

PD-1 y sus ligandos: importancia en dermatología

PD-1 and its ligands: their importance in dermatology

Sandra Pinedo-Donelli,* Elizabeth Ball de Picón†

Palabras clave:

PD-1, puntos de control inmunitario, melanoma metastásico.

Key words:

PD-1, immune checkpoint, metastatic melanoma.

RESUMEN

El sistema inmunológico es el conjunto de estructuras y procesos que le permiten al organismo el mantenimiento de la homeostasis ante cualquier factor agresor. Está altamente capacitado para evitar el desarrollo de la autoinmunidad. En los últimos años, ha cobrado importancia el concepto de los «puntos de control inmunitario», vías inhibitorias que regulan las respuestas inmunes en los tejidos periféricos. La vía del receptor de muerte celular programada (PD-1) representa uno de estos puntos de control y su función principal es el desarrollo de la autotolerancia. Algunas células tumorales son capaces de sobreexpresar dicho receptor y sus ligandos, siendo reconocidas por el sistema inmune como células propias del organismo, con lo que evitan su ataque y destrucción. Los objetivos de esta revisión serán definir la vía del receptor PD-1 y sus ligandos, conocer su rol como punto de control inmunitario y la importancia de su expresión aberrante en los microambientes tumorales, su papel en el desarrollo de inmunoterapia contra el melanoma metastásico, así como los medicamentos desarrollados hasta la actualidad como bloqueantes de dicha vía.

ABSTRACT

The immune system is a group of structures and processes that allow the organism to maintain homeostasis and protect it against disease. It is highly trained to prevent the development of autoimmunity. In the past few years, the concept of «immune checkpoints» has become important. They are inhibitory pathways that regulate the immune responses in peripheral tissues. The programmed cell death receptor (PD-1) pathway represents one of these checkpoints and its main function is the development of self-tolerance. Some tumor cells are capable of overexpressing this receptor and its ligands, being recognized by the immune system as cells of the organism, thus preventing its attack and destruction. The objectives of this review will be to define the pathway of the PD-1 receptor and its ligands, to highlight its role as an immune checkpoint and the importance of its aberrant expression in the tumor microenvironment, its role in the development of immunotherapy against metastatic melanoma and to provide information on the drugs developed as blockers of this pathway.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunológico está altamente capacitado para evitar el desarrollo de autoinmunidad mediante la inhibición de linfocitos T autorreactivos. Múltiples mecanismos de control han evolucionado para permitir la autotolerancia. Uno de ellos es el uso de puntos de control inmunitario, moléculas que impiden la activación de estos linfocitos. En diversos tumores ha sido descrita la expresión celular de moléculas de múltiples puntos de control inmunitario; entre ellas, ha cobrado importancia el receptor de muerte celular programada (PD-1), empleado por las células tumorales para evitar el ataque por parte del sistema inmune. Este descubrimiento ha permitido el desarrollo de fármacos que se unen a dichos puntos de control, reparan la respuesta inmune alterada y originan la regresión del tumor.

El receptor de muerte celular programada (PD-1) es un receptor inhibitorio que forma parte de una vía de señalización del sistema inmunológico cuya función principal es el desarrollo de la tolerancia. Interactúa con dos ligandos, el ligando de muerte programada 1 (PD-L1) y el ligando de muerte programada 2 (PD-L2).¹

La activación efectiva de los linfocitos T naïve (LT naïve) requiere de dos vías de señalización que son activadas por las células presentadoras de antígenos (CPA). La primera señal va a determinar la especificidad de la respuesta inmunológica e involucra el reconocimiento del antígeno mediante la presentación a través del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) al receptor del linfocito T (TCR, por sus siglas en inglés). La segunda señal, que es también antígeno-dependiente, se denomina «señal coestimuladora» y se activa mediante la unión de receptores de los LT a moléculas específicas

* Residente del postgrado de Dermatología y Sifilografía.
† Especialista en Dermatología. Adjunta del Servicio de Dermatología.

Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Recibido:
14/Agosto/2017.
Aceptado:
09/Septiembre/2017.



en la membrana celular de las CPA. Anteriormente, se pensaba que si el LT recibía sólo la primera señal, sin recibir la coestimulación, se desarrollaría anergia. Sin embargo, en los últimos años se han descrito múltiples vías coestimuladoras, algunas de ellas con funciones inhibitorias y otras, al contrario, estimuladoras de la actividad de los LT. Las vías inhibitorias son capaces de mediar la tolerancia inmunológica y prevenir el desarrollo de enfermedades autoinmunes; además, no sólo regulan la actividad de los LT *naive*, sino también de los LT efectores, de memoria y reguladores (LT reg) (Figuras 1 y 2).²

La vía coestimuladora del PD-1 y sus ligandos funciona como una balanza entre la activación y la tolerancia de

las células T mediante señales inhibitorias cuyo objetivo final es la tolerancia; por ello, juega un rol fundamental, evitando el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

ESTRUCTURA MOLECULAR DEL PD-1 Y SUS LIGANDOS

PD-1 es un receptor perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas, específicamente a la familia de receptores CD28+, y consta de un dominio extracelular N-terminal, un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático unido en su parte interna a dos inmunorreceptores conocidos como ITIM (*immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif*, en inglés) e ITSM (*immunoreceptor tyrosine-based switch motif*), que son esenciales para activar la vía de señalización. Estos receptores se unen a las proteínas tirosín fosfatasa SHP-1 y SHP-2, las cuales son fosforiladas e interactúan con múltiples factores de transcripción, llevando a la inhibición de los LT efectores, anergia y diferenciación de los LT *naive* a LT reguladores.¹

PD-L1 y PD-L2 pertenecen a la familia de ligandos B7, que son proteínas de la membrana celular de la superfamilia de las inmunoglobulinas. PD-L1 tiene una afinidad tres veces menor que PD-L2 por el receptor; ambos tienen un dominio extracelular, uno transmembrana y otro citoplasmático. Este último es distinto entre varias especies de mamíferos y se desconoce su función real, pero se sabe que no se une a inmunorreceptores basados en tirosina, a diferencia de PD-1 (Figuras 3 y 4).¹

EXPRESIÓN CELULAR DE PD-1 Y SUS LIGANDOS

PD-1 se expresa en los timocitos durante el desarrollo embrionario y en linfocitos inmaduros CD4- y CD8-. También es expresado tras su activación en linfocitos T periféricos maduros, CD4+ y CD8+, asesinos naturales, linfocitos B, monocitos-macrófagos, CPA y linfocitos que infiltran a tumores (TILs, por sus siglas en inglés).³

La expresión de PD-L1 se ha evidenciado constitucionalmente en LT *naive*, LT durmientes, linfocitos B, CPA, macrófagos, mastocitos y otras líneas celulares no hematopoyéticas, como células endoteliales, fibroblastos, neuronas, queratinocitos, y en sitios de privilegio inmunológico como la placenta, la retina y el folículo piloso. PD-L2 se expresa en un menor número de células, como los LT activados, linfocitos B, células dendríticas, monocitos-macrófagos y mastocitos. Tras la activación de todas las líneas celulares mencionadas hay un incremento en la expresión de ambos ligandos.^{2,3}

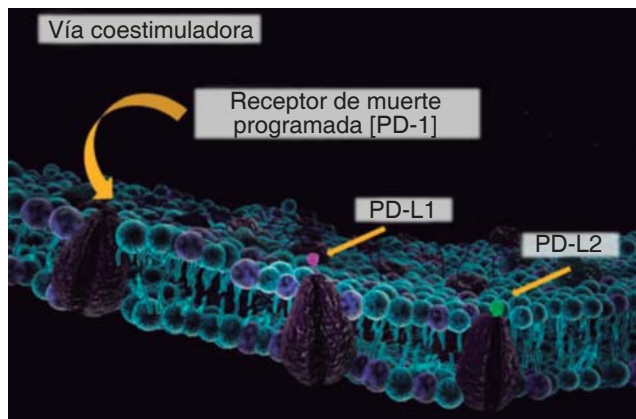


Figura 1. PD-1 y sus ligandos en la membrana celular.

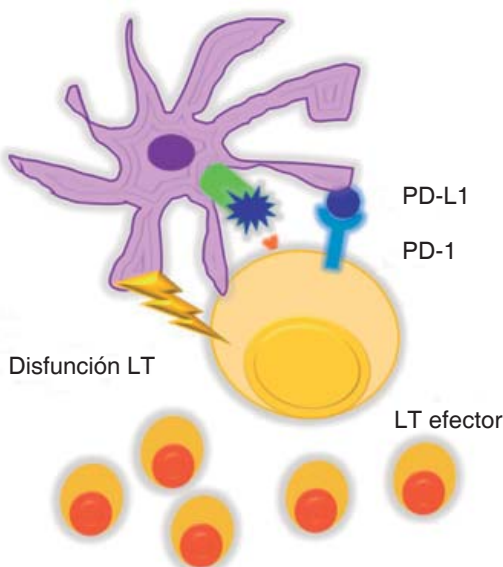
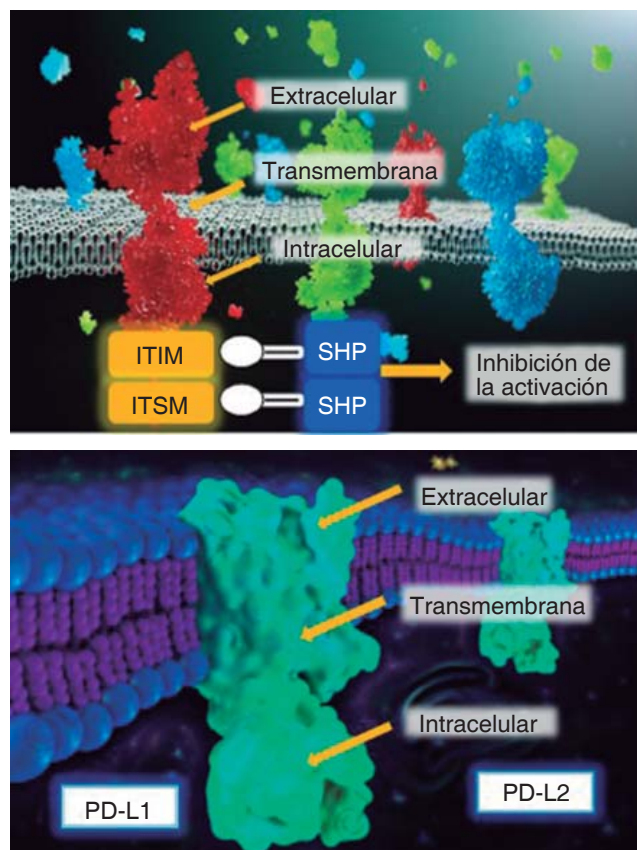


Figura 2. PD-1 como vía coestimuladora.

La expresión persistente del receptor PD-1 en los linfocitos T activados fue descrita en un prototipo murino de infección persistente por VPH. Se determinó que esta sobreexpresión llevó al agotamiento y a la disfunción de los linfocitos T efectoras, los cuales eran incapaces de controlar la replicación viral y el daño citopático. Este descubrimiento abrió las puertas para el estudio de la disfunción de PD-1 y sus ligandos en muchos contextos más allá de la autoinmunidad, como fue el caso de cáncer de cabeza y cuello relacionado a VPH y otros tumores.^{1,2}

CITOQUINAS QUE REGULAN LA EXPRESIÓN DE PD-1 Y SUS LIGANDOS

La expresión de PD-1 y sus ligandos está regulada por citoquinas proinflamatorias. IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-7, IL-10 e IL-15 estimulan la expresión de PD-L1 en la membrana celular. PD-L2 es regulado por IL-4 y el factor estimulante



Figuras 3 y 4. Estructura molecular del receptor PD-1 y estructura molecular de PD-L1 y PD-L2.

de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, por sus siglas en inglés) (Figura 5).²

HISTORIA DEL DESCUBRIMIENTO DE LA VÍA DEL PD-1

En el año 1990, se descubrió que las células tienen en su superficie proteínas que les permiten evadir al sistema inmunológico; una de estas moléculas es el receptor PD-1. En el año 1992, Honjo y sus colaboradores evidenciaron que la deficiencia de PD-1 genéticamente inducida originaba enfermedades autoinmunes en modelos murinos. Para 1999, el ligando PD-L1 fue aislado de forma independiente, identificando su interacción con un receptor celular en los linfocitos T. En el año 2000, Honjo y su grupo determinaron que muchas células tumorales eran capaces de expresar en su membrana el ligando PD-L1 y que su interacción con el receptor PD-1 juega un papel importante en la supresión de los linfocitos T que están presentes en el microambiente tumoral. Además, se descubrió que este receptor era capaz de unir también a PD-L2, ligando que se expresa en células del sistema inmune.^{4,5}

Una vez conocida la implicación de la sobreexpresión de PD-L1 en células tumorales como un mecanismo de evasión del sistema inmune, se hizo evidente que podría obtenerse un beneficio terapéutico del bloqueo de esta vía de señalización celular en múltiples tumores malignos que expresaran el ligando PD-L1. Para ese momento, fueron muchas las compañías farmacéuticas que comenzaron a investigar sobre el desarrollo de inmunoterapia. El primer ensayo clínico del bloqueo

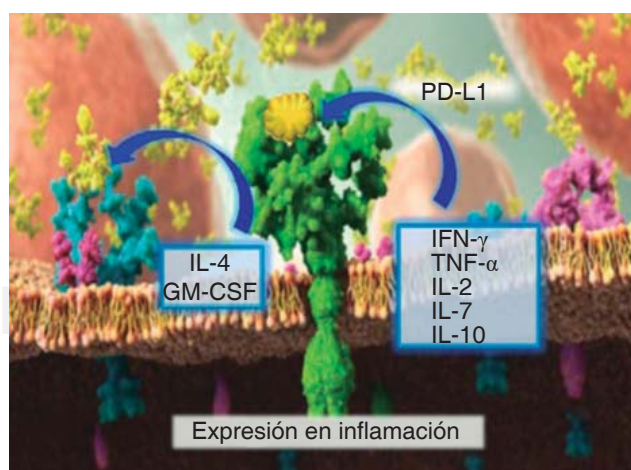


Figura 5. Expresión de los ligandos PD-L1 y PD-L2 en la inflamación.

de esta vía se hizo en el año 2008; fue llevado a cabo por Berger y sus colegas en pacientes con enfermedades hematológicas malignas avanzadas; se obtuvieron resultados prometedores, con pocos efectos adversos y buena tolerancia del medicamento. Casi 10 años después, son múltiples los ensayos clínicos que se encuentran en ejecución para el desarrollo de nuevas drogas capaces de bloquear esta vía.^{5,6}

CONCEPTOS BÁSICOS

Para poder entender el impacto que tiene la terapia anti-PD-1 en múltiples neoplasias, se hace necesario el conocimiento de ciertos conceptos básicos que permiten comprender su mecanismo de acción y efectos sobre estas enfermedades.

- a. **Puntos de control inmunitario:** conjunto de vías inhibitorias que forman parte del sistema inmunológico y son fundamentales en el mantenimiento de la autotolerancia. Ellas regulan la amplitud de las respuestas inmunes en los tejidos periféricos. Algunos tumores son capaces de regular positivamente la expresión de estas vías como un mecanismo de resistencia al sistema inmune, en particular contra las células T activadas, específicamente contra los antígenos tumorales.⁷
- b. **Microambiente o nicho tumoral:** es el ambiente donde existe el tumor; está conformado por células malignas, vasos sanguíneos, fibroblastos, células del sistema inmune, estroma y moléculas de señalización extracelular. Las células tumorales y el resto del microambiente interactúan bidireccionalmente, de manera que el tumor puede estimular la angiogénesis e inducir la tolerancia inmunológica, mientras que las células inmunes del microambiente pueden afectar el crecimiento de las células tumorales (Figura 6).⁸

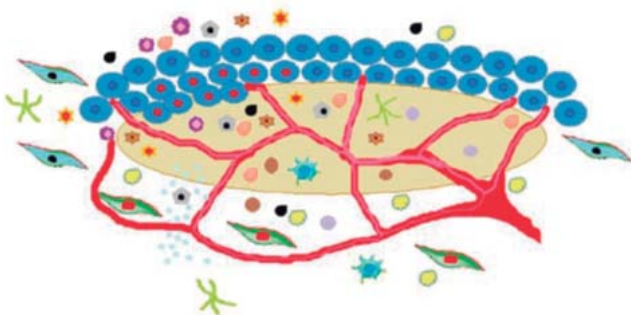


Figura 6. Microambiente tumoral.

El ligando PD-L1 se encuentra sobreexpresado en las células tumorales; por ello, sirve como «vía de escape» para evitar el ataque por linfocitos T citotóxicos.

- c. **Inmunoterapia:** conjunto de estrategias de tratamiento que tienen como finalidad estimular o reparar el sistema inmune frente a ciertas enfermedades autoinmunes y neoplasias. Es conocida también como bioterapia, terapia biológica o terapia modificadora de la respuesta biológica. Incluye anticuerpos monoclonales (mAb) y factores de crecimiento que actúan de manera general o específica en el sistema inmunológico.⁹

SEÑALIZACIÓN A TRAVÉS DE PD-1

En el año 1999, Nishimura y sus colaboradores trabajaron en un modelo murino que tenía deficiencia de PD-1, lo cual resultó en el desarrollo espontáneo de enfermedad renal similar a la glomerulonefritis lúpica de inicio tardío. Se concluyó que la deficiencia de PD-1 aceleraba o desencadenaba la autoinmunidad. Éste fue el primer estudio que evaluó el rol que juega la vía del PD-1 en la tolerancia y la autoinmunidad. Existen dos tipos de tolerancia en el organismo humano, y en ambas es importante la participación del PD-1.¹⁰

- a. **Tolerancia central:** la vía del PD-1 origina señales que regulan la tolerancia central y periférica de los linfocitos T. En el timo, PD-L1 se expresa ampliamente en los timocitos de la corteza. PD-L2 es expresado en la médula tímica. Los linfocitos T doble positivos (CD4+, CD8+) son seleccionados positivamente al detectar un único antígeno propio presentado por el CMH en la superficie de las CPA. Los diferentes clones de timocitos doble positivos expresan diversos tipos de receptores (TCR $\alpha\beta$). Si el TCR de una célula T reconoce una molécula del CMH presentando un péptido propio, esa célula T es seleccionada para sobrevivir; por eso se habla de selección positiva. Los timocitos expresan numerosos genes que codifican la mayor parte de las proteínas presentes en los tejidos periféricos, de manera que los linfocitos son expuestos de esta forma a todos los antígenos propios. Las células que no son capaces de reconocer el complejo «péptido propio-CMH» en el timo mueren por apoptosis. La vía del PD-1 actúa como una vía coestimuladora que inhibe la diferenciación de estos linfocitos T y origina la muerte celular para evitar que, al no haber reconocido a los autoantígenos, sean causantes de la pérdida de tolerancia hacia péptidos propios y originen autoinmunidad.¹¹

b. Tolerancia periférica: en los tejidos periféricos, la vía PD-1 limita la fase inicial de activación y expansión de linfocitos T autorreactivos y restringe el daño tisular que estos ocasionan. La interacción de PD-1 con PD-L1 inhibe la expansión de los LT *naive*, así como su diferenciación a LT efectoras. Es capaz también de regular negativamente la activación, expansión y función de estos LT efectoras.²

La expresión de PD-L1 en células endoteliales, así como en otras células no hematopoyéticas, es importante para el mantenimiento de la tolerancia. La inhibición de los LT efectoras en el endotelio de ciertos órganos blanco ha sido descrita como mecanismo limitante del daño tisular, ya que las células endoteliales restringen la extravasación de los linfocitos T autorreactivos.²

c. Linfocitos T reguladores: la descripción inicial de esta población celular se hizo en la década de los 80, cuando eran conocidos como linfocitos T supresores. Sin embargo, en el año 1995, Sakaguchi y sus colaboradores descubrieron que se trataba de una población independiente y especializada de linfocitos T capaces de producir inhibición de la respuesta inmunológica. Estas células se caracterizan por expresar constitutivamente CD4+, CD25+ y el factor de transcripción FoxP3, el cual es fundamental para su desarrollo y función, ya que su ausencia es causante de enfermedades autoinmunes en modelos murinos y humanos (Figura 7).¹²

La interacción entre PD-1 y sus ligandos juega un papel importante en la selección y activación de los LT reg, determinando su desarrollo, mantenimiento, activación y función. Los LT reg pueden ser divididos en dos subgrupos básicos: linfocitos T reguladores naturales, que se encuentran en el timo, y linfocitos T reguladores inducidos, que se hallan en los tejidos periféricos. Los primeros inhiben

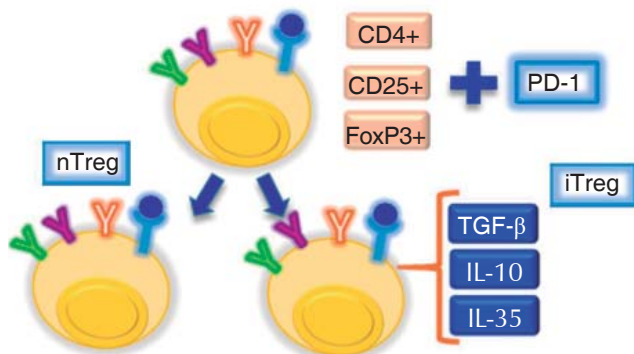


Figura 7. Estructura de los linfocitos T reguladores.

la diferenciación hacia linfocitos T efectoras autorreactivos, y los segundos estimulan la apoptosis de linfocitos T citotóxicos. Este último mecanismo ha sido descrito en microambientes tumorales. Los factores TGF-β, IL-10 e IL-35 estimulan la actividad de los LT reg.²

Los LT reg se encuentran aumentados en el microambiente tumoral. La expresión de PD-L1 por las células tumorales es capaz de inhibir la función y activación de los LT reg inducidos en el tumor al interactuar con el receptor PD-1 que ellos expresan en su superficie.¹³

EXPRESIÓN DE PD-1 EN CÁNCER

PD-L1 está sobreexpresado en la superficie de las células tumorales en varios tipos de cáncer. Esta expresión es determinada por la presencia de IFN-γ en el microambiente tumoral. Dicha citoquina es producida por los linfocitos T que se encuentran en el nicho tumoral. A su vez, las células tumorales que sobreexpresan PD-L1 se unen al receptor PD-1 de estos linfocitos T, los inactivan, producen su apoptosis y, por lo tanto, inhiben la respuesta inmune antitumoral.⁴

La evasión de la inmunidad por parte del tumor usando la vía del PD-1 es lo que se conoce como «resistencia adaptativa». En la mayoría de los tejidos normales, la expresión de PD-L1 es nula o mínima, con excepción de las células y órganos ya mencionados. Sin embargo, su expresión *in vitro* puede ser inducida en prácticamente todas las células a través del IFN-γ, producido principalmente por linfocitos T (Figura 8).¹³

La resistencia adaptativa se inicia con el reconocimiento de antígenos tumorales por TILs. En condiciones normales,

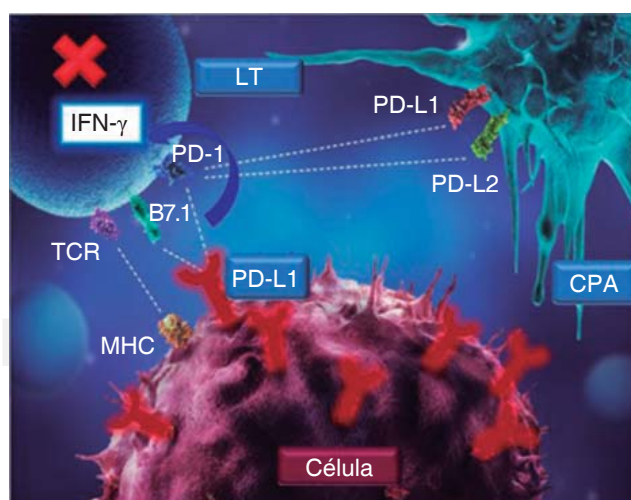


Figura 8. Modelo de la resistencia adaptativa tumoral.

el IFN- γ promueve la activación de los TILs al tumor para eliminar a las células malignas. La liberación de IFN- γ estimula la expresión de PD-L1 por otras células del nicho como fibroblastos y células hematopoyéticas. La consecuencia final es la apoptosis de los linfocitos T efectores.⁴

Las células tumorales son capaces de expresar PD-L1 por mecanismos independientes del IFN- γ . La pérdida del homólogo de tensina y fosfatasa (PTEN), un supresor tumoral, y las mutaciones de la quinasa constitutiva del linfoma anaplásico (ALK) y el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) pueden estimular la expresión de PD-L1 (Figura 9).⁴

La presencia de PD-L1 ha sido descrita en múltiples neoplasias, entre ellas, melanoma, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, mieloma, síndrome mielodisplásico, cáncer de pulmón de células grandes, carcinoma renal metastásico, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer gástrico. La expresión de PD-L1 está limitada al microambiente tumoral y esto tiene implicación terapéutica, ya que la terapia anti-PD1 es capaz de actuar específicamente en el tumor sin comprometer otros tejidos periféricos, evitando el desarrollo de autoinmunidad.^{3,4,14,15}

PD-1 EN LA TERAPIA DEL CÁNCER

En el año 2006, Barber y su grupo ejecutaron un estudio en el cual un modelo murino con infección por el virus de coriomeningitis linfocítica crónica sufrió estimulación antigénica persistente con agotamiento de los LT efectores y pérdida parcial o completa de su función. Posteriormente, a estos ratones se les inoculó anticuerpo monoclonal anti-PD-L1, con lo que se logró la restitución de la función perdida de los linfocitos.⁴ Este trabajo sirvió de precursor a investigaciones dedicadas a la utilización de inmunoterapia para el tratamiento del cáncer. En un estudio llevado a

cabo por Brahmer y sus colegas en el año 2010, nivolumab fue el primer anticuerpo monoclonal en mostrar actividad clínica significativa en el tratamiento de melanoma metastásico e irresecable, cáncer de pulmón de células grandes, carcinoma renal metastásico, cáncer de próstata y cáncer de colon. En 2014 su uso fue aprobado por la FDA para el tratamiento de melanoma metastásico.¹⁶

Otro medicamento perteneciente a la familia de bloqueantes del PD-1 es el pembrolizumab, que fue aprobado para el tratamiento del melanoma metastásico en 2015.¹⁷ Actualmente se encuentra en estudios de fase III un tercer medicamento llamado pidilizumab.¹⁸

Se ha observado regresión completa de tumores metastásicos con aumento de la tasa de supervivencia global; además, los pacientes pueden mantenerse libres de enfermedad por largos periodos. Los efectos adversos y la toxicidad son poco frecuentes y manejables.⁴ En múltiples ensayos clínicos, la tasa de respuesta objetiva del nivolumab varió entre 30-40%, mientras que la media de supervivencia global fue de 16.8 meses, con una tasa de supervivencia de 62 y 43% a los uno y dos años, respectivamente, de acuerdo con lo reportado por Topalian y su equipo.¹⁹

En un estudio comparativo entre pembrolizumab e ipilimumab (un bloqueador del receptor CTLA-4), se observó que el periodo libre de enfermedad, así como la supervivencia global, fue mayor con pembrolizumab, lo que demuestra nuevamente el gran impacto de los anticuerpos anti-PD1.²⁰

La terapia anti-PD1 tiene efectos focalizados en el microambiente tumoral. La expresión aumentada de PD-L1 solo en el nicho tumoral determina que el mecanismo de acción de los medicamentos se restrinja a esta localización, ya que la expresión de PD-L1 es generalmente focal debido al contacto directo de las células tumorales con los linfocitos infiltrantes del tumor, que son los productores de IFN- γ .⁴

Los pacientes que presentan tumores con una extensa infiltración por linfocitos T que expresan PD-1 podrían tener una respuesta rápida al utilizar un inhibidor de la vía del PD-1, pero también es posible que la respuesta sea retardada y se produzca meses o años después, con un aumento inicial del tamaño del tumor, secundario a la infiltración por linfocitos T durante la restitución de la inmunidad.²¹

El tratamiento con inhibidores de la vía del PD-1 se ha asociado con respuestas duraderas y sostenidas, incluso después de la suspensión del tratamiento en algunos pacientes. Más aún, aquéllos que reinician el tratamiento años después por progresión de la enfermedad tienen

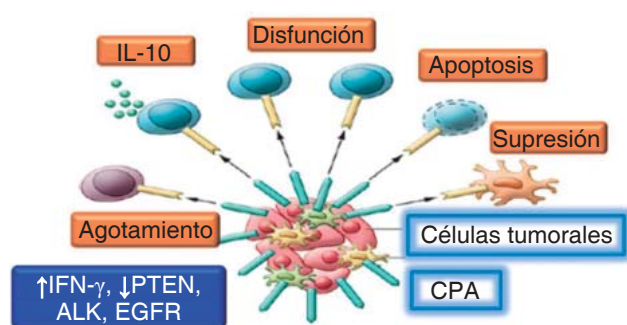


Figura 9. Consecuencias de la sobreexpresión de PD-L1 en el microambiente tumoral.

también buenas respuestas. La efectividad de los bloqueantes de PD-1 se ha visto, así mismo, en múltiples ensayos clínicos en pacientes con diagnóstico de linfoma.²¹

Los efectos adversos que se han relacionado con el uso de estos medicamentos son múltiples, pero la mayoría de ellos son leves o moderados y responden bien al tratamiento. Se les denomina efectos relacionados a la inmunidad. La mayoría ocurre durante los primeros dos a seis meses de tratamiento, pero pueden aparecer en cualquier momento, incluso después de haberlo discontinuado.²¹

Un efecto frecuente de la inmunoterapia es la diarrea, que es debida a inflamación intestinal secundaria a la reactivación de la respuesta inmune; por ello, debe ser tratada con esteroides orales e inmunosupresores, de ser necesario. Otro efecto adverso poco frecuente, pero potencialmente mortal, descrito con el uso de bloqueantes PD-1, es la neumonitis. Se plantea que al inhibirse la unión de PD-L2 al receptor, se pierde la tolerancia a nivel pulmonar, con lo que se originan linfocitos T autorreactivos que son capaces de atacar a los neumocitos y producir esta complicación.²¹

ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-PD-L1

Son tres los anticuerpos monoclonales que se encuentran actualmente en desarrollo y bajo ensayo clínico para su aprobación en múltiples neoplasias. Éstos son avelumab, durvalumab y atezolizumab, con resultados prometedores. En un ensayo llevado a cabo en el año 2014 por Kelly y sus colaboradores, se evidenció que avelumab representa un medicamento seguro para su uso en múltiples neoplasias, incluyendo melanoma. Durvalumab fue administrado en pacientes con melanoma en un estudio fase I llevado a cabo por Zielinsky, y se obtuvo remisión

(total y parcial) en todos los pacientes. Atezolizumab está siendo desarrollado por laboratorios Roche en un estudio fase I en combinación con vemurafenib en pacientes con melanoma; hasta el momento se ha conseguido una tasa de respuesta de 76%. Éstos son sólo algunos de los ensayos clínicos que se encuentran en ejecución hasta la fecha, pero son múltiples los que se están llevando a cabo con inhibidores del ligando PD-L1.²²⁻²⁵

CONCLUSIONES

El conocimiento de los mecanismos moleculares que regulan la respuesta inmune ha permitido la identificación y estudio de los puntos de control inmunitario. Algunos de ellos están implicados en la patogenia de múltiples neoplasias y su disfunción se relaciona con la supervivencia de las células tumorales. Entender la vía de señalización del PD-1 y sus ligandos ha permitido el desarrollo de drogas que la bloquean, produciendo destrucción de los tumores donde hay sobreexpresión de estas moléculas. El melanoma es una de las enfermedades donde se ha evidenciado el gran impacto de estas drogas: en la mayoría de los casos se ha obtenido remisión completa y largos periodos libres de enfermedad con el uso de la terapia anti-PD-1.

Correspondencia:

Sandra Pinedo-Donelli

Hospital Universitario de Caracas,

Servicio de Dermatología.

Universidad Central de Venezuela.

Los Chaguaramos, Caracas-Venezuela, 1073.

Tel: 584241899616

E-mail: sandrapinedo@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Kim J, Eder J. Prospects for targeting PD-1 and PD-L1 in various tumor types. *Oncology*. 2014; 28: 15-28.
2. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunity Rev*. 2011; 236: 219-242.
3. Dolan DE, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy. *Cancer Control*. 2014; 21 (3): 231-237.
4. Chen L, Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future. *J Clin Invest*. 2015; 125 (9): 3384-3391.
5. Dana Farber. *The science of PD-1 and immunotherapy*. Boston: The Institute; 2015.
6. Berger R, Rotem-Yehudar R, Slama G, Landes S, Kneller A, Leiba M et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of CT-011, a humanized antibody interacting with PD-1, in patients with advanced hematologic malignancies. *Clin Cancer Res*. 2008; 14 (10): 3044-3051.
7. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12 (4): 252-264.
8. Lunt SJ, Chaudary N, Hill RP. The tumor microenvironment and metastatic disease. *Clin Exp Metastasis*. 2009; 26 (10): 19-34.
9. American Cancer Society. *What is cancer immunotherapy?* New York: The Institute; 2015.
10. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*. 1999; 11 (2): 141-151.
11. Sakaguchi S, Wing K, Miyara M. Regulatory T cells — a brief history and perspective. *Eur J Immunol*. 2007; 37 (1): S116-123.

12. Mougiakakos D, Choudhury A, Lladser A, Kiessling R, Johansson C. Regulatory T cells in cancer. *Adv Cancer Res.* 2010; 107: 57-117.
13. Rosell R, Karachaliou N, Morales-Espinosa D, Costa C, Molina MA, Sansano I et al. Adaptive resistance to targeted therapies in cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2013; 2 (3): 152-159.
14. My cancer genome. PD-1 Inhibition and PD-1 Inhibitors; 2015. Disponible en: www.mycancergenome.org/content/drug-class/pd-1-inhibition-and-inhibitors/
15. Torchia A. Medicina traslacional: nuevo paradigma y nuevo desafío. *Rev Cient = Hosp El Cruce [Internet]*. 2015; 15 (3): 28-32. Available from: <http://www.hospitalelcruce.org/rev15/art4.pdf>
16. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (19): 3167-3175.
17. FDA. *Drug approval and databases*. Maryland: The Institute; 2015. Available in: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm478493.htm>
18. Atkins M, Kudchadkar R, Sznol M, McDermott D, Lotem M, Schachter J et al. Phase 2, multicenter, safety and efficacy study of pidilizumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2014; 32 (5): 1-10.
19. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014; 32 (10): 1020-1030.
20. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372 (26): 2521-2532.
21. Luke JJ, Ott PA. PD-1 pathway inhibitors: the next generation of immunotherapy for advanced melanoma. *Oncotarget.* 2015; 6 (6): 3479-3492.
22. Kelly K, Patel MR, Infante JR, Nicholas Iannotti, Petros Nikolinakos JL, Wang D et al. Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with metastatic or locally advanced solid tumors: assessment of safety and tolerability in a phase I, open-label expansion study. *J Clin Oncol.* 2015; 3030-3044.
23. Zielinski CC. A phase I study of MEDI4736, NNT-PD-L1 antibody in patients with advanced solid tumors. *Transl Lung Cancer Res.* 2014; 3 (6): 406-407.
24. Roche laboratories. Early data on investigational cancer immunotherapy atezolizumab in combination with Zelboraf in patients with BRAFV600 mutant-positive metastatic melanoma. *Baseel (Suiza)*. The Institute; 2015.
25. Rutkowski P, Kozak K. News of the melanoma sessions of the European Cancer Congress 2017. *BMC Medicine.* 2017; 15 (57): 1-3.