



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

FARMAZIA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE FARMACIA

GRADU AMAIERAKO LANA

IMMUNOTERAPIAREN ERAGIN POTENTZIALAK BULARREKO MINBIZIAN

Egilea: Nerea Iráculis

Farmazia Gradua

2020-2021 ikasturtea

AURKIBIDEA	
LABURDURAK	1
LABURPENA	2
1.SARRERA	3
2.HELBURUAK	7
3.GARAPENA	7
3.1.Metodologia	7
3.2.Immunitate-sistemari ihes egitea	7
3.3.Immunoterapia aukera ezberdinak	9
3.3.1.Minbizi txertoak	9
3.3.1.1.Peptidoetan oinarritutako txertoak	10
3.3.1.1.1.Muzinan oinarritutako txertoak	10
3.3.1.1.2.HER2an oinarritutako txertoak	11
3.3.1.2.Zeluletan oinarritutako txertoak	14
3.3.1.2.1.Tumore zeluletan oinarritutako txertoak	14
3.3.1.2.2.Zelula dendritikoetan oinarritutako txertoak	16
3.3.2.Kontrol-puntua blokeatzea	16
3.3.2.1.CTLA-4 inhibitzaileak	17
3.3.2.2.PD-1/PD-L1 inhibitzaileak	17
3.3.2.2.1.PD-1 inhibitzaileak	18
3.3.2.2.2.PD-L1 inhibitzaileak	19
ONDORIOAK	20
BIBLIOGRAFIA	21

LABURDURAK

- AE37: II. motako MHC molekularen kate aldaezinaren hibridoa den txertoa
- BRCA1 eta 2: Bularreko minbizi geneak
- CTLA-4 : T linfozito zitotoxikoei lotutako 4 izeneko antigenoa
- DCIS : In situ kartzinoma duktala
- E75: Nelipepimut-S izeneko txertoa
- ER: Estrogeno hartzailea
- FDA: Elikagai eta medikamentuen agentzia
- GM-CSF: Granulozito-makrofago faktore estimulatzailea
- GP2: Mintzean zeharreko HER2 domeinuaren bederatzi aminoazidotako txertoa
- HER2: Hazkuntza epidermikoaren II faktorea
- HLA: Giza antigeno leukozitarioa
- IFN- γ : Interferoi gamma
- KLH: Keyhole limpet hemocyanine
- Ki67: Zelulen ugalketaren markatzailea
- LCIS: In situ kartzinoma lobularra
- MHC: Hisobateragarritasun-komplexu nagusia
- MUC1: Muzina 1 glikoproteina
- PANVAC: Poxviral based vaccine
- PD1: Programatutako zelulen heriotza bidea
- PD-L1/2: PD1 bidearekin bat egiten duten ligandoak
- PR: Progesterona hartzaileak
- STn: Sialyl-Tn txertoa
- TLR: Toll-like receptor hartzailea
- TNBC: Bularreko minbizi negatibo hirukoitza
- Treg: T linfozito erregulatzaileak

LABURPENA

Gaur egun bularreko minbizia minbizien artean emakumeetan lehen heriotza kausa suposatzen du. Gaixotasunaren kasuek gora egin dute XX. mendeko erdialdetik herrialde garatu eta garapen bidean daudenetan. Hala ere, ezagunak diren tratamendu endokrino eta kimioterapikoei esker heriotzek behera egin dute. Gaixotasunaren fisiopatologia guztiz ezaguna ez izan arren, zenbait hartzailen presentziaren arabera azpimota ezberdinetan sailkatu daiteke. Bularreko minbiziaren aurkako tratamendu ohikoen eragin desiragaitzak saihesteko asmoz eta immunitate-sistemaren parte hartzea garrantzitsua dela jakinda, immunoterapia tratamendu ezberdinak proposatzen ari dira. Horien artean, bi tratamendu lerro gailenduko dira lanean; peptido eta zelulez osatutako txertoak eta antigorputz monoklonalak barne. Horrela, immunoterapia tratamendu hauen eraginkortasuna entseguetan dago hauen erabilgarritasuna bermatzeko.

1.SARRERA

Gaur egun minbizia mundu mailan biztanleriaren bigarren heriotza kausa da. Minbizi mota guztien artean bularreko minbizia emakumeen artean garrantzitsuena da. Lehen heriotza kausa da zehazki, bai herrialde garatuetan baita garapen bidean daudenetan ere. Bularreko minbiziak hasiera bular ehunaren azpiunitate funtzionaletan ematen da, hau da, hodi eta tubulu terminaletan. Horien arabera, tumore zelulen ugalketa gaitasunaren arabera garapena ezberdina izan daiteke eta horrekin kalteen maila aldatuko da.

Bularreko minbiziaren garapen gradua ezagutzea oso garrantzitsua da, izan ere, aurreinbasibotzat hartzen diren azpimoten detekzioa egitea kritikoa izan daiteke gaixoarentzat. Histologikoki mota honen barruan ezagutzen diren bi tumore motak in situ kartzinoma duktala (DCIS) eta lobularra (LCIS) dira, zeinetatik tumore inbasiboak gara daitezkeen, askoz agresiboagoak izango direnak.¹

Epidemiologiari dagokionez, datuak erregistratzen hasi zirenetik, XX. mendeko bigarren erdialdean, antzemandako kasuek urteroko igoera konstantea izan ohi dute. Nahiz eta kasu hauek gora egin, gaixotasunak eragindako heriotzek ez dute bat egin igoera horrekin. XX. mendeko azken hamarkadetan, heriotzen igoerak nolabaiteko inflexio puntua jasan zuen, batez ere garatutako herrialdeetan. Jaitsiera honetan eragin handia izan dute tratamenduen hobekuntzek eta medikuntzan egindako aurrerapenek. Horrela gaixotasunaren diagnostiko goiztiar batekin garapena ekidin daitekeelako.

Detektatutako kasuen intzidentziaren igoera hori batez ere bi kausekin erlazionatu da; alde batetik, behaketa mamografikoek garrantzia handia hartu dute, honekin kasuak askoz errazago antzematen direlako eta diagnostiko goiztiarrak egiteko aukera ematen duelako.¹ Bestalde, zenbait arrisku faktoreek baita eragina dute; horien artean predisposizio genetikoa egonda. Detektatutako minbizi kasuen gutxi gorabehera % 10a familia aurrekariekin nolabaiteko erlazioa dute. Aurretik familian minbizi kasuren bat izateak gaixotasuna garatzeko arrisku erlatiboa handitu egiten du, batez ere adin goiztiar batean garatzeko. Garrantzia handia duten gene tumore supresoreak, hala nola bularreko minbiziaren geneak (BRCA1 eta BRCA2) eta hauen mutazioek minbizi garatzeko arriskua handitu egiten dute adineko pertsonetan. Gene hauek kodifikatzen dituzten proteinek DNAREN konponketan parte hartzen dute eta herentzia autosomiko gainartzailea aurkezten dute.²

Bizimodu eta ingurumen faktoreek ere garrantzia handia dute kasuen intzidentzian. Horien artean batez ere populazioaren zahartzea, sedentarismoa, obesitatea, tabako eta alkoholaren kontsumoa eta emakumeek erabiltzen duten hormona terapia aurki daitezke.

Gaixotasuna beraz, oso garatuta eta hedatuta dago mundu mailan gaur egun. Hala ere, bularreko minbiziaren fisiopatologia ez da guztiz ezaguna, hau da, hasierako zelulen joeraren

zergatia ez dago argi. Aldiz, ezaguna da hasierako zelulen eboluzio klonala ematen dela eta horien zelula ama inplikaturik dagoela. Garapenaren nondik norakoa ulertzeko nahian, tumorearen morfologia aztertu da eta aldaketa genetikoaren baita aztertu dira, honekin jarraitutako eredu fisiopatologikoa ezaguna egiteko. Zehazki, garapen horrek erlazioa izango duelako estrogeno hartzaileekin (ER) eta baita tumorearen gradu eta ugalketarekin ere.³

Bularreko minbizi kasuen arteko heterogeneotasuna argi dago eta bitan banatu daiteke. Alde batetik intratumore heterogeneotasuna eman daiteke, hau da, tumore konkretu batean azterketa eginez, minbizi zelula azpipopulazio ezberdinak topa daitezke. Honek arazoak sor ditzake identifikazio eta tratamenduaren ezarpenaren garaian; izan ere, toki horretako lagin bat hartzean horrek ez dituelako adieraziko tumore osoan dauden zelula talde guztiak. Gainera, zelula azpipopulazio bakoitzak zatiketa eredu bat jarrai dezake eta metastasi gaitasuna aldagarria bihurtuko da. Horren arrazoia hasierako minbizi ama zelularen eboluzio klonalean egon daiteke, ezberdintzatu gabeko zelula ezberdinak emanez.⁴

Bestalde, tumore ezberdinen arteko heterogeneotasuna baita eman daiteke. Kasu honetan, aldaketa horiek gaixo ezberdinen artean edo gaixo beraren kasuan, tumore eta metastasiaren artean eman daitezke. Tumoreen arteko heterogeneotasunak jatorri bera duten gaitzak hartuko ditu paziente ezberdinetan lagin gisa eta honekin bularreko minbiziaren sailkapena egin daiteke.

Bularreko minbizia zenbait azpimota molekularretan sailkatu daiteke hormona hartzaile ezberdinen espresio maila eta zelulen ugalketa gaitasuna kontuan hartuz. Diagnostikoa egiterako garaian, hiru biomarkatzaile ezberdin erabiltzen dira errutina moduan, ER eta progesterona hormonaren hartzaileak (PR), hazkuntza faktore epidermikoaren II hartzailea (HER2) eta zelulen ugalketaren markatzailea (Ki67 markatzailea). Gaixotasunaren kasu ezberdinetan aipatutako biomarkatzaileen espresio mailen aldaketek, tumorearen azpimota zehaztuko dute (*1.Taula*):¹

- Estrogeno eta progesterona hormonek bularreko minbiziaren garapena faboratu dezakete, izan ere, beraien hartzaileekin bat egitean gene ezberdinen espresioa aldatu daiteke ugalketa gailenduz eta tumorea sortuz. Hormona hauek, ER eta PR-ekin bat egingo dute, ligando bidezko transkripzio faktoreen aktibazioa emanez. Tumore ezberdinek hormona hartzaile hauek aurkeztu ditzakete edo ez.
- Zenbait azpimotek HER2 maila ezberdinak aurkeztuko dituzte. Hartzaile honen aktibazioak seinalizazio bide bat abiaraziko du, ugalketa, zelulen biziraupena eta metastasia faboratuz. Sailkapena egiterako garaian hartzaile honen espresioa dagoen edo ez garrantzitsua izango da.

- Hirugarren biomarkatzailea Ki67 da; honek zelulen ugalketari buruzko informazioa emango du. Horrez gain, kimioterapiarekiko sentikortasunaren berri baita emango du; hori dela eta azpimota batzuetan bakarrik lagungarria izan daiteke eta ez dago estandarizatua.⁵

Taula 1: Bularreko minbiziaren sailkapena immunohistokimikari dagokionez

	<i>Luminal A</i>	<i>Luminal B</i>		<i>HER2 aberastua</i>	<i>TNBC</i>
RE	+	+	+	-	-
PR	↑↑	↓↓	↑ edo ↓	-	-
HER2	-	-	+	+	-
Ki67	↓↓	↑↑	↑ edo ↓	↑↑	↑↑

Hau dena kontuan izanik, lau azpimota nagusituko dira bularreko minbizi kasuetan, *Luminal A*, *Luminal B*, *HER2 aberastua* eta *negatibo hirukoitza (TNBC) edo minbizi*. Azpimota bakoitzak berezkoak diren ezaugarri batzuk agertuko ditu. Ezaugarri bereizgarri horien artean, tumorearen gradu histologiko dago, biziraupenaren pronostikoari buruzko informazioa ematen duena, garapen baxutik hasita agresiboagoa den motara. Gainera, azpimota bakoitzak metastasia gara dezake gorputzeko organo ezberdinetan, baita gaixoaren biziraupena arrisku handiagoan jarriz. Tratamenduei dagokienez, aurreko 1.taulan aipatutako hartzaileen presentziak, nolabait mugatu egingo du horien eraginkortasuna. Beraz, gaur egun erabiltzen den terapia aktiboa ezberdina izango da bularreko minbizi azpimota ezberdinen artean (*2.taula*).

Horrez gain, bularreko minbizi azpimota bakoitzak orokorrean intzidentzia maila ezberdina dute biztanlerian eta honek azpimota zehatz batzuen gaineko ikerketa sustatzea eragiten du, beharrezkoak diren mekanismo guztiak ezagutzeko eta tratamendu egokiena zehazteko.

Taula 2: Bularreko minbizi azpimoten ezaugarri bereizgarriak. Intzidentzia kasu totalen %a adierazten da eta gaixotasunaren pronostikoa tumoreak aurkezten duen histologia graduaren arabera izango da.

	Intzidentzia	Gaixotasunaren pronostikoa	Metastasi gunea	Terapia aktiboa
Luminal A ⁶	>% 50a	Nahiko ona, histologia gradu baxua	Hezurra	<ul style="list-style-type: none"> · Ebakuntza · Erradioterapia · Terapia endokrinoa: antiestrogeno, GnRH analogo, aromatasa inhibitzaileak
Luminal B	% 15a	Nahiko ona, histologia gradu baxua	Hezurra	<ul style="list-style-type: none"> · Ebakuntza · Erradioterapia · Terapia endokrinoa: antiestrogeno, GnRH analogo, aromatasa inhibitzaileak. <p>HER2 kasu positiboetan baita antiHER2 terapia</p>
HER2 aberastua	% 15-30a	Erdi-go mailako gradu histologikoa	Hezurra, garuna, birika edota gibela	Kimioterapia laguntzailea
TNBC ¹	% 3-15a	Gradu histologiko altua	Edozein organo	Kimioterapia estandarizatua: taxano eta antraziklinak

Denborak aurrera egin ahala, minbizi azpimota hauen inguruko ikerkuntza asko garatu dira, diagnostikoa aurreratzeaz gain tratamenduak hobetzeko. Aurkikuntza horien artean, norberaren immunitate-sistemaren parte hartzea gailendu da, aurrera pausu bat suposatuz bularreko minbizian, aukera terapeutiko berri bat izan daitekeelako.

Azken hamarkadan immunitate-sistemaren rol-a aztertu da bularreko minbizi kasuetan eragina izan dezakeen demostratzeko eta aktiboki parte hartzen duela ezagutu da. Zehazki, bularreko minbiziaren, garapen, progresio eta kontrolean zeresana badu. Ikerkuntzek bideratutako hipotesia 'immunoedizioan' datza, izan ere, tumoreek zenbait prozesuen bidez, sistema immunearen aktibazioa eragotzi eta ihes egingo dio.⁷

Immunitate-sistemaren ezabapen horrekin batera, tumorearen mikroingurune berezia sortuko da, hil ez diren tumore-zelulen biziraupena ahalbidetuz eta tumorearen garapenean lagunduz.

Immunitate-sistemaren parte hartzeari buruzko egindako ikerketei esker, erantzun immunitarioa nola ematen den ezagutu da eta bularreko minbiziaren azpimota ezberdinetan tratamendu bezala eraginkorra izan daitekeen ikertzen ari da.

2.HELBURUAK

Lan bibliografiko honen helburu nagusia bularreko minbiziaren tratamenduan erabilgarria izan daitekeen immunoterapiaren deskribapena egitea da. Horretarako, minbizi mota honen azpimota ezberdinak azalduko dira haien gaur egungo tratamenduekin batera.

Immunitate-sistemak bularreko minbizian duen parte hartzea azalduko da tratamendu berrien eragin potentzialak aurkitzeko asmoz; izan ere, azpimoten arteko ezberdintasunak zehaztuz, erabilgarria izan daitekeen motak hautatuko dira, eta horietan tratamendu berriaren mekanismoak azalduko dira, minbiziaren aurka eraginkorrak izan daitezkeen frogatuz eta terapia klasikoarekin alderatuz eragin desiragaitzak saihesteko nahian. Hauen erabilgarritasuna batez ere, gaur egungo tratamenduei erantzuten ez dieten azpimotetan, tratatzen zailagoak diren horietan, hala nola, HER2 aberastua eta TNBC.

3.GARAPENA

3.1. Metodologia

Aipatu diren helburuak betetzeko bilaketa bibliografikoa egin da 2021eko urtarrila eta maiatza bitartean. Horretarako, Pubmed, Proquest eta CSIC datu-baseak erabili eta aldizkarien artikulua osoak bilatu dira, hala nola, Elsevier, International Journal of Public Health eta beste zenbait aldizkarietako artikulua eskuratuz.

Lan honetan erabili diren hautaketa irizpideak ezberdinak izan dira. Horien artean, argitalpen datak zehaztu dira, batez ere azken 5 urteetako artikulua hautatuz. Baita artikulua eta errebisio artikulua gehien bat bilatu dira, entsegu klinikoak barruan dituztenak. Horrekin, UPV/EHU-ko liburutegia erabili da, artikuluen eskuragarritasuna izateko.

Bilaketa egiterakoan, erabili diren hitz gakoak hauek izan dira: ‘immunotherapy’, ‘breast cancer’, ‘new treatments’, ‘HER2’, ‘TNBC’, ‘vaccines’, ‘immune checkpoint inhibitors’.

3.2. Immunitate-sistemari ihes egitea

Bularreko minbiziaren tratamendua hobetu nahian, azken urteetan hainbat ikerketa egin dira eta sistema immuneak zeregina duela demostratu da. Honen parte hartzea nahiko konplexua da, izan ere, minbiziaren detekzio eta prebentzioan eta baita erradikazio goiztiar eta garapenean. Emandako adaptazio prozesuak ikertu ondoren, ‘immunoedizio’ hipotesia

proposatu da, berezko sistema immunearen zaintza eta erantzunari erreparatuz, hiru fasetan banatu daiteke prozesu hau.⁷

A. CTLA-4-ren bidezko inhibizioa.

Ikerketek egiaztatu dutenaren arabera, bularreko minbiziak erantzun-immunitarioaren inhibizioa eragingo du prozesu ezberdinen bitartez. Horien artean, tumoreak hasieran hantura eragingo du eta azkenik B eta T linfzitoen bitartez hartutako erantzun-immunitarioaren ezabatzea ere eragingo du.

Hasierako fase batean tumorearen sorkuntza prozesuak hantura eragingo du, berezko erantzun immunitarioaren mekanismoetariko bat. Bularreko minbizian tumoreak gorputzarentzat arrotzak diren antigenoak aurkeztuko ditu eta hauek zelula antigeno-aurkezleek (zelula dendritikoak, makrofagoak eta B linfzitoek) ezagutuko dituzte eta hartutako erantzun immunitarioa bideratuko dute minbiziari aurre egiteko. Zelula hauen gainazalean I eta II motako histobateragarritasun-komplexu nagusiko molekulak (MHC) dituzte eta tumore antigenoaren peptido bat izan dezakete, erantzun-immunitarioa aktibatzeke. Sortutako peptido-MHC konplexua zelula antigeno aurkezleen gainazalean aurkeztuko da, T linfzitoek hau ezagutu dezaten.⁸

T linfzito hauen aktibazioa erregulatuta dago aipatutako konplexuagatik eta bere aktibazioa emateko bi seinalizazio bide ezagutzen dira. Alde batetik, antigenoen ezagutzea dago toll-like receptor (TLR) izeneko hartzailen bidez eta bigarren bidetik peptido koestimulatzaileen bitartez. Horien artean, zelula antigeno aurkezleetan B7 hartzaila egongo da, T linfzitoen CD28 molekularekin bat egingo duena. Bat egite hau behin emanda T linfzito hauen aktibazioa emango da, ugalketa eta ondorengo migrazioa emanez.

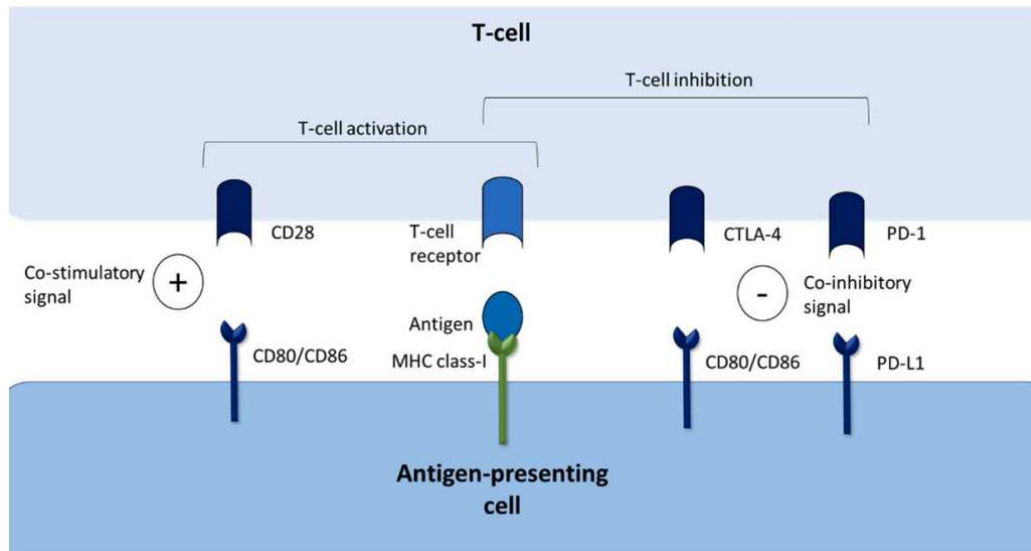
T linfzitoen aktibazioa kontrolatzen duten zenbait inhibizio bide daude. Horren adibide T linfzito zitotoxiko eta laguntzaileei lotutako 4 izeneko antigenoa dago (CTLA-4); izan ere, aipatutako CD28-aren homologoa izango da, lotugai berarekin bat eginez, baina kasu honetan T linfzitoen aktibazioa eman beharrean, inhibizioa emango da (*1.irudia*).

B. P1-PD-L1 bidea.

Sistema immunearen erantzunetik ihes egiteko baita beste bideren bat erabil dezake. Horien artean CTLA-4 molekula dago, aurretik aipatutako CD28 molekula koestimulatzailearen analogoa dena eta zelula antigeno aurkezleek aurkezten duten B7 hartzaila familiarekin bat egingo du afinitate handiago batekin, CD28 horren funtzioaren aurrean gailenduz.

CTLA-4-ren funtzioa T zelulen aktibazioa inhibitzea da, tumorearen aurkako erantzuna ezabatuz. Bestalde, programatutako zelulen heriotza bidea dago (PD1). Hau T linfzitoek, NK

zelulek, B zelulek eta monozitoek aurkeztuko dute eta hor bat egingo dute PD1-ekin baten egiten duten ligandoek (PD-L1 eta PD-L2). PD1 aipatutako CTLA-4-ren homologoa izango da, eta orokorrean aktibatutako T linfozitoetan aurkeztuko da. Tumorearen kasuan, PD1 honen espresioa handiagoa izango da, zeinen ondorioz immunitate-sistemaren ezabapena emango da. ⁹



Irudia 1: T zelulen antigeno aurkezpena eta horien aktibazio eta inhibizioan parte hartzen duten hartzaille eta hauen lotugaiak ³³

C. Tumorearen mikroingurunea bularreko minbizian.

Tumorearen ebaluazioa egitean, zenbait kasuetan zenbait zelula immuneen presentzia aurkitu da, hala nola, TILs-en (tumor infiltrating lymphocytes) presentzia. Zelula immune hauek minbizi zeluletan edo ingurunean topatu dira eta zelula ezberdinek osatzen dute, horien artean, T eta B linfozitoak, NK zelulak, makrofago eta zelula dendritikoak. Hauen presentzia agresibitate handiagoa duten minbizi azpimotekin erlazionatu da. Hau da, batez ere HER2 aberastua eta TNBC azpimotetan topatuko dira, hauek hormona hartzaille negatiboak izanda eta Ki67 biomarkatzailearen espresio altua izanda.

Ikerketa batzuen emaitzek ondorioztatu dute ¹⁰, TIL-ak modulatu ahal direla eta horrekin sistema immunearen aktibazio egokia lortu tratamenduak eraginkorragoak izan daitezten eta pazienteen pronostikoa hobea izan dadin.

3.3. Immunoterapia aukera ezberdinak

3.3.1. Minbizi txertoak

Orokorrean txertoen bidezko terapia, adibidez, gaixotasun infekziosoen kasuan, garapena saihesteko garatuak izan dira, erantzun immunitario antigorputz neutralizatzaileak lortzeko bideratzen da.

Minbiziaren aurkako immunoterapia txertoen garapenean, aldiz, T linfzitoen aktibazioaren bidezko immunitatea bilatzen da. Txerto honen bitartez, beraz, gorputzaren sistema immunearen aktibazioa bilatzen da, tumore zelulak ezagutu eta horien kontra espezifikoki aktibitatea burutzeko. Horretarako, tumorearekin erlazionaturiko antígeno peptidikoak aurkeztuko dira I eta II motako MHC molekulen bidez T linfzito ezberdinetara, bai CD4+ bai CD8+ T linfzitoak. ¹¹

Orain arte bularreko minbiziaren aurkako immunoterapia txertoak peptido edo zeluletan oinarrituta daude, baina oraindik elikagai eta sendagaien administrazioak (FDA) ez du txertorik onartu bularreko minbiziaren tratamenduan. Hala ere, txerto arrakastatsu bat sistema immunea estimulatzeko gai izan beharko litzateke, bai tumore beraren aurka eginez bai tumore-antígenoak erabilia hori suntsitzeko. Aukera ezberdinak daude martxan eta horietan oinarritutako txertoak entsegu klinikoetan daude. ¹²

Bularreko minbiziaren aurkako txertoen garapenean, tratamenduaren oinarrian batez ere bi motako txertoak ikertzen ari dira, peptidoetan oinarritutako txertoak eta zeluletan oinarritutako txertoak.

3.3.1.1. Peptidoetan oinarritutako txertoak

Peptidoetan oinarritutako txertoak antígeno espezifikoetan oinarrituta egongo dira, eta barneratuta dituzten antígeno kopuruaren arabera, txerto monobalenteak edo polibalenteak ezberdinu daitezke. Izenak dioen arabera, txerto monobalenteak antígeno zehatz baten aurkako immunitatea sortzera bideratuta egongo dira eta kasu honetan erabilgarria izango litzateke tumore zeluletan gehiegizko espresioa aurkezten duen antígenoren bat erabiltzea. Txerto polibalenteen helburua aldiz, antígeno ezberdinen aurkako immunitatea sortzea da. ¹³

Bularreko minbizian gehien ikertuta dauden peptido edo antígeno hauek batez ere MUC1 (muzina 1 glikoproteina) eta HER2 dira; izan ere, ia minbizi guztiek MUC1 glikoproteina hiperglikosilatua presentzia aurkezten dute eta zenbait azpimotek HER2-ren gehiegizko espresioa. Antígeno espezifiko hauetan oinarritutako minbizi txertoen garapenak hartutako erantzun immunitarioaren iraupen luzea eragin dezake, izan ere, T linfzito eta antigorputzen maila bularreko minbizi kasu gehienetan baxuak baitira.

3.3.1.1.1. Muzinan oinarritutako txertoak

Muzinak gorputzean zehar agertzen diren makromolekula talde zabala dira, epitelio ehunaren diferentziazioan, zelulen elkartzean, erantzun immunitarioan eta zelulen seinalizazioan parte hartzen dutenak. Gorputzean duten kokapenaren arabera, bi talde handitan sailka daitezke glikoproteina hauek, baina bularreko minbizian garrantzia hartuko duena MUC1 izango da.

MUC1 glikoproteina mintzean zeharreko glikoproteina mota bat da eta zelulaz kanpoko gunean duen domeinuak 20 aminoazido ditu; aminoazido horiek behin baino gehiagotan ager daitezke eta proteina glikosilatuta agertuko da.

Ikerketen arabera MUC1-en gehiegizko espresioak edo glikosilazio mailan alterazioak, erlazioa izan dezake zenbait gaitzen sorrera eta garapenean, hala nola, minbizian. Bularreko tumore baten minbizi zelulak aztertuz, zelula arruntekin alderatuta, ikus liteke horien MUC1 molekulen glikosilazio maila gehiegizkoa dela; honek karbohidrato ezegokien sorrera emanez. Sortutako karbohidrato horiek tumorearekin asoziatutako antigenoak izan litezke, eta nahiz eta zelulek egoera normal batean antigeno onberatzat hartu behar izan, aukera bat izan daiteke tratamendu berrien sorreran. ¹⁴ (3.taula)

Taula 3: MUC1 txerto deribatuen sailkapena, gaur egun entseguetan dauden aukera ezberdinen ezaugarriak.

Izena	Entsegu fasea	Tratamendu gehigarria	Parte-hartzaileak	Helburua	Ondorioa
Theratope® (Sialyl-Tn (STn+keyhole-lympet hemocyanine) ¹³)	III. fasea	Aurretik kimioterapia jaso	1028 emakume metastasiarekin	Gaitzaren garapen denbora eta biziraupena	Txertoa + terapia endokrino kasuetan biziraupena ↑
PANVAC (poxviral based vaccine) ¹⁵	II. fasea	Dozetaxel farmakoa kontrol talde eta gaixo taldean	48 emakume metastasiarekin	Minbiziaren garapen biziraupen independentea	Konbinazioan biziraupena ↑
Oxidiced mannan-MUC1 ¹⁶	III. fasea	Kontrol taldeak plazeboa	31 emakume, bigarren estadioko minbiziarekin	Minbiziaren errekurrentzia	Kontrol taldean kasu gehiago aztertu
Tecemotide ® (L-BLP25) ¹⁷	II. fasea	Kimioterapia edo terapia endokrinoa	400 emakume, HER2 positibo minbiziarekin	Bizi kalitatearen hobekuntza	Eragin desiragaitz berdinak

3.3.1.1.2.HER2an oinarritutako txertoak

HER2 hartzailea hazkuntza faktore epidermikoaren familiako tirosina-kinasa hartzaile bat da, zehazki, mintzean zeharreko hartzailea. Bularreko minbizian, batez ere, hartzaile honen gehiegizko espresioa aurkituko da eta hau aktibatuta dagoenean, tumorearen hazkuntza eta garapenean lagunduko duten zenbait bide aktibatuko ditu aldi berean.

Tumore espezifikoa den bederatzi aminoazidotako peptido (GP2) onkogenikoa ezagutzeko gai ziren T linfozito zitotoxikoak aurkitu zituzten. Peptido hau, HER2 hartzailearen sekuentzia bat izanda eta bularreko minbizi guztien ia % 40an espresatuta dago. Honek HER2ren aurkako txertoen garapenean lagundu du, bularreko minbiziaren emaitzak hobetzeko asmoz. ¹⁸

HER2 hartzailearen txerto deribatuek HER2 molekularen peptido zati ezberdinak izango dituzte oinarri bezala, hala nola zelulaz kanpoko, zelulaz barneko eta mintzean zeharreko domeinuak izanda eta orain arte ezagunak hiru dira.

- A. Zelulaz kanpoko domeinuko peptidoa duen txertoa '**E75**' (*Nelipepimut-S*) da, zehazki bederatzi aminoazidoz osatutako peptidoa da eta giza antigeno leukozitarioarekiko (HLA2 eta HLA3 molekulak) afinitate handia erakusten du. Giza antigeno hau populazioaren % 60-75 artean espresatuta dago eta HER2 aurkezten duten tumore zelulen aurkako erantzuna pizten du T linfozitoak aktibatuz. HER2-ren aurkako txertoen artean garatuena E75 da; entsegu aurreklinikoetatik hasita, zeinetan CD8+ T linfozitoen bidezko erantzun immunearen indukzioa demostratu den HER2 aberastutako bularreko minbizi azpimotan. Hasieran, I/II. motako entsegu kliniko batean, HER2 aurkezten duten 187 emakumeen tumoreak aztertu dira eta HLA-2/3 molekulen presentziaren arabera kontrol taldea eta txertoa jasango duten taldea sortu dira. E75 peptidoa jasoko duen taldeari baita GM-CSF (granulozito-makrofago faktore estimulatzailea) gehitu zaio. Entseguaren helburua, gaixotasunik gabeko pertsonen biziraupena aztertzea izan zen eta txertatutako pazienteetan % 80,2ko biziraupena lortu da kontrol taldearekin alderatuta. ¹⁹

Gaixoei administratutako E75 + GM-CSF konbinazioari '*NeuVaxTM*' izena jarri eta hurrengo entsegu batean bularreko minbiziaren berragertzea aztertu da, III. fase batean HLA2/3 aurkezten duten gaixoetan, terapia jasan ondoren HER2 hartzailearen presentzia maila baxua izanda. ²⁰

Immunoterapia mota honen konbinazioa antigorputzen menpeko zitotoxikotasun zelularra eragiten duen *trastuzumab* antigorputz monoklonalarekin baita frogatu da, HER2 hartzailearen zelulaz kanpoko IV. domeinua antzematen duena.

E75 eta trastuzumab-en arteko sinergia eman liteke eta horretarako zenbait entsegu kliniko egin dira efektu hau demostratzeko asmoz. Lehenengo entsegu batean, 12 HER2 positibo diren gaixok parte hartuta, trastuzumab terapia jaso izan dute E75 txertoarekin batera. Bost urteko jarraipena eginda, ez da tumorearen berragerpenik eman kasu batean ere ez. Horregatik, beste bi entseguak proposatu dira, terapia hau aurrera eraman ahal izateko. Beraz, horietako lehenengo ikerketan, arrisku altua aurkezten duten HER2 gaixok bi taldetan banatu dira; alde batetik, trastuzumab administratu zaio kontrol taldeari eta bestetik, trastuzumab + NeuVaxTM administratu

da. Tumorearen berragerpena berriro aztertuz, 36 hilabetetan jarraipena egin zaie gaixoei eta inork ez du tumorearen berragerpen bat jasan trastuzumab eta txertoa jasota.^{13,20}

Azkenik, bigarren entseguaren bitartez, HER2 espresio baxuko gaixoetan oinarritzko terapia jasan ondoren kardiotoxikotasuna ikertu da. Horretarako, bi gaixo taldeek jaso dituzten terapiak NeuVaxTM + trastuzumab eta GM-CSF + trastuzumab izan dira. Entsegu kliniko hau oraindik garapenean dago, baina administrazio hauen ondorioz, ez da inolako toxikotasun ezberdintasunik agertu taldeen artean.

- B. Mintzean zeharreko domeinuko peptidoa den txertoa **GP2** (bederatzi aminoazidoetako sekuentzia) da.¹⁸ Hau beste peptido bat da, gehien ikertutako bigarren peptido txertoa zehazki, baina kasu honetan, HLA-2 molekularekiko afinitate baxua izango du. I. faseko entseguetan txertoaren segurtasuna eta beharrezko dosiak ezarri ondoren hurrengo faseetara pasa da.

HLA-2 molekula aurkezten duten gaixoetan GP2 peptidoa + GM-CSF dosi gorakorrak administratu dira eta emaitzek toxikotasun lokal eta sistemiko minimoak demostratu dituzte. Beraz, II. faseko entseguan, tumorearen berragerpena bi taldeetan ikertu da. Kontrol taldeari GM-CSF soilik eta gaixo taldeari GM-CSF + GP2 txertoa administratu zaie. Bost urte ondoren, gaitzik gabeko biziraupenaren proportzioa altuagoa izan da kontrol taldearekin konparatuta, zehazki % 88-koa 34 hilabeteko jarraipena egin ondoren. Baina, GM-CSF bakarrik jaso duen kontrol taldean biziraupena ere oso altua izan da (% 81), haien arteko proportzioaren emaitza oso baxua izanik.²¹

Emaitza onuragarrien artean terapia konbinatuak erabiliz, aipagarria da GM-CSF + GP2 txertoaren administrazioak trastuzumab-ekin batera HER2 aberastua duten bularreko minbizi gaixoetan, toxikotasun lokal eta sistemiko oso baxua erakutsi duela, eta kardiotoxikotasunik ez dela agertu.

- C. Ikertu den azkenengo HER2 deribatutako txertoa hartzailearen zelulaz barneko domeinuko peptidoa izango da. Garatutako txertoa **AE37** (II. motako MHC molekularen kate aldaezinaren hibridoa) da. I. faseko entseguetan monoterapietan HER2-ren aurkako erantzun immunearen sustapena ikusi da.

Hori dela eta, II. faseko entsegu klinikoa proposatu da AE37 + GM-CSF txertoaren erabilgarritasuna frogatzeko tumorearen berragerpenean.²² Kasu honetan, parte hartutako gaixoetan, HER2 hartzailearen espresio maila ez da kontuan hartu, hau da, edozein izan liteke. Parte hartzaileak bi taldeetan sailkatu ondoren, gaixo taldeari AE37 + GM-CSF txertoa administratu zaio eta kontrol taldeari bakarrik GM-CSF. HER2 hartzailearen espresioa aurkezten zuten pertsonen artean, 5 urte ondorengo gaitzik gabeko biziraupena kontrol taldearekin alderatuta ez da oso ezberdina izan. Aldiz, garrantzitsua izan liteke TNBC bularreko minbizi azpimotaren tratamenduan; izan ere,

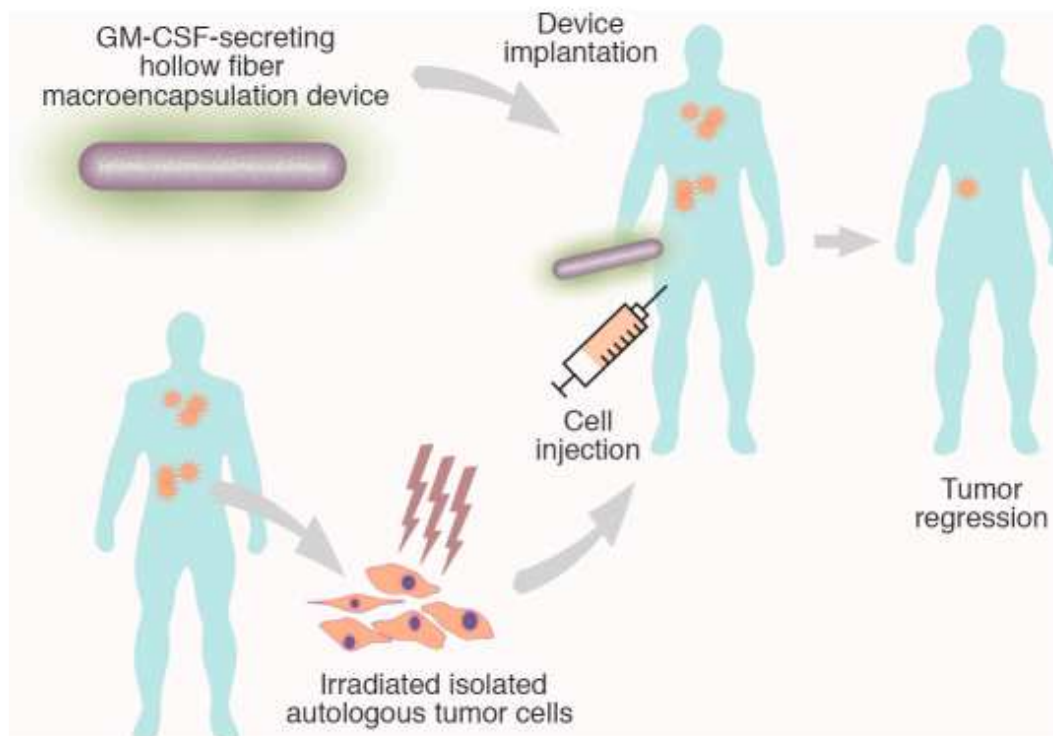
txertoa jaso duen taldearen biziraupena ia % 80koa da, aldi berean kontrol taldearen biziraupen ehunekoa % 49-koa izanda. Etorkizuneko aukera ona izan daiteke TNBC pairatzen duten gaixoen tratamenduan, baina ikerketa kliniko askoz gehiago behar dira.

3.3.1.2. Zeluletan oinarritutako txertoak

3.3.1.2.1. Tumore zeluletan oinarritutako txertoak

Tumore zeluletan oinarritutako txertoak autologoak eta alogenikoak izan daitezke (2.irudia):¹⁹

- Tumore zelula autologoetan oinarritutako txertoa gaixo baten tumore baten zelula espezifikoak izango ditu oinarri, horrek gaixo bakoitzarentzat terapia indibidualizatu eta seguruagoa ahalbidetuz. Bularreko minbizia pairatzen duen gaixoaren tumoretik zelulak lortuko dira eta horien lisia eraginez, tumore antigenoak hartuko dira. Ondoren gaixoa berriz inokulatuak izango direnean zelula hauek ez dira bikoizteko gai izango eta beharrezko erantzun immunitarioa aktibatuko da, zelula antigeno aurkezleen bidez T linfozitoek antigenoa ezagutuko dute.
- Aldiz, zelula alogenikoak, lortutako antigenoen bitartez laborategian hazitako zelula lerroetatik erauziak izango dira. Beraz, kasu honetan txertoak ez dira pazientearekiko espezifikoak izango.



Irudia 2: Tumore zelula autologoetan oinarritutako txertoen garapena administratu arte.²³

Tumore **zelula autologoetan** oinarritutako txertoekin entsegu klinikoak burutu dira immunoterapia aukera izan daitekeen aztertzeko.

Txerto mota honetan oinarritutako tumore zelulen antigenoak konbinatuta egongo dira beste faktore batzuekin, hala nola, molekula immunomodulatzailerik edo zitokina ezberdinekin edo baita beste kanpoko antigeno batekin, erantzun immunea indartsuagoa eragiteko.²⁴ Hasierako I. faseko entsegu klinikoetan, gaixo ezberdinen GM-CSF jariatzaileak diren tumore zelula autologoaren gaitasuna ebaluatu da erantzun immunea aktibatzen duten gaitasunaren arabera.

Ondoren, GM-CSF jariatzen duten txertoen entsegu goiztiarretan baita segurtasuna, bioaktibitate egokia eta abantaila klinikoak erakutsi ditu tumore solidoetan; hala ere, txerto hau ez litzateke nahikoa izango erantzun immunitario egokia lortzeko tratamendu bakar bezala. Horregatik, GM-CSF-z egindako txertoen administrazioa doxorribizina eta ziklofosfamida kimioterapikoen dosi egokien ko-administrazioarekin, HER2-ren aurkako erantzun immunitario egokia sortzen duela ikusi da sagu transgenikoetan. Izan ere, ziklofosfamida farmakoak CD4+ eta CD25+ T linfzito erregulatzailerik (Treg) inhibizioa erakutsi du eta aldi berean, CD8 T linfzitoen aktibazioa.²⁵

Aipatu bezala, **zelula alogenoetan** oinarritutako txertoak baita aukera izan daitezke. Hauetan oinarritzat laborategiko zelula lerroak hartuta, txertoek buruzko ikerketak egin dira bakarrik administratuz edo ezaguna den beste terapia batekin konbinatuz. Hasierako ikerketarako, bi zelula lerro ezberdin erabili dira eta genetikoki modifikatu dira laborategian GM-CSF jariatzeko.¹⁹ Ikerketan txertoa HER2 azpimota pairatzen duten 28 gaixo ezberdinei administratu zaie, batzuek txertoa bakarrik emanaz eta besteei terapia konbinatua ezarri zaie zehaztutako doxorribizina eta ziklofosfamida farmakoen kontzentrazioarekin.

Entseguak bi helburu nagusi ditu, alde batetik, txertoaren aktibitate immunologikoaren eta sortutako eragin desiragaitzen neurketa egitea garrantzitsua izan da. Baina bestalde, kimioterapikoen dosi optimoa zehaztu nahi da txertoarekin konbinazioan administratzeko HER2 aurkezten duten bularreko minbizi motetan. Bi taldeei tratamendua behin administratuta, sortutako efektuak aztertu dira; txertoaren segurtasuna baieztatu da eta ez da aurkitu dosia mugatuko duen toxikotasunik gaixoetan. Gainera, doxorribizina eta ziklofosfamida farmakoen dosi eraginkorra zehaztu da txertoarekin konbinazioan, erantzun humoral sendoena sortzen duena. Baita HER2-ren aurkako T linfzito laguntzaileen bidezko immunitatea ikusi da txertoaren administrazioarekin edo kimioterapikoen konbinazioan. Honekin lortutako ondorio garrantzitsu bat lortu da; izan ere, aipatutako kimioterapikoen dosi baxuak administratuz, immunitatearekiko tolerantzia gal daiteke antigeno zehatzekiko erantzun immunitario konstantea eraginez.²⁶

Bestalde, II. faseko entsegu kliniko batean, sistema immunitarioaren aktibitatea neurtu zen metastasia pairatzeko arrisku altua duten eta metastasia duten gaixoetan. Tratamenduaren administrazioari dagokionez, hasieratik gaixo guztiek astero trastuzumab jaso zuten eta horrekin baita ziklofosfamida eta GM-CSF jariatzailea den txerto alogenikoa. Lortutako emaitzei dagokienez, ez dira eragin desiragaitzik deskribatu.²⁷

3.3.1.2.2. Zelula dendritikoetan oinarritutako txertoak

Zeluletan oinarritutako azken txertoen taldean zelula dendritikoak oinarritzat dituztenak daude. Zelula dendritikoak organismoaren zelula antigeno aurkezleen barruan sailkatzen direnez eta beraien parte hartzea immunitate sistemaren erantzuna dela eta txerto garrantzitsuak izan litezke bularreko minbiziaren aurkako immunoterapian.²⁸

Hasieran, entsegu aurreklinikoetan lortutako emaitzak ikusita peptidoetan oinarritutako txertoak baino eraginkorragoak direla ondorioztatu da, immunitate zelularra aktibatze gaitasun altuagoa aurkezten dutelako.²⁹ Lehenengo entsegu batean zelula dendritikoen transdukzioa burutu da HER2 proteina aurkezten zuen adenobirus batekin sagu transgenikoei administratzeko. Saguak bi taldetan banatuta, txertoa jaso dutenek HER2-ren aurkako antigorputzak garatu dituzte eta interferoi gamma-ren (IFN- γ) ekoiztu dute. Bestalde, kontrol saguek tumoreak garatu dituzte. Ondorio orokor moduan T linfuzitoen bidezko erantzun espezifikoa eta tumorearen garapena saihestea lortu da saguetan.

Emaitza horiekin entsegu klinikoetan DCIS duten gaixoen parte hartu dute ebakuntza kirurgikoaren aurreko fasean, HER2 hartzailearen espresioa aurkeztuta. Txertoaren oinarria HER2 HLA 1 eta 2 peptidoak dituzten zelula dendritikoak dira, aurretik *in vitro* aktibatuak izan direnak IFN- γ -rekin, IL-12 molekularen ekoizpen altua izateko. Entseguan 13 gaixoen parte hartu dute eta txertoa administratu zaie. Horietatik, 11 gaixok, entsegu aurreklinikoetan aipatutako CD4+ eta CD8+ linfuzitoen mailaren handipena izan dute eta totalaren % 46-ak ebakuntzaren aurreko tumorearen murrizpena aurkeztu dute.³⁰

Nahiz eta emaitza onuragarriak lortu, zelula dendritikoetan oinarritutako txertoen erabilgarritasuna oraindik ikerketan dago, baina eragin potentziala sor dezake bularreko minbiziaren garapenaren prebentzio gisa arrisku altuko pertsona batzuetan.

3.3.2. Kontrol-puntua blokeatzea

Bularreko minbiziaren hasierako ikerketetan minbizi mota honen osagai immunologikoa guztiz ezezaguna zen eta ez zegoen sistema immunitarioarekin erlaziorik. Baina garapenaren aurkikuntzen ondorioz, tumorearen osagai immunogenikoa demostratu da; izan ere, hartutako erantzun immunearen funtzioek erregulazioaren galera izaten dute tumoreetan. Egoera normalean, kontrol-puntu immunitarioak, zelulen gainazalean aurkezten diren molekulak, garrantzitsuak izan bai erantzun autoimmuneak baztertzeko baita norberarenganako

tolerantzia mantentzeko ere. Baina tumorearen mikroingurunearen sorkuntzan eragina izan dezakete, T linfzitoen aktibazioa inhibituz eta T zelula infiltratzaileak baita blokeatuz.

Hori dela eta, gainazaleko molekula hauen aurkako tratamenduak garatu nahi izan dira, erantzun-immunitarioaren ezabapen hori blokeatzeko eta aktibazio egokia emateko (2.irudia). Urteetan zehar, molekulen aurkako antigorputz monoklonalak garatu dira eta melanoma eta giltzurruneko kartzinoma bezalako minbizi kasuetan FDA-k onartu ditu.³¹ Hala ere, bularreko minbiziaren tratamenduan oraindik ez dago erabilera guztiz onartua eta oraindik entsegu gehiago egin beharko dira. Antigorputz inhibitzaile hauen ekintza mekanismoak batez ere CTLA-4 eta PD-1/PD-L1 molekulen inhibizioa eragitea da.

3.3.2.1.CTLA-4 inhibitzaileak

CTLA-4 molekula T linfzitoen funtzioaren inhibizioan parte hartzen duen molekula garrantzitsua da, CD80/CD86 lotugaiekin bat eginez eta CD28 molekula ko-estimulatzaileak bete beharko lukeen funtzioa inhibituz. Horrekin immunitate-sistemaren aktibazio egokia ez da emango bularreko minbizi kasuetan. Beraz, CTLA-4 molekula honen inhibitzaileak diren antigorputz monoklonalak garatuak izan dira, T zelulen aktibazioaren bitarteko erantzun-immunitarioa aktibatzeke helburuarekin. Orain arte bi antigorputz monoklonal ezagunak dira funtzio hau betetzen dutenak, *ipilimumab* eta *tremelimumab* izenekoak. Bien kasuan giza antigorputz monoklonalak direnak eta CTLA-4 lotu eta blokeatzen dutenak.³²

Orain arte egindako ikerketek demostratu dituzten tratamenduaren eragin desiragaitzak T linfzitoen gehiegizko aktibazioaren ondorio dira; hala nola, tiroide eta hipofisi guruinen hantura eta baita hepatitisia.

Lehenengo inhibitzailea, beraz, *ipilimumab* antigorputz monoklonala da. 2011. urtean FDAk onartu zuen metastasia edo opera ezinak diren melanoma kasuetan. Gaur egun bularreko minbiziaren tratamenduan erabilgarria den jakiteko entsegu klinikoak egiten ari dira. Horien artean, ipilimumab-aren dosi bakarra administratu da bularreko minbizi gaixoetan monoterapian, ehuna suntsitzeko hotzean egindako erauzketarekin batera edo erauzketa bakarrik jasota; guztira 18 gaixok parte hartu zuten.³³ Immunoterapia konbinatuaren emaitzei erreparatuta, orokorrean bai CD4+ baita CD8+ T linfzitoen zirkulazioa hobetu dute, Treg-en funtzioaren erregulazioarekin batera. Honekin TIL-en banatze klonala ikusi da T linfzito zitotoxikoetatik erauzitako DNA erreferentziatzat hartuta, beraz, tumorearen aurkako erantzun immunitario espezifikoa eragiten du.

3.3.2.2.PD-1/PD-L1 inhibitzaileak

PD-1 hartzaileak bat egingo du PD-L1 eta PD-L2 izeneko lotugaiekin tumore zelula eta T linfzitoen gainazalean. Horrela, T linfzitoen aktibazioa indargabetuko du sistema immunitarioaren aktibazio ezegokia eraginez. Hau jakinda, bai hartzaile baita lotugaien

inhibitzaileak tratamendu bezala erabiltzea aukera interesgarria izan liteke. Horregatik minbizi ezberdinen tratamendurako onartuak izan diren zenbait antigorputz monoklonal ikertzen ari dira bularreko minbiziaren tratamendurako. Horien artean, PD-1 hartzailearen aurkako antigorputzak (**pembrolizumab** eta **nivolumab**) eta baita PD-L1 lotugaiaren (**atezolizumab**, **avelumab** eta **durvalumab**) aurkakoak. ³⁴

3.3.2.2.1.PD-1 inhibitzaileak

Ekintza mekanismo hau duten antigorputzak **pembrolizumab** eta **nivolumab** dira. Biak IgG4 motako immunoglobulinak dira eta zenbait minbizi metastatikoaren aurkako aktibitatea demostratu dutenez, zenbait kasuetan FDA-k onartu ditu. Abantaila handia izan daiteke immunoterapian afinitate altuarekin bat egiten dutelako bere hartzailearekin, baina konplementuarekiko eta erantzun autoimmuneekiko afinitate txikiagoa dutelako. ³⁵

Pembrolizumab antigorputzak PD-1 eta bere lotugaiaren arteko lotura blokeatzen du, zelula immuneen inhibizioa eta ezabapena saihestuz. I. faseko entseguetan taxano eta antraziklinekin tratamendu konbinatuan segurtasun profil egokia eta aktibitate klinikoa demostratu dira. ³⁴

Lehen faseko entsegu klinikoaren ondoren 2 ataletan banatutako II. faseko entsegu klinikoa martxan dago gaur egun. Kasu honetan A eta B kohorteetan banatu da entsegua eta TNBC metastatikoak duten emakumeek parte hartu dute. Haien arteko ezberdintasuna tratamenduan dago; izan ere B kohorteko gaixoek aurretik inoiz ez dute tratamendu sistemikorik jaso. Helburu nagusia eraginkortasuna eta segurtasuna frogatzea izan da, baina baita gaitzarekiko biziraupen independentea eta erantzunaren iraupena neurtu dira. Lortutako emaitzek pembrolizumab-ren tumore aurkako aktibitatea eta segurtasun profil egokia erakutsi dute lehen lehen tratamendu bezala eta monoterapian administratuta. ³⁶

Azkenik, III. faseko zenbait entsegu daude gaur egun baita martxan. Entsegu horietan eraginkortasuna gehien bat frogatzen ari da, betiere TNBC azpimota pairatzen duten emakumeak aukeratuz; pembrolizumab monoterapian zenbait kimioterapikoekin alderatu egin da zehaztutako TNBC metastasi kasuetan, aurretik kimioterapia laguntzailea jasanda eta gaitza oraindik izanda eta kimioterapia + pembrolizumab terapia konbinatuaren eraginkortasun eta segurtasuna frogatu nahi da. Entsegu hauetatik lortu nahi diren emaitza guztiak oraindik ez daude eskuragarri ez direlako amaitu, baina orokorrean, pembrolizumab-ren administrazioak zain-barneko bidetik segurtasun profil egokia erakusten du eta kimioterapiko zehatz batzuekin konbinazioan aukera oso garrantzitsua suposa dezake tratamenduen aurrerapenean, kimioterapiaren eragin desiragaitzak eta toxikotasuna murrizteko asmoz. ³⁵

Bestalde, **nivolumab** antigorputzak PD-1-ak duen T linfozitoen aktibazio eta ugalketaren inhibizioa eragiteko gaitasuna blokeatzen du, pembrolizumab-ek bat egiten duen PD-1-aren

epitopo ezberdin batekin lotura sortuz. Kasu honetan orain martxan dagoen entsegu klinikoa II. fasekoa da, zeinean TNBC azpimota metastasiarekin duten gaixoeek parte hartu duten, aurretik kimioterapia tratamendu paliatibo moduan jasota. Gaixoeek bost tratamendu ezberdin jaso dituzte, baina kasu guztietan nivolumab dosi zehatza hartuta. Antigorputzaren konbinazioa doxorribizina, ziklofosfamida, zisplatino edo bakarrik egin da, gaitzarekiko biziraupen independentea neurtzeko asmoz eta baita abantaila klinikoa eta toxikotasuna ere zehazteko. Orain arte lortu den informazioarekin, doxorribizina edota zisplatino kimioterapikoen terapiaren konbinazioak erantzun kliniko hobea suposa dezake. ³⁷

3.3.2.2.2.PD-L1 inhibitzaileak

Aurrekoarekin ezberdintasuna ekintza mekanismoan izango dute kasu honetan, PD-L1 lotugaiarekin bat eginez eta inhibituz. FDA-k zenbait minbizien tratamenduan onartuz gero, TNBC azpimotaren immunoterapia tratamendu berriak izan daitezke. Hauen barruan *atezolizumab*, *avelumab* eta *durvalumab* antigorputzak daude, TNBC bularreko minbiziaren azpimotan aukera berria izan daitekeenak.

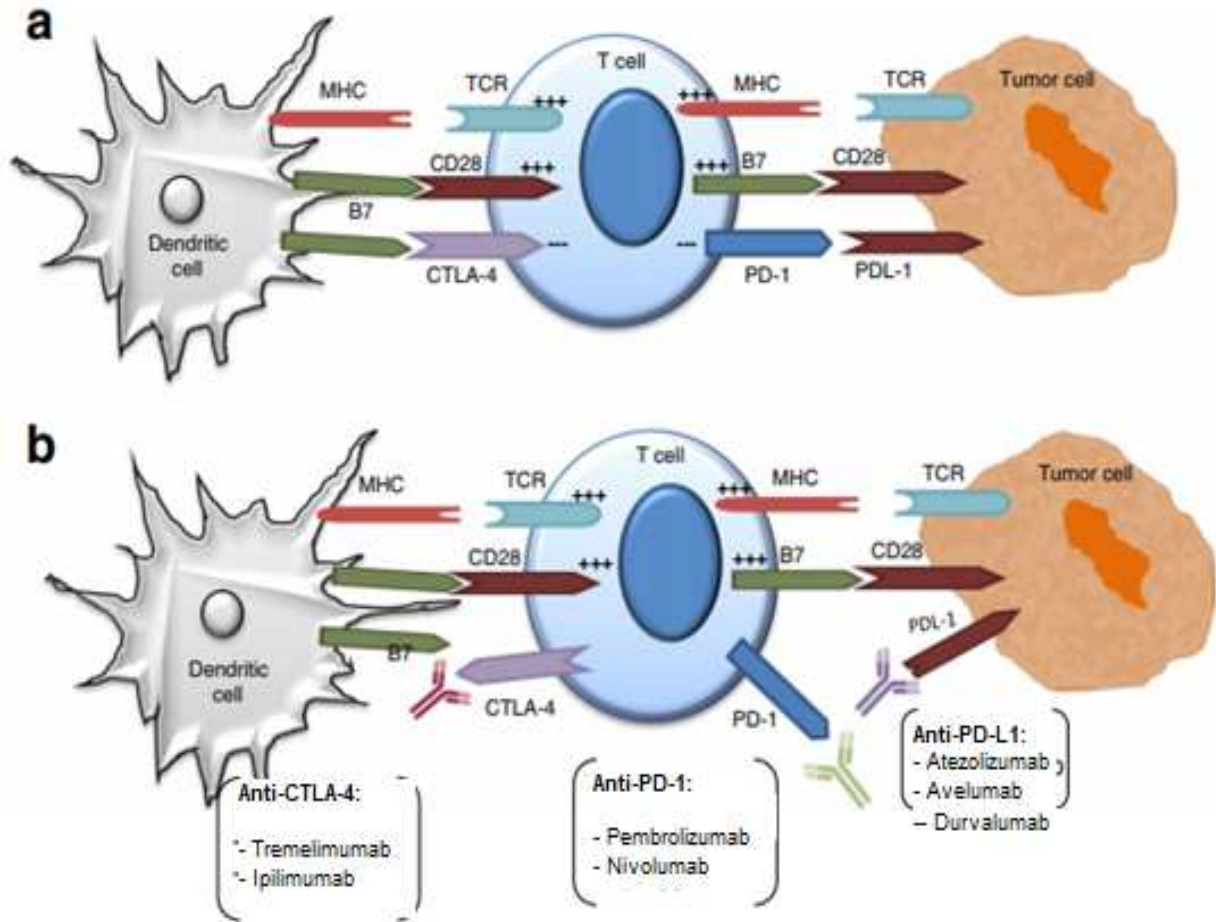
Atezolizumab FDA-k onartu zuen lehenengo PD-L1-ren inhibitzailea izan zen. Hasieran, metastasia duten TNBC minbizidun gaixoeek parte hartu dute I. faseko entsegu klinikoko batean, atezolizumab-ren dosi gorakorren segurtasuna eta eraginkortasuna frogatzeko. Parte hartutako gaixo guztien artean \geq % 5ak gutxienez PD-L1 lotugaia dute. Antigorputzarekin erlazonatutako eragin desiragaitzak % 63ak pairatu ditu, baina batez ere astenia, sukarra eta goragaleak izan dira. Gaixo guztien artean PD-L1 espresatzen dutenen emaitzak onuragarriagoak izan dira eta beraz, orokorrean segurtasun profil egokia demostratu da, gaixoen % 44an tumorearen garapena saihestuz. ^{38,39}

Aurretik lortutako emaitzek aukera egokia suposatu dutenez TNBC metastatikoaren tratamenduan, paklitaxel + atezolizumab-ren konbinazioa baita ebaluatu da III. faseko entsegu klinikoko batean. Kasu honetan lortu nahi diren emaitzak, gaitzarekiko biziraupen independentea eta biziraupena orokorrean dira, baina gaur egun oraindik ez da amaitutzat eman eta beraz, ez dira emaitza guztiak lortu. ⁴⁰

Bigarren aukera ***Avelumab*** antigorputza izan daiteke, 2017an FDA-k onartu zuena maskuria minbiziaren tratamendu bezala. Bularreko minbiziaren immunoterapia bezala erabilgarritasuna frogatzeko, I. faseko entseguetan PD-L1 lotugaiaren presentzia duten gaixoetan eta TNBC azpimotan, segurtasun profila zehaztu da. ⁴¹

Horregatik, III. faseko entsegu klinikoko batean TNBC gaixoeek parte hartu dute, metastasia pairatu gabe eta aurretik ebakuntza edota kimioterapia zehatza jaso dutenak gaitza suntsitzeko. Kimioterapia tratamendua jaso duten gaixoen artean, guztiek besapeko gongoil linfatikoetan gaitza hedatua dute edo aurretik ebakuntza aurretik jaso dute. Entseguaren

helburu nagusia kasu honetan, avelumab antigorputzaren erabilera terapia laguntzaile moduan frogatu nahi da, gaitzarekiko biziraupen independentean eragina izan dezakeen zehazteko. Baita segurtasun profil zehatza eta biziraupen orokorra frogatu nahi dira baina oraindik martxan dagoen entseguak denez ezin izan dira ondorioak atera. ⁴²



Irudia 3: Kontrol-puntua blokeatzeko ekintza mekanismoak, lotura bere inhibitzaileekin ⁴³

ONDORIOAK

Orain arte erabilitako bularreko minbiziaren aurkako tratamenduen eraginkortasuna nahiko frogatuta dago eta zenbait azpimotetan erabilgarriak dira. Hala nola, aromatasa entzimaren inhibitzaileak edota anti estrogenoak Luminal A eta Luminal B azpimotetan tratamendu nagusi erabilienak dira, terapia laguntzaileekin konbinatuta.

Baina hormona hartzaile negatiboak diren azpimotetan zailagoa da. HER2 hartzailea oso espresatuta agertzen den azpimotan, gehien ikertutako tratamenduak txertoak dira, horien artean, peptidoetan oinarritutako MUC1 eta HER2 txerto deribatuak eta baita zeluletan oinarritutako txertoak. Terapia honen arrakasta terapia klasikoekin alderatuta, espezifikotasuna eta terapia individualizatzea dira, zelula edo hartzailetik ateratako sekuentziak erabiltzen direlako.

Tratatzen zailena den bularreko minbizi azpimota TNBC da gaur egun, aipatutako tratamendu guztiek ez dutelako hainbesteko erabilgarritasunik. Hala ere, immunitate-sistemaren erantzuna inhibitzen duten zenbait molekula eta prozesu ezagutzen direnez, CTLA-4 eta PD1-PD-L1 molekulen aurkako antigorputz monoklonalen erabilerak abantaila handia suposa dezake. Izan ere, fase ezberdinetan dauden entsegu klinikoetan eraginkortasuna frogatzen eta aukera berria izan daitekeela ikertzen da.

Beraz ondorioztat, tratatzen zailenak diren bularreko minbizi azpimoten tratamendu egokia immunoterapia izan liteke. Izan ere, immunoterapia tratamenduei buruz gaur egun artikulua asko daude baina guztiak entsegu klinikoetan daude oraindik. Horregatik oso garrantzitsua da ikerketek aurrera egitea onurak demostratzeko eta gaixo bakoitzarentzat egokiena den tratamendu indibidualizatua proposatzeko, eragin desiragaitzak murriztuz eta eragin terapeutikoak handituz.

BIBLIOGRAFIA

(1) Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. Nat. Rev., Disease primers 2019; 5(1):66.

(2) Merino Bonilla JA, Torres Tabanera M, Ros Mendoza LH. El cáncer de mama en el siglo XXI: de la detección precoz a los nuevos tratamientos. Radiol. Med. 2017; 59(5):368-379.

(3) Azim J, Hatem A, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. Breast Cancer Res 2014-08-27;16(4):427.

(4) Januškevičienė I, Petrikaitė V. Heterogeneity of breast cancer: The importance of interaction between different tumor cell populations. Life sciences 2019-12-15; 239:117009.

(5) Colomer R, Aranda-López II, Albanell JJ, García-Caballero TT, Ciruelos EE, López-García MÁ, et al. Biomarkers in breast cancer: A consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. Clin Transl Oncol 2017-12-22 ;20(7):815.

(6) Gao JJ, Swain SM. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. The Oncol 2018-02-22; 23(5):556.

(7) Baxevanis CN, Fortis SP, Perez SA. The balance between breast cancer and the immune system: Challenges for prognosis and clinical benefit from immunotherapies. Semin. Cancer Biol. 2019-12-24; 72:76.

(8) Disis ML, Stanton SE. Immunotherapy in breast cancer: An introduction. Breast (Edinburgh) 2017; 37:196-199.

- (9) Ernst B, Anderson KS. Immunotherapy for the Treatment of Breast Cancer. *Curr Oncol Rep* 2015-02-13;17(2).
- (10) Burugu S, Asleh-Aburaya K, Nielsen T. Immune infiltrates in the breast cancer microenvironment: detection, characterization and clinical implication. *Breast Cancer* 2017 Jan; 24(1):315.
- (11) Yu L, Tang J, Zhang C, Zeng W, Yan H, Li M, et al. New Immunotherapy Strategies in Breast Cancer. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2017-01-12;14(1).
- (12) Tan TJ, Chan JJ, Kamis S, Dent RA. What is the role of immunotherapy in breast cancer? *Chinese Clin. Oncol.* 2018 Apr;7(2):13.
- (13) Burke EE, Kodumudi K, Ramamoorthi G, Czerniecki BJ. Vaccine Therapies for Breast Cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2019 Jul; 28(3):353-367.
- (14) Martinez Saez N, Peregrina JM, Corzana F. Principles of mucin structure: Implications for the rational design of cancer vaccines derived from MUC1-glycopeptides. *Chem. Soc. Rev.* 2017-11-27; 46(23):7154-7175.
- (15) Guo ZS, Lu B, Guo ZS, Giehl E, Feist M, Dai E, et al. Vaccinia virus-mediated cancer immunotherapy: cancer vaccines and oncolytics. *J. Immunother. Can.* 2019-01-09; 7(1).
- (16) Apostolopoulos V, Pietersz GA, Tsibanis A, Tsikkinis A, Drakaki H, Loveland BE, et al. Pilot phase III immunotherapy study in early-stage breast cancer patients using oxidized mannan-MUC1 [ISRCTN71711835]. *Breast Cancer Res.* 2006; 8(3):R27.
- (17) Singer CF, Pfeiler G, Hubalek M, Bartsch R, Stöger H, Pichler A, et al. Efficacy and safety of the therapeutic cancer vaccine tecemotide (L-BLP25) in early breast cancer: Results from a prospective, randomised, neoadjuvant phase II study (ABCSCG 34). *Eur. J. Cancer* 2020 Jun; 132:43-52.
- (18) Peoples GE, Goedegebuure PS, Smith R, Linehan DC, Yoshino I, Eberlein TJ. Breast and Ovarian Cancer-Specific Cytotoxic T Lymphocytes Recognize the Same HER2/Neu-Derived Peptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1995-01-17; 92(2):432-436.
- (19) Arab A, Yazdian-Robati R, Behravan JJ. HER2-Positive Breast Cancer Immunotherapy: A Focus on Vaccine Development. *Arch Immunol Ther* 2020; 68:2.
- (20) Benedetti R, Dell'aversana C, Giorgio C, Astorri R, Altucci L. Breast Cancer Vaccines: New Insights. *Front Endocrinol* 2017-Oct; 8.

- (21) Cui N, Shi J, Yang C. HER2-Based Immunotherapy for Breast Cancer. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2018-06-01; 33(5):169-175.
- (22) Arab A, Behravan N, Razazn AA, Barati N, Mosaffa F, Nicastro J, et al. The viral approach to breast cancer immunotherapy. *J Cell Physiol* 2018 -08-26; 234(2):1257.
- (23) Lathuilière A, Mach N, Schneider BL. Encapsulated Cellular Implants for Recombinant Protein Delivery and Therapeutic Modulation of the Immune System. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16(12):10578.
- (24) Al-Awadhi A, Lee Murray J, Ibrahim NK. Developing anti-HER2 vaccines: Breast cancer experience. *Int. J. Cancer* 2018-11-01 ;143(9):2126-2132.
- (25) Krasniqi E, Barchiesi G, Pizzuti L, Mazzotta M, Venuti A, Maugeri-Saccà M, et al. Immunotherapy in HER2-positive breast cancer: state of the art and future perspectives. *J Hematol Oncol* 2019-10-29; 12(1).
- (26) Srivatsan S, Patel JM, Bozeman EN, Imasuen IE, He S, Daniels D, et al. Allogeneic tumor cell vaccines. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2014 Jan 1,;10(1):52-63.
- (27) Shumway NM, Ibrahim N, Ponniah S, Peoples GE, Murray JL. Therapeutic Breast Cancer Vaccines: A New Strategy for Early-Stage Disease. *BioDrugs* 2009-10-01; 23(5):277-287.
- (28) Kakimi K, Karasaki T, Matsushita H, Sugie T. Advances in personalized cancer immunotherapy. *Breast Cancer* 2017 Jan; 24(1):16-24.
- (29) Ayoub NM, Al-Shami KM, Yaghan RJ. Immunotherapy for HER2-positive breast cancer: recent advances and combination therapeutic approaches. *Breast cancer targets and therapy* 2019; 11:53-69.
- (30) Czerniecki BJ, Koski GK, Koldovsky U, Xu S, Cohen PA, Mick R, et al. Targeting HER-2/neu in Early Breast Cancer Development Using Dendritic Cells with Staged Interleukin-12 Burst Secretion. *Cancer Res.* 2007-02-15; 67(4):1842-1852.
- (31) Emens LA. Breast cancer immunotherapy: facts and hopes. *Clin. Cancer Res.* 2018-02-01; 24(3):511-520.
- (32) Bu X, Yao Y, Li X. Immune Checkpoint Blockade in Breast Cancer Therapy. *Trans. Res. Breast Cancer* 2017; 383-402.
- (33) McArthur HL, Diab A, Page DB, Yuan J, Solomon SB, Sacchini V, et al. A pilot study of preoperative single-dose ipilimumab and/or cryoablation in women with early-stage breast

cancer with comprehensive immune profiling. Clin. Cancer Res. 2016-12-01; 22(23):5729-5737.

(34) Gaynor N, Crown J, Collins DM. Immune checkpoint inhibitors: Key trials and an emerging role in breast cancer. Semin. Cancer Biol. 2020-07-02.

(35) Katz H, Alsharedi M. Immunotherapy in triple-negative breast cancer. Med Oncol 2018; 35(1).

(36) Nanda R, Chow LQM, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study. J. Clin. Oncol. 2016-07- 20; 34(21):2460-2467.

(37) Voorwerk L, Slagter M, Horlings HM, Sikorska K, van de Vijver, Koen K, de Maaker M, et al. Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial. Nat. Med. 2019 Jun; 25(6):920-928.

(38) Adams S, Diamond JR, Hamilton EP, Pohlmann PR, Tolaney SM, Molinero L, et al. Phase Ib trial of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). J. Clin. Oncol. 2016-05-20; 34(15_suppl):1009.

(39) Emens LA, Braiteh FS, Cassier P, DeLord J, Eder JP, Shen X, et al. Abstract PD1-6: Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer. Cancer Res. 2015-05-1; 75(9 Supplement):PD1-6.

(40) Emens L, Adams S, Loi S, Schmid P, Schneeweiss A, Rugo H, et al. Abstract OT1-01-06: A phase III randomized trial of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel as first line therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Cancer Res. 2016-02-15; 76(4 Supplement):OT1-06.

(41) Dirix LY, Takacs I, Jerusalem GG, Nikolinakos P, Arkenau H, Forero-Torres A, et al. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN Solid Tumor study. Breast Cancer Res Treat 2017-10-23; 167(3):671.

(42) Adjuvant Treatment for High-risk Triple Negative Breast Cancer Patients With the Anti-PD-L1 Antibody Avelumab .ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2021 [maiatzak 7an begiratuta]. Eskuragarri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02926196>

(43) Bates JP, Derakhshandeh R, Jones L, Webb TJ. Mechanisms of immune evasion in breast cancer. Biomed Cen. Cancer 2018-05-11; 18(1):556.