

# PD-1 y sus ligandos como reguladores de la respuesta inmune

MARÍA INÉS VARGAS-ROJAS\*  
 LUIS JIMÉNEZ-ÁLVAREZ\*  
 GUSTAVO RAMÍREZ\*  
 DIANA TORRES-GARCÍA\*  
 RODRIGO BARQUERA†  
 AURORA ALICIA GASTELUM-MARTÍNEZ§  
 JOAQUÍN ZÚÑIGA\*

\* Laboratorio de Inmunobiología y Genética, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. México.

† Laboratorio de Genética Molecular, Escuela Nacional de Antropología e Historia. México.

§ Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa. México.

Trabajo recibido: 29-XII-2008; aceptado: 09-II-2009

Conflictos de intereses: Ninguno

272

## RESUMEN

*La molécula de muerte programada 1 (PD-1) y sus ligandos PD-L1 y PD-L2 son importantes en el control de la activación de las células T. El balance de la inmunidad mediada por las células T es determinante en el control de enfermedades infecciosas y cáncer y en el desarrollo de tolerancia inmunológica a los antígenos propios. La inducción y mantenimiento de la tolerancia mediada por células T a través de la vía PD-1/PDL limita la respuesta de subpoblaciones de células T efectoras para evitar daño tisular como resultado de una mayor actividad de la inmunidad. Las alteraciones en la interacción de PD-1 y sus ligandos son utilizadas como un mecanismo de escape inmunológico por células tumorales para la progresión de cáncer; asimismo ciertos microorganismos pueden alterar esta vía dando como resultado el desarrollo y progresión de las infecciones crónicas. El descubrimiento de esta vía de regulación negativa en la activación de las células T abre nuevas perspectivas en la aplicación clínica, mediante el uso de agonistas y antagonistas del PD-1 en diferentes enfermedades humanas.*

**Palabras clave:** Molécula de muerte programada 1 (PD-1), complejo de histocompatibilidad (CPH), antígeno-4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4), desequilibrio de ligamiento, haplotipo.

**Key words:** Programmed death 1 (PD-1), major histocompatibility complex (MHC), cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4), linkage disequilibrium, haplotype.

## ABSTRACT

*The programmed death 1 (PD-1) molecule and its ligands PD-L1 and PD-L2 are important in the control of T cell activation. The balance of T cell-mediated immunity is determinant in the control of infectious diseases and cancer and the maintaining of the self-tolerance. The induction and preservation of T cell tolerance via the PD-1/PDL pathway limit responses of effector T cells avoiding immune-mediated damage. Also, alterations in the interaction of PD-1/PD-L is used by tumor cells to escape from the immune control and promote malignancies, besides certain microorganisms can alter the expression of these molecules resulting in the development of chronic infections. Discovery of this negative regulation pathway of T cell activation provides a new opportunity for clinical application in several human diseases through the use of agonists and antagonists of PD-1.*

## INTRODUCCIÓN

Las moléculas de coestimulación son glicoproteínas esenciales para la comunicación de los linfocitos T con el resto de las células del sistema inmune. El modelo de coestimulación fue descrito por Lafferty *et al.*, a mediados de la década de los 70,<sup>1</sup> cuando se planteó que el proceso de activación de las células T requería de dos señales, una inicial de alta especificidad, mediada por el reconocimiento de un antígeno a través del receptor de la célula T (RCT) en el contexto del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) y de una segunda señal, también llamada coestimuladora, que permitía la expansión clonal y el desarrollo de una respuesta efectora específica. Actualmente, la evidencia disponible no sólo confirma la necesidad de las moléculas de coestimulación para una señal de activación eficiente, aún más, en los últimos años el concepto de coestimulación ha evolucionado en relación con la dinámica de la expresión de las moléculas inhibidoras, como el antígeno-4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4, por sus siglas en inglés) y la molécula de muerte programada 1 (PD-1, por sus siglas en inglés), se ha demostrado la participación de éstas en múltiples mecanismos reguladores de la actividad de las células T y de la inducción de tolerancia.

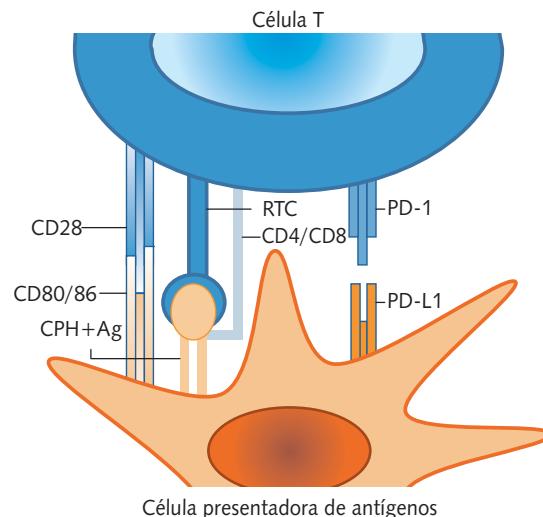
En esta revisión se discuten algunos de los hallazgos descritos en relación con la molécula PD-1, y su relevancia en el control de la función de las células T en el contexto del desarrollo de diferentes enfermedades.<sup>2</sup>

## LA MOLÉCULA DE COESTIMULACIÓN

### PD-1

Una molécula coestimuladora se define como aquella molécula de superficie que por sí sola no es capaz de activar funcionalmente a las células T, pero que es capaz de amplificar o reducir de manera significativa la señalización inducida por el complejo del RCT.

El PD-1 es una molécula de coestimulación que da una señal inhibidora (Figura 1), es un importante regulador negativo de la activación de las células T y participa en el mantenimiento de la tolerancia periférica.<sup>3,4</sup> Se descubrió en 1992 por



**Figura 1.** La vía PD-1/PD-L. Durante el proceso de activación celular, la primera señal está dada por el reconocimiento del antígeno presentado por el CPH al RCT; la segunda señal, indispensable para una respuesta efectora, depende de la unión de las moléculas de coestimulación positiva expresadas por las células T a sus ligandos expresados por las CPA. Aproximadamente 24 horas después de la activación celular comienza la expresión de las moléculas de coestimulación negativa, como el PD-1 que al unirse a sus ligandos envía señales inhibidoras para evitar la perpetuación de una respuesta inmune que lleve al desarrollo de una respuesta inflamatoria crónica. Éste, es un importante mecanismo de inmunorregulación.

su alta expresión durante la apoptosis en un modelo de hibridoma de células T,<sup>5</sup> se expresa en células T y B activadas y en timocitos.<sup>6</sup>

### Estructura del gen de PD-1

La proteína PD-1 está codificada por el gen *Pdcd1*, localizado en el cromosoma 2 humano (2q37.3), y su equivalente sintético en el ratón se localiza en el cromosoma 1.<sup>7</sup> Este gen consta de cinco exones con la misma organización, tanto en el humano como en el ratón. El primer exón codifica para una secuencia señal corta, el segundo codifica el dominio globular, el tercero la región transmembranal y una porción del tallo extracelular, el cuarto una secuencia corta de 12 aminoácidos (aa) que marca el inicio del

dominio intracitoplásmico, mientras que el exón 5 codifica la secuencia de los residuos intracelulares carboxilo terminal y la región no transcrita en 3'.<sup>8</sup>

### PD-1 y sus ligandos

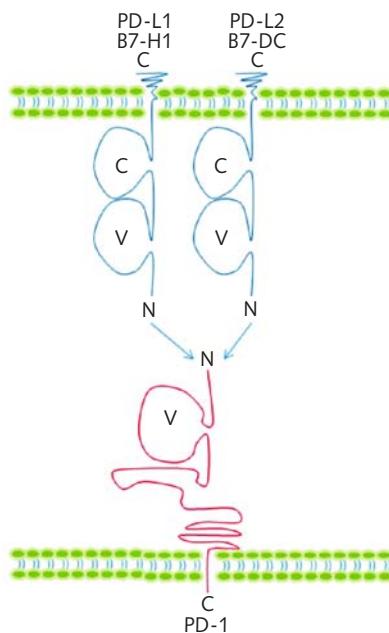
El PD-1 es una proteína de 288 aa de longitud compuesta por un dominio globular extracelular, un dominio transmembranal y un dominio intracelular de aproximadamente 95 aa que contiene un motivo de inhibición del inmunorreceptor basado en tirosina (ITIM, por sus siglas en inglés) y un motivo de cambio del inmunorreceptor basado en tirosina (ITSM, por sus siglas en inglés) que permite la unión de moléculas adaptadoras con dominios SH2 como la proteína IA con dominio SH2 (SH2DIA). Se han descrito dos ligandos: PD-L1 y PD-L2 (también denominados B7-H1 y B7-DC, respectivamente), ambos son glicoproteínas transmembranales tipo I con dominios extracelulares tipo IgC e IgV. El PD-L1 consta de 290 aa codificada por el gen *Cd274* localizado en el cromosoma 9 en el humano y en el 19 murino; PD-L2 se codifica en el gen *Pdcld1lg2* adyacente al gen *Cd274*<sup>9-11</sup> (Figura 2).

Una gran variedad de tejidos expresan normalmente los transcriptos de ambos ligandos, con altos niveles de expresión en placenta, corazón, pulmón e hígado. Bajos niveles de expresión en bazo, ganglios linfáticos y timo; sin expresión en el cerebro. Sin embargo, la cantidad de estos transcriptos no siempre correlaciona con la cantidad de sus proteínas, especialmente de la proteína de PD-L2 que se detecta rara vez en condiciones normales en órganos no linfoides, lo que sugiere una regulación postranscripcional de la misma.<sup>11,12</sup>

La expresión del PD-L1, tanto en tejidos linfoides como no linfoides, sugiere que la vía PD-1/PD-L1 puede modular las respuestas inmunes ya sea en órganos linfoides secundarios como en los órganos blancos.

Se ha evaluado la expresión de los ligandos del PD-1 en modelos murinos, y de acuerdo con los reportes PD-L1 se expresa constitutivamente en células B y T, macrófagos y células dendríticas (CD). La expresión del PD-L1 es sobre-

Expresión: Macrófagos, CD, linfocitos B y células no linfoides



Expresión: Linfocitos T y B, timocitos, células mielocíticas

**Figura 2. Moléculas de coestimulación negativa.** El PD-1 es un miembro de la familia de CD28 que envía señales que inhiben la activación de las células T, es inducido en los linfocitos T, B y monocitos después de la activación celular. Tiene dos ligandos cuya expresión es inducida en monocitos, CD y otros tipos celulares.

rregulada en respuesta a varios estímulos como anticuerpos anti-IgM, anti-CD40, anti-CD3, LPS, INF- $\gamma$ , IL-4, IL-12 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).<sup>13-15</sup>

El PD-L2 se expresa en raras ocasiones en las células en reposo; sin embargo, es inducido en las células T, B, los macrófagos y las CD.<sup>13,16</sup>

### Señalización a través de PD-1

El PD-1 al interactuar con sus ligandos envía señales intracelulares que se traducen en la disminución de la producción de citocinas como INF $\gamma$ , TNF $\alpha$  e IL-2; más que en un efecto directo de la proliferación, esta vía ejerce sus efectos en la diferenciación y sobrevivencia celular por la inhibición temprana de las señales de activación a través de CD28 o de manera indirecta, por me-

dio de IL-2. Ambos, el CD28 y la IL-2 promueven la expansión y sobrevida natural a través de efectos antiapoptóticos sobre el ciclo celular y sobre la activación de los genes de citocinas.<sup>17</sup>

## PD-1/PD-L Y LA ENFERMEDAD

### Alergia y asma

Las respuestas alérgicas y el asma constituyen una respuesta inmune, inadecuadamente vigorosa contra un estímulo inocuo. Los miembros de la familia B7 participan en la regulación de estas enfermedades ya que están involucrados en los eventos iniciales, en la diferenciación de las células T cooperadoras (Th) y en su función efectora. Sin embargo, es poco lo que se sabe sobre la participación de PD-1/PD-L. Los datos señalan a PD-L2 como una molécula crucial que se expresa de manera abundante en las CD del pulmón del modelo murino de asma, este ratón al ser tratado con PD-L2 durante el reto antigénico, muestra aumento en la respuesta de la vía aérea y en la producción de citocinas Th2, no se observa efecto del PD-1 ni del PD-L1 en la fase inicial o efectora, lo que sugiere que las respuestas de las células T en el asma pueden estar influenciadas por el PD-L2.<sup>18</sup>

Por otra parte, el bloqueo de PD-L2 disminuye la migración de los eosinófilos a la conjuntiva en el modelo murino de conjuntivitis alérgica.<sup>19</sup> A pesar de los hallazgos consistentes que implican a PD-L2, se requieren más trabajos para entender el papel del PD-1 y sus ligandos en estos procesos.

### Enfermedades autoinmunes

La señal negativa a través de la vía PD-1/PD-L es importante en el control de las enfermedades autoinmunes ya que limita la función efectora de las células T, y es un importante mecanismo de regulación intrínseca. Se ha observado en modelos murinos que la deficiencia de PD-1 lleva al desarrollo de enfermedades autoinmunes después de un período de meses y presenta una distribución órgano específica. Los ratones de la cepa BALB/c deficientes de PD-1 (PD-1<sup>-/-</sup>) desarrollan cardiomiopatía autoinmune,<sup>20</sup> mientras que los C57BL/6 PD-1<sup>-/-</sup> artritis y glomerulonefritis lúpica<sup>21</sup>

y los NOD PD-1<sup>-/-</sup> presentan diabetes autoinmune de forma acelerada.<sup>22</sup>

Se han descrito polimorfismos en el gen *Pdcd1* que confieren susceptibilidad al desarrollo de enfermedades autoinmunes en humanos. Se han reportado 30 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) y aproximadamente 20 de ellos se localizan en las regiones intrónicas del gen estructural. Algunos de los más estudiados son el PD-1.1 localizado en la región promotora (posición -531 relativa al sitio de inicio de transcripción), PD-1.2 localizada en el intrón 2 (posición 6,438), PD-1.3 localizada en el intrón 4 (posición 7,146), PD-1.4 en el intrón 4 (posición 7,499), PD-1.9 en el exón 5 (posición 7,625, sustitución Ala/Val), PD-1.5 en el exón 5 (posición 7,785, ala/ala) y PD-1.6 en la posición 32 de la región no traducida (posición 8,735). Existen diferentes haplotipos de estos SNP en familias caucásicas y se sabe que los PD-1.1, PD-1.2 y PD-1.9 están en desequilibrio de ligamiento, mientras que las posiciones PD-1.4 y PD-1.5 forman un bloque diferente.<sup>23</sup>

Los estudios de búsqueda de los genes candidatos de susceptibilidad a lupus eritematoso generalizado (LEG), han revelado la existencia de varias regiones cromosómicas que contribuyen a la susceptibilidad de la enfermedad.<sup>24</sup> Una de ellas se localiza en el brazo largo del cromosoma 2 (2q37).<sup>25</sup> Prokunina et ál,<sup>23</sup> describió la asociación del polimorfismo del PD-1.3 con la susceptibilidad al LEG en caucásicos y mexicanos. El haplotipo PD-1.1G/PD1.3G/PD1.5T/PD1.6A se asocia con la presencia de anticuerpos antifosfolípido en pacientes con LEG de origen afroamericano,<sup>26</sup> sin embargo, los resultados de la asociación del polimorfismo PD-1.3A con LEG son controversiales ya que en pacientes españoles con LEG este alelo se asocia con un efecto protector.<sup>27</sup> Las diferencias obtenidas en esos estudios sugieren que la heterogeneidad genética entre diferentes poblaciones influye de manera determinante con la interpretación de los resultados. En este contexto, se ha descrito un gradiente en cuanto a la distribución de la mutación PD-1.3 en diferentes poblaciones europeas. La mayor frecuencia de la mutación PD-1.3A se observa en españoles sanos

con una frecuencia cercana al 15.0%, mientras que la menor se observa en algunos países escandinavos (~6.0%).<sup>28</sup> Datos previos han mostrado que la distribución de este polimorfismo varía en poblaciones de diferentes continentes; en relación con esto, la frecuencia en poblaciones asiáticas es prácticamente de cero y es poco frecuente en poblaciones africanas.<sup>29,30</sup> Otra causa de la variabilidad de las asociaciones entre PD-1.3 y LEG en la población europea, puede ser la presencia de otro polimorfismo relevante no identificado que se encuentre en desequilibrio genético.

El alelo PD-1.3A también se ha asociado con la susceptibilidad a artritis reumatoide (AR), en pacientes suecos con factor reumatoide negativo y no portadores de alelos HLA con el epítope compartido,<sup>31</sup> y en la población asiática el alelo PD-1.5T se asocia con esta enfermedad.<sup>32</sup> Un estudio reciente realizado en chinos demostró la asociación de PD-1.1G/A con AR,<sup>33</sup> y el análisis por haplotipos mostró que la combinación PD-1.1G y PD-1.5T es un factor de riesgo, mientras que en la población japonesa no se ha demostrado una asociación entre estos polimorfismos y la enfermedad.<sup>34</sup> En pacientes mexicanos con formas clínicas graves de AR, el alelo PD-1.3A no está asociado de manera significativa (Rojas-Serrano, datos no publicados).

### Neoplasias

Las células tumorales desarrollan mecanismos de evasión a las respuestas del sistema inmune, esta capacidad permite su supervivencia y crecimiento.<sup>35,36</sup> Las células tumorales expresan antígenos que pueden ser reconocidos eficientemente por el sistema inmune; sin embargo, los tumores generan un microambiente mediante la liberación de factores solubles y expresión de moléculas de superficie que inhiben la función de células T. Se ha demostrado que hay una elevada expresión de PD-L1 en células tumorales<sup>37,38</sup> y que esto se correlaciona con un mal pronóstico en pacientes con cáncer.<sup>39-41</sup>

El uso de agentes bloqueadores de PD-1, quimeras PD-1Ig y PD-L1Ig disminuyen eficazmente la formación de tumores en modelos animales<sup>42,43</sup> y el tratamiento con anti-PD-1 retrasa de mane-

ra significativa el crecimiento de células tumorales de mieloma.<sup>44</sup> Geng *et ál.*<sup>45</sup> demostraron que la terapia génica usando plásmidos de ADN que contienen el gen de PD-1, detiene la progresión de melanoma metastático de pulmón, lo que sugiere que esta vía es un blanco terapéutico importante.

### Infecciones virales crónicas

Algunos microorganismos que causan infecciones crónicas, han desarrollado sofisticados mecanismos para evadir la respuesta inmune del huésped facilitando así, la persistencia de la infección. Un mecanismo mediante el cual logran esta evasión de la respuesta inmune es a través de la vía PD-1/PD-L. La infección por virus de coriomeningitis linfocítica demostró, por primera vez, la deficiencia en la respuesta efectora de las células T virus-específicas, para generar una respuesta antiviral eficiente.<sup>46,47</sup> El cansancio de las células T se caracteriza por una pérdida gradual de las funciones efectoras antivirales, entre ellas la baja producción de TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , la disminución en la proliferación y la citotoxicidad.<sup>48,49</sup>

La relevancia de las interacciones del PD-1 con sus ligandos se ha estudiado en diferentes infecciones virales y tanto en humanos como en modelos experimentales, se ha observado que la expresión del PD-1 en las células T específicas para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es alta.<sup>50-52</sup> El mismo fenómeno fue reportado en células específicas para el virus de hepatitis B (VHB) y C (VHC).<sup>53-55</sup> Estudios recientes han mostrado que ciertos antígenos virales como las proteínas de la nucleocápside de VHC, estimulan la expresión del PD-1 en células T de individuos sanos promoviendo de esta manera, alteraciones en su función.<sup>56</sup> El nivel de expresión del PD-1 en las células T es un marcador útil para establecer el grado de cansancio celular, con una clara correlación entre la expresión del PD-1 y la progresión de diferentes infecciones virales crónicas.<sup>57</sup>

El uso de antagonistas de la vía PD-1/PD-L se ha vinculado con la restauración de la respuesta citotóxica mediada por las células T CD8, incluyendo la capacidad proliferativa, la producción de citocinas (IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ) y una mayor capacidad

para controlar la replicación viral.<sup>48,49</sup> El estudio funcional de ésta y otras vías de control de la respuesta inmune, mediada por las células T será de gran ayuda para entender la importancia de la inmunorregulación en el control y el curso de las infecciones virales crónicas, y su posible vínculo con el desarrollo de enfermedades de etiología inflamatoria y autoinmune.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Reestablecer la homeostasis inmunológica y el estado de salud ha sido la búsqueda de inmunólogos y clínicos que tratan las enfermedades autoinmunes, el rechazo de los órganos trasplantados, el cáncer y las infecciones virales crónicas. En cada una de estas condiciones las interacciones celulares juegan un papel crucial ya sea a través de una respuesta inadecuada de las células T contra los tejidos propios, como es el caso de las enfermedades autoinmunes y el rechazo del trasplante, o una activación insuficiente de las células T contra las células tumorales o las células infectadas por virus. En cualquier caso, la regulación de la actividad de la célula T parece estar en el centro de las estrategias terapéuticas, el PD-1 y sus ligandos son blancos atractivos para la intervención terapéutica por su papel en la regulación de la activación y tolerancia de los linfocitos T.

## REFERENCIAS

- Lafferty KJ, Cunningham AJ. A new analysis of allogeneic interactions. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1975;53:27-42.
- Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol* 2005;23:515-548.
- Okazaki T, Honjo T. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance. *Trends Immunol* 2006; 27:195-201.
- Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, et ál. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol* 2005;25:9543-9553.
- Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992;11:3887-3895.
- Liang SC, Latchman YE, Buhlmann JE, et ál. Regulation of PD-1, PD-L1, and PD-L2 expression during normal and autoimmune responses. *Eur J Immunol* 2003;33: 2706-2716.
- Zhang X, Schwartz JC, Guo X, et ál. Structural and functional analysis of the costimulatory receptor programmed death-1. *Immunity* 2004;20:337-347.
- Shinohara T, Taniwaki M, Ishida Y, Kawauchi M, Honjo T. Structure and chromosomal localization of the human PD-1 gene (PDCD1). *Genomics* 1994;23: 704-706.
- Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et ál. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000;192:1027-1034.
- Ishida M, Iwai Y, Tanaka Y, et ál. Differential expression of PD-L1 and PD-L2, ligands for an inhibitory receptor PD-1, in the cells of lymphohematopoietic tissues. *Immunol Lett* 2002;84:57-62.
- Latchman Y, Wood CR, Chernova T, et ál. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol* 2001;2:261-268.
- Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med* 1999; 5:1365-1369.
- Loke P, Allison JP. PD-L1 and PD-L2 are differentially regulated by Th1 and Th2 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:5336-5341.
- Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H, et ál. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunol* 1996;8:765-772.
- Yamazaki T, Akiba H, Iwai H, et ál. Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC. *J Immunol* 2002;169:5538-5545.
- Brown JA, Dorfman DM, Ma FR, et ál. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production. *J Immunol* 2003;170:1257-1266.
- Carter L, Fousser LA, Jussif J, et ál. PD-1:PD-L inhibitory pathway affects both CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells and is overcome by IL-2. *Eur J Immunol* 2002; 32:634-643.
- Matsumoto K, Inoue H, Nakano T, et ál. B7-CD regulates asthmatic response by an INF-gamma-dependent mechanism. *J Immunol* 2004;172:2530-2541.
- Fukushima A, Yamaguchi T, Azuma M, Yagita H, Ueno H. Involvement of programmed death-ligand 2 (PD-L2) in the development of experimental allergic conjunctivitis in mice. *Br J Ophthalmol* 2006;90: 1040-1045.
- Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, et ál. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science* 2001;291:319-322.
- 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;11:141-151.
- Wang J, Yoshida T, Nakaki F, Hiai H, Okazaki T, Honjo T. Establishment of NOD-Pdcld1<sup>-/-</sup> mice as an efficient animal model of type I diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:11823-11828.
- Prokunina L, Castillejo-López C, Oberg F, et ál. A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. *Nat Genet* 2002;32:666-669.

- 24.Tsao BP. *Update on human systemic lupus erythematosus genetics.* Curr Opin Rheumatol 2004;16:513-521.
- 25.Lindqvist AK, Steinsson K, Johannesson B, et ál. *A susceptibility locus for human systemic lupus erythematosus (hSLE1) on chromosome 2q.* J Autoimmun 2000;14:169-178.
- 26.Thorburn CM, Prokunina-Olsson L, Sterba KA, et ál. *Association of PDCD1 genetic variation with risk and clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort.* Genes Immun 2007;8:279-287.
- 27.Ferreiros-Vidal I, Gomez-Reino JJ, Barros F, et ál. *Association of PDCD1 with susceptibility to systemic lupus erythematosus: evidence of population-specific effects.* Arthritis Rheum 2004;50:2590-2597.
- 28.Ferreiros-Vidal I, D'Alfonso S, Papasteriades C, et ál. *Bias in association studies of systemic lupus erythematosus susceptibility due to geographical variation in the frequency of a programmed cell death 1 polymorphism across Europe.* Genes Immun 2007;8:138-146.
- 29.Kong EK, Prokunina-Olsson L, Wong WH, et ál. *A new haplotype of PDCD1 is associated with rheumatoid arthritis in Hong Kong Chinese.* Arthritis Rheum 2005;52:1058-1062.
- 30.Mori M, Yamada R, Kobayashi K, Kawaida R, Yamamoto K. *Ethnic differences in allele frequency of autoimmune-disease-associated SNPs.* J Hum Genet 2005;50:264-266.
- 31.Prokunina L, Padyukov L, Bennet A, et ál. *Association of the PD-1.3A allele of the PDCD1 gene in patients with rheumatoid arthritis negative for rheumatoid factor and the shared epitope.* Arthritis Rheum 2004;50:1770-1773.
- 32.Lin SC, Yen JH, Tsai JJ, et ál. *Association of a programmed death 1 gene polymorphism with the development of rheumatoid arthritis, but not systemic lupus erythematosus.* Arthritis Rheum 2004;50:770-775.
- 33.Kong EK, Prokunina-Olsson L, Wong WH, et ál. *A new haplotype of PDCD1 is associated with rheumatoid arthritis in Hong Kong Chinese.* Arthritis Rheum 2005;52:1058-1062.
- 34.Iwamoto T, Ikari K, Inoue E, et ál. *Failure to confirm association between PDCD1 polymorphisms and rheumatoid arthritis in a Japanese population.* J Hum Genet 2007;52:557-560.
- 35.Drake CG, Jaffee E, Pardoll DM. *Mechanisms of immune evasion by tumors.* Adv Immunol 2006;90:51-81.
- 36.Khong HT, Restifo NP. *Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes.* Nat Immunol 2002;3:999-1005.
- 37.Dong H, Chen L. *B7-H1 pathway and its role in the evasion of tumor immunity.* J Mol Med 2003;81:281-287.
- 38.Azuma T, Yao S, Zhu G, Flies AS, Flies SJ, Chen L. *B7-H1 is a ubiquitous antiapoptotic receptor on cancer cells.* Blood 2008;111:3635-3643.
- 39.Thompson RH, Gillett MD, Cheville JC, et ál. *Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: Indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target.* Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101: 17174-17179.
- 40.Thompson RH, Dong H, Lohse CM, et ál. *PD-1 is expressed by tumor-infiltrating immune cells and is associated with poor outcome for patients with renal cell carcinoma.* Clin Cancer Res 2007;13:1757-1761.
- 41.Yamamoto R, Nishikori M, Kitawaki T, et ál. *PD-1-PD-1 ligand interaction contributes to immunosuppressive microenvironment of Hodgkin lymphoma.* Blood 2008;111:3220-3224.
- 42.He YF, Zhang GM, Wang XH, et ál. *Blocking programmed death-1 ligand-PD-1 interactions by local gene therapy results in enhancement of antitumor effect of secondary lymphoid tissue chemokine.* J Immunol 2004;173:4919-4928.
- 43.Hirano F, Kaneko K, Tamura H, et ál. *Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity.* Cancer Res 2005;65:1089-1096.
- 44.Liu J, Hamrouni A, Wolowiec D, et ál. *Plasma cells from multiple myeloma patients express B7-H1 (PD-L1) and increase expression after stimulation with IFN- $\gamma$  and TLR ligands via a MyD88-, TRAF6-, and MEK-dependent pathway.* Blood 2007;110:296-304.
- 45.Geng H, Zhang GM, Xiao H, et ál. *HSP70 vaccine in combination with gene therapy with plasmid DNA encoding sPD-1 overcomes immune resistance and suppresses the progression of pulmonary metastatic melanoma.* Int J Cancer 2006;118:2657-2664.
- 46.Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et ál. *Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection.* Nature 2006;439:682-687.
- 47.Wherry EJ, Ahmed R. *Memory CD8 T-cell differentiation during viral infection.* J Virol 2004;78:5535-5545.
- 48.Freeman GJ, Wherry EJ, Ahmed R, Sharpe AH. *Reinvigorating exhausted HIV-specific T cells via PD-1-PD-1 ligand blockade.* J Exp Med 2006;203:2223-2227.
- 49.Martinic MM, von Herrath MG. *Novel strategies to eliminate persistent viral infections.* Trends Immunol 2008;29:116-124.
- 50.Petrovas C, Casazza JP, Brenchley JM, et ál. *PD-1 is a regulator of virus-specific CD8 $^{+}$  T cell survival in HIV infection.* J Exp Med 2006;203:2281-2292.
- 51.Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, et ál. *PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression.* Nature 2006;443:350-354.
- 52.Trautmann L, Janbazian L, Chomont N, et ál. *Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8 $^{+}$  T cells leads to reversible immune dysfunction.* Nat Med 2006;12:1198-1202.
- 53.Boettler T, Panther E, Bengsch B, et ál. *Expression of the interleukin-7 receptor alpha chain (CD127) on virus-specific CD8 $^{+}$  T cells identifies functionally and phenotypically defined memory T cells during acute resolving hepatitis B virus infection.* J Virol 2006;80:3532-3540.
- 54.Boni C, Fisicaro P, Valdatta C, et ál. *Characterization of hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell dysfunction in chronic HBV infection.* J Virol 2007;81:4215-4225.
- 55.Urbani S, Amadei B, Tola D, et ál. *PD-1 expression in acute hepatitis C virus (HCV) infection is associated*

- with HCV-specific CD8 exhaustion. *J Virol* 2006;80: 11398-11403.
56. Yao ZQ, King E, Prayther D, Yin D, Moorman J. *T cell dysfunction by hepatitis C virus core protein involves PD-1/PDL-1 signaling*. *Viral Immunol* 2007;20: 276-287.
57. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. *PD-1 and its ligands in tolerance and immunity*. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677-704.

**Correspondencia:**

Dr. Joaquín Zúñiga, Dra. Ma. Inés Vargas-Rojas,  
Laboratorio de Inmunobiología y Genética.  
Instituto Nacional de Enfermedades  
Respiratorias Ismael Cosío Villegas.  
Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI.  
México, DF., 14080.  
Teléfono: 56 66 45 39, extensión 5305  
Correo electrónico: joazu@yahoo.com