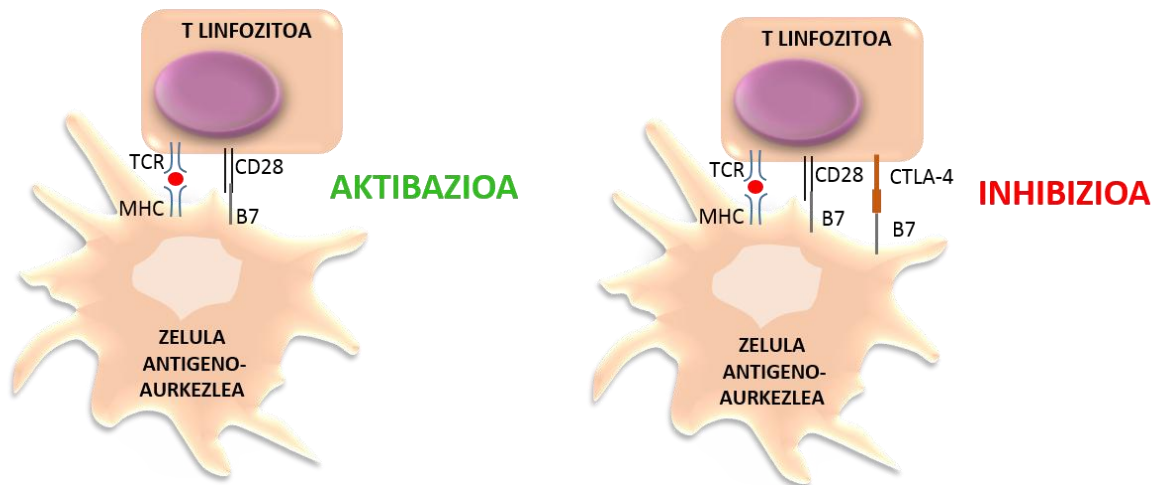
Beraz, tumorearen kontrako erantzuna ez da nahikoa zelula neoplasikoak deuseztatzeko, baina immunoterapia bidezko tratamenduari erantzuna emango zaio.

### **3. Melanomaren eta immunitate-sistemaren arteko erlazioa**

---

T linfzitoak aktibatzeke, bi seinale behar dira. Zelularen (TCR) hartzaileak zelula dendritikoek histobateragarritasun konplexuaren (MHC) bidez aurkeztutako antigenoa ezagutu behar du. Bestalde, zelularen CD28a ("cluster of differentiation 28") B7-1 edo B7-2 lotugaiei lotuz, koaktibitate-seinalea sortzen du. Bigarren seinale hori ez badago, T linfzitoak estimuluaren aurrean ez du erantzunik sortuko (17).

TCRa aktibatzeak, halaber, bitarteko inhibitzaileen estimulazioa dakar 24-48 orduren buruan. T linfzitoen mintzean aurkitzen diren antigeno zitotoxikoa (cytotoxic T-lymphocyte antigen [CTLA-4]) eta programatutako zelula-heriotzaren mintz-zeharreko molekula (programmed cell death 1 [PD-1]), T linfzito aktibatuen erregulazioan inplikatu daude. B7/CD28 familiakoak dira, eta B7 lotugaira lotzen da CD28ra baino afinitate handiagoz, eta linfzitoen jardura inhibitzen duten seinaleak eragiten dituzte (2. irudia) (18,19).



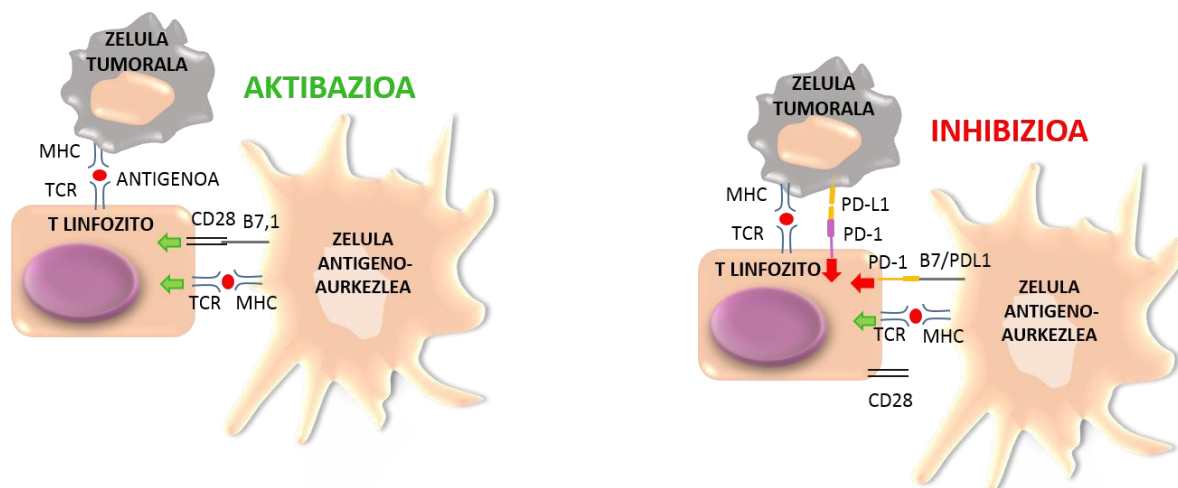
**2. irudia.** T linfozitoaren aktibazioaren irudi eskematikoa. T linfozitoaren aktibazioa hartzaileen eta MHCaren arteko interakzioaren ondoren, eta B7 eta CD28 molekula koestimulatzaileen arteko interakzioaren ondoren (ezkerrean). Erantzuna inhibitzea, CTLA-4 eta B7 arteko loturaren ondoren (eskuinean).

Aktibatutako zelula horiek tumorera migratu behar dute suntsipen-prozesu bat martxan jarriz. Hala ere, ohikoa izaten da tumore-barneko linfozito horiek ugaltzeko, zitokinak ekoizteko eta zitolisia eragiteko gaitasuna gutxিতuta izatea; linfozito horiek tumore-girotik kanpo, berriz, erantzun bat emateko gai dira. Gertaera horiek iradokitzen dute tumore-giroan zenbait seinale daudela linfozitoen funtzioa inhibitzen dutenak (20).

PD-1 hartzailea CD28 familiako hartzaile immunoinhibitzailea da, hau da, T linfozitoen aktibitatearen erregulatuzaile negatiboa. Baldintza normaletan, zelula propioen aurrean gehiegizko immunitate-erantzuna saihesten du. PD-1 adierazpena linfozito aktibatua eragiten du, eta immunitate-erantzunak antigenoa ezabatzen duenean adierazpena desagertzen da. Hala ere, erantzuna eraginkorra ez bada, PD1en adierazpena mantendu egiten da eta T linfozito ez-eraginkorren fenotipo bat sortzen du (21).

Baldintza fisiologiko normaletan, T linfozitoek, tumore-zelulengan apoptosia eragin dezakete bi mekanismoren bidez. Alde batetik, perforina edo CD8 granzima deritzen proteina toxikoak askatu ditzakete. Horrela, molekula horien toxikotasuna dela-eta, tumore-zelulen apoptosia eragiten da. Bestetik, PD-1 hartzaileak zelula tumoraletan apoptosira bideratzen duten kaspasen aktibazioa eragin dezake (22).

Hala ere, tumore-zelulek immunitate-erantzunari aurre egiteko mekanismoak garatzen dituzte. PD1ek bi lotugai ditu: PD-L1 (B7-H1 edo CD274) eta PD-L2 (B7-DC edo CD273). PD-L1 tumore-zelulen azalera adierazten denean eta T linfozitoetako PD-1 sistemarekin bat egiten duenean, TCRaren erantzuna inaktibatzen duen seinalizazio-bide bat martxan jartzen da, eta, ondorioz, hazkuntza-faktoreak eta biziraupen-seinaleak jariatzea eragozten du, immunitate-erantzuna blokeatuz (3. irudia) (23).



**3. irudia.** PD-1 eta PD-L1 jardueraren irudi eskematikoa. Ezkerrean, T linfzitoaren aktibazioa, molekula aktibatzaileen eta koaktibatzaileen arteko elkarreaginaren ondoren. Eskuinean, zelularen inhibizioa, PD-1 eta PD-L1 arteko loturaren ondoren.

#### 4. Immunomodulatzaileen ekintza-mekanismoa

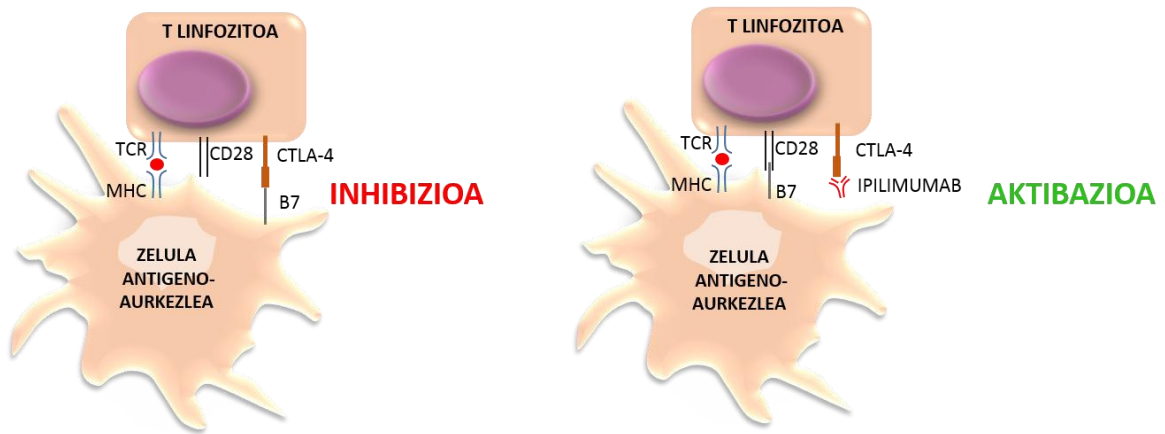
Immunoterapia immunitate-sistema indartu eta minbizi-zelulei eraso egiten dien farmakoen erabilera da. Azken urteotan, estrategia berria sortu da, immunitate-sistemaren aktibazioan zuzenean oinarritu baino gehiago, tumorearen aurrean immunitate-erantzuna inhibitzen duten hartzaileak indargabetzen zentratzen dena. Tratamendu horietan erabilitako antigorputzak ez dira tumore-zelulekin lotzen, linfzitoekin baizik, erantzuna aktibatzen. Halaber, badaude immunoterapian oinarritzen diren beste estrategia mota ezberdin batzuk melanoma duten pazienteak tratatu ahal izateko.

##### 4.1. Kontrol-puntuen inhibitzaileak

T linfzitoak tumore-ehunean aktibatuta eta bizpahiru egunetara, mintzean CTLA-4 adierazten dute, eta jarduera linfzitariotik gutxitzen da (24). Beraz, hartzaile hori blokeatzeak linfzitoen jarduerari eustea ahalbidetuko luke.

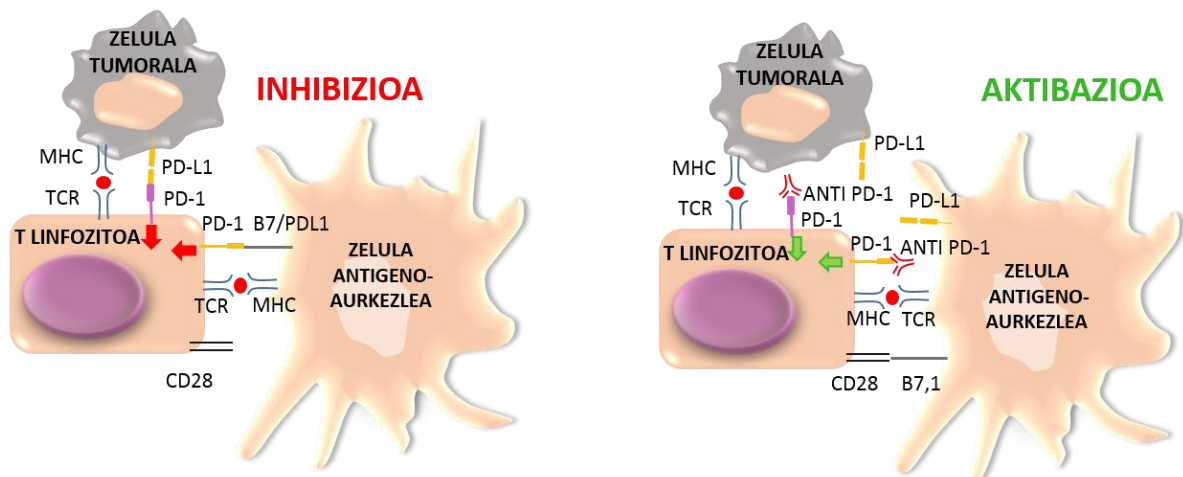
Immunoglobulina G4 (IgG4) kappa motako laborategian sortutako giza antigorputz monoklonala da (ipilimumab) (4. irudia, eskuina). T linfzitoetan aurkezten den CTL-4aren dena. CTL-4 eta B7 arteko loturan elkarreagiten duenez, inhibitzeko estimulua desagertzen da eta linfzitoaren jarduera mantendu egiten da. Elkarrekintza horrekin, tumore-zelulen aurrean immunitate-jarduera mantentzen da. Hala ere, erreakzio autoimmuneak ere gertatzen dira, zelula ez-tumoralen kontra (4. irudia) (25).





**4. irudia.** Ipilimumabaren jarduerari buruzko irudi eskematikoa. Ezkerrean T linfzitoa inhibitzen da, CTLA-1 eta B7 arteko loturagatik. Eskuinean, T linfzitoa aktibatzen da, CTL-4 antigorputza (ipilimumab) loturari esker.

Inhibizio-efektua gauzatu ahal izateko, PD1ek bere lotugaiekin bat egin behar du. Ehun gehienek, tumore-zelulak barne, PD-L1 adierazten dute. Tumore-zeluletan, PD-L1 espresioa mutazio aktibatzaileen ondoriozko bigarren mailako prozesu onkogenikoen bidez gerta daiteke, edo tumorea infiltratzen duten T linfzitoek askatutako interferoien eraginez (26). Hala ere, argi dago PD-1 adierazten duten T linfzitoen presentziak PD-L1 adierazpenean eragina duela eta aktibatzen duela, eta hori "hartutako immunitate-erresistentzia" izenez ezagutzen da (27). Bide hori PD-1 blokeoaren bidez inhibitu daiteke (pembrolizumab); horrela, ez da PD-L1 edo PD-L2arekiko loturarik emango (5. irudia).



**5. irudia.** PD-1 eta PD-L1 arteko elkarreagina, zeinak zelularen inhibizioa eragiten duen (ezkerrekoa). PD-1en aurkako farmakoen lotura linfzitoen mintzean dagoen PD-1arekin, horren aktibazioa ekarriko duena (eskuinean).

#### 4.2. Zelula immunitarioen erabilera

Pazientearen beraren immunitate-zelulak erabiltzean datza. Laborategian hazi eta berriro ere pazientera itzultzen dira. Bi metodo bereizi daitezke: tumorean infiltraturiko linfzitoen (TIL) erabilera eta CAR ("chimeric antigen receptor") hartzailea duten T linfzitoen erabilera. TIL metodoan pazientearen tumorean infiltraturik dauden T linfzitoak hautatu eta hazkuntzan jartzen dira laborategian. Zitokina bidez aktibatzen dira eta berriro pazientean txertatzen dira. Horren bidez T linfzito horiek tumoreari erasotzea lortzen da, modu fisiologikoan gai izango ez lirakeenak kantitate nahikoan ez egoteagatik. Bestean, CARa duten T linfzitoekin terapiari, pazientearen T

Olatz Crende Arruabarrena, Patricia García-Gallastegi

linfozitoak genetikoki eraldatzean datza. Melanomak adierazten duen mintzeko CD34 proteina bereziko duen hartzailea adierazten dute lentibirusekin eraldatutako linfozitoek. Hartzaile-proteinari antigenoen hartzaile kimerikoa deritzo (28).

#### 4.3. Zitokinak

Zitokinak zelula arteko komunikazioan diharduten eragileak dira, zelulen proliferazioa, hazkuntza, desberdintzapena, kimiotaxia, eta immunoglobulinen jariapena erregulatuz. Linfozitoak eta makrofagoak dira horien ekoizle nagusiak, baina leukozito polimorfonuklearrak, zelula endotelialak, epitelialak, gantz-zelulak, miozitoak eta ehun konektiboko zelulek ere ekoiztu dezakete. Inflamazioa erregulatzea da haien helburu nagusia. Zitokinak modu errekonbinantean sortu daitezke laborategian eta horrek erabilera terapeutikoa erraztu, batetik egoera puruan lortzen direlako eta bestetik kantitate mugagabea ekoiztu daitezkeelako (29).

Alfa-interferoia eta interleukina-2-a (IL-2) izan dira melanomaren tratamenduan eraginkortasun terapeutikoa erakutsi duten bakarrak. Alfa-interferoia Natural Killer (NK) linfozitoak eta zelula dendritikoak aktibatu ditzake tumorearen tamainaren handipena inhibituz. IL-2-ak T linfozitoen aktibazioa eragiten du, NK zelulen eta linfozito zitotoxikoen ugalketa eraginez, immunitate-erreakzio bat sorraraziz. Horrez gain, B linfozitoek tumore-zelulena kontrako antigorputzak sorrarazten dituzte. IL-2a melanoma garatuetan tumorearen tamainaren % 10-20ko gutxitzea eragin dezakete bakarrik administratuta, baina kimioterapiarekin konbinatuz emaitza positiboagoak lortzen dira. Bestalde,  $\alpha$ -interferoia kirurgia ondoren terapia laguntzaile gisa ere erabili daiteke zelulen hedapena ekiditeko (30,31).

#### 4.4. Birus onkologikoen bidezko terapia

Birusek zelulak infektatu eta horiek hiltzeko gaitasuna dute. Gainera, zelulak zuzenean hiltzeaz gain immunitate-sistema aktibatu dezakete zelula horiei erasotzeko. Laborategian eraldatutako birus onkolitikoak tumorean zuzenean txertatzen dira eta immunoterapiarekin konbinatuz tumorea gutxitzen dutela eta melanoma-pazienteen biziraupena handitu egiten dutela ikusi da. Estrategia horren inguruko lehenengo ikerketek azaltzen dute teknika horren eraginkortasuna tumorearen hazkuntza-tasa eta agresibitatearekin zuzenki erlazionatuta dagoela (32).

Behin genetikoki eraldatutako birusa tumorearen barrura zuzenean sartzen denean, tumore-zelulak infektatzen ditu eta tokian suntsitzen dituzte. Suntsipen horrek tumore-antigenoak askatzen ditu eta, horren ondorioz antigeno horiek immunitate-sistemak ezagutzen ditu. Tumorearen berezko antigenoei egindako erakusketarik handienari esker, immunitate-sistema tumore-antigeno horiek daramatzaten zelulak errazago ezagutzeko gai izango da eta, ondorioz, suntsipena eraginkorragoa izango da.

Immunitate-sistemaren estimulazioa areagotu egiten da, botika immunoterapikoen eraginkortasun handiagoa lortuz, gainera, kontrako efektuen murrizketa ere lortzen da. Izan ere, estrategia terapeutiko horren abantaila nagusietako bat zera da: "Estimulazio lokal eta zehatzagoa denez, immunoterapiaren kontrako efektuak eta toxizitateak mugatzen dira. Eta ez hori bakarrik, pazienteak dituen lesio metastasikoen gaineko inokulazio selektibo honek ere tumorearen heterogeneitatea saihestu dezake, gaur egun immunoterapia eta gidatutako terapien aurkako erresistentziaren arrazoi nagusia" (32).

### 5. Eztabaida

Gaur egun, melanoma metastasikodun gaixoek aukera terapeutiko mugatuak dituzte. BRAF genean mutazioa aurkezten duten pazienteek BRAF edo MEK proteinen inhibitzaile espezifikoak jaso ditzakete, lehen aukerako tratamendu sistemiko gisa. Azken horri, zuzendutako terapia molekularra deritzo. Mutaziorik ez duten gaixoek, ordea, ez dute tratamendu zehatzik. Zoritxarrez, pazienteen % 50ek baino ez du mutazioa aurkezten (33). Hori dela-eta, azken hamarkadan, tratamendu berrien



beharra ikusita, immunoterapian oinarritutako medikamentuek indar handia hartu dute. Tratamendu immunoterapeutikoak erabiltzen hasi direnetik, melanomaren tratamenduan iraultza handia izan da, eta aurreko tratamenduekin baino askoz ere biziraupen-tasa handiagoak lortzen dira. Immunomodulatzailerako terapiak arrakasta handia izan ditu (34). Hala ere, terapia berrien aurkikuntzak farmako horien akzio-mekanismoa hobeto ezagutzeko ikerketa berriak egiteko beharra dakar. Ikerketak balizko markatzaileak identifikatzera bideratu dira, botika horri erantzuteko probabilitate handiena duten pazienteak identifikatzeko (35). Arlo horretako ikerketak tratamendurako egokienak diren pazienteak zein diren hautatzea izan behar du helburu, eta, horretarako, zein farmako edo konbinaziok izango duen erantzun positiboena. Gainera, beste tratamendu batzuekin konbinatzeak, adibidez, zitokinekin edo birus onkolitikoekin, tratamenduaren eraginkortasuna hobetu dezake.

Azken batean, immunitate-erantzunaren estimulazioa funtsezko elementua da melanomaren aurkako tratamenduan, eta litekeena da tumore horren aurka sortzen diren estrategia terapeutiko guztien parte izatea.

## 6. Erreferentzia bibliografikoak

---

1. NCI: National Cancer Institute. EEUU. Eskuragarri: <http://www.cancer.gov/espanol>.
2. AECC: Asociación Española Contra el Cancer. Eskuragarri: <https://www.aecc.es/>.
3. Miller AJ, Mihm MC Jr. Melanoma. *N Engl J Med*. 2006; 355(1):51-65.
4. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Madrid. Eskuragarri: <http://www.seom.org/>.
5. Kaufman H, Mehnert J. Melanoma. Springer International Publishing: Switzerland; 2016.
6. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M, Palmieri G, Testori A, Marincola FM and Mozzillo N. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *Journal of Translational Medicine*. 2012; 10:85.
7. Adan R, Georgina To'a S, Ningyan Z, Zhiqiang A. The 2018 Nobel Prize in Medicine for breakthroughs in targeting immune checkpoint inhibitors: a brief perspective, *Antibody Therapeutics*. 2019; 2(1):40-43.
8. Terapias biológicas para el cáncer. National Cancer Institute. Eskuragarri: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/immunoterapia>.
9. Hoenicke L, Zender L. Immune surveillance of senescent cells--biological significance in cancer- and non-cancer pathologies. *Carcinogenesis*. 2012; 33:1123-1126.
10. Wieder T, Brenner E, Braumüller H, Röcken M. Immunotherapy of melanoma: Efficacy and mode of action. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016; 14:28-36.
11. Finn OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med*. 2008; 358:2704-2715.
12. High WA, Stewart D, Wilbers CRH, Cockerell CJ, Hoang MP, Fitzpatrick JE. Completely regressed primary cutaneous malignant melanoma with nodal and/or visceral metastases: A report of 5 cases and assessment of the literature and diagnostic criterion. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53:89-100.
13. Mackensen A, Ferradini L, Carcelain G, Triebel F, Faurel F, Viel S, et al. Evidence for in situ amplification of cytotoxic T-lymphocytes with antitumor activity in a human regressive melanoma. *Cancer Res*. 1993; 53:3569-3573.
14. Ferradini L, Mackensen A, Genevée C, Bosq J, Duvillard P, Avril MF, et al. Analysis of T cell receptor variability in tumor-infiltrating lymphocytes from a human regressive melanoma. Evidence for in situ T cell clonal expansion. *J Clin Invest*. 1993; 91:1183-1190.
15. Marincola FM, Jaffee EM, Hicklin DJ, Ferrone S. Escape of human solid tumors from T-cell recognition: Molecular mechanisms and functional significance. *Adv Immunol*. 2000; 74:181-273.
16. Allavena P, Sica A, Solinas G, Porta C, Mantovani A. The inflammatory micro-environment in tumor progression: The role of tumor-associated macrophages. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008; 66:1-9.

17. Burbach BJ, Medeiros RB, Mueller KL, Shimizu Y. T-cell receptor signaling to integrins. *Immunol Rev.* 2007; 218:65-81.
18. Sharpe AH, Freeman GJ. The B7-CD28 superfamily. *Nat Rev Immunol.* 2002; 2(2):116-26.
19. Kosmaczewska A, Ciszak L, Boćko D, Frydecka I. Expression and functional significance of CTLA-4, a negative regulator of T cell activation. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2001; 49(1):39-46.
20. Yuan J, Ginsberg B, Page D, Li Y, Rasalan T, Gallardo HF, et al. CTLA-4 blockade increases antigen-specific CD8(+) T cells in prevaccinated patients with melanoma: three cases. *Cancer Immunol Immunother.* 2011; 60(8):1137-46.
21. Vibhakar R, Juan G, Traganos F, Darzynkiewicz Z, Finger LR. Activation-induced expression of human programmed death-1 gene in T-lymphocytes. *Exp Cell Res.* 1997; 232:25-28.
22. Tunger A, Sommer U, Wehner R, Kubasch AS, Grimm MO, Bachmann MP, et al. The Evolving Landscape of Biomarkers for Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Therapy. *J Clin Med.* 2019; 8(10).
23. Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2005; 54(4):307-14.
24. Ward SG. The complexities of CD28 and CTLA-4 signalling: PI3K and beyond. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 1999; 47(2):69-75.
25. Jazirehi AR, Lim A, Dinh T. PD-1 inhibition and treatment of advanced melanoma-role of pembrolizumab. *American Journal of Cancer Research.* 2016; 6 (10): 2117–2128.
26. Taube JM, Young GD, McMiller TL, Chen S, Salas JT, Pritchard TS, et al. Differential Expression of Immune-Regulatory Genes Associated with PD-L1 Display in Melanoma: Implications for PD-1 Pathway Blockade. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(17):3969-76.
27. Ribas A. Adaptive immune resistance: How cancer protects from immune attack. *Cancer Discov.* 2015; 5:915-919.
28. Merhavi-Shoham E, Itzhaki O, Markel G, Schachter J, Besser MJ. Adoptive Cell Therapy for Metastatic Melanoma. *Cancer J.* 2017; 23(1):48-53.
29. Christofi T, Baritaki S, Falzone L, Libra M, Zaravinos A. Current Perspectives in Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2019; 11(10).
30. Dafni U, Michielin O, Lluesma SM, Tsourtis Z, Polydoropoulou V, Karlis D, et al. Efficacy of Adoptive Therapy with Tumor-infiltrating Lymphocytes and Recombinant Interleukin-2 in Advanced Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Oncol.* 2019; pii:mdz398.
31. Di Trolio R, Simeone E, Di Lorenzo G<sup>3</sup> Buonerba C, Ascierto PA. The use of interferon in melanoma patients: a systematic review. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015; 26(2):203-12.
32. Lawler SE, Speranza MC, Cho CF, Chiocca EA. Oncolytic Viruses in Cancer Treatment: A Review. *JAMA Oncol.* 2017; 3(6):841-849.
33. Sumimoto H, Imabayashi F, Iwata T, Kawakami Y. The BRAF-MAPK signaling pathway is essential for cancer-immune evasion in human melanoma cells. *J Exp Med.* 2006; 203: 1651-1656.
34. Pasquali S, Chiarion-Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Immune checkpoint inhibitors and targeted therapies for metastatic melanoma: A network meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2017; 54:34-42.
35. Lee HT, Lee SH, Heo YS. Molecular Interactions of Antibody Drugs Targeting PD-1, PD-L1, and CTLA-4 in Immuno-Oncology. *Molecules.* 2019; 24(6).