

# PD-1/PD-L1 Yolağı ve Tümör İmmünolojisindeki Rolü

**Mehmet Ali Karaselek<sup>1</sup>**

## Özet

Kanser dünyada ciddi bir sağlık problemi olup morbidite ve mortalitesi yüksek hastalıkların başında gelmektedir. Kemoterapi ve/veya radyoterapi kanser hastaları için primer tedavi seçeneğı olmakla birlikte kemoterapötik ajanların ciddi yan etki risklerinin de bulunduğu kaçınılmaz bir gerçektir (Sameiyan ve ark. 2019). Bundan dolayı yeni tedavi stratejilerinin ortaya çıkması hastalara sunulacak tedavi seçenekleri açısından ciddi önem arz etmektedir. Bu tedavi stratejilerinden biri de kanser immünoterapisidir. Kanser immünoterapisi, immün sistem hücrelerinin kansere karşı özgülüğünü ve gücünü artırmak amacıyla geliştirilen bir tedavi yaklaşım olup PD-1/PD-L1 immünoterapide hedeflenen önemli bir sinyal yoludur (Salmaninejad ve ark. 2019). Çalışmada programlanmış hücre ölümü proteini (PD) 1 ve PD-1 ligand (PD-L1) yolağı ile bu yolağın kanser immünoterapisindeki rolü ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

## 1. PD-1 ve PD-L1'e Genel Bakış

PD-1 (CD279) molekülü ilk defa 1992 yılında PD-1 sıçan hematopoietik progenitor hücre hatları ile sıçan T hücre hybridoma hücre hatlarında keşfedilmiştir (Ishida ve ark. 1992). PD-1, immün toleransı düzenleyen kritik bir negatif ko-reseptör olup PD-1 eksikliği olan farelerde yapılan çalışmalarda otoimmün fenotipin geliştiğı gösterilmiştir (Tay ve ark. 2020). Dahası PD-1'in monoklonal antikolar (mAb) ile in vitro blokajının, sitokin üretiminde 2 kat artışla sonuçlandığı rapor edilmiştir (Zinselmeyer ve ark. 2013).

Yapısal olarak PD-1; bir ekstraselüler domain, bir transmembran bölge ve immünoresptör inhibe edici motif (ITIM) ile immünoresptör tirozin bağı anahtar motifi (ITSM) içeren bir sitoplazmik kuyruktan oluşan 50-55 kDa büyüklüğünde tip I transmembran reseptör proteinidir (Patsoukis ve ark. 2020). PD-1, aktive T, B, doğal öldürücü (NK) hücreler ile timositler ve

<sup>1</sup> Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Konya, Orcid: 0000-0003-3201-8945

diđer antijen sunan hücrelerde (ASH) yüksek oranda eksprese edilmektedir (Lu ve ark. 2022).

PD-L1 (CD274), PD-1'in ligandı olup tipik bir immünoglobulin (Ig) C ve IgV alanlarından oluşan tip I transmembran glikoproteindir (Zak ve ark. 2017). PD-L1 sadece hematopoetik hücrelerde [T hücreler, B hücreler ve dendritik hücreler (DH), makrofajlar ve nötrofiller] değil, aynı zamanda bazı non-hematopoietik dokularda da (kalp, pankreas, plasenta, vasküler endotel, kas, karaciğer, akciğer, göz ve cilt dokuları) eksprese edilmektedir (Qin ve ark. 2019). İlave olarak PD-L1, birçok tumor hücrelerinde eksprese edilmekte ve tumor hücreleri bu molekülü immün sistemin anti-tumor yanıtlarından kaçış mekanizması olarak kullanmaktadır (Ohaegbulam ve ark. 2015).

## 2. Solid Tumorlerde PD-1/PD-L1'in Rolü

Solid tumorlerde, PD-1/PD-L1 etkileşiminin inhibisyonu immün sistemin tumor hücresine karşı yanıtlarının devamını sağlamak için kullanılabilir. PD-L1 ekspresyonu, tumor boyutu, dereceli, proliferasyon, östrojen reseptörü negatif durumu ve HER2 pozitif durumu ile ilişkili bulunmuştur (Sabatier ve ark. 2015). Bu durum PD-L1'in tumorigenez ile invazyonu arttırdığı ve tumor hücrelerini spesifik CD8+ T hücrelerine karşı daha az duyarlı hale getirdiğini göstermektedir. (Iwai ve ark. 2002; Schütz ve ark. 2017). Yapılan çalışmalarda spesifik antikolar kullanılarak PD-1/PD-L1 yolağının inhibisyonunun hücrel immünoterapilerde daha güçlü tumor azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (Kodumudi ve ark. 2016). Translasyonel araştırmalarda, tumor ile infiltre sitotoksik T hücreler tarafından interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), PD-L1'in tumor hücrelerinde upregülasyonuna neden olmakta bu şekilde tumor hücresi immün sistem hücrelerinden kaçabilmektedir (Schütz ve ark. 2017). Bundan dolayı kanser tedavilerinde PD-1/PD-L1 yolağının inhibe edilmesi ile immün sistemdeki fren noktalarını bloke ederek kanser hücrelerine karşı immün yanıtın devamının sağlanması amaçlanmaktadır.

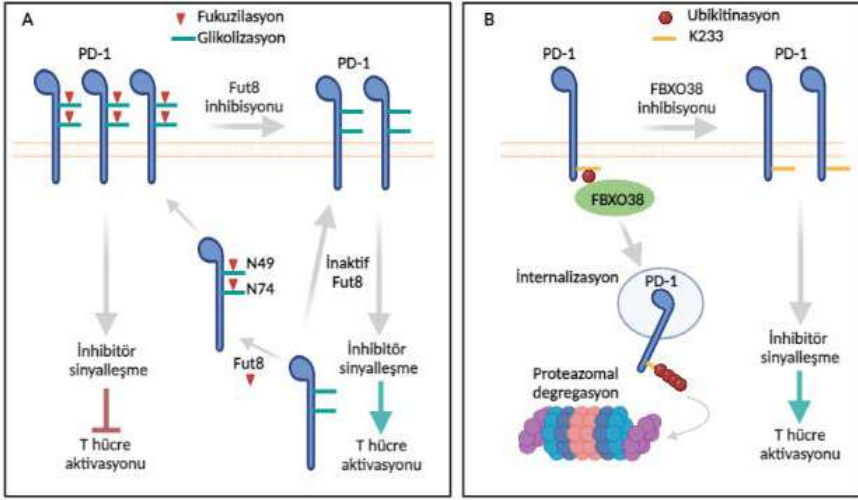
PD-1'e yönelik ilk antikor çalışması nivolumab ile yapılmıştır. Multiple tumorü olan hastalarda yapılan bu çalışmada nivolumab'a karşı az sayıda hasta yanıt vermesine karşın tumor remisyonu açısından uzun süreli etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Topalian ve ark. 2012). Daha sonra pembro-

lizumab olarak adlandırılan başka bir PD-1 antikoru solid tümörlerdeki (melanom ve akciğer kanseri) etkisinin araştırıldığı faz I-III çalışmalarındaki yanıt veren hasta sayısı, yanıt süresi, etkinlik ve toksisite açısından nivolumab ile benzer olduğu rapor edildi (Nanda ve ark. 2016; Han ve ark. 2020). PD-1/PD-L1 blokaj tedavisinden birçok kanser hastası klinik olarak önemli faydalar gösterse de hastaların yanıt oranları halen belirsiz bir mekanizma ile yaklaşık %40 civarındadır (Iwai ve ark. 2017). PD-L1'in kanser hücrelerinde ifadesi, NF $\kappa$ B, MAPK, mTOR, STAT ve c-Myc dahil olmak üzere çoklu sinyal yolları tarafından düzenlenirken, PD-L1 proteini proteazomlarda veya lizozomlarda çoklu yollarla bozulmaya uğrayarak kanser immünoterapisinin etkinliğinin artmasına yol açmaktadır (Gou ve ark. 2020).

### 3. PD-1'in Posttranskripsiyonel Kontrol Mekanizması

PD-1 ekspresyonları posttranskripsiyonel seviyede glikolizasyon ve ubiquitinasyon mekanizmaları ile kontrol edilmektedir. PD-1, N49 ve N74 pozisyonundan fukosilaz olan Fut8 tarafından glikozillenir. Glikozilasyon, PD-1'in hücre yüzeyinde sürekli eksprese olması ve inhibitör sinyal iletimi ile sonuçlanır. Fut8'in farmakolojik inhibisyonu, PD-1 fukozilasyonunun azalmasına neden olur ve inhibitör sinyalleme azaltarak T hücresi aktivasyonunun artması ile sonuçlanır. İn vivo yapılan çalışmalarda fukozilasyon inhibitörü kullanımının T hücrelerinin daha güçlü antitümör etki göstermesine neden olduğunu bildirilmiştir (Şekil 1A) (Okada ve ark. 2017). Ayrıca PD-1 ekspresyonu bir E3 ligaz olan FBXO38 aracılığıyla proteazomal degradasyona neden olarak düzenlenebilir. Ubikitin ligaz olan FBXO38, PD-1'in K233 bölgesinin ubiquitine olmasına aracılık eder, ubiquitinasyonu takiben PD-1'in internalizasyonu gerçekleşir ve bu süreç PD-1'in proteazomal degradesyonu ile sonuçlanır. FBXO38'in genetik ablasyonu veya down-regülasyonu, artan PD-1 ekspresyonu neden olur bu da gelişmiş inhibe edici sinyalleşmesine ve T hücre yanıtlarının baskılanmasına yol açar (Şekil 1B) (Meng ve ark. 2018).

**Şekil 1: PD-1 posttranskripsiyonel modifikasyonlar. A. Fukulizasyon ve glikolizasyon. B. Ubikitinasyon (Patsoukis ve ark. 2020 çalışmasından uyarlanmıştır).**



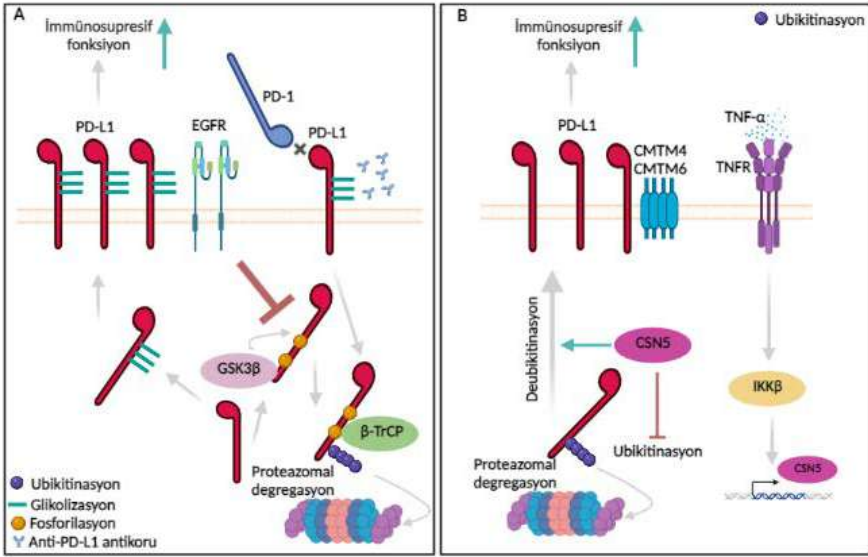
#### 4. PD-L1'in Posttranskripsiyonel Kontrol Mekanizması

PD-L1 stabilitesinin düzenlenmesinde glikolizasyon ve ubiquitin-proteazom sistemi önemli bir rol oynamakla birlikte bu sistem ubiquitin aktive edici enzim ile glikolizasyonda rol oynayan enzimler aracılığıyla kontrol edilir. PD-L1, STUB1, Cullin3<sup>SPOP</sup> ve  $\beta$ -TrCP ( $\beta$ -transducin tekrar içeren protein) gibi E3 ubiquitin ligaz tarafından ubiquitinasyona ve degradasyona uğrar. PD-L1'in bu degradasyon sürecini kanser hücreleri inhibe edebilme özelliğine sahiptir. Bu sayede de immün sistemin anti-tümör etkisinden kaçabilmektedir. PD-L1'in sadece glikolize olmamış formu glikojen sentaz kinaz  $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) ile etkileşim kurabilmekte ve bu etkileşimde  $\beta$ -TrCP aracılığıyla fosforilasyon bağımlı proteazomal degradasyona neden olabilmektedir. EGFR aracılı sinyaller, GSK3 $\beta$  aracılı PD-L1 fosforilasyonunu ve degradasyonunu inhibe eder ve PD-L1 stabilizasyonunu ve immünoşüpresif fonksiyonu destekler. Glikosile edilmiş PD-L1'i (anti-gPD-L1) hedefleyen antikorlar, PD-L1'in PD-1 ile etkileşimi bloke eder ve PD-L1'in internalizasyonu ve degradasyonunu indükler. Böylece PD-1/PD-L1 aracılı immünoşüpresif fonksiyonun devamı sağlanır (Şekil 2A) (Li ve ark. 2016).

Bunun tersine nükleer faktör  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) tarafından indüklenen COP9 sinyalozum 5 (CSN5), kanser hücrelerinde tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) aracılı PD-L1 stabilizasyonu için gerekli olup ya direkt olarak deubikitinasyona neden olur ya da PD-L1'in ubiquitinasyonunu ve degradasyonunun in-

hibisyonuna neden olur. Kanser hücrelerinde TNF reseptör (TNFR) aracılı p65 aktivasyon aracılı NF- $\kappa$ B kinaz inhibitörü (IKK $\beta$ ) aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu durumu CSN5'in transkripsiyonu takip eder. Bu mekanizma da PD-L1'in ubiquitinasyonunun inhibi edilerek gelişmiş immünosüpresif fonksiyon kazanımına neden olarak immün yanıtın devamı sağlar (Şekil 2B) (Lim ve ark. 2016).

**Şekil 2: PD-L1 posttranskripsiyonel modifikasyonlar. A. Glikolizasyon. B. Ubikitinasyon (Patsoukis ve ark. 2020 çalışmasından uyarlanmıştır).**



## 5. PD-1/PD-L1'i Hedefleyen Tümör İmmünoterapisi

Birçok malign tümörde PD-L1'in anormal ekspresyonu nedeniyle, PD-L1'in terapötik bir hedef olabileceğini kanıtlayan birçok kanıt bulunmaktadır (Dermani ve ark. 2019). PD-1/PD-L1 bağlantısını hedefleyen antikorlar birçok kanserin tedavisi için umut vadeci duumdur (Tablo 1) (Shen ve ark. 2022).

Hümanizme IgG4 mAb olan pembrolizumab, ilerlemiş veya rezeke edilemeyen melanomlu hastalar için onaylanan ilk PD-1 antikorudur (Raedler 2015). Daha sonra, antitümör etkisinin raporlanmasıyla, pembrolizumab, BRAF mutasyon durumundan bağımsız olarak çeşitli ilerlemiş melanom için birinci basamak kullanım için onaylandı (Schachter ve ark. 2017). Ardından küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC), baş ve boyun yassı hücreli karsinom (HNSCC), ürotelyal karsinom, Hodgkin lenfoma ve mide kanseri hastalarında pembrolizumab kullanılmaktadır (Shen ve ark. 2022).

Pembrolizumabın keşfedilmesiyle aynı yıl, başka bir hümanizme IgG4 mAb olan nivolumab, rezeke edilemeyen veya metastatik melanomunun ikinci basamak veya sonraki basamak tedavisi için onaylanmıştır (Nanda ve ark. 2016; Hazarika ve ark. 2017). Sonraki yıl nivolumab, PD-L1 ekspresyonundan bağımsız bir şekilde hastaların genel sağkalımını, yanıt oranını ve progresyonsuz sağkalımını önemli ölçüde uzatabileceği için metastatik NSCLC tedavisi için onaylanmıştır (Kazandjian ve ark. 2016). Daha sonra, anlamlı klinik faydası nedeniyle nivolumab, lokal ileri veya metastatik ürotelyal karsinom için de onay almıştır (Zschäbitz ve Niegisch 2020). Bu arada nivolumab, ilerlemiş renal hücreli karsinomun (RCC) tedavisi için onaylanan ilk PD-1 blokeridir (Xu ve ark. 2017). Ek olarak nivolumab, HNSCC, hematolojik malignite, metastatik kolorektal kanser ve ilerlemiş hepatoselüler karsinom tedavisi için onaylanmıştır (Shen ve ark. 2022). Son olarak nivolumab tamamen rezeke edilmiş özofagus veya gastroözofageal kanserli hastalar kullanımı için de onay almıştır (Kelly ve ark. 2021).

Diđer PD-1 mAb olan tislelizumab, dostarlimab, camrelizumab, sintilima, cemiplimab, toripalimab, penpulimab ve zimberelimab Sınırlı sayıda kanser tedavisinde kullanım için onay almıştır (Tablo 1) (Shen ve ark. 2022).

PD-L1 antikorunu olan atezolizumab, metastatik NSCLC tedavisi için onaylanmıştır. Atezolizumab ile yapılan klinik çalışmada NSCLC hastalarının hayatta kalmasını önemli ölçüde artırdığı bu yanıtın PD-L1 ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ryu ve ark. 2018). İlerlemiş veya metastatik ürotelyal karsinomda, atezolizumab birinci basamak tedavi olarak da onaylanmış olup PD-L1 ekspresyon düzeyleri ile atezolizumab cevaplarının doğru orantılı olduğu düşünülmektedir. ‘a yanıtı artırılabilir (Suzman ve ark. 2019). PD-L1 mAb olan durvalumab, PD-L1-pozitif hastalarda platine dirençli ilerlemiş veya metastatik ürotelyal karsinomada, ilerlemiş mesane kanseri ve küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde kullanımı onaylanmış bir ilaçtır (Shen ve ark. 2022). Başka bir PD-L1 IgG1 antikorunu olan avelumab, dirençli metastatik ürotelyal karsinom ve Merkel hücreli karsinom için onay almıştır (Shirley 2018; Apolo ve ark. 2020).

**Tablo 1: PD-1 ve PD-L1 inhibitörleri ve FDA kullanım onayı alan kanserler**

Antikor ismi	Hedefi	Tipi	Onaylanan kanserler
Pembrolizumab	PD-1	IgG4 mAb	Melanoma PD-L1+ NSCLC Metastatik HNSCC Ürotelyal karsinom Hodgkin lenfoma Metastatik mide/gastroözofageal kanser Junction adenokarsinomu
Nivolumab	PD-1	IgG4 mAb	Rezeke edilemeyen veya metastatik melanoma Metastatik skuamöz HNSCC Metastatik ürotelyal karsinoma İlerlemiş RCC ve HNSCC Hematolojik maligniteler Metastatik kolorektal kanser İlerlemiş hepatoselüler karsinoma
Tislelizumab	PD-1	IgG4 mAb	Hodgkin lenfoma NSCLC Hepatoselüler karsinoma
Dostarlimab	PD-1	IgG4 mAb	İlerlemiş endometrial kanser
Camrelizumab	PD-1	IgG4 mAb	Hodgkin lenfoma Nazofarenks kanseri NSCLC Hepatoselüler karsinoma Özofagus skuamöz hücre karsinomu
Sintilima	PD-1	IgG4 mAb	Hodgkin lenfoma
Cemiplimab	PD-1	IgG4 mAb	Kutanöz skuamöz hücreli karsinom NSCLC Metastatik bazal hücreli karsinoma
Toripalimab	PD-1	IgG4 mAb	Metastatik melanoma Ürotelyal karsinom Nazofarenks kanseri

Antikor ismi	Hedefi	Tipi	Onaylanan kanserler
Penpulimab	PD-1	IgG1 mAb	Hodgkin lenfoma
Zimberelimab	PD-1	IgG4 mAb	Hodgkin lenfoma
Atezolizumab	PD-L1	IgG1 mAb	NSCLC Metastatik ürotelyal karsinoma
Durvalumab	PD-L1	IgG1 mAb	Metastatik ürotelyal karsinoma İlerlemiş mesane kanseri Küçük hücreli akciğer kanseri
Avelumab	PD-L1	IgG1 mAb	Metastatik ürotelyal karsinoma Merkell hücreli karsinoma

### Sonuç

PD-1 ve PD-L1, immün sistem regülasyonunda ve tümör immün sistemden kaçışında önemli rol oynayan moleküllerdir. PD-1 ve PD-L1 ekspresyonları transkripsiyonel ve glikozilasyon, fosforilasyon ve ubikiitinasyon gibi posttranskripsiyonel düzeyde kontrol edilmektedir. Tümör hücrelerinde de eksprese olan PD-L1, T hücrelerdeki PD-1'de bağlanarak T hücreleri inhibe etmekte ve bu mekanizma ile immün sistemin anti-tümör etkisinde kaçabilmektedir. PD-1/PD-L1 etkileşiminin bloke edilmesi T hücre yanıtlarının devamını ile sonuçlanmaktadır. Çok sayıda malignitede terapötik bir hedef olarak, PD-1 ve PD-L1' yönelik tedavi stratejileri ile ilgili birçok çalışma yapılmış olup halen yapılmaya devam etmektedir. Ancak mekanizmalarla ilgili halen açıklanmayı bekleyen birçok durum bulunmaktadır. PD-1/PD-L1 mekanizmalarının açık bir şekilde ortaya koyulması hastalara sunulacak tedaviler açısından önem arz ettiği kanaatindeyiz.



## Kaynaklar

- Apolo, A. B., Ellerton, J. A., Infante, J. R., Agrawal, M., Gordon, M. S., Aljumaily, R., Gourdin, T., Dirix, L., Lee, K. W., Taylor, M. H., Schöffski, P., Wang, D., Ravaud, A., Manitz, J., Pennock, G., Ruisi, M., Gulley, J. L., & Patel, M. R. (2020). Avelumab as second-line therapy for metastatic, platinum-treated urothelial carcinoma in the phase Ib JAVELIN Solid Tumor study: 2-year updated efficacy and safety analysis. *Journal for immunotherapy of cancer*, *8*(2), e001246. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001246>.
- Dermeni, F. K., Samadi, P., Rahmani, G., Kohlan, A. K., & Najafi, R. (2019). PD-1/PD-L1 immune checkpoint: Potential target for cancer therapy. *Journal of cellular physiology*, *234*(2), 1313–1325. <https://doi.org/10.1002/jcp.27172>
- Gou, Q., Dong, C., Xu, H., Khan, B., Jin, J., Liu, Q., Shi, J., & Hou, Y. (2020). PD-L1 degradation pathway and immunotherapy for cancer. *Cell death & disease*, *11*(11), 955. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03140-2>
- Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res*. 2020;10(3):727-742. Published 2020 Mar 1.
- Hazarika, M., Chuk, M. K., Theoret, M. R., Mushti, S., He, K., Weis, S. L., Putman, A. H., Helms, W. S., Cao, X., Li, H., Zhao, H., Zhao, L., Welch, J., Graham, L., Libeg, M., Sridhara, R., Keegan, P., & Pazdur, R. (2017). U.S. FDA Approval Summary: Nivolumab for Treatment of Unresectable or Metastatic Melanoma Following Progression on Ipilimumab. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, *23*(14), 3484–3488. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0712>.
- Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K., & Honjo, T. (1992). Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *The EMBO journal*, *11*(11), 3887–3895. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x>
- Iwai, Y., Hamanishi, J., Chamoto, K., & Honjo, T. (2017). Cancer immunotherapies targeting the PD-1 signaling pathway. *Journal of biomedical science*, *24*(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0329-9>
- Iwai, Y., Ishida, M., Tanaka, Y., Okazaki, T., Honjo, T., & Minato, N. (2002). Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(19), 12293–12297. <https://doi.org/10.1073/pnas.192461099>
- Kazandjian, D., Suzman, D. L., Blumenthal, G., Mushti, S., He, K., Libeg, M., Keegan, P., & Pazdur, R. (2016). FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With

- Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy. *The oncologist*, 21(5), 634–642. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0507>.
- Kelly, R. J., Ajani, J. A., Kuzdzal, J., Zander, T., Van Cutsem, E., Piessen, G., Mendez, G., Feliciano, J., Motoyama, S., Lièvre, A., Uronis, H., Elimova, E., Grootcholten, C., Geboes, K., Zafar, S., Snow, S., Ko, A. H., Feeney, K., Schenker, M., Kocon, P., ... CheckMate 577 Investigators (2021). Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *The New England journal of medicine*, 384(13), 1191–1203. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032125>.
- Kodumudi, K. N., Siegel, J., Weber, A. M., Scott, E., Sarnaik, A. A., & Pilon-Thomas, S. (2016). Immune Checkpoint Blockade to Improve Tumor Infiltrating Lymphocytes for Adoptive Cell Therapy. *PLoS one*, 11(4), e0153053. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153053>
- Li, C. W., Lim, S. O., Xia, W., Lee, H. H., Chan, L. C., Kuo, C. W., Khoo, K. H., Chang, S. S., Cha, J. H., Kim, T., Hsu, J. L., Wu, Y., Hsu, J. M., Yamaguchi, H., Ding, Q., Wang, Y., Yao, J., Lee, C. C., Wu, H. J., Sahin, A. A., ... Hung, M. C. (2016). Glycosylation and stabilization of programmed death ligand-1 suppresses T-cell activity. *Nature communications*, 7, 12632. <https://doi.org/10.1038/ncomms12632>
- Lim, S. O., Li, C. W., Xia, W., Cha, J. H., Chan, L. C., Wu, Y., Chang, S. S., Lin, W. C., Hsu, J. M., Hsu, Y. H., Kim, T., Chang, W. C., Hsu, J. L., Yamaguchi, H., Ding, Q., Wang, Y., Yang, Y., Chen, C. H., Sahin, A. A., Yu, D., ... Hung, M. C. (2016). Deubiquitination and Stabilization of PD-L1 by CSN5. *Cancer cell*, 30(6), 925–939. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.10.010>.
- Lu, J., Wu, J., Mao, L., Xu, H., & Wang, S. (2022). Revisiting PD-1/PD-L pathway in T and B cell response: Beyond immunosuppression. *Cytokine & growth factor reviews*, 67, 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2022.07.003>
- Meng, X., Liu, X., Guo, X., Jiang, S., Chen, T., Hu, Z., Liu, H., Bai, Y., Xue, M., Hu, R., Sun, S. C., Liu, X., Zhou, P., Huang, X., Wei, L., Yang, W., & Xu, C. (2018). FBXO38 mediates PD-1 ubiquitination and regulates anti-tumour immunity of T cells. *Nature*, 564(7734), 130–135. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0756-0>
- Nanda, R., Chow, L. Q., Dees, E. C., Berger, R., Gupta, S., Geva, R., Pusztai, L., Pathiraja, K., Aktan, G., Cheng, J. D., Karantza, V., & Buisseret, L. (2016). Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(21), 2460–2467. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8931>

- Ohaegbulam, K. C., Assal, A., Lazar-Molnar, E., Yao, Y., & Zang, X. (2015). Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. *Trends in molecular medicine*, 21(1), 24–33. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.10.009>
- Okada, M., Chikuma, S., Kondo, T., Hibino, S., Machiyama, H., Yokosuka, T., Nakano, M., & Yoshimura, A. (2017). Blockage of Core Fucosylation Reduces Cell-Surface Expression of PD-1 and Promotes Anti-tumor Immune Responses of T Cells. *Cell reports*, 20(5), 1017–1028. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.07.027>
- Patsoukis, N., Wang, Q., Strauss, L., & Boussiotis, V. A. (2020). Revisiting the PD-1 pathway. *Science advances*, 6(38), eabd2712. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd2712>
- Qin, W., Hu, L., Zhang, X., Jiang, S., Li, J., Zhang, Z., & Wang, X. (2019). The Diverse Function of PD-1/PD-L Pathway Beyond Cancer. *Frontiers in immunology*, 10, 2298. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02298>
- Raedler LA. Keytruda (Pembrolizumab): First PD-1 Inhibitor Approved for Previously Treated Unresectable or Metastatic Melanoma. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8(Spec Feature):96-100.
- Ryu, R., & Ward, K. E. (2018). Atezolizumab for the First-Line Treatment of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): Current Status and Future Prospects. *Frontiers in oncology*, 8, 277. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00277>.
- Sabatier, R., Finetti, P., Mamessier, E., Adelaide, J., Chaffanet, M., Ali, H. R., Viens, P., Caldas, C., Birnbaum, D., & Bertucci, F. (2015). Prognostic and predictive value of PDL1 expression in breast cancer. *Oncotarget*, 6(7), 5449–5464. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3216>
- Salmaninejad, A., Valilou, S. F., Shabgah, A. G., Aslani, S., Alimardani, M., Pasdar, A., & Sahebkar, A. (2019). PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. *Journal of cellular physiology*, 234(10), 16824–16837. <https://doi.org/10.1002/jcp.28358>
- Sameiyan, E., Hayes, A. W., & Karimi, G. (2019). The effect of medicinal plants on multiple drug resistance through autophagy: A review of in vitro studies. *European journal of pharmacology*, 852, 244–253. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.04.001>
- Schachter, J., Ribas, A., Long, G. V., Arance, A., Grob, J. J., Mortier, L., Daud, A., Carlino, M. S., McNeil, C., Lotem, M., Larkin, J., Lorigan, P., Neyns, B., Blank, C., Petrella, T. M., Hamid, O., Zhou, H., Ebbinghaus, S., Ibrahim, N., & Robert, C. (2017). Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet (London, England)*, 390(10127), 1011–1020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32443-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32443-3)

- don, England), 390(10105), 1853–1862. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31601-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31601-X).
- Schütz, F., Stefanovic, S., Mayer, L., von Au, A., Domschke, C., & Sohn, C. (2017). PD-1/PD-L1 Pathway in Breast Cancer. *Oncology research and treatment*, 40(5), 294–297. <https://doi.org/10.1159/000464353>
- Shen, D. D., Bi, Y. P., Pang, J. R., Zhao, L. J., Zhao, L. F., Gao, Y., Wang, B., Liu, H. M., Liu, Y., Wang, N., Zheng, Y. C., & Liu, H. M. (2022). Generation, secretion and degradation of cancer immunotherapy target PD-L1. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 79(8), 413. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04431-x>.
- Shirley M. (2018). Avelumab: A Review in Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *Targeted oncology*, 13(3), 409–416. <https://doi.org/10.1007/s11523-018-0571-4>
- Stanley P. (2011). Golgi glycosylation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 3(4), a005199. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005199>
- Suzman, D. L., Agrawal, S., Ning, Y. M., Maher, V. E., Fernandes, L. L., Karuri, S., Tang, S., Sridhara, R., Schroeder, J., Goldberg, K. B., Ibrahim, A., McKee, A. E., Pazdur, R., & Beaver, J. A. (2019). FDA Approval Summary: Atezolizumab or Pembrolizumab for the Treatment of Patients with Advanced Urothelial Carcinoma Ineligible for Cisplatin-Containing Chemotherapy. *The oncologist*, 24(4), 563–569. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0084>.
- Tay, W. T., Fang, Y. H., Beh, S. T., Liu, Y. W., Hsu, L. W., Yen, C. J., & Liu, P. Y. (2020). Programmed Cell Death-1: Programmed Cell Death-Ligand 1 Interaction Protects Human Cardiomyocytes Against T-Cell Mediated Inflammation and Apoptosis Response In Vitro. *International journal of molecular sciences*, 21(7), 2399. <https://doi.org/10.3390/ijms21072399>
- Topalian, S. L., Hodi, F. S., Brahmer, J. R., Gettinger, S. N., Smith, D. C., McDermott, D. F., Powderly, J. D., Carvajal, R. D., Sosman, J. A., Atkins, M. B., Leming, P. D., Spigel, D. R., Antonia, S. J., Horn, L., Drake, C. G., Pardoll, D. M., Chen, L., Sharfman, W. H., Anders, R. A., Taube, J. M., ... Sznol, M. (2012). Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *The New England journal of medicine*, 366(26), 2443–2454. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200690>
- Xu, J. X., Maher, V. E., Zhang, L., Tang, S., Sridhara, R., Ibrahim, A., Kim, G., & Pazdur, R. (2017). FDA Approval Summary: Nivolumab in Advanced Renal Cell Carcinoma After Anti-Angiogenic Therapy and Exploratory Predictive Biomarker Analysis. *The oncologist*, 22(3), 311–317. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0476>.
- Zak, K. M., Grudnik, P., Magiera, K., Dömling, A., Dubin, G., & Holak, T. A. (2017). Structural Biology of the Immune Checkpoint Recep-

tor PD-1 and Its Ligands PD-L1/PD-L2. *Structure (London, England : 1993)*, 25(8), 1163–1174. <https://doi.org/10.1016/j.str.2017.06.011>

- Zinselmeyer, B. H., Heydari, S., Sacristán, C., Nayak, D., Cammer, M., Herz, J., Cheng, X., Davis, S. J., Dustin, M. L., & McGavern, D. B. (2013). PD-1 promotes immune exhaustion by inducing antiviral T cell motility paralysis. *The Journal of experimental medicine*, 210(4), 757–774. <https://doi.org/10.1084/jem.20121416>
- Zschäbitz, S., & Niegisch, G. (2020). Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms : Update Immunonkologie [Second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma : Update immuno-oncology]. *Der Urologe. Ausg. A*, 59(7), 804–809. <https://doi.org/10.1007/s00120-020-01236-3>.