

نقش Anti-PD-1/ PD-L1 و PD-1/ PD-L1

در پیشرفت و سرکوب سرطان

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۲/۲۴ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۷/۲۷

خلاصه

نقاط واریسی ایمنی (Immune checkpoints) مجموعه‌ای از گیرنده‌های تنظیمی می‌باشند که باعث کنترل پاسخ‌های ایمنی، حفظ تلورانانس و هموستاز می‌شود. سلول‌های توموری می‌توانند با به خدمت گرفتن این نقاط از دسترس پاسخ‌های اختصاصی ضد تومورال بگریزند و گسترش پیدا کنند. از مهم‌ترین نقاط واریسی مسیر PD-1/PD-L1 است. PD-L1 توسط تمام سلول‌های توموری بیان شده و اتصال آن به PD-1 روی لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTL) اختصاصی تومور، منجر به سرکوب CTL می‌شود. در واقع PD-L1 به‌عنوان یک فاکتور تومورزا عمل می‌کند که به‌طور چشمگیری تومورزایی و متاستاز را افزایش می‌دهد. همچنین میزان بیان PD-1 و PD-L1 یک بیومارکر پروگنوستیک در انواع تومورها است و می‌تواند پیش‌آگهی بیماری را پیش‌بینی کند. در نتیجه یکی از جدیدترین و مهم‌ترین روش‌های ایمنوتراپی سرطان برای ایجاد یک پاسخ ایمنی ضد تومورال قوی استفاده از مهارکننده‌های نقاط واریسی ایمنی (ICIs) و به‌طور ویژه مهارکننده‌های مسیر PD-1/PD-L1 است. از سال ۲۰۱۴ تاکنون هفت دارو بر پایه آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد PD-1 و PD-L1 توسط سازمان غذا و داروی آمریکا برای استفاده بالینی در طیف وسیعی از سرطان‌ها تأیید گردیده است. شناخت مکانیسم‌های دقیق مسیر PD-1/PD-L1 به‌عنوان یک نقطه واریسی ایمنی مهم در سرطان مورد نیاز است. مطالعه مروری حاضر به بررسی برهمکنش‌های این مسیر با سلول‌های توموری و همچنین تأثیر مهارکننده‌های PD-1/PD-L1 بر سلول‌های توموری می‌پردازد.

کلمات کلیدی: سرطان، PD-1، PD-L1، مهارکننده‌های نقاط واریسی ایمنی، ICIs

بی‌نوشته: این مطالعه فاقد تضاد منافع است.

نرگس عبدالهی^۱

محمود محمودی^{۳،۲}

آمنه رئوف رحمتی^۴

سید علیرضا اسماعیلی^{۵،۶*}

^۱ دانشجوی ارشد ایمونولوژی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۲ استاد ایمونولوژی، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، پژوهشکده بوعلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۳ استاد ایمونولوژی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۴ کارشناس ارشد انگل شناسی، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۵ استادیار ایمونولوژی، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، پژوهشکده بوعلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

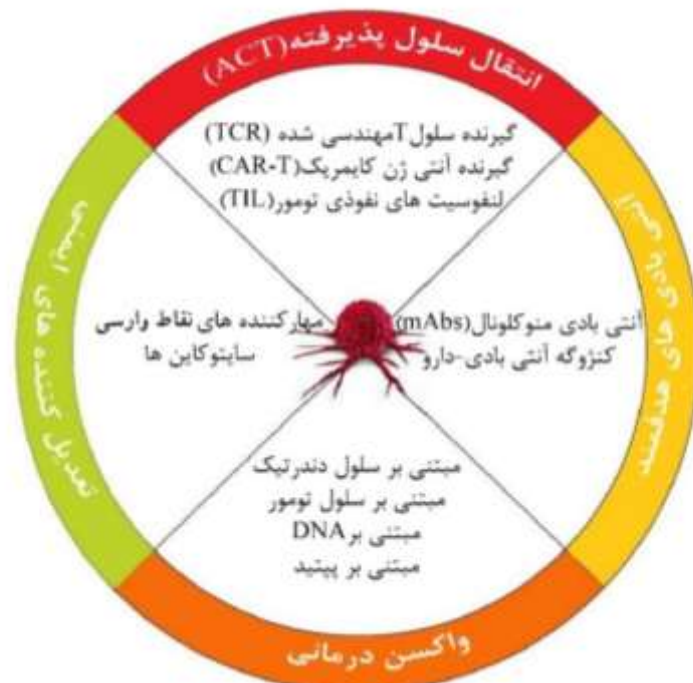
^۶ استادیار ایمونولوژی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

Email: EsmaeiliAR@mums.ac.ir

مقدمه

ایمنی و گسترش خود استفاده می‌کنند (۱). در نتیجه یکی از روش‌های مؤثر ایمونوتراپی سرطان، استفاده از مهارکننده‌های نقاط واریسی ایمنی است (۱). از مهم‌ترین نقاط واریسی سلول مسیر PD-1/PD-L1 است و مهارکننده‌های این محور به‌عنوان جدیدترین و مهم‌ترین روش‌های ایمونوتراپی در بسیاری از سرطان‌ها مانند سرطان ریه سلول غیر کوچک، ملانوم پیشرفته، سرطان مثانه، سرطان کبد و... تأیید شده‌اند (۶، ۷). شناخت مکانیسم‌های دقیق مسیر PD-1/PD-L1 در سیستم ایمنی جهت ارائه راهکارهای درمانی مناسب در سرطان مورد نیاز است. مطالعه مروری حاضر به بررسی برهمکنش‌های این مسیر و همچنین مهارکننده‌های این مسیر با تأکید بر ایمونوتراپی سرطان می‌پردازد.

امروزه ایمونوتراپی یا ایمنی درمانی، به علت اثربخشی طولانی‌تر در مقایسه با درمان‌های مرسوم، جایگاه برجسته‌ای در درمان سرطان پیدا کرده است و کارآزمایی‌های بالینی در قالب ایمونوتراپی در سراسر جهان در حال انجام است (۱، ۲). استراتژی‌های ایمونوتراپی به‌طور کلی در چهار دسته قرار می‌گیرند که یک گروه آن تعدیل‌کننده‌های ایمنی شامل مهارکننده‌های نقاط واریسی ایمنی است (شکل ۱). نقاط واریسی ایمنی (Immune checkpoints) مجموعه‌ای از گیرنده‌های تنظیمی هستند که توسط طیف وسیعی از سلول‌ها بیان می‌شوند و با کنترل فعالیت لنفوسیت‌های T در حفظ تلورانس، جلوگیری از پاسخ‌های خود ایمنی و در نتیجه ایجاد هموستاز نقش دارند (۱، ۳-۵). این گیرنده‌های مهاری شامل PD-L1، PD-L2، CTLA-4^۱، LAG-3^۲، TIM-3^۳ و TIGIT^۴ می‌باشند. سلول‌های سرطانی و عفونت‌های مزمن از این نقاط واریسی به‌عنوان مکانیسمی برای سرکوب سیستم



شکل ۱. استراتژی‌های ایمونوتراپی سرطان

³ T cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3

⁴ T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains

¹ CTL-associated antigen 4

² Lymphocyte activation gene-3

نقش لنفوسیت T در سلول‌های توموری

پاتوزن‌ها حاوی آنتی‌ژن‌های خاصی هستند که عرضه آن‌ها به لنفوسیت T سبب فعال‌سازی سلول‌های T و تمایز آن‌ها به $CD4^+$ یا $CD8^+$ T و مهاجرت آن‌ها به بافت‌های التهابی می‌شود (۸، ۹). فعال‌سازی مؤثر سلول‌های T بکر و شروع پاسخ‌های ایمنی نیازمند وجود هم‌زمان دو سیگنال از سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن^۱ (APCs) است. اولین سیگنال به‌وسیله تعامل بین کمپلکس سازگاری بافتی اصلی^۲ (MHC) در سطح APC ها و گیرنده سلول T (TCR) صورت می‌گیرد (۳). دومین سیگنال یک سیگنال کمک تحریکی و مستقل از آنتی‌ژن است که به‌واسطه مولکول‌های کمک محرک بیان‌شده در سطح APC ها شامل مولکول‌های $CD80/CD86$ انجام می‌شود (۳). اتصال گیرنده $CD28$ روی سلول T به کمک محرک‌های $CD80/CD86$ روی سطح APCs در نهایت منجر به فعال شدن مؤثر سلول T می‌شود (۳). در صورتی که سلول‌های T در غیاب کمک محرک‌ها، فقط تحریک TCR اختصاصی آنتی‌ژن را دریافت کنند، قادر به فعال شدن نیستند و آنرژي رخ می‌دهد (۳).

مکانیسم اصلی سیستم ایمنی در مقابل تومورها، لنفوسیت T $CD8^+$ از ایمنی اکتسابی است که طی فعال شدن به لنفوسیت‌هایی با خواص سایتوتوکسیک^۴ (CTL) تمایز می‌یابند. آنتی‌ژن‌های توموری پاسخ‌های ایمنی اکتسابی اختصاصی را تحریک می‌کنند و سلول‌های $CD8^+$ T با شناسایی اختصاصی آنتی‌ژن‌های توموری عرضه‌شده توسط MHC-1 و از مسیر عرضه متقاطع توسط دندریتیک سل‌ها، سلول‌های توموری را با خواص سایتوتوکسیک خود از بین می‌برند و رشد تومور را محدود می‌کنند. به‌طور کلی فعال شدن سلول $CD8^+$ T با همکاری بین سلول‌های ایمنی ذاتی شامل سلول‌های دندریتیک^۵ (DCs)، سلول‌های کشنده

طبیعی (NK) و سلول‌های $CD4^+$ T از ایمنی اکتسابی تعداد CTL و سلول‌های خاخره $CD8^+$ T در بافت‌های توموری بیشتر باشد، مساعدتر است (۱۰). تمایز سلول‌های $CD8^+$ T به CTL نیازمند کسب امکانات لازم برای کشتن سلول‌های توموری است. درون سیتوپلاسم سلول‌های CTL گرانول‌های بسیاری وجود دارد که حاوی آنزیم‌ها و پروتئین‌هایی نظیر پرفورین و گرآنزیم‌ها هستند که با خواص سایتوتوکسیک خود علت اصلی آپوپتوز سلول‌های توموری هستند. بعد از اتصال گیرنده لنفوسیت T به مجموعه MHC-Peptide روی سلول‌های توموری، یک سیناپس ایمونولوژیک بین دو سلول برقرار می‌شود. سپس گرانول‌های CTL طی مکانیسم‌هایی به درون فضای محدود سیناپس آگزوسیتوز و وارد سلول‌های توموری می‌گردند و موجب آپوپتوز سلول‌های توموری در عرض ۲ تا ۶ ساعت می‌شوند (۱۱). سلول CTL از طریق مکانیسم‌های مستقل از گرانول به‌واسطه بیان لیگاند FAS (FAS-L) نیز می‌تواند باعث کشتن سلول‌های توموری گردد. FAS-L به FAS موجود بر سلول توموری متصل می‌گردد و باعث فعال شدن کاسپازها و آپوپتوز سلول توموری می‌گردد (۱۲).

علاوه بر سلول‌های $CD8^+$ T سایتوتوکسیک که نقش اصلی را در ایمنی ضد تومورال بر عهده‌دارند، سلول‌های T $CD4^+$ فکتور و سایتوتوکسیک نیز در پاسخ‌های ضد توموری مؤثر هستند و حضور این سلول‌ها در بافت‌های توموری با پیش‌آگهی خوب همراه است (۱۳). اثرات ضد توموری Th1 می‌تواند به دلیل تحریک پاسخ‌های مؤثرتر T $CD8^+$ علیه تومور، افزایش تولید $IFN-\gamma$ و در نتیجه فعال‌سازی ماکروفاژها، افزایش بیان MHC-1 بر روی سلول‌های توموری و حساسیت بیشتر CTL ها باشد. سلول‌های $CD4^+$ T سایتوتوکسیک همچنین می‌تواند به‌طور مستقیم سلول‌های توموری را از بین ببرد (۱۴، ۱۵).

⁴ Cytotoxic T lymphocyte

⁵ Dendritic cells

¹ Antigen-presenting cells

² Major histocompatibility complex

³ T-cell receptor

برگیرنده ایمنی تیروزین بنام $ITIM^3$ و یک موتیف سوئیچ مبتنی برگیرنده ایمنی تیروزین بنام $ITSM^4$ تشکیل شده است (۳). PD-1 بیشتر بر روی سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ فعال و همچنین زیرگروه‌هایی از لنفوسیت‌های B و NK بیان می‌شود و بر روی هر دو نوع سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی اثرات مهاری دارد. مطالعات نشان داده است که موش‌های دارای نقص PD-1 بیماری‌های اتوایمیون مختلفی از خود نشان می‌دهد (۲۱، ۲۲). فاکتورهای رونویسی مختلفی مانند NF-AT^۵، NOTCH، FOXO1^۶ و IRF9^۷ باعث ترجمه و بیان ژن PD-1 می‌شوند (۲۳).

لیگاندهای PD-1

PD-1 دارای دو لیگاند PD-L1 (CD274) و PD-L2 (CD273) می‌باشد. این گیرنده‌ها به ترتیب B7-1 و B7-2 نیز نامیده می‌شوند (۱۸، ۲۴). PD-L1 یک گلیکوپروتئین ۳۳ کیلو دالتونی ترانس ممبران تیپ ۱ و از خانواده لیگاندهای B7 است. PD-L1 به‌طور گسترده‌ای بر روی بافت‌های لنفوئیدی و غیر لنفوئیدی توزیع می‌شود و به‌محض ایجاد التهاب PD-L1 نه تنها بر روی سلول‌های خون‌ساز، بلکه بر روی سلول‌های غیر لنفوئیدی همانند سلول‌های پارانشیمی و سلول‌های اندوتلیال عروق هم دچار افزایش بیان می‌شود (۱۸، ۲۵). بیان PD-L1 در اکثر بافت‌های طبیعی نشان‌دهنده‌ی نقش مهم مسیر سیگنالینگ PD-L1/ PD-L1 در حفظ هموستاز بدن است (۲۵). برخلاف توزیع گسترده‌ی PD-L1، توزیع گیرنده PD-L2 محدود به APCs مانند سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها می‌شود (۲۵، ۲۶). PD-L1 دارای ایزو فرم‌های مختلفی است و علاوه بر ایزو فرم غشایی بلندتر بوده و شامل دومین‌های خارج سلولی، ناحیه درون غشایی و درون سیتوپلاسمی است

علاوه بر آن ماکروفاژهای مرتبط با تومور (TAM) نیز در فاگوسیتوز سلول‌های توموری حائز اهمیت هستند (۱۶). عدم توانایی کشتن سلول‌های توموری توسط CTL می‌تواند به دلیل مکانیسم‌های تنظیمی باشد که توسط تومور بکار گرفته می‌شود و عملکرد CTL و سایر سلول‌های اجرایی را سرکوب می‌کند. در نتیجه در ریز محیط تومور (tumor microenvironment) یک شرایط مهاری و به نفع تومور غالب می‌شود. فیروپلاست‌های مرتبط با سرطان (CAFs)، ماکروفاژهای تیپ ۲ (M2) و سلول‌های T تنظیمی (Treg) مهم‌ترین موانع ایمنولوژیک در عملکرد $CD8^+$ T و در دفاع علیه تومورها می‌باشند. برهمکنش‌های PD-1 و PD-L1 باعث مهار عملکرد سایتوتوکسیک لنفوسیت‌ها در مقابله با تومور و در نتیجه گسترش تومور می‌شود که در ادامه به توضیح این مسیر خواهیم پرداخت (۱۶، ۱۷).

پروتئین مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده-۱ (PD-1)
در سال ۱۹۹۲ میلادی، مولکول PD-1 با عنوان کامل پروتئین مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده-۱^۱ که بانام CD279 هم شناخته می‌شود، توسط پروفیسور هنجو بر روی لنفوسیت‌های T کشف شد، این کشف بعدها جایزه نوبل ۲۰۱۸ را برای وی به ارمغان آورد (۲، ۱۸). PD-1 یک گلیکوپروتئین سطحی سلول و عضوی از خانواده CD28 با ۱۵ درصد شباهت به آن است که به دلیل خواص مهاری خود به‌عنوان یک نقطه ایست بازرسی مهم در سیستم ایمنی شناخته می‌شود (۱۹، ۲۰). این مولکول ۵۵ کیلو دالتونی که دارای ۲۸۸ اسید آمینه است در انسان توسط یک ژن حاوی پنج اگزون به نام PDCD1 کدگذاری می‌شود (۳، ۱۹). مولکول PD-1 از سه ناحیه N-ترمینال شامل دومین خارج سلولی شبه ایمونوگلوبولینی، ناحیه گذرنده از غشا و یک دومین سیتوپلاسمی متشکل از یک موتیف مهاری مبتنی

⁵ Nuclear factor of activated T-cells

⁶ Forkhead box protein (FOX) O1

⁷ Interferon regulatory factor 9

¹ Cancer-associated fibroblasts

² Programmed cell death protein 1

³ Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif

⁴ Immune receptor tyrosine-based switch motif

فرآیند شناسایی آنتی ژن را سرکوب و سیگنال‌های بین TCR و CD28 را مهار کند و در نهایت با اختلال در فعال‌سازی سلول‌های T و تکثیر آن‌ها از ایجاد پاسخ ایمنی جلوگیری می‌کند (۱۳، ۱۷، ۳۱). علاوه بر آن، برهمکنش PD-1/PD-L1 از تولید سایتوکاین توسط سلول‌های T جلوگیری و آپوپتوز و فرسودگی سلول‌های T را افزایش می‌دهد (۱۸، ۲۴). همچنین محور PD1/PDL1 می‌تواند متابولیسم سلول‌های T فعال را از طریق سرکوب گلیکولیز و هدایت سلول‌های T به سمت استفاده از لیپولیز و اکسیداسیون اسیدهای چرب برای متابولیسم تحت تأثیر قرار دهد (۳۲).

همان‌طور که قبلاً ذکر گردید PD-1 دارای موتیف ITSM و ITIM در دومین سیتوپلاسمی خود می‌باشد. برقراری اتصال PD-1/ PD-L1 منجر به فسفوریلاسیون ITSM و ITIM در مولکول PD-1 می‌شود. این فسفوریلاسیون شرایطی را برای فراخوانی پروتئین تیروزین فسفاتاز ۲ (SHP-2) فراهم می‌کند (۳۳). در ادامه دو مسیر مجزا توسط SHP-2 دنبال می‌شود. در یک مسیر SHP-2 مسیر سیگنالینگ PI3K/ Akt را در لنفوسیت T از طریق سرکوب فسفوریلاسیون PIP2 به PIP3 مهار می‌کند. به دنبال مهار PI3K/ Akt، مسیرهای BCL-XL و NF-AT که به ترتیب بر بقای سلول و تولید IL-2 تأثیر می‌گذارند نیز مهار می‌شوند و در نهایت لنفوسیت T سرکوب می‌شود (۸، ۳۲). SHP-2 همچنین باعث توقف چرخه سلولی توسط تجمع p27kip1 که یک مهارکننده کیناز وابسته به سایکلین است می‌شود. در مسیر دیگری این مولکول باعث دفسفریله کردن ZAP70 و LCK که مولکول‌های آداپتور در فعال‌سازی و تکثیر سلول‌های T هستند می‌شود (۳۲). در ادامه بیشتر درباره مسیرهای سیگنال رسانی بحث می‌شود. در سرطان‌ها PD-L1 بر روی تمام سلول‌های توموری بیان می‌شود و به‌عنوان یک فاکتور تومورزا عمل می‌کند که به‌طور چشمگیری تومورزایی و

درحالی‌که ایزو فرم کوتاه‌تر فاقد دومین داخل غشایی و درون سیتوپلاسمی است. این ایزو فرم کوتاه همان ایزو فرم محلول می‌باشد (۲۸). PD-L1 محلول (sPD-L1) توسط آنزیم ماتریکس متالوپروتئیناز^۱ (MMPs) تولید می‌شود که دومین خارج سلولی mPD-L1 را از سطح سلول جدا می‌کند. گزارش شده است که PD-L1 محلول (sPD-L1) نیز دارای خواص مهاری است (۲۹). اخیراً، یک واریانت جدید از PD-L1 محلول با یک دم ۱۸ اسید آمینه‌ای خاص و دارای سیستمین شناسایی شده است که می‌تواند همودایمر تشکیل دهد و به‌طور بسیار مؤثرتری نسبت به PD-L1 محلول مونومر از فعالیت لنفوسیت‌ها جلوگیری و آن‌ها را سرکوب می‌کند (۳۰).

نقش محور PD-1/PD-L1 در سرطان

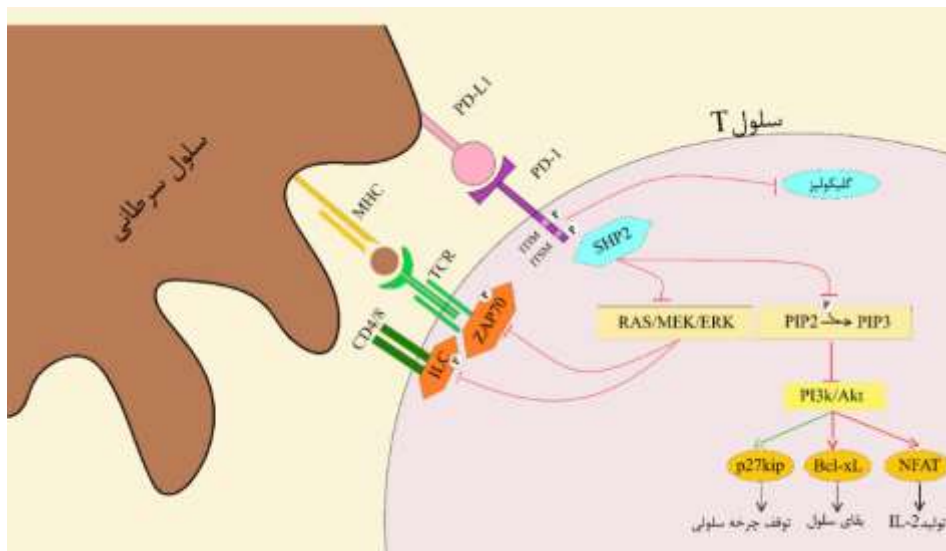
در برخی از تومورها سلول‌های CTL به دلیل تحریک مکرر توسط آنتی ژن‌های توموری به تدریج دچار فرسودگی یا خستگی (Exhaustion) می‌شوند. در سلول‌های T فرسوده، ظرفیت تکثیر، تولید IFN- γ و تولید آنزیم‌های سایتوتوکسیک کاهش چشمگیری خواهد داشت به طوری که سلول‌های سایتوتوکسیک خود را نسبت به تومورها از دست می‌دهند. این فرسودگی به علت بروز گیرنده‌های مهاری (نقاط واریسی ایمنی) است که پیش‌تر توضیح داده شد. تومورها قادر هستند از طریق به خدمت گرفتن این گیرنده‌های مهاری پاسخ‌های اختصاصی لنفوسیت‌ها را مهار کنند. ما در این مطالعه به‌طور خاص به محور PD-1/PDL1 که مهم‌ترین محور مهاری سیستم ایمنی است می‌پردازیم. در کنار افزایش PD-1 بر روی لنفوسیت‌های T فرسوده، بسیاری از سلول‌های توموری لیگاند PD-1 یعنی PD-L1 و PD-L2 را بروز می‌دهند و در نتیجه با برهمکنش PD-1/PD-L1/L2 سلول‌های CTL اختصاصی تومور مهار می‌شوند. به‌طور کلی، مهم‌ترین عملکرد گیرنده PD-1، تنظیم فعالیت‌های سلول‌های T است (۱۶). PD-L1 می‌تواند

¹ Matrix metalloproteinases

پانکراس از پیش ایجاد شده را در مدل‌های موشی سرکوب کند (۳۸). سطح بیان PD-L1 با شدت سرطان مثانه در ارتباط است و نشان داده شده است که تومورهای با سطح بالاتر PD-L1 بیشتر تمایل به بدخیمی و عود دارند (۳۹). PD-L1 محلول (sPD-L1) مونومر در شرایط in-vitro می‌تواند توسط سلول‌های سرطانی بیان کننده PD-1 و توسط منوسیت‌های فعال مشتق از سلول‌های دندریتیک (Mo-DC) که مقادیر بالای PD-L1 دارند تولید شود (۲۹، ۴۰). افزایش سطح sPD-L1 با پیش‌آگهی بد کارسینومای سلول کلیوی و مالتیپل میلوما همراه است (۲۸). PD-L1 محلول در پلاسمای بیماران با سرطان ریه سلول غیر کوچک^۱ (NSCLC) (۴۱، ۴۲) و در پلاسمای بیماران مبتلا به سرطان پانکراس (۴۳) گزارش شده است که با پروگنوز ضعیف در ارتباط است. در نتیجه مسیر PD-L1/1 یک مسیر حیاتی مهم در کاهش پاسخ سیستم ایمنی به تومورها محسوب می‌شود.

متاستاز را افزایش می‌دهد (۱۸، ۳۴). گزارش‌هایی نیز وجود دارد که نشان می‌دهد بیان PD-L1 بر روی تومورها، باعث مقاومت آن‌ها به لنفوسیت‌های T از طریق افزایش آپوپتوز آن‌ها توسط گیرنده‌هایی غیر از PD-1 می‌شود (۱۴). برخی از سایتوکاین‌های التهابی بیان PD-L1 را تنظیم می‌کند. نشان داده شده است که γ -IFN باعث افزایش بیان PD-L1 در سلول‌های توموری تخمدان می‌شود (۳۵).

بیان و مقدار PD-1 و PD-L1 یک شاخص پیش‌آگهی دهنده در انواع تومورها می‌باشد و می‌تواند پیش‌آگهی بیماری را پیش‌بینی کند. Wu و همکاران مشاهده کردند که سطح mRNA مولکول PD-1 و گیرنده‌های آن در سرطان معده افزایش پیدا می‌کند (۳۶). اخیراً نشان داده شده است که افزایش بیان PD-1/PD-L1/2 می‌تواند باعث افزایش سرطان پروستات با پیش‌آگهی ضعیف شود (۳۷). PD-L1 همچنین به عنوان یک پیش‌آگهی جدید در سرطان‌های پانکراس معرفی شده است. بر این اساس پیشنهاد می‌شود که مسدودسازی PD-L1 به طور مؤثری می‌تواند سرطان



شکل ۲. عملکرد مولکولی مسیر سیگنالینگ PD-1/PD-L1 روی سلول‌های T: برهمکنش PD-1-PD-L1 روی عملکرد سلول‌های T در سرطان از طریق سرکوب گلیکولیز و فسفریلاسیون ITSM و ITIM مولکول PD-1 و در ادامه تأثیر این فسفریلاسیون روی مسیرهای سیگنالینگ PI3K/Akt و RAS/MEK/ERK تأثیر می‌گذارد.

TCR: T-cell receptor; MHC: Major histocompatibility complex; PD-1: Programmed cell death protein 1; PD-L1: Programmed death-ligand 1; ZAP-70: Zeta-chain-associated protein kinase-70; PIP2: Phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate; PIP3: phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate, BCL-XL: B-cell lymphoma-extra large, SHP2: SH2 containing protein tyrosine phosphatase-2, ITIM: Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITSM: immune receptor tyrosine-based switch motif, NFAT: Nuclear factor of activated T-cells, ILC: Innate lymphoid cell, ERK: Extracellular signal-regulated kinase; PI3K: Phosphoinositide 3-kinase

¹ Non-small cell lung cancer

JAK/STAT3 توسط مهارکننده‌های JAK بلاک شود (۴۸).

۳ Hedgehog: این مسیر در تکثیر سلولی دخالت دارد و در سرطان‌های مختلفی سیگنال رسانی می‌کند. مهار مسیر Hedgehog می‌تواند باعث القای خاصیت ضد تومورال لنفوسیت‌ها گردد (۴۸). در مطالعه‌ای نشان داده شد که سیگنال دهی مسیر Hedgehog بیان PD-L1 را در سلول‌های سرطانی معده در محیط *in-vivo* افزایش می‌دهد و در نتیجه تکثیر سلول‌های توموری را افزایش می‌دهد (۴۹). پیشنهاد می‌شود که ترکیب داروهای مهار می‌سیر Hedgehog و مهارکننده‌های چک پوینت‌های ایمنی ممکن است یک انتخاب خوب برای سرطان باشد (۴۹).

۴ WNT: سیگنال دهی Wnt/ β -catenin یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های ایجاد یک ریز محیط توموری خالی از لنفوسیت T اختصاصی است. فعال شدن غیرطبیعی مسیر WNT که به‌طور مکرر در سرطان‌های مختلف گزارش شده است می‌تواند باعث اختلال در ایمنی مؤثر ضد تومور گردد و باعث مقاومت نسبت به مهارکننده‌های نقاط واری ایمنی شوند. از مهارکننده‌های WNT و فعال‌کننده‌های WNT می‌توان به ترتیب برای کاهش یا افزایش بیان PD-L1 استفاده کرد (۵۰). PD-L1 در سلول‌های توموری می‌تواند به‌طور مستقیم توسط Wnt/ β -catenin تنظیم شود و در نتیجه باعث گریز سلول‌های توموری از سیستم ایمنی می‌شود (۵۱-۵۳).

۵ NF- κ B: NF- κ B فاکتور اصلی رونویسی در التهاب و ایمنی و همچنین یک تنظیم‌کننده مثبت برای PD-L1 در تومورها به شمار می‌رود. NF- κ B بیان PD-L1 را در تومورها، چه به‌طور مستقیم و با اتصال به پروموتور ژن PD-L1 در سطح رونویسی و یا از طریق مکانیسم‌های غیرمستقیم پس از رونویسی، تنظیم می‌کند. توالی‌های اتصال مختلف

سایر مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با PD-1/PD-L1

محور PD-1/PD-L1 دارای سیگنال رسانی‌های مختلفی است که نقش مهمی در تومورزایی دارد.

۱ PI3K/Akt: پروتئین فسفواينوزیتید ۳-کیناز^۱ (PI3K) و پروتئین کیناز B (Akt) دو پروتئین مرتبط با تکثیر سلولی هستند و می‌توانند بیان PD-L1 را در سلول‌های توموری از طریق سیگنال رسانی‌های خارجی یا کاهش دادن بیان تنظیم‌کننده‌های منفی مانند فسفاتازها و PTEN^۲ افزایش دهند. برهمکنش PD-1/PD-L1 بین سلول توموری و لنفوسیت T باعث غیرفعال‌سازی مسیر PI3K/AKT در لنفوسیت T می‌شود. درحالی‌که این برهمکنش باعث فعال‌سازی مسیر PI3K/AKT در سلول‌های توموری می‌شود (۴۴). Wei و همکاران نشان دادند که بیان بیش‌ازحد PD-L1 باعث فعال شدن PI3K/AKT در هسته سلول‌های سرطان کولورکتال می‌شود (۴۵). در مطالعه دیگری نیز بیان PD-L1 باعث فعال شدن مسیرهای PI3K/AKT در سلول‌های سرطان سینه شد (۴۶).

۲ JAK/STAT^۳: این مسیر می‌تواند باعث القای بیان PD-L1 در سلول‌های توموری شود. در مطالعه‌ای نشان داده شد که AG490 که یک مهارکننده مسیر JAK2 است از بیان PD-L1 هم در سطح پروتئین و هم در سطح mRNA جلوگیری می‌کند (۴۷). از طرفی مسیر سیگنالینگ fibroblast growth factor receptor (FGFR)2^۲ به‌طور مؤثری مسیر JAK/STAT را تنظیم و باعث افزایش بیان PD-L1 در شرایط *in-vitro* می‌شود. در مدل‌های پیوند زئوگرافت سرطان کولورکتال، نشان داده شد که بیان بیش‌ازاندازه FGFR2، بیان PD-L1 و نیز اندازه تومور را افزایش می‌دهد. این اثر می‌تواند با کاهش یافتن سیگنالینگ

^۴ Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

^۱ Phosphoinositide 3-kinase

^۲ Phosphatase and tensin homolog

^۳ Janus kinase-signal transducer and activator of transcription

به بافت‌های توموری و در نهایت ایجاد یک ایمنی ضد تومورال قوی و بادوام می‌باشد. در درمان به‌وسیله‌ی ICIs، این نقاط واریسی توسط مهارکننده‌هایی مانند آنتی‌بادی‌های ضد آن‌ها مورد هدف قرار می‌گیرند (۱۳). اولین آنتی‌بادی‌های ضد آن‌ها مورد هدف قرار می‌گیرند (۱۳). مونوکلونال ضد CTLA-4 برای درمان ملانوما بود که تأثیر مثبتی در کند شدن پیشرفت تومور داشت (۶۵). در سالیان بعد مسیر PD-1/PD-L1 مورد استقبال بیشتری قرار گرفت و نشان داده شد که بلوک کردن اتصال PD-1 با لیگاند‌های خود بر روی سلول‌های توموری در توقف پیشرفت تومور هم در تومورهای اولیه و هم در تومورهای متاستاتیک، افزایش توان لنفوسیت‌های سایتوتوکسیک اختصاصی تومور و همچنین احیای لنفوسیت‌های T فرسوده تأثیر بسزایی دارد (۶۶، ۶۷). داروهای ضد PD-1/PD-L1 از داروهای ضد CTLA-4 مؤثرتر واقع شدند و همچنین عوارض جانبی کمتری از خود نشان دادند. این اولین درمانی بود که صرف‌نظر از منشأ بافتی تومور و بر اساس ویژگی‌های ژنتیکی تومور تأیید شده است. امروزه ثابت شده است که مسدود کردن مسیر PD1/PDL1 موفق‌ترین پاسخ‌ها را در میان مهارکنندگان نقاط واریسی ایمنی نشان می‌دهد و به‌طور معناداری اثرات آنتی‌توموری در انواع تومورها مانند تومورهای توپر شامل ملانوما، سرطان ریه غیر سلول کوچک (NSCLC)، کارسینوم سلول کلیوی، سرطان سلول‌های سنگفرشی سر و گردن، کارسینوم اوروتلیال و ... افزایش می‌دهد (۶۸، ۶۹).

اکنون انواع مختلفی از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد PD1/PDL1 توسط سازمان غذا و دارو ایالات متحده آمریکا (FDA) برای درمان طیف وسیعی از سرطان‌ها تأیید شده‌اند. در جدول ۱ اسامی داروهای مورد تأیید FDA و کاربرد بالینی آن‌ها ذکر گردیده است (۷۰، ۷۱).

برای NF- κ B بر روی پروموتور ژن PD-L1 توصیف شده است (۵۴-۵۶). لیم و همکاران نشان دادند که کورکومین مهارکننده‌های NF- κ B به همراه درمان‌های anti-CTLA-4 رشد سلول‌های سرطانی را در سرطان‌هایی نظیر سرطان‌های سینه و کولون، یا در سل‌لاین‌های ملانوما کاهش می‌دهد (۵۷). در یک مطالعه نشان داده شد که فعال‌سازی NF- κ B با افزایش بیان PD-L1 در سلول‌های توموری معده تحریک شده با LPS مرتبط است (۵۸).

۶) MAPK: MAPK^۱ یک پروتئین کیناز فعال شده با میتوز است که اعمال سلولی مختلفی نظیر تکثیر، تمایز، متابولیسم، بقا، تهاجم و مرگ سلولی را در تمام سلول‌های یوکاریوتی تنظیم می‌کند. این مسیر، یکی از مسیرهای سیگنالینگ فعال‌کننده PD-1 می‌باشد. مسیرهای c-Jun، ERK^۳ و p38MAPK مسیرهای موازی مرتبط با مسیر MAPK هستند (۵۹). Stutvoet و همکاران نشان دادند که مهار مسیر MAPK باعث مهار PD-L1 در سلول‌های آدنوکارسینومای ریه می‌شود (۶۰). در مطالعه دیگری مهار مسیر MEK1/2 به‌طور قابل توجهی باعث مهار بیان PD-L1 در سلول‌های کارسینومای کلیوی شد (۶۱). مهار مولکول PD-1 در کارسینومای تیروئید علاوه بر تقویت پاسخ‌های ضد توموری، می‌تواند به‌طور مستقیم رشد سلول‌های سرطانی را توسط مهار مسیرهای سیگنالینگ SHP2/RAS/MAPK مختل کند (۶۲).

مهارکننده‌های PD-1/PD-L1

مسدود کردن نقاط واریسی ایمنی با استفاده از مهارکننده‌های نقاط واریسی ایمنی (ICIs) Immune checkpoint inhibitors یکی از اساسی‌ترین و امیدوارکننده‌ترین روش‌های ایمونوتراپی سرطان‌ها محسوب می‌شود (۶۳، ۶۴). هدف از ایمونوتراپی سرطان، افزایش تولید و ارتقای فعالیت سایتوتوکسیک لنفوسیت‌های CTL، افزایش مهاجرت آن‌ها

³ Extracellular signal-regulated kinase

¹ Mitogen-activated protein kinases

² c-Jun amino-terminal kinase

جدول ۱. داروهای ضد PD-L1 / PD-1 مورد تأیید FDA

کاربرد بالینی	هدف	اساس	نام دارو (نام تجاری) تاریخ اولین تأیید
<ul style="list-style-type: none"> • ملانوم پیشرفته و متاستاتیک • ملانوم گره لنفاوی مثبت • سرطان سلول کیوی • سرطان ریه سلول غیر کوچک (NSCLC) • سنگفرشی متاستاتیک • کارسینوم اوروتلیال متاستاتیک • تومور توپور غیر قابل برداشت یا متاستاتیک • سرطان متاستاتیک معده یا Gastroesophageal • سرطان سلول سنگفرشی سر و گردن (HNSCC) • متاستاتیک یا عودکننده • سرطان دهانه رحم عودکننده یا متاستاتیک • لنفوم سلول B بزرگ اولیه مדיاستن (PMBCL) مقاوم یا عودکننده • کارسینوم سلول مرکز (MCC) عودکننده، لوکال پیشرفته یا متاستاتیک • لنفوم هوچکین • سرطان اندومتر • سرطان سلول کلیه (RCC) متاستاتیک • آدنو کارسینوم مری • آدنو کارسینوم محل اتصال مری به معده • Esophagogastric junction • سرطانهای TMB-high • ملانوم متاستاتیک و عودکننده • سرطان مری • ملانوم گره لنفاوی مثبت • سرطان ریه سلول غیر کوچک (NSCLC) • سرطان کبد • سرطان سلول کلیوی (RCC) پیشرفته • لنفوم هوچکین • کارسینوم اوروتلیال (UC) متاستاتیک • سرطان سلول سنگفرشی سر و گردن (HNSCC) • متاستاتیک یا عودکننده • کارسینوم هپاتوسلولار (HCC) • کارسینوم سلول سنگفرشی پستی ((CSCC لوکال پیشرفته یا متاستاتیک 	<ul style="list-style-type: none"> • PD-1 • PD-1 • PD-1 • PD-1 	<ul style="list-style-type: none"> • آنتی بادی منوکلونال IgG4 انسانی شده • آنتی بادی منوکلونال IgG4 انسانی • آنتی بادی منوکلونال IgG4 انسانی 	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (Keytruda) • 4 September 2014 • Nivolumab (Opdivo) • 22 December 2014 • Cemiplimab (Libtayo) • 28 September 2018

سرطان اندومتر	• PD-1	آنتی‌بادی منوکلونال IgG4 انسانی شده	Dostarlimab (Jemperli)	17 August 2021
کارسینوم اوروتلیال (UC) متاستاتیک یا لوکال پیشرفته	• PD-L1	آنتی‌بادی منوکلونال IgG1 انسانی شده	Atezolizumab (Tecentriq)	18 May 2016
سرطان ریه سلول غیر کوچک (NSCLC) متاستاتیک	•			
سرطان سینه Triple-negative متاستاتیک یا لوکال	•			
پیشرفته غیرقابل برداشت (در ترکیب با paclitaxel)	•			
کارسینوم سلول مرکل (MCC) متاستاتیک	• PD-L1	آنتی‌بادی منوکلونال IgG1 انسانی	Avelumab (Bavencio)	23 March 2017
کارسینوم اوروتلیال (UC) متاستاتیک یا لوکال پیشرفته	•			
کارسینوم سلول کلیوی (RCC) پیشرفته (در ترکیب با axitinib)	•			
کارسینوم اوروتلیال (UC) متاستاتیک یا لوکال پیشرفته	• PD-L1	آنتی‌بادی منوکلونال IgG1 انسانی	Durvalumab (Imfinzi)	1 May 2017
سرطان ریه سلول غیر کوچک (NSCLC)	•			

PD-1: Programmed cell death protein 1; PD-L1: Programmed death-ligand 1; NSCLC: Non-small cell lung cancer; HNSCC: Head and neck squamous cell carcinomas; PMBCL: Primary mediastinal large B cell lymphoma; MCC: Merkel cell carcinoma; RCC: Renal cell carcinoma; UC: Urothelial carcinoma; HCC: Hepatocellular carcinoma; CSCC: Cutaneous squamous cell carcinoma; TMB-High: Tumor mutational burden-high

از بیماران نیز مجبور به قطع درمان با داروهای ICI می‌شوند (۷۳). این عوارض درمانی معمولاً در بیماران تحت رژیم تک درمانی ضد PD-1 نسبت به بیمارانی که درمان ترکیبی دریافت می‌کنند بیشتر رخ می‌دهد (۷۴). در برخی از سرطان‌ها، کولیت و بثورات پوستی در دسته شایع‌ترین عوارض دیررس پس از درمان با مهارکننده PD-1 قرار می‌گیرند (۷۴). در مطالعه‌ای گزارش شد که ۲۴ درصد بیماران irAE‌های شدید را ۶ ماه پس از درمان با anti-PD-1/PD-L1 تجربه کردند. کم‌کاری تیروئید و به دنبال آن پنومونی (۲ مرگ‌ومیر) شایع‌ترین عوارض گزارش شده بود (۷۳). پنومونی به‌عنوان یکی از عارضه‌های دیررس و شایع‌کننده بارها گزارش شده است (۷۳، ۷۵). همچنین مشخص شده است که در صورت تجویز مجدد anti-PD-1/PD-L1 به بیماران با irAE‌های ناشی از درمان با ICI‌ها در گذشته، تقریباً نیمی از بیماران دچار عود irAE‌ها یا بروز irAE‌ها متفاوت می‌شوند (۷۶).

irAE‌ها می‌توانند بر تمام اندام‌های بدن به‌ویژه پوست، دستگاه گوارش، ریه، اندام‌های غدد درون‌ریز و اندام‌های

عوارض جانبی ناشی از مهارکننده‌های PD-1/PD-L1 و شکست درمان

به دلیل بلوکه شدن نقاط واری ایمی‌نی توسط ICIs و اختلال در هموستاز ایمنولوژیک ممکن است عوارضی از قبیل واکنش‌های التهابی و خود ایمی‌نی که به‌طور کلی immune-related adverse events (irAEs) نامیده می‌شود ایجاد شود. اکثر این عوارض با داروهای سرکوبگری نظیر کورتیکواستروئیدها با موفقیت درمان می‌شوند اما برخی نیازمند توقف درمان با مهارکننده‌های نقاط واری هستند. یکی از دلایل ایجاد irAEs لنفوسیت‌های T خود واکنش‌گری هستند که به دلیل مهار نقاط واری ایمی‌نی در تلورانس مرکزی و محیطی دچار اختلال می‌شوند (۶۷). این لنفوسیت‌ها با واکنش‌های نابجا به اتو آنتی‌ژن‌ها، منجر به فعال شدن سلول‌های B و در نهایت ایجاد اتو آنتی‌بادی می‌شوند (۷۲). irAEs در طول درمان و یا پس از درمان با ICI‌ها ممکن است رخ بدهند و برخی از آن‌ها ممکن است تأثیرات مادام‌العمری نیز داشته باشند (۶۷). عوارض دیررس معمولاً پس از گذشت ۶ ماه از شروع درمان رخ می‌دهند و تعدادی

1/PD-L1 این است که در صورت مسدود شدن این مسیر، سلول‌های توموری می‌توانند از سایر نقاط واریسی ایمنی یا سایر مکانیسم‌ها برای مهار و سرکوب سیستم ایمنی استفاده کنند؛ بنابراین بهتر است برای درمان مؤثرتر سرطان‌ها از داروهای ترکیبی که مکانیسم‌های مختلفی را تحت تأثیر قرار می‌دهند استفاده کرد.

نتیجه‌گیری

مسیر PD-1/PD-L1 مهم‌ترین نقطه واریسی سیستم ایمنی است که توسط سلول‌های توموری برای پیشرفت و بقای تومور مورد سوءاستفاده قرار می‌گیرد. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد PD-1 و PD-L1 می‌توانند با مسدودسازی این مسیر آن را از دسترس سلول‌های توموری خارج کنند. تاکنون هفت آنتی‌بادی ضد PD-1/PD-L1 در درمان طیف وسیعی از سرطان‌ها تأیید گردیده است. هرچند گاهی این داروها ممکن است عوارض جانبی به همراه داشته باشند اما این عوارض معمولاً شدید نیست. برای حصول نتایج مؤثرتر درمان‌های ترکیبی توأم با این آنتی‌بادی‌ها پیشنهاد می‌شود. با مطالعه بیشتر در این زمینه می‌توان داروهای مؤثرتر با عوارض دارویی کمتر را ارائه کرد.

منابع مالی

این پروژه بدون حمایت مالی انجام گرفته است.

دسترس‌پذیری داده‌ها

این مقاله مروری بوده و داده‌های مطالعات بکار گرفته شده در پایگاه‌های داده قابل دسترسی هستند.

تعارض در منافع

نویسندگان هیچ‌گونه منافع مالی و غیرمالی رقیب را اعلام نمی‌کنند.

اسکلتی عضلانی تأثیر بگذارند. در یک مطالعه متاآنالیز بر روی عوارض ایجادشده به دلیل داروهای anti-PD-1/PD-L1 نشان داده شد که عوارض جانبی شدید و اختصاصی ارگان نادر هستند و به ترتیب کم‌کاری تیروئید با ۵٫۶ درصد، پنومونی با ۲٫۲ درصد، کولیت با ۰٫۷ درصد، التهاب هیپوفیز با ۰٫۳ درصد و التهاب هیپاتیت با ۰٫۲ درصد شایع‌ترین عوارض بودند. همچنین مشخص گردید افرادی که با داروهای anti-PD-1 درمان شدند نسبت به سایر افراد ریسک بیشتری برای ابتلا به کم‌کاری تیروئید (OR: 7.56)، پنومونی (OR: 5.37)، کولیت (OR: 2.88) و التهاب هیپوفیز (OR: 3.38) داشتند (۷۷). میزان شدت عوارض و کشندگی ناشی از irAEs بین داروهای مهارکننده‌ی مختلف، متفاوت است و غالباً Pembrolizumab و Nivolumab بیشترین میزان کشندگی و Cemiplimab کمترین میزان کشندگی را به خود اختصاص داده‌اند (۷۵). در مطالعه دیگری نیز مشخص شد بیماران تحت درمان با داروی Pembrolizumab بیشترین عوارض دیررس و بیماران تحت درمان با Atezolizumab کمترین عوارض دیررس را داشتند (۷۳). irAEs گاهی می‌توانند پیشرفت درمان را پیش‌گویی کنند. J. Rogado و همکاران نشان دادند که بیماران دارای سرطان پیشرفته و دارای irAEs ناشی از درمان با Nivolumab یا Pembrolizumab به‌طور قابل‌توجهی نسبت به بیماران بدون irAEs، به درمان به‌طور مؤثرتری پاسخ می‌دهند و پیشرفت بیماری با تأخیر بیشتری انجام می‌شود (۷۸). در دو مطالعه مختلف دیگر مشخص شد که بیماران مبتلا به سرطان ریه سلول غیر کوچک (NSCLC) درمان شده با Nivolumab و دارای اثرات irAEs نسبت به بیماران فاقد irAEs به درمان با این دارو بهتر پاسخ دادند (۷۹، ۸۰). لازم به ذکر است که عوارض دارویی مرتبط با anti-PD-1/PD-L1 نسبت به مهارکننده‌های مسیره‌های دیگر مانند CTLA-4 شیوع و شدت کمتری دارد (۸۱). یکی از دلایل شکست درمان با آنتی‌بادی‌های ضد PD-

References

1. Akkin S, Varan G, Bilensoy E. A Review on Cancer Immunotherapy and Applications of Nanotechnology to Chemoimmunotherapy of Different Cancers. *Molecules* 2021;26.(۱۱)
2. Huang PW, Chang JW. Immune checkpoint inhibitors win the 2018 Nobel Prize. *Biomedical Journal* 2019; (5) 42:299-306
3. Ghosh C, Luong G, Sun Y. A snapshot of the PD-1/PD-L1 pathway. *Journal of Cancer* 2021;12(9):2735-46.
4. Xu S, Lai R, Zhao Q, Zhao P, Zhao R, Guo Z. Correlation Between Immune-Related Adverse Events and Prognosis in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Frontiers in Immunology* 2021;12:794099
5. Maillot D, Corbaux P, Stelmes J-J, Dalle S, Locatelli-Sanchez M, Perier-Muzet M, et al. Association between immune-related adverse events and long-term survival outcomes in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *European Journal of Cancer* 2020;132:61-70
6. Gao Y, Bi D, Xie R, Li M, Guo J, Liu H, et al. *Fusobacterium nucleatum* enhances the efficacy of PD-L1 blockade in colorectal cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2021;6(1):398
7. Voabil P, de Bruijn M, Roelofs LM, Hendriks SH, Brokamp S, van den Braber M, et al. An ex vivo tumor fragment platform to dissect response to PD-1 blockade in cancer. *Nature Medicine* 2021;27(7):1250-61
8. Wu M, Huang Q, Xie Y, Wu X, Ma H, Zhang Y, et al. Improvement of the anticancer efficacy of PD-1/PD-L1 blockade via combination therapy and PD-L1 regulation. *Journal of Hematology & Oncology* 2022;15(1):24
9. Mohammadi S, Abdollahi E, Nezamnia M, Esmaeili S-A, Tavasolian F, Sathyapalan T, et al. Adoptive transfer of Tregs: A novel strategy for cell-based immunotherapy in spontaneous abortion: Lessons from experimental models. *International Immunopharmacology* 2021;90:107195
10. Coulie PG, Van den Eynde BJ, Van Der Bruggen P, Boon T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer* 2014;14(2):135-46
11. Maher J, Davies E. Targeting cytotoxic T lymphocytes for cancer immunotherapy. *British journal of cancer* 2004;91(5):81.۲۱-۷
12. Ni X, Hazarika P, Zhang C, Talpur R, Duvic M. Fas ligand expression by neoplastic T lymphocytes mediates elimination of CD8+ cytotoxic T lymphocytes in mycosis fungoides: a potential mechanism of tumor immune escape? *Clinical cancer research* 2001;7(9):2682-92
13. Lerrer S, Tocheva AS, Bukhari S, Adam K, Mor A. PD-1-stimulated T cell subsets are transcriptionally and functionally distinct. *iScience* 2021;24(9):103020
14. Martorelli D, Muraro E, Merlo A, Turrini R, Rosato A, Dolcetti R. Role of CD4+ cytotoxic T lymphocytes in the control of viral diseases and cancer. *International reviews of immunology* 2010;29(4):371-402
15. Borst J, Ahrends T, Bąbala N, Melief CJ, Kastenmüller W. CD4+ T cell help in cancer immunology and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology* 2018;18(10):635-47
16. Gordon SR, Maute RL, Dulken BW, Hutter G, George BM, McCracken MN, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity. *Nature* 2017;545(7655):495-9
17. Kumagai S, Togashi Y, Kamada T, Sugiyama E, Nishinakamura H, Takeuchi Y, et al. The PD-1 expression balance between effector and regulatory T cells predicts the clinical efficacy of PD-1 blockade therapies. *Nature Immunology* 2020;21(11):1346-58
18. Krönig H, Kremmler L, Haller B, Englert C, Peschel C, Andreesen R, et al. Interferon-induced programmed death-ligand 1 (PD-L1/B7-H1) expression increases on human acute myeloid leukemia blast cells during treatment. *European Journal of Haematology* 2014;92(3):195-203
19. Chamoto K, Al-Habsi M, Honjo T. Role of PD-1 in Immunity and Diseases. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 2017;410:75-97
20. Noman MZ, Desantis G, Janji B, Hasmim M, Karray S, Dessen P, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation. *Journal of Experimental Medicine* 2014;211(5):781-90

21. Wang J, Yoshida T, Nakaki F, Hiai H, Okazaki T, Honjo T. Establishment of NOD-Pdcd1^{-/-} mice as an efficient animal model of type I diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2005;102(33):11823-8
22. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 1999;11(2):141-51
23. Staron MM, Gray SM, Marshall HD, Parish IA, Chen JH, Perry CJ, et al. The transcription factor FoxO1 sustains expression of the inhibitory receptor PD-1 and survival of antiviral CD8⁺ T cells during chronic infection. *Immunity* 2014;41(5):802-14
24. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nature Medicine* 2002;8(8):793-800
25. 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. *Frontiers in Immunology* 2019;10:2298
26. Rotman J, den Otter LAS, Bleeker MCG, Samuels SS, Heeren AM, Roemer MGM, et al. PD-L1 and PD-L2 Expression in Cervical Cancer: Regulation and Biomarker Potential. *Frontiers in Immunology* 2020;11:596825
27. HE Xh, XU Lh, Liu Y. Identification of a novel splice variant of human PD- L1 mRNA encoding an isoform- lacking Igv- like domain. *Acta pharmacologica Sinica* 2005;26(4):462-8
28. Zhou J, Mahoney KM, Giobbie-Hurder A, Zhao F, Lee S, Liao X, et al. Soluble PD-L1 as a Biomarker in Malignant Melanoma Treated with Checkpoint Blockade Soluble PD-L1 in Melanoma. *Cancer immunology research* 2017;5(6):480-9.
29. Frigola X, Inman BA, Lohse CM, Krco CJ, Chevillie JC, Thompson RH, et al. Identification of a Soluble Form of B7-H1 That Retains Immunosuppressive Activity and Is Associated with Aggressive Renal Cell Carcinoma Serum Soluble B7-H1 in RCC. *Clinical cancer research* 2011;17(7):1915-23
30. Mahoney KM, Shukla SA, Patsoukis N, Chaudhri A, Browne EP, Arazi A, et al. A secreted PD-L1 splice variant that covalently dimerizes and mediates immunosuppression. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 2019;68(3):421-32
31. Shiravand Y, Khodadadi F, Kashani SMA, Hosseini-Fard SR, Hosseini S, Sadeghirad H, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Current Oncology* 2022;29(5):3044-60
32. Li H, Zheng C, Han J, Zhu J, Liu S, Jin T. PD-1/PD-L1 Axis as a Potential Therapeutic Target for Multiple Sclerosis: A T Cell Perspective. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2021;15:716747
33. Li K, Yuan Z, Lyu J, Ahn E, Davis SJ, Ahmed R, et al. PD-1 suppresses TCR-CD8 cooperativity during T-cell antigen recognition. *Nature Communications* 2021;12(1):2746
34. Shakerian L, Kolahdooz H, Garousi M, Keyvani V, Kheder RK, Faraj TA, et al. IL-33/ST2 axis in autoimmune disease. *Cytokine* 2022;158:156015
35. Abiko K, Matsumura N, Hamanishi J, Horikawa N, Murakami R, Yamaguchi K, et al. IFN- γ from lymphocytes induces PD-L1 expression and promotes progression of ovarian cancer. *British journal of cancer* 2015;112(9):1501-9
36. Wu X, Gu Z, Chen Y, Chen B, Chen W, Weng L, et al. Application of PD-1 blockade in cancer immunotherapy. *Computational and structural biotechnology journal* 2019;17:661-74
37. Gevensleben H, Dietrich D, Golletz C, Steiner S, Jung M, Thiesler T, et al. The Immune Checkpoint Regulator PD-L1 Is Highly Expressed in Aggressive Primary Prostate Cancer PD-L1 Is Highly Expressed in Primary Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research* 2016;22(8):1969-77
38. Okudaira K, Hokari R, Tsuzuki Y, Okada Y, Komoto S, Watanabe C, et al. Blockade of B7-H1 or B7-DC induces an anti-tumor effect in a mouse pancreatic cancer model. *International journal of oncology* 2009;35(4):741-9
39. Nakanishi J, Wada Y, Matsumoto K, Azuma M, Kikuchi K, Ueda S. Overexpression of B7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 2007;56(8):1173-82
40. Frigola X, Inman BA, Krco CJ, Liu X, Harrington SM, Bulur PA, et al. Soluble B7-H1: differences in production between dendritic cells and T cells. *Immunology letters* 2012;142(1-2):78-82
41. Okuma Y, Hosomi Y, Nakahara Y, Watanabe K, Sagawa Y, Homma S. High plasma levels of soluble programmed cell death ligand 1 are prognostic for reduced survival in advanced lung cancer. *Lung Cancer* 2017;104:1-6

42. Takeuchi M, Doi T, Obayashi K, Hirai A, Yoneda K, Tanaka F, et al. Soluble PD-L1 with PD-1-binding capacity exists in the plasma of patients with non-small cell lung cancer. *Immunology Letters* 2018;196:155-60
43. Kruger S, Legenstein M-L, Rösgen V, Haas M, Modest DP, Westphalen CB, et al. Serum levels of soluble programmed death protein 1 (sPD-1) and soluble programmed death ligand 1 (sPD-L1) in advanced pancreatic cancer. *Oncoimmunology* 2017;6(5):e1310358
44. Chen J, Jiang C, Jin L, Zhang X. Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signalling in cancer. *Annals of oncology* 2016;27(3):409-16
45. Wei F, Zhang T, Deng S-C, Wei J-C, Yang P, Wang Q, et al. PD-L1 promotes colorectal cancer stem cell expansion by activating HMGA1-dependent signaling pathways. *Cancer letters* 2019;450:1-13
46. Liu S, Chen S, Yuan W, Wang H, Chen K, Li D, et al. PD-1/PD-L1 interaction up-regulates MDR1/P-gp expression in breast cancer cells via PI3K/AKT and MAPK/ERK pathways. *Oncotarget* 2017;8(59):99901
47. Ishikawa T, Okayama T, Oka K, Mizushima K, Yasuda T, Sakamoto N, et al. The JAK/STAT pathway is involved in the upregulation of PD-L1 expression in pancreatic cancer cell lines. *Oncology reports* 2017;37(3):1545-54
48. Li P, Huang T, Zou Q, Liu D, Wang Y, Tan X, et al. FGFR2 promotes expression of PD-L1 in colorectal cancer via the JAK/STAT3 signaling pathway. *The Journal of Immunology* 2019;202(10):3065-75
49. Chakrabarti J, Holokai L, Syu L, Steele NG, Chang J, Wang J, et al. Hedgehog signaling induces PD-L1 expression and tumor cell proliferation in gastric cancer. *Oncotarget* 2018;9(100):37439
50. Galluzzi L, Spranger S, Fuchs E, López-Soto A. WNT signaling in cancer immunosurveillance. *Trends in cell biology* 2019;29(1):44-65
51. Boussiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *New England Journal of Medicine* 2016;375(18):1767-78
52. Yoshino Y, Qi H, Kanazawa R, Sugamata M, Suzuki K, Kobayashi A, et al. RACK1 regulates centriole duplication by controlling localization of BRCA1 to the centrosome in mammary tissue-derived cells. *Oncogene* 2019;38(16):3077-92
53. Noman MZ, Desantis G, Janji B, Hasmim M, Karray S, Dessen P, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation. *Journal of Experimental Medicine* 2014;211(5):781-90
54. Antonangeli F, Natalini A, Garassino MC, Sica A, Santoni A, Di Rosa F. Regulation of PD-L1 Expression by NF- κ B in Cancer. *Frontiers in immunology* 2020;11:584626
55. Chen FE, Ghosh G. Regulation of DNA binding by Rel/NF- κ B transcription factors: structural views. *Oncogene* 1999;18(49):6845-52
56. Wong D. Extensive characterization of NF- κ B binding uncovers non-canonical motifs and 677 advances the interpretation of genetic functional traits. *Genome biology* 2011;12(7):1-9
57. Lim W, Jeong M, Bazer FW, Song G. Curcumin suppresses proliferation and migration and induces apoptosis on human placental choriocarcinoma cells via ERK1/2 and SAPK/JNK MAPK signaling pathways. *Biology of reproduction* 2016;95(4):83, 1-10
58. Li H, Xia JQ, Zhu FS, Xi ZH, Pan CY, Gu LM, et al. LPS promotes the expression of PD-L1 in gastric cancer cells through NF- κ B activation. *Journal of cellular biochemistry* 2018;119(12):9997-10004
59. Pradhan R, Singhvi G, Dubey SK, Gupta G, Dua K. MAPK pathway: a potential target for the treatment of non-small-cell lung carcinoma. *Future Science*; 2019:793-5
60. Stutvoet TS, Kol A, de Vries EG, de Bruyn M, Fehrmann RS, Terwisscha van Scheltinga AG, et al. MAPK pathway activity plays a key role in PD-L1 expression of lung adenocarcinoma cells. *The Journal of pathology* 2019;249(1):52-64
61. Jalali S, Price-Troska T, Bothun C, Villasboas J, Kim H-J, Yang Z-Z, et al. Reverse signaling via PD-L1 supports malignant cell growth and survival in classical Hodgkin lymphoma. *Blood cancer journal* 2019;9(3):22
62. Liotti F, Kumar N, Prevete N, Marotta M, Sorriento D, Ieranò C, et al. PD-1 blockade delays tumor growth by inhibiting an intrinsic SHP2/Ras/MAPK signalling in thyroid cancer cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2021;40:1-16
63. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *The Lancet Oncology* 2018;19(12):1579-89
64. Keyvani V, Riahi E, Yousefi M, Esmaeili SA, Shafabakhsh R, Moradi Hasan-Abad A, et al. Gynecologic Cancer, Cancer Stem Cells, and Possible Targeted Therapies. *Frontiers in Pharmacology* 2022;13:823572

65. Korman A, Yellin M, Keler T. Tumor immunotherapy: preclinical and clinical activity of anti-CTLA4 antibodies. *Current opinion in investigational drugs* (London, England: 2000). 2005;6(6):582-91
66. Fernandes RA, Su L, Nishiga Y, Ren J, Bhuiyan AM, Cheng N, et al. Immune receptor inhibition through enforced phosphatase recruitment. *Nature* 2020;586(7831):779-84
67. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2021;9.(9)
68. Lei Q, Wang D, Sun K, Wang L, Zhang Y. Resistance mechanisms of anti-PD1/PDL1 therapy in solid tumors. *Frontiers in cell and developmental biology* 2020;8:672
69. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *The Lancet* 2017;389(10088):2492-502
70. Twomey JD, Zhang B. Cancer immunotherapy update: FDA-approved checkpoint inhibitors and companion diagnostics. *The AAPS Journal*. 11-1:(2)23;2021
71. Anti-PD-1/L1 Antibody Approvals by U.S. FDA. <https://www.cancerresearch.org/fda-approval-timeline-of-active-immunotherapies> (31 January 2023)
72. de Moel EC, Rozeman EA, Kapiteijn EH, Verdegaal EME, Grummels A, Bakker JA, et al. Autoantibody Development under Treatment with Immune-Checkpoint Inhibitors. *Cancer Immunology Research* 2019 1;7(1):6-11
73. Hall KH, Liu Y, Jiang C, Harvey RD. New and Worsening Long-term Immune-Related Adverse Events with PD-1/PD-L1 Pathway Agents in Patients with Cancer. *Pharmacotherapy* 2020;40(2):133-41
74. Owen CN, Bai X, Quah T, Lo SN, Allayous C, Callaghan S, et al. Delayed immune-related adverse events with anti-PD-1-based immunotherapy in melanoma. *Annals of Oncology* 2021;32(7):917-25
75. Chen C, Wu B, Zhang C, Xu T. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: An updated comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system. *International Immunopharmacology* 2021;95:107498
76. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, et al. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncology* 2019;5(9):1310-7
77. Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *The BMJ* 2018;360
78. Rogado J, Sánchez-Torres J, Romero-Laorden N, Ballesteros A, Pacheco-Barcia V, Ramos-Leví A, et al. Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of anti-PD-1 antibodies in cancer patients. *European Journal of Cancer* 2019;109:21-7
79. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA oncology* 2018;4(3):374-8
80. Sato K, Akamatsu H, Murakami E, Sasaki S, Kanai K, Hayata A, et al. Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer* 2018;115:71-4
81. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer treatment reviews* 2016;44:51-60

Review Article

Role of PD-1/ PD-L1 and Anti-PD-1/ PD-L1 in the development and suppression of cancer

Received: 14/05/2023 - Accepted: 19/10/2023

Narges Abdollahi¹
Mahmoud Mahmoudi^{2, 3}
Amene Raouf-Rahmati⁴
Seyed-Alireza Esmaeili^{5, 6*}

¹ MSc. Department of Immunology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

² Professor of Immunology, Immunology Research Center, Bu-Ali Research Institute, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

³ Professor of Immunology, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

⁴ MSc. Department of Parasitology and Mycology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

⁵ Assistant professor of Immunology, Immunology Research Center, Bu-Ali Research Institute, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

⁶ Assistant professor of Immunology, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Email: EsmaeiliAR@mums.ac.ir

Abstract

Introduction

Immune checkpoints are immune receptors that negatively regulate immune responses and T-cells through multiple mechanisms. Immune checkpoints are upregulated in various tumor cells and allow cancer cells to escape and evade specific antitumor immune surveillance. One of the most prominent of these checkpoints is PD-1/PD-L1 pathway. The binding of PD-L1 expressed by tumor cells to PD-1 on the surface of tumor-specific cytotoxic T lymphocytes (CTL) leads to CTL suppression. Moreover, PD-L1 can dramatically increase tumorigenesis and metastasis, so the measurement of expression levels of PD-1/PD-L1 is lucrative for predicting the cancer prognosis. Accordingly, one of the most novel and important techniques that emerged as a revolutionary therapy to achieve potential anti-tumor immune responses is blocking these immune checkpoints by specific monoclonal antibodies called immune checkpoint inhibitors (ICIs). Since 2014, seven anti-PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies have been approved by the Food and Drug Administration (FDA) for therapy in an extensive spectrum of cancers. Immune checkpoint therapy has been demonstrated to be a promising strategy for controlling advanced various types of cancers. Hence, studying these new approaches to cancer therapy is recommended. The present review will briefly summarize the interaction between PD-1/PD-L1 pathway and tumor cells as well as the effect of PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer.

Key words

Cancer, PD-1, PD-L1, Immune checkpoint inhibitors, ICIs

Acknowledgement: There is no conflict of interest