



Localizador: 18029

Medicina **Cutánea**
Ibero-Latino-Americana

PD-1 y sus ligandos: importancia para el dermatólogo

PD-1 and its ligands: importance for the dermatologist

David Moreno-Ramírez*

El tratamiento sistémico del melanoma cutáneo (MC) representa el campo de la dermato-oncología que mayor transformación ha experimentado en los últimos años. Las escasas opciones terapéuticas disponibles hasta 2011 se limitaban a mejorar discretamente la supervivencia libre de enfermedad, sin beneficio alguno para la supervivencia global. Hasta entonces, el único tratamiento capaz de mejorar la supervivencia del paciente con MC continuaba siendo la cirugía. A partir de ese momento y después de más de 30 años sin innovaciones relevantes en el tratamiento del MC, la incorporación de las terapias diana y la inmunoterapia marcan un antes y un después en el tratamiento del paciente con MC.

El MC es un tumor considerado altamente inmunogénico. Esta consideración está apoyada en numerosas observaciones en las que se describe la regresión espontánea del tumor, así como del desarrollo de despigmentación similar al vitíligo y halo nevo, fenómenos relacionados con una respuesta de linfocitos T frente a células tumorales. El MC desencadena una respuesta inmunológica antitumoral mediante un proceso de inmunovigilancia o inmuoedición por el que la respuesta innata inicial mediada por células NK y macrófagos es seguida de una fase de respuesta inmunológica adaptativa mediada por células T. En una última fase de escape las células tumorales se vuelven menos inmunogénicas y se genera un estado de supresión de la respuesta antitumoral que permite la proliferación, crecimiento y progresión del tumor.¹ Las células efectoras tumorales tanto de la inmunidad innata como adaptativa (linfocitos T CD4+, CD8+, células NK, células dendríticas, macrófagos, etc.) y ciertas citoquinas (TGF- β e IL-10) desempeñan un papel clave en cada una de las fases del proceso de inmuoedición.^{2,3}

Otros componentes esenciales del mecanismo de inmunovigilancia son los llamados puntos de control inmunitario (*immune checkpoints*), receptores expresados en la superficie de los linfocitos T y que unidos a antígenos tumorales inducen una reacción de anergia que permite así la progresión del melanoma, el llamado escape tumoral. Entre estos receptores destacan el CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*), el PD-1 (*programmed cell death protein 1*) o el LAG3 (*Lymphocyte-activation gene 3*).⁴ El receptor PD-1 se expresa en la superficie de los linfocitos T. La unión de antígenos tumorales que actúan como ligandos del receptor PD-1 (PDL-1) desencadena una cascada de acontecimientos que finaliza con la desactivación del linfocito T, el cual origina un estado de anergia y el consecuente escape de las células tumorales de los mecanismos de inmunovigilancia.

La terapia inmunológica del MC consiste en el empleo de moléculas biológicas diseñadas para unirse a alguno de estos puntos de control, por lo que reciben el nombre genérico de inhibidores de puntos de control (*immune checkpoint inhibitors*). La unión de la molécula al receptor impide la unión de éste con sus ligandos, los antígenos tumorales, con lo que se evita la anergia y el escape de la célula tumoral y se promueve la eliminación de las células tumorales por el sistema inmunológico del propio paciente.

Ipilimumab fue el primer medicamento con mecanismo inmunológico que se autorizó para el tratamiento del paciente con MC. Ipilimumab es un anticuerpo IgG1 recombinante humano que se une al receptor CTLA-4 del linfocito T bloqueando su unión con el ligando CD80/CD86. Esta unión impide la desactivación de los linfocitos T y el escape tumoral y facilita su activación y proliferación.⁴ Ipilimumab fue autorizado con base en la mejora de la supervivencia global ob-

* Unidad de Melanoma.
Unidad de Gestión Clínica
de Dermatología. Hospital
Universitario Virgen
Macarena. Sevilla-España.

Conflicto de intereses:
Ninguno.

Recibido:
26/Abril/2018.
Aceptado:
26/Abril/2018.



servada en un ensayo clínico fase 3 (10.0 meses en el grupo tratado con ipilimumab versus 6.4 meses en el grupo tratado con gp100, HR de *exitus* 0.68, $p < 0.001$). La supervivencia global en el grupo tratado con ipilimumab fue de 21%. Estos resultados representaron un salto cualitativo y cuantitativo en el tratamiento del melanoma; sin embargo, fueron inmediatamente superados por una nueva familia de inhibidores de puntos de control, los medicamentos anti-PD1.

En 2014 la Agencia Europea del Medicamento autorizó el uso de nivolumab y pembrolizumab para el tratamiento del melanoma metastásico o locorregionalmente avanzado. Nivolumab y pembrolizumab son anticuerpos monoclonales IgG4 completamente humano y humanizado respectivamente, que bloquean la interacción de PD-1 con su ligando promoviendo la activación y proliferación de linfocitos T y con ello la defensa antitumoral.^{5,6}

Durante la fase de desarrollo clínico los medicamentos antiPD-1 demostraron una mejora de la supervivencia global del paciente con MC superiores a 10% con respecto al antiCTLA-4 ipilimumab y además aportaron un elemento de máxima relevancia: una reducción significativa tanto en la frecuencia como en la gravedad de los efectos tóxicos del tratamiento.⁶

Estos hallazgos condujeron a que las más recientes actualizaciones de la guía de melanoma de la *National Comprehensive Cancer Network* posicionaran a los medicamentos antiPD-1 como primera opción de inmunoterapia, quedando ipilimumab como inmunoterapia de segunda línea en pacientes no respondedores o que presentan progresión a antiPD-1.⁷

Estamos, por lo tanto, ante una modalidad de tratamiento que por su eficacia y toxicidad representa ya el estándar de tratamiento sistémico del paciente con MC metastásico o locorregionalmente avanzado. Esto obliga al dermatólogo dedicado a la atención a pacientes con melanoma a conocer no sólo el modo de empleo, dosis, pautas y vías de

administración, sino también los mecanismos inmunológicos que subyacen a los beneficios terapéuticos esperados. Algo similar ocurrió después de la incorporación de los medicamentos biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. El dermatólogo, hasta entonces habituado al uso de fármacos clásicos para el tratamiento sistémico de la psoriasis, protagonizó una inmersión rápida y eficaz en el campo de las bases inmunológicas de la psoriasis y de otras dermatosis inflamatorias. El conocimiento más amplio de la inmunopatogénesis y de los mecanismos de acción de los medicamentos diseñados para interactuar con la inmunidad proporcionará al dermatólogo una mejor comprensión e interpretación de las repuestas observadas, las resistencias, así como de las toxicidades.

Las Doctoras Pinedo-Donelli y Ball responden en este número de *Medicina Cutánea* a esa necesidad de introducirnos o profundizar en los mecanismos de las nuevas opciones de inmunoterapia para el tratamiento del paciente con MC.⁸ Las autoras completan una revisión ampliamente documentada sobre la vía del receptor PD-1, sus ligandos, sus formas de expresión, los mecanismos de tolerancia y otros aspectos de interés no sólo para el tratamiento del melanoma, sino de otros tipos tumorales. En esta revisión se analizan no sólo aquellas moléculas ya autorizadas y hoy en día disponibles, sino también otras actualmente en fase de desarrollo clínico y que probablemente se incorporarán a las guías clínicas en el futuro. Todo ello hace de la revisión de las Doctoras Pinedo-Donelli y Ball un artículo de lectura obligada para todos aquéllos que nos dedicamos al apasionante desafío de mejorar las expectativas de las personas con melanoma.

Correspondencia:

David Moreno-Ramírez

E-mail: david.moreno.ramirez.sspa@juntadeandalucia.es

BIBLIOGRAFÍA

1. He Y, Qian H, Liu Y, Duan L, Li Y, Shi G. The roles of regulatory B cells in cancer. *J Immunol Res*. 2014; 2014: 215471. doi: 10.1155/2014/215471
2. Gajewski TF, Schreiber H, Fu Y-X. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol*. 2013; 14(10): 1014-1022. doi: 10.1038/ni.2703
3. Zamarron BF, Chen W. Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression. *Int J Biol Sci*. 2011; 7(5): 651-658.
4. Callahan MK. Immune checkpoint therapy in melanoma. *Cancer J*. 2016; 22(2): 73-80. doi: 10.1097/PPO.0000000000000183
5. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015; 372(4): 320-330. doi:10.1056/NEJMoa1412082
6. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Jacques GJ, Mortier L et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 372(26): 2521-2532. doi: 10.1056/NEJMoa1503093
7. *National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology. Melanoma version 1.2018.*
8. Pinedo-Donelli S, Ball PE. PD-1 y sus ligandos: importancia en dermatología. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2018; 46(1): 30-37.