

Inhibición del Sistema inmunológico en el cáncer por el receptor PD-1

Joana Barbosa Gómez¹, Ernesto Cortes Gallardo^{1*}

¹Carrera en Biomedicina, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Joana Barbosa Gómez, Ernesto Cortes Gallardo. Inhibición del Sistema inmunológico en el cáncer por el receptor PD-1.

Artículo de investigación

Alianzas y Tendencias-BUAP. 2019, 4 (16): 25-30.

*Autor por correspondencia: Ernesto Cortes Gallardo, Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Calle 13 sur #2702. Puebla, Puebla 72410, ernestocortesgallardo@outlook.com.

Recibido: 29 junio 2019.

Aceptado: 15 noviembre 2019.



RESUMEN

Introducción: En el área de la investigación oncológica, los inhibidores del punto de control inmune están tomando una gran importancia como tratamientos para el cáncer. La proteína PD-1 está involucrada en el proceso de evasión inmunológica de las células malignas, mejorando el crecimiento de las células tumorales y promoviendo la apoptosis en células T. Las interacciones entre PD-1 y sus

ligandos desempeñan un papel inmunorregulador clave en la activación y tolerancia de los linfocitos T, por lo que en este documento se investigó la existencia actual de ciertos fármacos que tengan determinados mecanismos relacionados con la actividad de esta proteína y su importancia biomédica como tratamiento en esta patología. Desarrollo: una búsqueda fue realizada con el objetivo de dilucidar el estado actual de la investigación sobre la proteína PD-1 y su implicación terapéutica en el cáncer. Se consultaron diferentes estudios y ensayos clínicos a través de las plataformas NCBI y Clinical Trials y Orange Book. Conclusión: se observó un aumento exponencial en las publicaciones de investigación biomédica de PD1-Cancer a partir del año 2009 hasta un pico máximo en el año 2018 pero una disminución posterior a este. Los ensayos clínicos relacionados han sido actualmente efectuados durante la fase 1 y dentro de los fármacos con disponibilidad comercial se encuentra el Nivolumab y Pembrolizumab entre otros.

Palabras clave: Cáncer, Inmunoterapia, inhibidores inmunes del punto de control, receptor PD-1, evasión inmunológica, ligando, Células T

ABSTRACT

Introduction: In the area of cancer research, immune control point inhibitors are taking great importance as cancer treatments. PD-1 protein is involved in the process of immune evasion of malignant cells, improving tumor cell growth and promoting apoptosis in T cells. Interactions between PD-1 and its ligands play a key immunoregulatory role in activation. and tolerance of T lymphocytes, so this document investigated the current existence of certain drugs that have certain mechanisms related to the activity of this protein and its biomedical importance as a treatment in this pathology. Development: A search was conducted with the objective of elucidating the current state of research on PD-1 protein and its therapeutic involvement in cancer. Different studies and clinical trials were consulted through the NCBI and Clinical

Trials and Orange Book platforms. Conclusion: An exponential increase was observed in biomedical research publications of PD1-Cancer from 2009 to a maximum peak in 2018 but a decrease after this. Related clinical trials have been carried out during phase 1, and Nivolumab and Pembrolizumab among others are among the commercially available drugs.

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores inmunes del punto de control están causando un cambio del paradigma en el tratamiento del cáncer. Las moléculas de punto de control inmunes, como la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1), amortiguan la activación de las células T para evitar la autoinmunidad y los efectos destructivos de una respuesta inflamatoria excesiva. La señalización del punto de control inmune puede ser explotada por los tumores para escapar de la vigilancia del huésped, y los inhibidores del punto de control mejoran la inmunidad antitumoral al liberar los frenos del sistema inmunológico (Kamimura, Wolf, & Iwai, 2019).

El receptor PD-1 fue identificado en 1992 por Honjo y sus colegas en la Universidad de Kyoto. La PD-1 es una glicoproteína transmembrana tipo I con un peso molecular de 50 ~ 55 kDa y compuesta de 288 aminoácidos (Vibhakar, Juan, Traganos, Darzynkiewicz, & Finger, 1997). Las proteínas PD-1 humanas tienen una homología del 60% con la PD-1 murina (mPD-1) (Vibhakar, Juan, Traganos, Darzynkiewicz, & Finger, 1997) (Zhang, y otros, 2004). Esta proteína monomérica de la superficie celular es un receptor inhibidor (Sharpe, Wherry, Ahmed, & Freeman, 2007) (Ishida, Agata, Shibahara, & Honjo, 1992) y pertenece a la superfamilia de Inmunoglobulinas (Ig), específicamente de la familia CD28 del antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) (Jin, Ahmed, & Okazaki, 2010). Este receptor inhibidor se encuentra principalmente expresado en las células T activadas, ciertas células B, NK, células dendríticas y macrófagos. Es considerado un punto de control inmunitario ya que regula la proliferación de las células T y la función

efectora (por ejemplo, la producción de citocinas y la actividad citotóxica) (Sharpe & Pauken, The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway, 2018).

El PD-1 posee dos ligandos: el PD-L1 (programmed T cell death ligand 1) y el PD-L2. El PD-L1, además de estar expresado en algunas células tumorales, se encuentra presente en células hematopoyéticas (células T, células B, células dendríticas, macrófagos) y en células no hematopoyéticas (células endoteliales estromales y vasculares, queratinocitos). Por otro lado, el PD-L2 se encuentra expresado restrictivamente en células dendríticas, macrófagos y células B. (Sharpe & Pauken, The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway, 2018).

El PD-L1 humano, que es el ligando expresado con mayor frecuencia, pertenece a la familia B7 (Haing Dong, 1999), tiene un papel importante en la evasión inmunológica de las células malignas y puede mejorar el crecimiento de las células tumorales al promover la apoptosis entre las células T específicas al antígeno y reactivas al tumor (Kashani-Sabet, 2010). PD-L1 también es necesario para mantener la homeostasis inmunológica en condiciones fisiológicas normales. Este ligando regula a la baja la actividad de las células T citotóxicas cuando se une a receptores específicos en las células T y protege a las células normales del daño colateral (Park, y otros, 2010). Por lo tanto, las células tumorales que expresan PD-L1 pueden dificultar la activación de nuevas células T (Chen, y otros, 2012).

Preludios sobre PD-1 en Cancer

En 2000 y 2001, se identificaron PD-L1 (B7-H1, CD274) y PD-L2 (B7-DC, CD273) como ligandos de PD-1, revelando el mecanismo molecular de la inmunosupresión por PD-1. El dominio citoplásmico de PD-1 contiene un motivo de interruptor basado en el inmunoreceptor de tirosina (ITSM). Cuando los ligandos fisiológicos como PD-L1 y PD-L2 se unen a PD-1, el ITSM se fosforila, lo que permite su asociación con la enzima desfosforilada SHP2. SHP2 desfosforila e inactiva la importante molécula adaptadora de señalización TCR ZAP70, que suprime la activación de las

METODOLOGÍA

El presente trabajo se realizó mediante la búsqueda y recolección de artículos relacionados al tema, así como la consulta a tres páginas web proporcionadas por el profesor para conocer el avance que ha tenido la ciencia a través de los años con relación a la proteína STING y a su implicación en el desarrollo de cáncer así como para la implementación de nuevos tratamientos que faciliten el combate a este padecimiento. Posteriormente, la elaboración de líneas de tiempo de la búsqueda científica en los últimos años y la búsqueda de fármacos.

RESULTADOS

Se consultó el número de artículos publicados en la plataforma del Centro Nacional de Información Biotecnológica, partiendo del año 2000 hasta el año 2019, relacionados con la molécula PD-1 y su implicación en el cáncer. Aquí se muestran los resultados de dicha búsqueda mostrando el impacto en la investigación de esta proteína a través del tiempo.

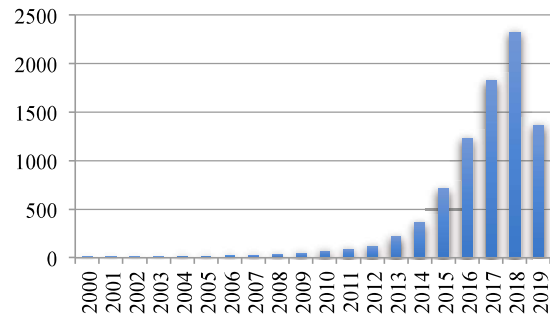


Fig. 1. Análisis de las publicaciones sobre PD-1 y su implicación en la investigación oncológica que nos representa el número de publicaciones en relación con los años desde 2000 hasta el año 2020.

La vía PD-1/PD-L1 desempeña un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis y, por lo tanto, protege al cuerpo de la reactividad automática (Okazaki, Chikuma, Iwai, Fagarasan, & Honjo, 2013). Como se mencionó con anterioridad, las señales PD-1 están asociadas con la atenuación de las respuestas inmunitarias contra virus, infecciones bacterianas crónicas y tumores. Varias estrategias para bloquear la interacción PD-1/PD-L1, promoviendo las

células T (Lachman, y otros, 2001). En consecuencia, la señalización PD-1 inhibe la proliferación de células T, la producción de citoquinas como IFN γ , la actividad citotóxica y afecta a otras vías posteriores como la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K)/proteína cinasa B (Akt), fosfolipasa C γ (PLC γ), cinasa regulada por señal extracelular (ERK), VAV y RAS, contribuyendo así a la progresión del cáncer (Cai, y otros, 2019).

Estudios realizados en modelos animales revelaron que el bloqueo de PD-1 puede inhibir la tumorigénesis y la metástasis tumoral. Sobre la base de estos hallazgos, se desarrolló un anticuerpo monoclonal humanizado contra el PD-1 humano llamado nivolumab. Dado que el bloqueo de PD-1 se dirige a los linfocitos en lugar de ir tras las células tumorales, los efectos terapéuticos duran más tiempo, incluso si se producen mutaciones durante la tumorigénesis. Además, debido a que no depende de antígenos tumorales específicos, el bloqueo de PD-1 puede aplicarse a varios tipos de tumores (Kamimura, Wolf, & Iwai, 2019). El anticuerpo bloqueador que se dirige a PD-1 y PD-L1 se llama terapia de bloqueo del punto de control que puede reactivar parcialmente los efectos biológicos de las células T PD-1 + (Matsuzaki, y otros, 2010). Durante la última década, los anticuerpos monoclonales (mAb) que se dirigen a PD-1, como nivolumab y pembrolizumab, junto con avelumab, atezolizumab y durvalumab que se dirigen a PD-L1 han mostrado respuestas clínicas notables en un amplio espectro de pacientes con cáncer, incluyendo melanoma, linfoma de Hodgkin, carcinoma de células renales (CCR), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de vejiga y tumor sólido pediátrico (Sharpe & Pauken, The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway, 2018) (Naidoo, Page, & Wolchok, 2014). Las interacciones entre PD-1 y sus ligandos desempeñan un papel inmunorregulador clave en la activación y tolerancia de los linfocitos T. El descubrimiento de PD-1 y sus ligandos, PD-L1 y PD-L2, ha cambiado la perspectiva de cómo funciona el sistema inmunológico.

respuestas de los linfocitos T hacia los antígenos, han llevado a muchos estudios básicos y clínicos los cuales han permitido obtener avances importantes contra algunos tipos de cánceres (Chamoto, Al-Habsi, & Honjo, 2017).

Se realizó una búsqueda de los ensayos clínicos existentes sobre PD-1 en el cáncer utilizando la base de datos Clinical Trials. Se tomaron en cuenta las cuatro fases por las cuales pasan los ensayos clínicos y podemos observar los resultados obtenidos en la siguiente gráfica:

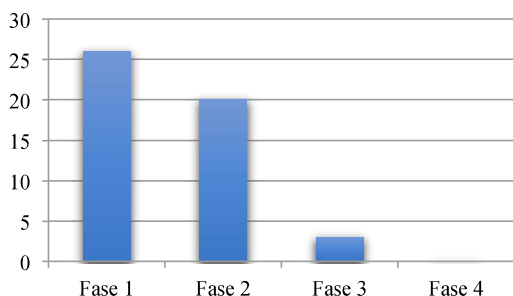


Fig. 2. Análisis representativo a cerca de los ensayos clínicos realizados previamente en número y su relación con la fase (1-4) de PD-1 y su implicación en el área oncológica.

Los parámetros para la búsqueda se basaron en los ensayos clínicos con un estado “completado” lo cual significa que el estudio ha finalizado normalmente y los participantes ya no están siendo examinados o tratados.

Como se puede ver en la gráfica, en la fase cuatro no apareció ningún ensayo clínico que cumpliera con los requerimientos anteriores, pero se encontraron estudios de fase cuatro en los estados “aun no reclutando”, “activo, no reclutando” y en “reclutamiento”.

Para finalizar con la obtención de información sobre la molécula PD-1 y su impacto e importancia en el cáncer, se consultó la plataforma denominada “Orange Book” la cual provee información acerca de los medicamentos aprobados con evaluaciones de equivalencia terapéutica e identifica a los medicamentos aprobados con base a la seguridad y efectividad de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) bajo la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos e Información relacionada con patentes y exclusividad.

Tabla 1. Resultados sobre la búsqueda de los medicamentos que se encuentran actualmente en el en el mercado. Indicando el nombre, ingredientes activos, dosis y vía de administración.

Drug Name	Active Ingredients	Strength	Dosage Form/Route	Marketing Status	TE Code	RLD	RS
OPDIVO	NAVOLIMAB	495MG/ML	INJECTABLE/INJECTION	Prescription	None	TBD	No

Action Date	Submission	Action Type	Submission Classification	Review Priority, Orphan Status	Letters, Reviews, Labels, Patient Package Insert	Notes
12/22/2014	ORIG-1	Approval		N/A, Orphan	Label (PDF) Label (PDF) Review Summary Review (PDF)	

Tabla 2. Resultados sobre la búsqueda de los medicamentos que se encuentran actualmente en el en el mercado. Indicando el nombre, ingredientes activos, dosis y vía de administración.

Drug Name	Active Ingredients	Strength	Dosage Form/Route	Marketing Status	TE Code	RLD	RS
KEYTRUDA	PAMBROLIZUMAB	300MG	POWDER, FOR INJECTION SOLUTION, LYOPHILIZED POWDER	Prescription	None	TBD	No

Action Date	Submission	Action Type	Submission Classification	Review Priority, Orphan Status	Letters, Reviews, Labels, Patient Package Insert	Notes
09/04/2014	ORIG-1	Approval		N/A, Orphan	Label (PDF) Label (PDF) Review Summary Review (PDF)	

DISCUSIÓN

Los cánceres humanos albergan numerosas alteraciones genéticas y epigenéticas, generando neoantígenos que son potencialmente reconocibles por el sistema inmunitario. Aunque en los modelos preclínicos y en los pacientes se observa una respuesta inmunitaria endógena, esta respuesta no es efectiva, ya que los tumores desarrollan múltiples mecanismos de resistencia, incluidos los locales. supresión inmunitaria, inducción de tolerancia y disfunción sistémica en la señalización de células T.

Actualmente, se sabe que aproximadamente uno de cada cuatro a uno de cada cinco pacientes tratados con anticuerpos anti-PD-1 han tenido respuestas objetivas con durabilidad; estos ocurrieron en pacientes fuertemente pretratados con diversos tipos de tumores. El bloqueo de PD-1 extiende el

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Cai, J., Qi, Q., Qian, X., Han, J., Zhu, X., Zhang, Q., y otros. (1 de 6 de 2019). The role of PD-1/PD-L1 axis and macrophage in the progression and treatment of cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. Springer Verlag.
2. Chamoto, K., Al-Habsi, M., & Honjo, T. (2017). Role of PD-1 in immunity and diseases. En K. Chamoto, M. Al-Habsi, & T. Honjo, *Current Topics in Microbiology and Immunology* (Vol. 410, págs. 75-97). Springer Verlag.
3. Chen, J., Li, G., Meng, H., Fan, Y., Song, Y., Wang, S., y otros. (1 de 2012). Upregulation of B7-H1 expression is associated with macrophage infiltration in hepatocellular carcinomas. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 61(1), 101-108.
4. Francisco, L., Sage, P., & Sharpe, A. (7 de 2010). The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunological Reviews*, 236(1), 219-242.
5. Haing Dong, G. Z. (1999). B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell. *Nature Medicine*.
6. Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K., & Honjo, T. (11 de 1992). Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *The EMBO journal*, 11(11), 3887-95.
7. Jin, H., Ahmed, R., & Okazaki, T. (2010). Role of PD-1 in regulating T-Cell immunity. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 350, 17-37.
8. Kamimura, N., Wolf, A., & Iwai, Y. (15 de 1 de 2019). Development of Cancer Immunotherapy Targeting the PD-1 Pathway. *Journal of Nippon Medical School*, 86(1), 10-14.
9. Kashani-Sabet, M. (1 de 4 de 2010). Tumor progression by immune evasion in melanoma: Role of the programmed cell death-1/programmed cell death-1 ligand 1 interaction. *Cancer*, 116(7), págs. 1623-1625.

espectro de la actividad clínica mediante inmunoterapia más allá de los tipos de tumores inmunogénicos, como el melanoma y el cáncer de células renales, hasta el cáncer de pulmón no microcítico metastático, refractario al tratamiento, un tipo de tumor que generalmente no se considera sensible a la inmunoterapia.

Gracias a este estudio se pudo llegar a la conclusión de que el mayor número de publicaciones en relación con la investigación de PD-1 implicada en el cáncer (Fig.1) ha aumentado gradualmente desde el año 2000 teniendo un aumento aún más significativo en el año 2015. Sin embargo, se vio una decaída en el número de publicaciones visible durante el año 2018. En relación con el análisis de los ensayos clínicos sobre PD-1, se encontró que la mayoría de estos, han sido efectuados durante la Fase 1 dejando por debajo los estudios en las fases 2, 3 y 4. Dato que nos podría indicar que hace falta promover y extender la investigación sobre PD-1 en las fases posteriores con el fin de tener un panorama más amplio sobre los procesos fisiopatológicos que se presentan gradualmente.

Por último, se identificaron algunos tratamientos existentes en el mercado concluyendo como los más representativos a Nivolumab y Pembrolizumab (Tablas 1 y 2). Se indican estos dos ejemplos con sus respectivos ingredientes activos, dosis y vía de administración. Adicionalmente se encontraron publicaciones que demuestran los sitios de interacción PD-1 y drogas anti-PD-1 (Lee, J. Y. 2016 et al). Al realizar este análisis podemos asumir gracias a las bases de datos utilizadas que aún son pocos los medicamentos que se encuentran a la venta y con disponibilidad para adquirirlos. Con lo antes mencionado, se tiene por seguridad, que aunque la investigación biomédica sobre inmunoterapia contra el cáncer ha sido extensa en algunos ámbitos, falta dilucidar algunos puntos clave que promuevan el desarrollo y la creación de nuevos fármacos, menos tóxicos o procedimientos menos invasivos, mejorando la terapéutica de esta enfermedad y perfeccionando el diagnóstico precoz.

CONFLICTO DE INTERESES

10. Latchman, Y., Wood, C., Chernova, T., Chaudhary, D., Borde, M., Chernova, I., y otros. (2001). PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation.
11. Lee, J. Y., Lee, H. T., Shin, W., Chae, J., Choi, J., Kim, S. H., ... Heo, Y.-S. (2016). Structural basis of checkpoint blockade by monoclonal antibodies in cancer immunotherapy. *Nature Communications*, 7, 13354. doi:10.1038/ncomms13354
12. Matsuzaki, J., Gnjatic, S., Mhawech-Fauceglia, P., Beck, A., Miller, A., Tsuji, T., y otros. (27 de 4 de 2010). Tumor-infiltrating NY-ESO-1-specific CD8 + T cells are negatively regulated by LAG-3 and PD-1 in human ovarian cancer . *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(17), 7875-7880.
13. Naidoo, J., Page, D., & Wolchok, J. (9 de 12 de 2014). Immune modulation for cancer therapy. *British Journal of Cancer*, 111(12), 2214-2219. Nature Publishing Group.
14. Okazaki, T., Chikuma, S., Iwai, Y., Fagarasan, S., & Honjo, T. (12 de 2013). A rheostat for immune responses: The unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nature Immunology*, 14(12), 1212-1218.
15. Park, J., Omiya, R., Matsumura, Y., Sakoda, Y., Kuramasu, A., Augustine, M., y otros. (26 de 8 de 2010). B7-H1/CD80 interaction is required for the induction and maintenance of peripheral T-cell tolerance. *Blood*, 116(8), 1291-1298.
16. Salmaninejad, A., Khoramshahi, V., Azani, A., Soltaninejad, E., Aslani, S., Zamani, M., y otros. (1 de 2 de 2018). PD-1 and cancer: molecular mechanisms and polymorphisms. *Immunogenetics*, 70(2), 73-86. Springer Verlag.
17. Sharpe, A., & Pauken, K. (1 de 3 de 2018). The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nature Reviews Immunology*, 18(3), 153-167. Nature Publishing Group.
18. Sharpe, A., Wherry, E., Ahmed, R., & Freeman, G. (3 de 2007). The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nature Immunology*, 8(3), 239-245.
19. Topalian, S., Drake, C., & Pardoll, D. (13 de 4 de 2015). Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer cell*, 27(4), 450-61.
20. Vibhakkar, R., Juan, G., Traganos, F., Darzynkiewicz, Z., & Finger, L. (10 de 4 de 1997). Activation-induced expression of human programmed death-1 gene in T-lymphocytes. *Experimental Cell Research*, 232(1), 25-28.
21. Wong, R., Scotland, R., Lau, R., Wang, C., Korman, A., Kast, W., y otros. (10 de 2007). Programmed death-1 blockade enhances expansion and functional capacity of human melanoma antigen-specific CTLs. *International immunology*, 19(10), 1223-34.
22. Zhang, X., Schwartz, J., Guo, X., Bhatia, S., Cao, E., Chen, L., y otros. (3 de 2004). Structural and functional analysis of the costimulatory receptor programmed death-1. *Immunity*, 20(3), 337-347.