

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

LA VÍA DE PD-1/PD-L1 COMO BLANCO DE INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER

THE PD-1/PD-L1 PATHWAY AS AN IMMUNOTHERAPY TARGET AGAINST CANCER

Arce Araya, Angélica¹; Hernández García, Carolina²; Neily Younes, Paula³; Mata Jinesta, Valeria⁴; Serrano Silva, María Belén⁵; Ulate Sancho, Carolina⁶ y Reyes Moreno, Ledis⁷

¹Estudiante de la carrera de Medicina, Universidad de Costa Rica, San Pedro de Montes de Oca, San José, Costa Rica. ORCID ID: 0000-0001-6275-4244. Correo: angelica.arcearaya@ucr.ac.cr

²Estudiante de la carrera de Medicina, Universidad de Costa Rica, San Pedro de Montes de Oca, San José, Costa Rica. ORCID ID: 0000-0002-2807-4621. Correo: carolina.hernandezgarcia@ucr.ac.cr

³Estudiante de la carrera de Medicina, Universidad de Costa Rica, San Pedro de Montes de Oca, San José, Costa Rica. ORCID ID: 0000-0001-8524-5207. Correo: paula.neily@ucr.ac.cr

⁴Estudiante de la carrera de Medicina, Universidad de Costa Rica, San Pedro de Montes de Oca, San José, Costa Rica. ORCID ID: 0000-0003-0223-8584. Correo: valeria.matajinesta@ucr.ac.cr

⁵Estudiante de la carrera de Medicina, Universidad de Costa Rica, San Pedro de Montes de Oca, San José, Costa Rica. ORCID ID: 0000-0002-1272-2268. Correo: maria.serranosilva@ucr.ac.cr

⁶Estudiante de la carrera de Medicina, Universidad de Costa Rica, San Pedro de Montes de Oca, San José, Costa Rica. ORCID ID: 0000-0002-3910-1226. Correo: carolina.ulate@ucr.ac.cr

⁷Departamento de Farmacología, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, San Pedro de Montes de Oca, San José, Costa Rica. ORCID ID: 0000-0003-4129-8993. Correo: ledis.reyes@ucr.ac.cr

Resumen: La vía de PD-1/PD-L1 atenúa la destrucción de tejidos al limitar la actividad de las células T, situación que el cáncer puede utilizar a su favor. El bloqueo de la vía PD-1/PD-L1 proporciona entonces, una base para la inmunoterapia contra el cáncer, lo cual resulta muy prometedor al considerar las altas tasas de incidencia y mortalidad que presenta dicha enfermedad en la actualidad. La presente investigación consiste en una revisión bibliográfica descriptiva realizada mediante la consulta de la base de datos Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica y el sitio web *Google Scholar* (Google Académico). El objetivo de esta revisión es determinar la función de la vía de PD-1/PD-L1 como punto de control inmunológico, junto con la aplicación y el alcance de los fármacos inhibidores de PD-1 y PD-L1 en la inmunoterapia contra el cáncer. Se concluye que los inhibidores de PD-1/PD-L1 presentan altas tasas de respuesta antitumoral y supervivencia, así como una mejor tolerancia en comparación a fármacos antitumorales tradicionales. Finalmente, se recomienda la terapia combinada y el uso de biomarcadores para

Revista electrónica publicada por el Departamento de Farmacología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, 2060 San José, Costa Rica.

Licensed under a Creative Commons Unported License.



Contáctenos: rev.med.ucr@gmail.com. Tel: (506) 25-11 4492, Fax: 25-11-4489.

obtener una mayor supervivencia libre de progresión tumoral, una terapia personalizada y un resultado favorable para el paciente.

Palabras clave: inmunoterapia, PD-1, PD-L1, anticuerpos monoclonales, biomarcadores. **Fuente:** MeSH.

Recibido: 3 julio 2021. Aceptado: 18 Septiembre 2021. Publicado: 24 Octubre 2021.

Abstract: The PD-1/PD-L1 pathway attenuates tissue destruction by limiting the activity of T cells, a situation that can be used by cancer to its advantage. Thus, blocking the PD-1/PD-L1 pathway provides a basis for immunotherapy against cancer, which is very promising when considering the high incidence and mortality rates that this disease currently presents. Therefore, this research consists of a descriptive bibliographic review that was performed using the database of the System of Libraries, Documentation, and Information of the University of Costa Rica (SIBDI in Spanish) and the website Google Scholar. The objective of this review is to determine the role of the PD-1/PD-L1 pathway as an immune checkpoint, in addition to the application of the PD-1 and PD-L1 inhibitor drugs in immunotherapy against cancer. It was concluded that PD-1/PD-L1 inhibitors have high rates of antitumor response and survival, as well as better tolerance than traditional antitumor drugs. Finally, combination therapy and the use of biomarkers are recommended to obtain a higher tumor progression-free survival, a personalized therapy and a favorable outcome for the patient.

Key words: immunotherapy, PD-1, PD-L1, monoclonal antibodies, biomarkers. **Source:** MeSH.

GLOSARIO

22C3: clon comercial de PD-L1.

28-8: clon comercial de PD-L1.

AEP: asparaginil endopeptidasa.

AKT: proteína quinasa B.

AKT/PKB: proteína quinasa B.

ALK: tirosina quinasa del linfoma anaplásico.

ALT: alanina aminotransferasa.

AST: aspartato aminotransferasa.

B7-1: cúmulo de diferenciación 80

B7-2: cúmulo de diferenciación 86

B7-CD28: superfamilia de ligandos de la familia B7 y receptores de la familia CD28.

Balb/c: cepa de ratón albino de laboratorio.

Bcl-xL: linfoma de células B-extra grande.

BCR: receptor de linfocitos B.

C57BL/6: cepa endogámica de ratón negro de laboratorio.

CD: cúmulo de diferenciación.

Células NK: células asesinas naturales.

CK2: caseína quinasa 2.

CPA: célula presentadora de antígenos.

C-terminal: extremo carboxilo terminal.

CTLA-4: antígeno 4 del linfocito T citotóxico.

DAG: diacilglicerol.

E1L3N: clon comercial de PD-L1.

EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico.

ERK: quinasa regulada por señales extracelulares.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (*US Food and Drug Administration*).

FOXO1: proteína de caja de horquilla O1.

FOXP3: proteína de caja de horquilla P3.

Gads: adaptador relacionado con grb2 aguas abajo de Shc.

GDP: guanosín difosfato.

GTP: guanosín trifosfato.

Igs: inmunoglobulinas.

Ig α/β : heterodímero de inmunoglobulina alfa y beta.

IL: interleucina.

IP3: inositol 1,4,5-trifosfato.

IFN- γ : interferón gamma.

irAEs: eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico.

IRF9: factor regulador de interferón 9.

ITIM: inmunorreceptor basado en tirosina con un *motif* inhibitorio.

ITSM: inmunorreceptor basado en tirosina con un *motif* de cambio o *switch*.



LAT: ligador para la activación de linfocitos T.
LCK: proteína tirosina quinasa específica de leucocitos.
LT: linfocito T.
MAT: microambiente tumoral.
MEK: quinasa de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK).
MHC: complejo mayor de histocompatibilidad.
mTOR: diana de rapamicina en mamíferos.
NFAT: factor nuclear de las células T activadas.
NF- κ B: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.
NOD: diabéticos no obesos.
Notch: proteína muesca.
N-terminal: extremo amino terminal.
PD-1: receptor 1 de muerte celular programada.
PDCD1: gen que codifica para el PD-1.
PD-L1: ligando 1 de muerte celular programada.
PD-L2: ligando 2 de muerte celular programada.
PD-L 1/2: ligando 1 y 2 de muerte celular programada
PI3K: fosfatidilinositol 3 quinasa.
PIP2: fosfatidilinositol 4, 5-bisfosfato.
PIP3: fosfatidilinositol 3, 4, 5-trifosfato.
PLCy1: fosfolipasa C gamma
PLCy2: fosfolipasa C gamma 2.
PTEN: molécula homóloga de fosfatasa y tensina.
RAF: fibrosarcoma rápidamente acelerado.
RAS: sarcoma de rata.
RasGRP1: proteína RAS liberadora de guanilo 1.
Ratón KO: ratón modificado por ingeniería genética.
SH2: dominio de homología Src 2.
SHP: proteína tirosina fosfatasa que contiene el dominio SH2.
SHP-1/2: fosfatasas 1 y 2 que contienen el dominio SH2
SLP76: proteína leucocitaria de 76 kDa que contiene el dominio SH2.
SNP: polimorfismo de un solo nucleótido.
SP263: clon comercial de PD-L1.
SP142: clon comercial de PD-L1.
STAT: proteína transdutora de señales y activadora de la transcripción.
SyK: tirosina quinasa del bazo.
TCR: receptor de linfocitos T.
TGI: tracto gastrointestinal.
TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.
Treg: célula T reguladora.
VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.
VIH: virus de inmunodeficiencia humana.
ZAP70: proteína quinasa de 70 kDa asociada a la cadena zeta.

INTRODUCCIÓN

El receptor PD-1 (receptor de muerte celular programada 1 o por sus iniciales en inglés de *Programmed cell death 1*) es una proteína de membrana considerada un punto de control de muchas vías de señalización, pues permite, o no, que estas se lleven a cabo (1). Se encuentra expresado en la superficie de células T, células B, monocitos, células naturales *killers* y células dendríticas (2). Por otro lado, PD-1 tiene un ligando natural, conocido como PD-L1 (ligando 1 de muerte celular programada o por sus iniciales en inglés *Programmed death-ligand 1*), el cual no solo se expresa en múltiples tejidos, sino que se puede expresar en células cancerígenas, malignidades hematológicas y algunos virus (3).

Una de las razones por las cuales la vía de señalización PD-1/PD-L1 es tan relevante, es porque regula tanto la inducción como el mantenimiento de la tolerancia periférica de células T (3, 4). Una vez activada esta vía, resulta en una supresión de las funciones producidas por las células T, incluidas la producción de citocinas, la progresión del ciclo celular y la expresión de proteínas de supervivencia celular (5). Esto es primordial, considerando que las células tumorales que sobreexpresan PD-L1 se unen al receptor PD-1 de los linfocitos T y, así, el cáncer es capaz de inhibir la respuesta inmune antitumoral (6).

El cáncer es un conjunto de enfermedades complejas que tienen un gran impacto en la salud de las personas (7). La incidencia es alta, al igual que su mortalidad, razón por la cual se busca comprender las vías involucradas y desarrollar terapias específicas contra estas. Se ha observado que las células tumorales logran una evasión del sistema inmune por medio de la expresión de PD-L1. Este último, al unirse con su receptor PD-1, que se encuentra en los linfocitos T, causa una disfunción de estas células inmunes (8). La unión del ligando PD-L1 con su receptor PD-1 provoca la apoptosis de los linfocitos T y que en consecuencia, se tenga un pronóstico más desfavorable (1). Por estas razones, se ha buscado una terapia dirigida contra la vía de PD-1/PD-L1 mediante anticuerpos



monoclonales, con el propósito de que, al bloquear esta vía, se mejore la función de las células T, la cantidad de TCD8+ y se prolongue la presencia de células T específicas contra el tumor **(9, 10)**.

Esta revisión tiene como objetivo determinar la función de la vía de PD-1/PD-L1 como punto de control inmunológico, así como la aplicación y el alcance de los fármacos inhibidores de PD-1 y PD-L1 en la inmunoterapia contra el cáncer.

METODOLOGÍA

En el presente trabajo se realizó una revisión bibliográfica descriptiva que brindó información actualizada sobre la vía de PD-1/PD-L1 y su papel en la inmunoterapia contra el cáncer, partiendo de la estructura de PD-1/PD-L1, los mecanismos de señalización asociados y su expresión. Posteriormente, se exponen algunos de los fármacos utilizados para la inmunoterapia, los biomarcadores y su papel en el cáncer. Esta investigación se elaboró a partir de información consultada en las bases de datos disponibles en la plataforma del Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica en donde se consultó (ClinicalKey, ScienceDirect, Nature, Embase, Springer), la base de datos PubMed y a través del sitio web *Google Scholar* (Google Académico). La investigación estuvo sujeta a una limitación temporal establecida entre el año 1998-2020. Las referencias más antiguas se utilizaron para establecer un contexto sobre la vía PD-1/PD-L1 con modelos preclínicos y posteriormente observar los estudios más recientes al respecto. Se encontraron 88 artículos de los cuales se utilizaron 86.

Las palabras clave utilizadas para la búsqueda de los artículos incluyen: PD-1/PD-L1, en conjunto con inmunoterapia y cáncer. Criterios de inclusión: se consideraron artículos de 1998 al 2021 que incluyeran las palabras clave supra mencionadas. Criterios de exclusión: artículos sobre la vía de PD-1/PD-L1 que no se relacionaban con inmunoterapia o con cáncer.

RESULTADOS

ESTRUCTURA DE PD-1/PD-L1

El PD-1 es un receptor y una proteína de membrana que se descubrió en 1992. En los años siguientes se ha estudiado a profundidad y se han descrito sus características y su estructura **(11)**. También, se le conoce como CD279 y el gen que codifica para PD-1 es el *pdccl1*, el cual se encuentra en el cromosoma 2q37. Esta es una proteína transmembranal conformada por 288 aminoácidos, con un peso total de 55 kDa **(3, 12)**. El PD-1 es considerado un punto de control, ya que, mediante la unión de su ligando, permite o no llevar a cabo ciertas vías intracelulares de señalización **(1)**. De igual modo, el PD-1 es parte de la superfamilia B7-CD28, por lo que tiene cierta similitud en su secuencia de aminoácidos con los CD28 y con los linfocitos T citotóxicos e inducibles **(3)**. La estructura del PD-1 se caracteriza por tener un dominio extracelular similar a inmunoglobulinas (Igs), el cual es responsable de la interacción y la transducción de la señal hacia los dominios intracelulares. Este dominio extracelular dispone pliegues β unidos por medio de puentes de disulfuro y, en este dominio, se encuentra la hebra GFCC parte específica encargada de la unión del ligando **(13)**. Esta parte de la estructura es hidrofóbica, pero tiene ciertas características de tamaño y carga que permiten la unión del ligando **(2)**. Además, el receptor PD-1 posee un *loop* que une distintas hebras que son parte de su estructura; mediante este *loop*, las hebras C' y D se acercan y contribuyen a la estabilidad de PD-1. Adicionalmente, hay un *loop* B-C, sin embargo, este es más flexible y es responsable de dar distintas conformaciones a PD-1 (ver Figura No. 1) **(13, 14)**.

Intracelularmente, PD-1 cuenta con una cola citoplasmática formada por el dominio N-terminal y C-terminal con un residuo de tirosina cada una. Estas tirosinas son las que ejercen las acciones de señalización e inhibición, mediante fosforilaciones características del PD-1 **(3)**. Una de estas tirosinas es conocida como un inmunoreceptor basado en tirosina, con un *motif* inhibitorio (ITIM) y la otra tirosina por su parte, es un inmunoreceptor basado



en tirosina con un *motif* de cambio o *switch* (ITSM) (16, 17).

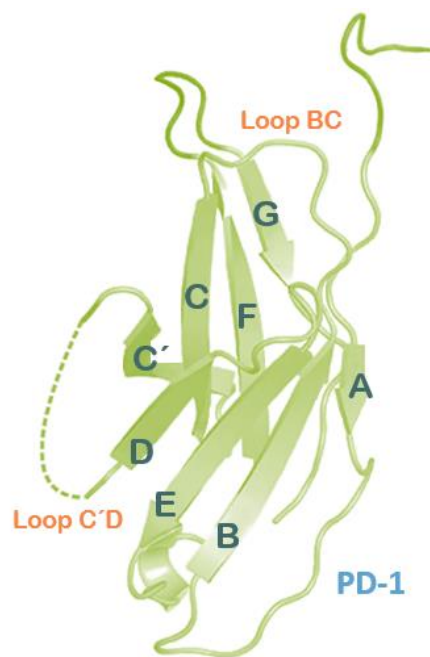


Figura No. 1. Estructura de PD-1

Se caracteriza por poseer un dominio extracelular responsable de la interacción y la transducción de la señal hacia los dominios intracelulares. El receptor PD-1 posee un *loop* mediante el cual las hebras C y D se acercan y contribuyen a la estabilidad de PD-1. Adicionalmente, hay un *loop* B-C que es más flexible (15).

Este receptor transmembranal se expresa en la superficie de células T, células B, monocitos, células naturales *killers* y células dendríticas (2, 18). Como se mencionó, PD-1 constituye un punto de control y ejerce acciones de regulación, las cuales se explicarán más adelante con detalle. Por ejemplo, en las células T CD8+ da un fenotipo exhausto o un agotamiento de estas células y les impide cumplir con sus funciones habituales (1, 19).

Ciertos factores pueden regular la expresión de PD-1 y ser potenciadores de la transcripción del gen *pdcd1*, entre los cuales destacan NFAT, NOTCH, FOXO1 e IRF9 (20). Además, su expresión también puede ser aumentada durante ciertas condiciones, como en infecciones crónicas, donde ocurre una desmetilación del promotor de PD-1 y, por tanto,

una mayor expresión de este en células TCD8 (21). Asimismo, en cáncer se da un aumento de los factores antes mencionados como FOXO, interleuquinas, INF γ y activadores de la transcripción como STAT 3 y STAT 4, los cuales participan igualmente en la regulación positiva de la expresión de PD-1, incluso, se ha demostrado que está involucrado VEGF (3, 22).

El PD-1 tiene dos ligandos naturales: PD-L1, también conocido como B7-H1 o CD274 y PD-L2, también llamado B7-DC o CD273. Igual a PD-1, tanto PD-L1 como PD-L2 son proteínas transmembranales expresadas en la superficie de ciertas células (2, 23). PD-L1 es una glicoproteína de 33 kDa cuyo gen codificante se encuentra en el cromosoma 9p24 (24).

El ligando PD-L2 no se expresa de manera constitutiva; su expresión es inducible en la superficie de macrófagos, células dendríticas, mastocitos y algunas células B (2). En cambio, PD-L1 se presenta, constitutivamente, en células hematopoyéticas (macrófagos, células B, células dendríticas, células presentadoras de antígenos) y no hematopoyéticas (endotelio vascular, páncreas, placenta, testículos) y es regulado por estímulos externos (25). Además, PD-L1 se puede expresar en células cancerígenas, malignidades hematológicas y algunos virus; adicionalmente, puede tener una regulación positiva por un aumento en la producción de las especies reactivas de oxígeno y la activación de NF- κ B. Podrían también ser parte de la estimulación ciertas interleucinas como IL-4, IL-10, TNF- α , IFN γ , VEGF y células NK (24).

Los ligandos poseen un N-terminal y un C-terminal. Por un lado, el N-terminal es el que se une a PD-1; por otro lado, el C-terminal podría ayudar a la unión, exponiendo el sitio de unión, aunque no está tan clara su función. Según estudios de modelos estructurales de la unión de PD-1 y PD-L1, se tiene una relación de 1:1; es decir, un PD-L1 se une a un PD-1, aunque en algún momento se pensó que PD-1 dimerizaba y luego, se unía PD-L1 (26). Al unirse se da una interacción proteína-proteína y en este

caso, se da una interacción o un contacto de gran área por la manera en que se disponen las dos proteínas. Esta gran interacción, además de permitirse por las características del ligando-receptor, se facilita por ciertos arreglos estructurales que ocurren en el sitio de unión GFCC' (2, 27). Adicionalmente, estos cambios estabilizan la unión y la fortalecen. Se ha descrito que la afinidad de PD-1 es mayor por PD-L2 que por PD-L1, a pesar de que se registre la expresión de PD-L1 de manera predominante (13). De igual modo, cabe resaltar que ambos ligandos cumplen la misma función al unirse a PD-1 (3).

MECANISMOS DE SEÑALIZACIÓN PD-1/PD-L1

La vía de señalización PD-1/PD-L1 regula la inducción y el mantenimiento de la tolerancia periférica de las células T. El PD-L1 ejerce dicha función al expresarse en las células dendríticas tolerogénicas. Después de que ocurre la activación inicial de los linfocitos T, la unión PD-1/PD-L1 permite limitar la proliferación de células T autorreactivas y la producción de citocinas (3, 28).

En las células T, la interacción de PD-1 con su ligando induce la fosforilación del ITIM (inmunorreceptor basado en tirosina con un *motif* inhibitorio) y del ITSM (inmunorreceptor basado en tirosina con un *motif* de cambio) en el dominio intracelular de PD-1, lo cual conduce al reclutamiento de las proteínas tirosina fosfatasas que contienen el dominio SH2 (SHP-1 y SHP-2) (29). Estas fosfatasas desfosforilan diversas moléculas que participan en la vía de señalización del receptor de linfocitos T (TCR) (ver Figura No. 2) y así producen la represión de las vías PI3K-AKT/PKB y RAS-RAF-MEK-ERK (30). La señalización del TCR también es inhibida a través del bloqueo de la función de la tirosina quinasa específica de leucocitos (LCK) y la fosforilación de ZAP70 (3). Por consiguiente, esta vía suprime las funciones efectoras de los linfocitos T, la producción de citocinas y la expresión de proteínas de supervivencia celular como Bcl-xL (5). Además, bloquea la progresión del ciclo celular, la proliferación y la supervivencia de las células T, lo

que contribuye a la pérdida de su función inmunitaria (ver Figura No. 3) (5, 31).

Por otro lado, se ha demostrado que este punto de control, ejerce un papel crucial dentro de la regulación del desarrollo y la función de las células T reguladoras (Treg), puesto que favorece la diferenciación de células T CD4+ en células Treg FOXP3+, mediante la regulación a la baja de AKT, mTOR y ERK2 y la regulación al alza de la molécula homóloga de fosfatasa y tensina (PTEN) que convierte PIP3 en PIP2 inactivo (ver Figura No. 3) (3). Dichos eventos evitan la fosforilación de la AKT y, por tanto, la activación de su mecanismo de señalización (3, 32). La vía PD-1/PD-L1 mantiene el fenotipo Treg, a partir de la inactivación de la asparaginil endopeptidasa (AEP), que es una proteasa involucrada en el procesamiento de antígenos en las células dendríticas y responsable de la desestabilización de FOXP3 en las Tregs (32, 33).

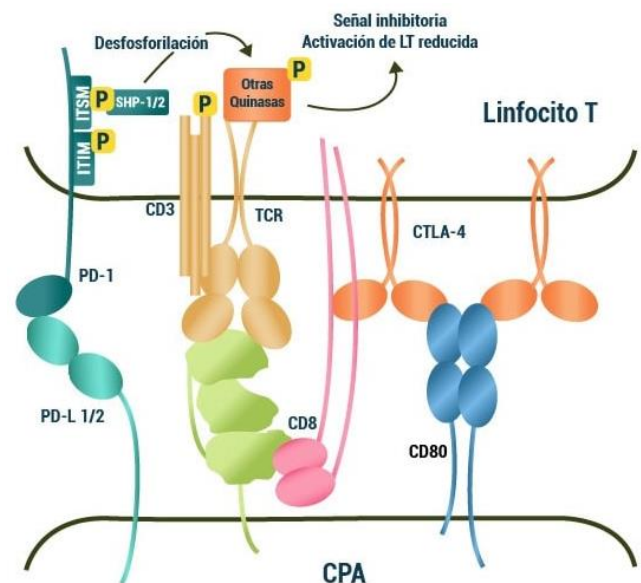


Figura No. 2. Expresión de moléculas co-inhibidoras en los linfocitos T. Adaptado de: Freeman, G. J. 2008 (36).

El mecanismo inhibitorio de este eje difiere entre células T y B (32). En las células B, luego de la

activación del PD-1, se recluta a la fosfatasa SHP-2 en el extremo C-terminal de PD-1, para desfosforilar las moléculas de señalización del receptor de linfocitos B (BCR), como $I\alpha/\beta$ y SyK, lo cual inhibe las vías PI3K, ERK y $PLC\gamma 2$ (34). Lo anterior, altera la movilización del calcio, detiene el crecimiento de los linfocitos B y debilita su respuesta inmunitaria a los antígenos (35).

De acuerdo con la Figura No. 2, el grado de respuesta de las células T activadas está modulado por señales inhibitorias mediadas por la interacción de CTLA-4 con CD80 y de PD-1 con PD-L1. La unión del receptor PD-1 con su ligando, activa una cascada de señalización que involucra el reclutamiento de las fosfatasas SHP-1 y SHP-2, lo cual reduce la respuesta del TCR y la actividad del linfocito T (29, 30).

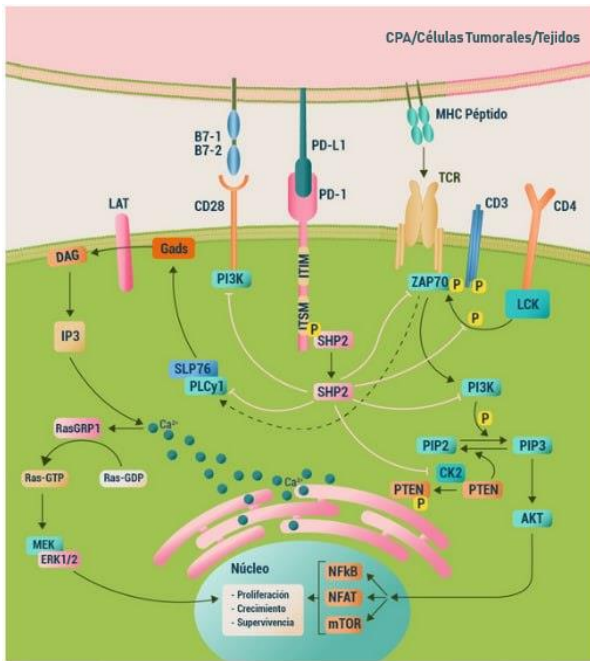


Figura No. 3. Vía de señalización de PD-1/PD-L1. Adaptado de: Salmaninejad A, et al. 2019 (3).

En la Figura No. 3, el eje PD-1/PD-L1 atenúa la fosforilación de ZAP-70 mediada por LCK y la iniciación de vías de señalización descendentes,

como las vías PI3K-AKT-mTOR y RAS-MEK-ERK, a través del reclutamiento de la SHP-2. Estas vías de señalización también inhiben la función de la CK2, por lo que el PTEN mantiene su actividad fosfatasa que suprime las señales de activación del TCR. En conjunto, esto conduce a la inhibición de la proliferación, crecimiento y supervivencia de las células T (3).

Expresión Ligando-Receptor

La inducción del eje PD-1/PD-L1 en los linfocitos T activados genera una señal inhibitoria que regula negativamente la actividad de las células T efectoras en los tejidos periféricos durante la inflamación. De esta forma, evita la autoinmunidad al promover la tolerancia a los autoantígenos (37). Este proceso es fundamental para la protección contra el daño tisular excesivo, cuando el sistema inmunológico se activa en respuesta a una infección (38).

En procesos inflamatorios, ocurre una regulación positiva de los ligandos PD-L1 y PD-L2. Como respuesta a citocinas proinflamatorias, principalmente $IFN-\gamma$, el PD-L1 es regulado por diversas células, entre estas: las hematopoyéticas, endoteliales y epiteliales (39). Asimismo, en presencia de citocinas como IL-4, el PD-L2 es regulado positivamente en células dendríticas y macrófagos (31). La expresión de PD-1 también está controlada por varias citocinas, incluidas el $IFN-\gamma$, IL-2, IL-7, IL-15 e IL-21, y este receptor se regula rápidamente en los linfocitos T después de la exposición a un antígeno afín; posteriormente, cuando se elimina el antígeno, disminuye su expresión (5).

Ahora bien, al considerar que PD-L1 está regulado positivamente en células hematopoyéticas y reticuloendoteliales, y que PD-1 se expresa en células T activadas, es razonable especular que la coexpresión de ligando y receptor en tejidos inflamados puede atenuar el daño tisular inmunomediado y contribuir al mantenimiento de la homeostasis (40). Como demostración de esta biología, en un estudio se generaron ratones deficientes de PD-1, los cuales desarrollaron



fenotipos de enfermedades autoinmunes linfoproliferativas, acompañadas de una acumulación marcada de células inflamatorias en los órganos afectados, principalmente de linfocitos T CD4+ y CD8+ (5). Además, investigaciones recientes han informado que un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en el gen PDCD1, está asociado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y diabetes tipo 1 (39).

Se ha encontrado que una amplia variedad de neoplasias utilizan la supresión inmune mediada por PD-1 para escapar de la vigilancia inmunológica, entre ellas: cáncer gástrico, carcinoma urotelial, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, carcinoma renal, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma y neoplasias hematológicas (29, 39, 41). Las células tumorales que sobreexpresan PD-L1, se unen al receptor PD-1 de los linfocitos T para inhibir la respuesta inmune antitumoral (6). Además de las células tumorales, los ligandos PD-L1 y PD-L2 también se expresan en otros componentes celulares del microambiente tumoral (MAT), incluidos macrófagos, células dendríticas, células mieloides supresoras, fibroblastos estromales y células endoteliales (29). La sobreexpresión de PD-L1 está determinada por la existencia de diferentes mecanismos como, por ejemplo, las mutaciones de ALK y EGFR, la pérdida del PTEN o por la presencia de IFN- γ en el MAT (42). Para explicar las señales que regulan positivamente el PD-L1 en las neoplasias, se han descrito dos mecanismos: en primer lugar, la resistencia inmune innata y, en segundo lugar, la resistencia inmune adaptativa (43). En la resistencia innata, las células tumorales inducen la expresión de PD-L1, mediante vías de señalización oncogénicas constitutivas. Mientras que en la resistencia adaptativa el tumor utiliza la fisiología natural de la vía PD-1 como un mecanismo de evasión del sistema inmune; esto demuestra la adaptación de las células cancerígenas a las respuestas antitumorales endógenas dentro del MAT (31, 43, 44).

La actividad de la vía de PD-1/PD-L1 en el MAT promueve la supervivencia de las células tumorales a través de señales antiapoptóticas mediadas por PD-L1 e inhibe las vías de señalización que conducen a la activación de las células T reconocedoras de antígenos tumorales. Juntos, estos eventos inducen la tolerancia tumoral al inhibir a los linfocitos T efectores y de memoria, y favorecer la generación de linfocitos T agotados y Treg (29). De tal modo, la expresión de PD-L1 en tumores o en células inmunes infiltrantes, y su interacción con la respuesta inmune del huésped, proporcionan la base para la inmunoterapia contra el cáncer a través del bloqueo de este eje, especialmente en tumores positivos para PD-L1 (34, 38). Los inhibidores de PD-1/PD-L1 son una terapia atractiva, ya que, por medio de la liberación de las células T del estado de agotamiento, permiten revertir las condiciones inmunosupresoras (45). La expresión limitada de PD-L1 al MAT tiene implicación terapéutica, puesto que la terapia anti-PD1 puede evitar el desarrollo de autoinmunidad al actuar de manera específica en el tumor sin comprometer otros tejidos periféricos (6). Además, el mecanismo de resistencia adaptativa implica que cualquier tratamiento que induzca inmunidad antitumoral, proporcionará una sinergia terapéutica con el bloqueo de la vía PD-1 (31).

MODELOS PRECLÍNICOS

La evidencia preclínica del rol inhibitor de PD-1 proviene de varias fuentes: en primer lugar, los ratones *knockout* desarrollan autoinmunidad específica de cepa de aparición tardía; en un fondo C57BL/6 esto se manifiesta como glomerulonefritis esporádicas (46, 47). Por su parte, en ratones Balb/c esto también se representa con una miocardiopatía mediada por anticuerpos (48, 49) Así, estos hallazgos se extienden a modelos de autoinmunidad específica de órganos. En el contexto de los diabéticos no obesos (NOD), los ratones PD-1 KO desarrollan insulinitis acelerada, así como una mayor producción de células T de citocinas efectoras (50, 51). En conjunto, estos datos sugieren que el eje PD-1/PD-L1 mantiene la tolerancia de las células T a



antígenos expresados de forma persistente (52, 53).

Si bien, gran parte de estos trabajos se han centrado en las células T CD8+, estudios recientes han destacado el papel de PD-1 en otros tipos de células. Un conjunto de experimentos examinó el agotamiento agudo de células B que ocurre durante la infección por VIH, utilizando un modelo de primates. Aquí, se demostró que PD-1 interviene en el agotamiento de las células B de memoria activada y el bloqueo de PD-1 mejoró este efecto, restaurando los títulos de anticuerpos (54, 55, 56). Si bien la expresión de PD-1 en las células B se ha descrito anteriormente, estos datos recientes respaldan un papel potencial de PD-1 en la inmunidad de las células B; la importancia relativa de este mecanismo en pacientes con cáncer aún no se ha explorado.

Estos estudios permiten el conocimiento de las moléculas en el microambiente del tumor o en los ganglios linfáticos que drenan el tumor. Esto debería proporcionar información clave sobre las estrategias de tratamiento combinado para la exploración clínica.

FÁRMACOS

Actualmente, se han aprobado fármacos inhibidores de PD-1 o PD-L1 para diversos tipos de cáncer, estos tienen como blanco el sistema inmune reprimido para 'despertar' la respuesta inmune antitumoral (44). Uno de estos fármacos es el Nivolumab, un inhibidor de PD-1 aprobado por la FDA en el 2014 como tratamiento de primera línea para melanoma avanzado y de segunda línea para cáncer de pulmón escamoso de células no pequeñas y cáncer de células renales. Asimismo, el Pembrolizumab es un inhibidor de PD-1, aprobado por la FDA en el 2016 como tratamiento de primera línea de melanoma metastásico y cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico (57). El Atezolizumab posee la particularidad de que es el primer inhibidor de PD-L1 aprobado por la FDA en 2016; ha sido utilizado como primera línea en el tratamiento de carcinoma urotelial metastásico y cáncer de

pulmón de células no pequeñas metastásico cisplatino resistente (58, 59). El Avelumab y el Durvalumab son inhibidores de PD-L1, ambos fueron aprobados en el 2017 como tratamiento para el carcinoma urotelial (60, 61, 62).

En los últimos años se han realizado ensayos clínicos en tumores sólidos para valorar la velocidad de respuesta antitumoral de los inhibidores de PD-1. No obstante, se demostró que esta no fue tan elevada, por lo que, para mejorarla, se propone la necesidad de encontrar la mejor combinación terapéutica con otros tratamientos antitumorales como quimioterapia, radioterapia, terapia dirigida e inmunoterapia. Se realizó un estudio que analizó la combinación de inhibidores de PD-1 y PD-L1 con otros inhibidores de los puntos de control inmunitario; se utilizó Nivolumab e Ipilimumab y los resultados mostraron una mayor supervivencia libre de progresión cuando se dieron en combinación, en comparación con su uso en monoterapia. A pesar de esto, la incidencia de eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico (irAEs, por sus siglas en inglés: *immune related adverse events*) aumentó en más del 50% (63).

Otra combinación que se ha estudiado es de quimioterapéuticos con inhibidores de PD-1 y se ha visto que sus resultados dependen de la adecuada escogencia de las drogas, la optimización de la dosis y el régimen que se utilice, así como del manejo adecuado de los efectos secundarios (57). Cabe recalcar que para considerar excelente un tratamiento contra el cáncer se necesita un equilibrio de costo, toxicidad, eficacia antitumoral y que sea un tratamiento apropiado para la condición de la persona (63).

El tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunológico puede causar irAEs por desbalance en este sistema, estos agentes se dirigen a la inmunidad, por lo que pueden producir reacciones inmunitarias anormales y generar toxicidad que afecta la piel, los pulmones, el intestino, el hígado y otros tejidos (64, 65). Estos irAEs pueden ser graves, requerir suspensión de la



terapia e, incluso, pueden causar la muerte (66). Se realizaron estudios sobre estos y se obtuvo que la incidencia global en pacientes tratados con agentes anti PD-1/PD-L1 fue de 26, 82% en cualquier grado de severidad y de 6, 10% en alto grado de severidad; además, se estudiaron los fármacos por separado y se observó que la incidencia de irAEs en cualquier grado de severidad para Pembrolizumab fue 18, 50%, para Atezolizumab, 16, 67% y Nivolumab, 48%; con respecto a alto grado de severidad, el Pembrolizumab tuvo 5, 10%, el Atezolizumab tuvo 5, 28% y el Nivolumab, 8, 25% (67).

Las irAEs más comunes de cualquier grado, causadas por Nivolumab fueron, en primer lugar, en piel (principalmente *rash* y prurito), seguido por tracto gastrointestinal (diarrea), sistema endocrino (hipotiroidismo), hígado (aumento de ALT y AST), pulmón (neumonitis) y riñón (incidencia muy baja de falla renal aguda y nefritis); y los de alto grado de severidad se dieron en TGI e hígado. El irAE con mayor incidencia en el tratamiento con Pembrolizumab fue el hipotiroidismo. La incidencia más alta de cualquier irAEs asociado a Nivolumab y Pembrolizumab se dio en el tratamiento de melanomas en primer lugar y de cáncer de pulmón de células no pequeñas en segundo lugar. Los irAEs más severos ocurrieron en el tratamiento con Nivolumab de melanomas. Finalmente, se concluye que el patrón de aparición de irAEs en pacientes oncológicos tratados con agentes anti PD-1/PD-L1 está relacionado con el medicamento y con el tipo de tumor y no posee relación con la dosis administrada (67).

Al ser una terapia innovadora, es relevante realizar una comparación con la terapia convencional, como la quimioterapia; por lo que se realizaron pruebas y estas arrojaron que los inhibidores de PD-1/PD-L1 mostraron un riesgo significativamente menor de fatiga, neuropatía sensitiva, diarrea, toxicidad hematológica, anorexia, náuseas y constipación. Sin embargo, estos mostraron un riesgo mayor de irAEs, como *rash*, prurito, colitis, elevación de

aminotransferasas, hipotiroidismo, hipertiroidismo y neumonitis. En general, los inhibidores de PD-1/PD-L1 son mejor tolerados que la quimioterapia y la evidencia de riesgo/beneficio es más favorable en pacientes con cáncer avanzado. Por último, el grupo de inhibidores de PD-1/PD-L1 mostró una menor incidencia de discontinuación de tratamiento debido a toxicidades en comparación con la quimioterapia (68).

En comparación con la quimioterapia, también se han demostrado mayores tasas de respuesta, remisión y, en general, mejores tasas de supervivencia en gran cantidad de tumores. La eficacia de los inhibidores de la vía PD-1/PD-L1 se ha demostrado en más de 15 tipos de tumores con altas tasas de éxito (64). A pesar de que muchos de los tratamientos, como: Nivolumab, Pembrolizumab, Pidilizumab, Atezolizumab, Durvalumab y Avelumab, comparten resultados positivos en tipos similares de neoplasias, algunos demostraron superioridad (ver Tabla No. 1), como se rescata en un estudio sobre Pidilizumab, con una dosis menor se consigue la misma respuesta en diferentes tipos de neoplasias hematológicas (69).

BIOMARCADORES

Los biomarcadores inmunológicos se pueden dividir en: biomarcadores derivados de tumores y biomarcadores derivados del sistema inmune.

Con respecto a los marcadores derivados de tumores, estos pueden constar de antígenos exclusivos de las células malignas o de antígenos que también se encuentran en las células no cancerígenas, pero que se expresan de forma aberrante en las células tumorales. Adicionalmente, entre los biomarcadores derivados del sistema inmune se pueden utilizar aquellos en sangre periférica como: neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, citoquinas, anticuerpos tumorales específicos y células T reactivas a antígenos (70, 71).

La expresión de PD-L1 en células tumorales y células inmunes infiltrantes de tumores se asocia



con una mayor respuesta a anticuerpos anti-PD-1/PD-L1 en tumores sólidos; mientras que algunos pacientes con baja expresión de PD-L1 podrían responder de forma limitada al tratamiento. Asimismo, la expresión de PD-L1 se encuentra

elevada en una gran variedad de tipos de cáncer y normalmente se vería relacionada con un pronóstico **(3, 72)**

Tabla No. 1. Fármacos inhibidores de la vía PD-1/PD-L1 y sus respectivas funciones

Fármaco	Punto que inhibe	Función
Nivolumab	PD-1	Tratamiento de primera línea para melanoma avanzado Tratamiento de segunda línea para cáncer de pulmón escamoso de células no pequeñas y cáncer de células renales
Pembrolizumab	PD-1	Tratamiento de primera línea de melanoma metastásico y cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico
Atezolizumab	PD-L1	Tratamiento de primera línea de carcinoma urotelial metastásico y cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico cisplatino resistente
Avelumab	PD-L1	Tratamiento de carcinoma urotelial
Durvalumab	PD-L1	Tratamiento de carcinoma urotelial
Pidilizumab	PD-1	Potente en el tratamiento de diferentes tipos de neoplasias hematológicas

No obstante, el patrón de expresión de PD-1 y PD-L1 no constituye un marcador predictivo óptimo para diagnosticar todos los tipos de cáncer, debido a que la muestra a biopsiar puede no identificar de forma adecuada la expresión de los marcadores; los niveles de PD-L1 pueden variar entre pacientes, el tiempo de recolección de la muestra puede ser muy largo, pueden existir variaciones en las condiciones ambientales de almacenamiento o técnicas inadecuadas de inmunohistoquímica, entre otras.

A pesar de lo anterior, cabe destacar que la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) sí ha aprobado una prueba de inmunohistoquímica como coadyuvante

en el diagnóstico para tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas **(72, 73)**. Para detectar la expresión de PD-L1 se utilizan distintas técnicas de tinción y anticuerpos, la más reconocida es la tinción de inmunohistoquímica. En diferentes ensayos clínicos se han utilizado anticuerpos contra PD-L1 como 28-8, 22C3, E1L3N, SP142 y SP263 **(74)**.

Al tomar en consideración la complejidad de la regulación de las células T, otros componentes del microambiente tumoral pueden resultar útiles como biomarcadores tumorales en conjunto con la expresión de PD-1 y PD-L1. Uno de estos aspectos que puede ayudar a predecir el beneficio de la terapia son los perfiles caliente y frío del



microambiente tumoral. El perfil caliente se asocia a una mayor densidad de linfocitos CD8, células mieloides, células monocíticas, quimiocinas, entre otras células proinflamatorias, mientras que el perfil frío o no-inflamado se relaciona a citoquinas asociadas a inmunosupresión o tolerancia (75). La respuesta clínica a la terapia anti-PD-1/PD-L1 se reporta con más frecuencia en pacientes con tumores inflamados (76, 77).

Al evaluar la expresión de PD-L1 en tumores, deben tomarse en cuenta factores tanto espaciales como temporales en cuanto a la técnica de inmunohistoquímica. Temporalmente, por ejemplo, podría presentarse la variable de que el espécimen haya sido tomado una vez que finalizara la sobreexpresión de PD-L1 en el microambiente tumoral. Por lo cual, la evaluación de la expresión de este marcador, en un único momento, podría no representar la condición real del paciente. Espacialmente, cobra importancia que las tomas de muestras deben ser obtenidas de distintos sitios. Esto debido, principalmente, a que la expresión de PD-L1 posee dos patrones, uno focal y otro difuso, por lo cual un muestreo inadecuado podría proveer un resultado engañoso, dada la naturaleza focal de su expresión (3).

A pesar del entendido de que la selección del sitio óptimo para la toma de muestras sigue siendo un desafío para el personal médico, la expresión de PD-L1 en la superficie de células tumorales e inmunes previo a la aplicación de la inmunoterapia podría resultar de gran beneficio, a pesar de no ser un marcador predictivo absoluto (3).

La necesidad de señalización de interferón gamma (IFN- γ) en respuesta a la inmunidad antitumoral, ha sido demostrada; es decir, la señalización moderada de PD-1 inhibe la producción de IFN- γ , por lo que se expone que este podría ser un biomarcador para esta terapia. Aún así, es necesario realizar más estudios para valorar cuán fiable y estable es. Asimismo, la combinación de la prueba de PD-L1 con la evaluación de los linfocitos infiltrantes tumorales puede mejorar la especificidad al distinguir la expresión adaptativa,

la cual es impulsada por IFN- γ y asociada a linfocitos T citotóxicos de la expresión constitutiva. Esta última no es inmunomediada (78). Las mutaciones, en los genes de reparación de desajustes en las células tumorales, conducen a una gran cantidad de mutaciones genéticas en los tumores que están relacionadas con una mayor respuesta a este tipo de inmunoterapia.

También, como método no invasivo y cuantitativo, la evaluación radiológica puede proporcionar grandes beneficios clínicos para el desarrollo de biomarcadores predictivos. La evaluación de imágenes moleculares, de igual manera, puede ser útil para predecir la respuesta a la inmunoterapia durante el tratamiento (74).

Por eso, establecer biomarcadores predictivos para la inmunoterapia de puntos de control es muy importante para un mayor desarrollo hacia la medicina de precisión y, principalmente, para maximizar los beneficios terapéuticos; su desarrollo necesita un enfoque combinado basado en enfoques multidisciplinarios (62).

DISCUSIÓN

La vía PD-1/PD-L1 como blanco de inmunoterapia contra el cáncer, puede ser considerada una excelente vía, ya que su proteína receptora PD-1 es un punto de control, el cual, dependiendo de la unión de su ligando, permite o no que se ejecuten ciertas vías intracelulares de señalización (1). El ligando con mayor interés en la lucha contra el cáncer es el PD-L1, el cual se puede expresar en células cancerígenas y, además, posee gran valor en el control de enfermedades autoinmunes (3). Algunos autores indican que la interacción de PD-1 con PD-L1 limita la proliferación de células T autorreactivas y la producción de citocinas, lo cual demuestra que el bloqueo de esta vía podría contribuir eficazmente con la disminución de células tumorales (3, 28). Existen estudios que revelan que agentes bloqueadores de PD-1 y PD-L1 disminuyen significativamente la formación de tumores en modelos animales, de igual forma, se demuestra que terapias génicas usando plásmidos de ADN con el gen de PD-1, detienen la progresión



del melanoma metastásico de pulmón **(79, 80, 81)**. La interacción de PD-1 con su ligando envía señales intracelulares que dan como resultado la inhibición de la proliferación, supervivencia y funciones efectoras de los linfocitos T induciendo apoptosis. **(82)** Asimismo, cuando PD-1 interactúa con sus ligandos envía señales intracelulares que se traducen en la disminución de la producción de citocinas como IFN- γ , TNF α e IL-2, ejerciendo sus efectos en la diferenciación y supervivencia celular por la inhibición temprana de las señales de activación a través de CD28 o, de manera indirecta, por medio de IL-2. Ambos mecanismos promueven la expansión y supervivencia natural a través de efectos antiapoptóticos sobre el ciclo celular y sobre la activación de los genes de citocinas **(23)**. Con lo expuesto anteriormente se ha evidenciado que inhibiciones de la interacción PD-L1/PD-1, pueden revertir el bloqueo que ejerce PD-1 en la señalización de PD-L1, restaurando la supervivencia y la proliferación de las células. El uso de anticuerpos monoclonales dirigidos al bloqueo de estos puntos de control con el fin de eliminar el freno inmunológico, ejercido por las células tumorales, ha sido particularmente exitoso, tal como lo indican varios autores **(82, 83)**. Como resultado de esta búsqueda bibliográfica se destacan una serie de fármacos que pueden ser utilizados en esta interacción: Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab e Ipilimumab. Sin embargo, muchos estudios también indican que, a pesar de que estos fármacos dan una buena respuesta como inhibidores, es necesaria la combinación de diversos fármacos que contribuyan aún más en la modulación del sistema inmune, constituyendo uno de los enfoques principales de la investigación oncológica actual. En un estudio se utilizaron Nivolumab e Ipilimumab y se mostró una mayor supervivencia libre de progresión tumoral **(63)**. No obstante, es necesario continuar con estudios que permitan disminuir la incidencia de eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico (irAEs) que generan estos fármacos.

Al valorar el futuro promisorio que se proyecta con el uso de inhibidores de puntos de control

inmunológicos como terapia contra el cáncer, se vuelve pertinente destacar que no toda la población oncológica se verá beneficiada con esta terapia **(84)**. Existen cambios inmunológicos en sangre periférica y tumoral, que podrían determinar la capacidad de respuesta del paciente al tratamiento. Por esto, el hecho de estudiar pacientes por marcadores predictivos de respuesta se vuelve una herramienta valiosa, ya que reduce tanto el costo como los efectos adversos potenciales de esta opción terapéutica **(70, 85, 86)**. Asimismo, la identificación de estos permite individualizar el tratamiento de cada paciente y optimizar su eficacia **(72)**.

CONCLUSIONES

La terapia combinada de inhibidores de PD-1, junto con otros tratamientos antitumorales tradicionales, como: quimioterapia, radioterapia o terapia dirigida, presenta un mayor beneficio en comparación con la utilización de dicha inmunoterapia por sí misma.

De igual manera, se demostró una mayor supervivencia libre de progresión tumoral al evaluar la combinación de inhibidores de la vía PD-1/PD-L1 con otros inhibidores de puntos de control inmunitario. No obstante, los beneficios de dicha terapia combinada se acompañan de un significativo aumento en la incidencia de eventos adversos relacionados al sistema inmunológico (irAEs).

Asimismo, el patrón de aparición de eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico (irAEs) en pacientes oncológicos tratados con inhibidores de la vía PD-1/PD-L1 es órgano específico, relacionado al medicamento y al tipo de tumor, y no presenta relación con la dosis administrada. De esta manera, el Nivolumab es el fármaco con mayor incidencia de irAEs. Por esto, resulta de gran importancia, la óptima escogencia del fármaco y un buen manejo de los efectos secundarios.

Los inhibidores de PD-1/PD-L1 son mejor tolerados por los pacientes en comparación con la



quimioterapia; presentan mayores tasas de respuesta antitumoral y de supervivencia, menor incidencia de discontinuación de la terapia por toxicidades y un mejor perfil de uso en pacientes con tumores en estadios avanzados.

Los biomarcadores capaces de predecir la respuesta a la terapia anti PD-1/PD-L1 permiten reducir el costo potencial de una terapia que podría ser ineficaz, así como los efectos adversos que la acompañan. Sin embargo, el patrón de expresión de PD-1 y PD-L1 no siempre constituye un marcador fiable de respuesta, dado que existen factores tanto espaciales como temporales que podrían influir en el proceso.

El apoyo de otros aspectos clínicos para predecir la respuesta a inmunoterapia puede ser beneficioso, entre estos, el perfil del microambiente tumoral caliente o frío, las mutaciones en los genes de reparación de desajustes en las células tumorales, la expresión de IFN- γ y la evaluación radiológica.

Finalmente, a pesar de que la toma de muestras presenta varios desafíos para los clínicos, el uso de biomarcadores permite individualizar y personalizar la terapia para cada paciente, lo que posibilita una mejor respuesta terapéutica.

AGRADECIMIENTOS

Al curso MR-0310 de Farmacología Básica II, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, puesto que otorgó la oportunidad de realizar la presente revisión. Las autoras agradecen a Karen Rivera Zeledón por los diseños de las imágenes y a Merlin Alvarado por la traducción.

FINANCIAMIENTO

No existieron fuentes de financiamiento. Los costos fueron asumidos por todos los autores.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Las personas autoras declaran que no existió ningún conflicto de intereses en la ejecución del presente artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Flies DB, Sandler BJ, Sznol M, Chen L. Blockade of the B7-H1/PD-1 pathway for cancer immunotherapy. *Yale J Biol Med.* 2011 Dic; 84(4):409-421. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3238327/>. Consultado el: 11 de setiembre del 2020.
2. Zak K, Grudnik P, Magiera K, Dömling A, Dubin G, Holak T. Structural Biology of the Immune Checkpoint Receptor PD-1 and Its Ligands PD-L1/PD-L2. *Structure.* 2017 Ago 1;25(8):1163-1174. Disponible en: [https://www.cell.com/structure/fulltext/S0969-2126\(17\)30191-0?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0969212617301910%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/structure/fulltext/S0969-2126(17)30191-0?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0969212617301910%3Fshowall%3Dtrue). Consultado el: 11 de setiembre del 2020.
3. Salmaninejad A, Valilou S, Shabgah A, Aslani S, Alimardani M, Pasdar A, et al. PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. *J Cell Physiol.* 2019 Ago;234(10):16824-16837. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30784085/>. Consultado el: 11 de setiembre del 2020.
4. Ohaegbulam K, Assal A, Lazar-Molnar E, Yao Y, Zang X. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. *Trends Mol Med.* 2015 Ene;21(1):24-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4282825/>. Consultado el: 11 de setiembre del 2020
5. Merelli B, Massi D, Cattaneo L, Mandalà M. Targeting the PD1/PD-L1 axis in melanoma: biological rationale, clinical challenges and opportunities. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014 Ene;89(1):140-165. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842813001790?via%3Dihub>. Consultado el: 11 de setiembre del 2020.
6. Pinedo S, Ball E. PD-1 y sus ligandos: importancia en dermatología. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 2018;46(1):30-37. <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2018/mc181f.pdf> . Consultado el: 13 de setiembre del 2020.
7. Torre L, Siegel R, Ward E, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015 Ene;25(1):16-27. Disponible en:



<https://cebp.aacrjournals.org/content/25/1/16.long>
g. Consultado el: 20 de julio del 2021

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC428225/>. Consultado el: 13 de setiembre del 2020.

8. Zhang Y, Huang S, Gong D, Qin Y, Shen Q. Programmed death-1 upregulation is correlated with dysfunction of tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes in human non-small cell lung cancer. *Cell Mol Immunol.* 2010 Set;7(5):389-395. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4002677/>. Consultado el: 11 de setiembre del 2020.
9. Pilon-Thomas S, Mackay A, Vohra N, Mulé J. Blockade of Programmed Death Ligand 1 Enhances the Therapeutic Efficacy of Combination Immunotherapy against Melanoma. *J Immunol.* 2010 Abr 1;184(7):3442-3449. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2913584/>. Consultado el: 20 de abril del 2021.
10. Hallett W, Jing W, Drobyski W, Johnson B. Immunosuppressive Effects of Multiple Myeloma Are Overcome by PD-L1 Blockade. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Ago; 17(8):1133-1145. Disponible en: [https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791\(11\)00168-6/fulltext](https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791(11)00168-6/fulltext) . Consultado el: 11 de setiembre del 2020.
11. Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis V. The PD1: PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation. *Front Immunol.* 2016 Dic;7:550. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5149523/>. Consultado el: 14 de setiembre del 2020.
12. Zamani M, Aslani S, Salmaninejad A, Javan M, Rezaei N. PD-1/PD-L and autoimmunity: A growing relationship. *Cel Immunol.* 2016 Dic; 310: 27-41. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0008874916301095?via%3Dihub>. Consultado el: 23 de julio del 2021
13. Lin X, Lu X, Luo G, Xiang H. Progress in PD-1/PD-L1 pathway inhibitors: From biomacromolecules to small molecules. *Euro J of Med Chem.* 2020 Ene; 186: 111876. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523419310281?via%3Dihub>. Consultado el: 23 de julio del 2021.
14. Ohaegbulam K, Assal A, Lazar-Molnar E, Yao Y, Zang X. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. *Trends Mol Med.* 2015 Ene; 21(1): 24-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC428225/>. Consultado el: 13 de setiembre del 2020.
15. Tan S, Zhang H, Chai Y, Song H, Tong Z, Wang Q et al. An unexpected N-terminal loop in PD-1 dominates binding by nivolumab. *Nat Commun.* 2017 Feb 06; 8(14369). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ncomms14369>. Consultado el: 05 de agosto del 2021.
16. Jin H, Ahmed R, Okazaki T. Role of PD-1 in Regulating T-Cell Immunity. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2010 Nov; 350: 17-37. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F82_2010_116. Consultado el: 13 de setiembre del 2020.
17. Patsoukis N, Duke-Cohan JS, Chaudhri A, Aksoylar HI, Wang Q, Council A, et al. Interaction of SHP-2 SH2 domains with PD-1 ITSM induces PD-1 dimerization and SHP-2 activation. *Commun Biol.* 2020 Mar 17; 3(128). Disponible en <https://www.nature.com/articles/s42003-020-0845-0>. Consultado el: 5 de setiembre de 2020.
18. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/ PD-L1 pathway: current researchers in cancer. *Am J Cancer Res.* 2020 Mar; 10(3): 727-742. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136921/>. Consultado el: 14 de setiembre del 2020.
19. Shi F, Shi M, Zeng Z, Qi RZ, Liu ZW, Zhang JY, et al. PD-1 and PD-L1 upregulation promotes CD8+ T-cell apoptosis and postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma patients. *Int J Cancer.* 2010 Feb 15; 128(4): 887-896. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.25397>. Consultado el: 14 de setiembre del 2020.
20. Bally A, Austin JW, Boss JM. Genetic and Epigenetic Regulation of PD-1 Expression. *J Immunol.* 2016 Mar 15; 196(6): 2431-2437. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4780223/>. Consultado el: 12 de setiembre del 2020.
21. Schönrich G, Raftery MJ. The PD-1/PD-L1 Axis and Virus Infections: A Delicate Balance. *Front Cel Infect Microbiol.* 2019 Jun 13; 9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2019.00207/full>. Consultado el: 24 de julio del 2021.
22. Cha JH, Chan LC, Li CW, Hsu JL, Hung MC. Mechanisms Controlling PD-L1 Expression in Cancer. *Mol Cell.* 2019 Nov; 76(3): 359-370. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC428225/>. Consultado el: 13 de setiembre del 2020.



- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6981282/>. Consultado el: 24 de julio del 2021.
23. McDermott D, Atkins M. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med.* 2013 Oct; 15(2):116-123. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3892798/>. Consultado el: 13 de setiembre del 2020.
24. Kythreotou A, Siddique A, Mauri F, Bower M, Pinato D. PD-L1. *J Clin Pathol.* 2018 Mar; 71(3): 189-194. Disponible en: <https://jcp.bmj.com/content/71/3/189.long>. Consultado el: 16 de setiembre del 2020.
25. Chen D, Irving B, Hodi F. Molecular Pathways: Next-Generation Immunotherapy—Inhibiting Programmed Death-Ligand 1 and Programmed Death-1. *Clin Cancer Res.* 2012 Dic 15; 18(24):6580-6587. Disponible en: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/18/24/6580.long>. Consultado el 10 de setiembre del 2020.
26. Zak K, Kitel R, Przetocka S, Golik P, Guzik K, Musielak B, et al. Structure of the Complex of Human Programmed Death 1, PD-1, and Its Ligand PD-L1. *Structure.* 2015;23(12):2341-2348. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4752817/>. Consultado el: 25 de julio del 2021.
27. Cheng X, Veverka V, Radhakrishnan A, Waters L, Muskett F, Morgan S, et al. Structure and Interactions of the Human Programmed Cell Death 1 Receptor. *J Biol Chem.* 2013; 288(17): 11771-11785. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3636866/>. Consultado el: 25 de julio del 2021.
28. Schütz F, Stefanovic S, Mayer L, Von Au A, Domschke C, Sohn C. PD-1/PD-L1 Pathway in Breast Cancer. *Oncol Res Treat.* 2017 May; 40(5): 294-297. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/464353>. Consultado el: 10 de setiembre del 2020.
29. Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis VA. The PD1: PD-L1/2 pathway from discovery to clinical implementation. *Front Immunol.* 2016 Dic; 7: 550. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28018338/>. Consultado el: 24 de julio del 2021.
30. Zitvogel L, Kroemer G. Targeting PD-1/PD-L1 interactions for cancer immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2012 Nov 1; 1(8): 1223-1225. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3518493/>. Consultado el: 9 de setiembre del 2020.
31. Topalian S, Drake C, Pardoll D. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin in Immunol.* 2012 Abr; 24(2): 207-212. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319479/>. Consultado el: 9 de setiembre del 2020.
32. Cai J, Wang D, Zhang G, Guo X. The Role Of PD-1/PD-L1 Axis in Treg Development and Function: Implications For Cancer Immunotherapy. *Onco Targets and Ther.* 2019 Oct 15; 12: 8437-8445. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6800566/>. Consultado el: 13 de setiembre del 2020.
33. Stathopoulou C, Gangaplar A, Mallett G, Flomerfelt FA, Liniany LP, Knight D, et al. PD-1 inhibitory receptor downregulates asparaginyl endopeptidase and maintains Foxp3 transcription factor stability in induced regulatory T cells. *Immunity.* 2018 Ago;49(2):247-263.e7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6105434/>. Consultado el: 24 de julio del 2021.
34. Mizuno R, Sugiura D, Shimizu K, Maruhashi T, Watada M, Okazaki IM, et al. PD-1 primarily targets TCR signal in the inhibition of functional T cell activation. *Front Immunol.* 2019 Mar; 10: 630. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00630/full>. Consultado el: 24 de julio del 2021.
35. Jiang X, Wang J, Deng X, Xiong F, Ge J, Xiang B, et al. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape. *Mol Cancer.* 2019 Ene; 18(1): 10. Disponible en: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-018-0928-4#citeas>. Consultado el: 24 de julio del 2021.
36. Freeman GJ. Structures of PD-1 with its ligands: sideways and dancing cheek to cheek. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008 Jul 29; 105(30): 10275-10276. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2492504/>. Consultado el: 27 de julio del 2021.
37. Ashrafizadeh M, Zarrabi A, Hushmandi K, Zarrin V, Moghadam ER, Zabolian A, et al. PD-1/PD-L1 axis regulation in cancer therapy: The role of long non-



- coding RNAs and microRNAs. *Life Sci.* 2020 Jun;256:117899. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320520306494>. Consultado el: 24 de julio del 2021.
38. Dolan D, Gupta S. PD-1 Pathway Inhibitors: Changing the Landscape of Cancer Immunotherapy. *Cancer Control.* 2014 Jul; 21(3): 231-237. Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/107327481402100308?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Consultado el: 17 de setiembre del 2020.
39. Qin W, Hu L, Zhang X, Jiang S, Li J, Zhang Z, et al. The diverse function of PD-1/PD-L pathway Beyond Cancer. *Front Immunol.* 2019 Oct; 10: 2298. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02298/full>. Consultado el: 24 de julio del 2021.
40. Reiss K, Forde P, Brahmer J. Harnessing the power of the immune system via blockade of PD-1 and PD-L1: a promising new anticancer strategy. *Immunotherapy.* 2014 Ene; 6(4): 459-475. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4732706/>. Consultado el: 23 de julio del 2021.
41. Umezu D, Okada N, Sakoda Y, Adachi K, Ojima T, Yamaue H, et al. Inhibitory functions of PD-L1 and PD-L2 in the regulation of anti-tumor immunity in murine tumor microenvironment. *Cancer Immunol Immunother.* 2019 Feb; 68(2): 201-11. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00262-018-2263-4>. Consultado el: 26 de julio del 2021.
42. Ok CY, Young KH. Targeting the Programmed Death-1 Pathway in Lymphoid Neoplasms. *Cancer Treat Rev.* 2017 Mar; 54: 99-109. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5815314/>. Consultado el: 24 de julio del 2021.
43. Pardoll D. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012 Mar; 12(4): 252-264. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrc3239>. Consultado el: 25 de setiembre del 2020.
44. Yi M, Jiao D, Xu H, Liu Q, Zhao W, Han X, et al. Biomarkers for predicting efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors. *Mol Cancer.* 2018 Ago 23; 17(1): 1-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6107958/>. Consultado el: 13 de setiembre del 2020.
45. Jia L, Zhang Q, Zhang R. PD-1/PD-L1 pathway blockade works as an effective and practical therapy for cancer immunotherapy. *Cancer Biol Med.* 2018 May; 15(2): 116-123. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5994550/>. Consultado el: 21 de setiembre del 2020.
46. Nishimura H, Minato N, Nakano T, Honjo T. Immunological studies on PD-1 deficient mice: implication of PD-1 as a negative regulator for B cell responses. *Int Immunol.* 1998 Oct; 10(10): 1563-1572. Disponible en: <https://academic.oup.com/intimm/article/10/10/1563/662953>. Consultado el 26 de setiembre del 2020.
47. 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 Ago; 11(2): 141-151. Disponible en: [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(00\)80089-8?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761300800898%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(00)80089-8?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761300800898%3Fshowall%3Dtrue). Consultado el: 26 de setiembre del 2020.
48. Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, Nakatani K, Hara M, Matsumori A, et al. Autoimmune Dilated Cardiomyopathy in PD-1 Receptor-Deficient Mice. *Science.* 2001 Ene. 291(5502):319-322. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/291/5502/319.long>. Consultado el: 27 de setiembre del 2020.
49. Nishimura H, Honjo T, Minato N. Facilitation of beta β Selection and Modification of Positive Selection in the Thymus of PD-1-Deficient Mice. *J Exp Med.* 2000 Mar 6; 191(5): 891-898. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2195853/>. Consultado el: 26 de setiembre del 2020.
50. Park JJ, Omiya R, Matsumura Y, Sakoda Y, Kuramasu A, Augustine MM, et al. B7-H1/CD80 interaction is required for the induction and maintenance of peripheral T-cell tolerance. *Blood.* 2010 Ago; 116(8): 1291-1298. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2938239/>. Consultado el: 27 de setiembre del 2020.



51. Paterson AM, Brown KE, Keir ME, Vanguri VK, Riella LV, Chandraker A, et al. The programmed death-1 ligand 1: B7-1 pathway restrains diabetogenic effector T cells in vivo. *J Immunol.* 2011 Ago; 187(3): 1097-1105. Disponible en: <https://www.jimmunol.org/content/187/3/1097.short>. Consultado el: 26 de setiembre del 2020.
52. Shin T, Yoshimura K, Shin T, Crafton EB, Tsuchiya H, Housseau F, et al. In vivo costimulatory role of B7-DC in tuning T helper cell 1 and cytotoxic T lymphocyte responses. *J Exp Med.* 2005 May; 201(10): 1531-1541. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2212923/>. Consultado el: 15 de setiembre del 2020.
53. Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, Sharpe AH, Freeman GJ. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity.* 2007 Jul; 27(1): 111-122. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761307003287>. Consultado el: 16 de setiembre del 2020.
54. Francisco L, Salinas V, Brown K, Vanguri V, Freeman G, Kuchroo V et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med.* 2009 Dec; 206(13): 3015-3029. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2806460/>. Consultado el: 17 de setiembre del 2020.
55. Titanji K, Velu V, Chennareddi L, Vijay-Kumar M, Gewirtz AT, Freeman GJ, et al. Acute depletion of activated memory B cells involves the PD-1 pathway in rapidly progressing SIV-infected macaques. *J Clin Invest.* 2010 Oct 25; 120(11): 3878-3890. Disponible en: <https://dm5migu4zj3pb.cloudfront.net/manuscripts/43000/43271/cache/43271.2-20201218131616-covered-e0fd13ba177f913fd3156f593ead4cfd.pdf>. Consultado el: 14 de setiembre del 2020.
56. Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, Vanguri VK, Freeman GJ, Kuchroo VK, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med.* 2009 Dic 21; 206(13): 3015-3029. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2806460/>. Consultado el: 17 de setiembre del 2020.
57. Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, Tatiparti K, Bhise K, Kashaw S, et al. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Front Pharmacol.* 2017 Ago; 8:1-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5572324/>. Consultado el: 16 de setiembre del 2020.
58. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018 Jun; 378(24): 2288-2301. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1716948?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov. Consultado el: 12 de setiembre del 2020.
59. Sundararajan S, Vogelzang N. Anti-PD-1 and PD-L1 therapy for bladder cancer: what is on the horizon? *Future Oncol.* 2015 Ago;11(16):2299-2306. Disponible en: https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon.15.162?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed. Consultado el: 12 de setiembre del 2020.
60. Gong J, Chehrazi A, Reddi S, Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J Immunother Cancer.* 2018 Ene; 6(1): 1-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5778665/>. Consultado el: 13 de setiembre del 2020.
61. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020 Set 24; 383:1218-1230. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002788?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed. Consultado el: 11 de setiembre del 2020.
62. Baldini C, Champiat S, Vuagnat P, Massard C. Durvalumab for the management of urothelial carcinoma: a short review on the emerging data and therapeutic potential. *Onco Targets and Ther.* 2019 Feb; 12:2505-2512. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6452813/>. Consultado el: 11 de setiembre del 2020.
63. Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N, Abiko K, Baba T, Konishi I. PD-1/PD-L1 blockade in cancer



- treatment: perspectives and issues. *Int J Clin Oncol*. 2016 Jun; 21(3):462-473. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10147-016-0959-z>. Consultado el: 14 de setiembre del 2020.
64. Abdin S, Zaher D, Arafa ES, Omar H. Tackling Cancer Resistance by Immunotherapy: Updated Clinical Impact and Safety of PD-1/PD-L1 Inhibitors. *Cancers (Basel)*. 2018 Ene 25; 10(2): 1-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5836064/>. Consultado el: 19 de setiembre del 2020.
65. Silva DA, Romero LJ, Camargo LP. Efectos adversos con el uso de inhibidores de punto de control inmunológico. (Tesis de Maestría). (Colombia): Pontificia Universidad Javeriana; 2020; 101-103. Disponible en: <https://repository.javeriana.edu.co/handle/10554/47380>. Consultado el: 10 de setiembre de 2020.
66. Baraibar I, Melero I, Ponz-Sarvisé M, Castanon E. Safety and Tolerability of Immune Checkpoint Inhibitors (PD-1 and PD-L1) in Cancer. *Drug Saf*. 2019 Feb; 42(2): 281-294. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40264-018-0774-8>. Consultado el: 10 de setiembre del 2020.
67. Wang PF, Chen Y, Song SY, Wang TJ, Ji WJ, Li SW, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2017 Oct ;18 (8): 1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5651530/>. Consultado el: 11 de setiembre del 2020.
68. Nishijima T, Shachar S, Nyrop K, Muss H. Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Oncologist*. 2017 Abr; 22(4): 470-479. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5388381/>. Consultado el: 13 de setiembre del 2020.
69. Armand P, Nagler A, Weller EA, Devine SM, Avigan DE, Chen YB, et al. Disabling Immune Tolerance by Programmed Death-1 Blockade with Pidilizumab After Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Diffuse Large B-cell Lymphoma: Results of an International Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2013 Nov; 31(33): 4199-4206. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4878008/>. Consultado el 10 de setiembre del 2020.
70. Dermani FK, Samadi P, Rahmani G, Kohlan AK, Najafi R. PD-1/PD-L1 immune checkpoint: Potential target for cancer therapy. *J Cell Physiol*. 2019 Feb;234(2):1313-1325. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.27172>. Consultado el: 12 de setiembre del 2020.
71. Maleki S, Garrigós C, Duran I. Biomarkers of response to PD-1/PD-L1 inhibition. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Ago; 116:116-124. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842816303493?via%3Dihub>. Consultado el: 12 de setiembre del 2020.
72. Jiang Y, Chen M, Nie H, Yuan Y. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations. *Hum Vaccin Immunother*. 2019; 15(5): 1111-1122. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6605868/>. Consultado el: 9 de setiembre del 2020.
73. Patel S, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther*. 2015 Abr; 14(4): 847-856. Disponible en: <https://mct.aacrjournals.org/content/14/4/847.long>. Consultado el: 15 de setiembre del 2020.
74. Teng F, Meng X, Kong L, Yu J. Progress and challenges of predictive biomarkers of anti PD-1/PD-L1 immunotherapy: A systematic review. *Cancer Lett*. 2018 Feb; 1(8): 166-173. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304383517307322?via%3Dihub>. Consultado en: 10 de setiembre del 2020.
75. Greten FR, Grivennikov S. Inflammation and cancer: Triggers, Mechanisms and Consequences. *Immunity*. 2019 Jul; 51(1):27-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6831096/>. Consultado el: 17 de setiembre del 2020.
76. Wu X, Gu Z, Chen Y, Chen B, Chen W, Weng L, et al. Application of PD-1 blockade in cancer immunotherapy. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019 May; 17: 661-674. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6558092/>. Consultado el: 14 de setiembre del 2020.
77. Wargo J, Reddy S, Reuben A, Sharma P. Monitoring immune responses in the tumor microenvironment. *Curr Opin Immunol*. 2016 Ago; 41: 21-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5257261/>. Consultado el: 11 de setiembre del 2020.



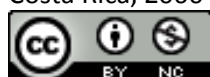
78. Cottrell T, Taube JM. PD-L1 and Emerging Biomarkers in PD-1/PD-L1 Blockade Therapy. *Cancer J*. 2018 Ene; 24(1): 41-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5830145/>. Consultado el: 11 de setiembre del 2020.
79. He YF, Zhang GM, Wang XH, Zhang H, Yuan Y, Li D, et al. Blocking 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 Oct; 173: 4919-4928. Disponible en: <https://www.jimmunol.org/content/173/8/4919.long>. Consultado el: 22 de julio del 2021.
80. Hirano F, Kaneko K, Tamura H, Dong H, Wang S, Ichikawa M, et al. Blockade of B7-H1 and PD-1 by Monoclonal Antibodies Potentiates Cancer Therapeutic Immunity. *Cancer Res* 2005 Feb;65:1089-1096. Disponible en: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/65/3/1089.long>. Consultado el. 22 de julio del 2021.
81. Geng H, Zhang GM, Xiao H, Yuan Y, Li D, Zhang H, et al. 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 Jun; 118(11): 2657-2664. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.21795>. Consultado el: 21 de julio del 2021.
82. Carter L, Fouser L, Jussif J, Fitz L, Deng B, Wood C, et al. PD-1: PD-L inhibitory pathway affects both CD4+ and CD8+ T cells and is overcome by IL-2. *Eur J Immunol* 2002 Mar; 32: 634-643. Disponible en: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1521-4141\(200203\)32:3%3C634::AID-IMMU634%3E3.0.CO;2-9](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1521-4141(200203)32:3%3C634::AID-IMMU634%3E3.0.CO;2-9). Consultado el: 23 de julio del 2021.
83. Ribas A, Wolchok JD. Cancer Immunotherapy Using Checkpoint Blockade. *Science* 2018 Mar 23; 359(6382): 1350-1355. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7391259/>. Consultado el: 24 de julio del 2021.
84. Gasser M, Waaga-Gasser AM. Therapeutic Antibodies in Cancer Therapy. *Adv exp med biol*. 2016 May; 917: 95-120. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-32805-8_6. Consultado el: 25 de julio del 2021.
85. Bai R, Lv Z, Xu D, Cui J. Predictive biomarkers for cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors. *Biomark Res*. 2020 Ago; 8(34). Disponible en: <https://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40364-020-00209-0#citeas>. Consultado el: 20 de setiembre del 2020.
86. Nixon A, Schalper K, Jacobs I, Potluri S, Wang I, Fleener C. Peripheral immune-based biomarkers in cancer immunotherapy: can we realize their predictive potential? *J Immunother Cancer*. 2019 Nov; 7(1): 325-339. Disponible en: <https://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-019-0799-2>. Consultado el: 17 de setiembre del 2020.

CORRESPONDENCIA

Reyes Moreno, Ledis
 Correo: ledis.reyes@ucr.ac.cr

Declaración de contribución de autores y colaboradores

Nombre del autor	Labores realizadas
Arce Araya, Angélica	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión y redacción del mecanismo de señalización y expresión ligando-receptor • Participación en la elaboración de figuras del trabajo final • Participación activa en la discusión de los resultados • Revisión y corrección de la versión final del trabajo
Hernández García, Carolina	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión y contribuciones a la introducción • Revisión y redacción de la estructura ligando y receptor • Participación activa en la discusión de resultados



	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión de la bibliografía: formato y orden numérico • Revisión de la versión final del trabajo
Mata Jinesta, Valeria	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión y redacción de la parte de fármacos, y realización de la tabla • Participación activa en la discusión de los resultados • Realización de correcciones en la versión final del trabajo
Neily Younes, Paula	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión y redacción del resumen • Redacción inicial de los biomarcadores • Participación activa en la discusión del estudio • Revisión y corrección de la versión final del trabajo
Reyes Moreno, Ledis	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión y redacción de los modelos preclínicos • Participar activamente en la discusión de los resultados • Revisión y aprobación de la versión final del trabajo • Coordinación
Serrano Silva, María Belén	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión y redacción de la parte del mecanismo de acción • Revisión y redacción de la introducción y las conclusiones del trabajo • Ordenar y revisar las referencias bibliográficas
Ulate Sancho, Carolina	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión y redacción de la metodología • Aportes en la redacción inicial de fármacos y biomarcadores • Redacción inicial del resumen • Participación activa en la discusión de los resultados • Revisión y realización de correcciones en la versión final del trabajo