

İmmün Denetim Noktaları ve İnhibitörleri

Immune Checkpoints and Inhibitors

Özge Baş Aksu¹, Şule Şengül²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı ve Transplantasyon Ünitesi, Ankara, Türkiye

Öz

Tümör hücreleri ile karşılaşan ve yanıt oluşturan antijen spesifik T hücreleri, aşırıya kaçan immün yanıtları önlemek için inhibitör reseptörler ve regülatuar T hücreleri olmak üzere çeşitli mekanizmalar tarafından düzenlenir. "İmmün denetim noktaları" olarak adlandırılan bu düzenleyici mekanizmalar, T hücre yanıtını baskılar. Böylece aşırıya kaçan immün yanıtı engelleyerek doku hasarı ve otoimmünite gelişimini önler. İmmün denetim noktası inhibitörleri klinik pratikte giderek daha fazla kullanılmaktadır ve çeşitli tümör tiplerinin tedavisinde standart tedavi yaklaşımının bir parçası haline gelmiştir. Bu ajanlar sitotoksik T-lenfosit antijeni 4'ü, programlanmış hücre ölümü 1'i ve programlanmış hücre ölümü ligandını hedef alan antikor bazlı tedavilerdir. Melanom, renal hücreli karsinom, küçük hücreli dış akciğer kanseri ve diğer bazı tümör tiplerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Klinik kullanımlarının artmasıyla, toksisitelerinin görülme sıklığı da artış göstermiştir. Bu tedavilerin immünolojik etkilerinin bir sonucu olarak ortaya çıkan yan etkiler "immün ilişkili advers olaylar" olarak adlandırılır ve birçok organı alışılmış kemoterapi yan etkilerinden farklı olarak geniş bir spektrumda etkilemektedir. Klinik pratikte daha sık karşılaşmaya başladığımız bu tedavilerin etki mekanizmalarını ve yan etkilerini anlayabilmek için immün denetim noktaları ve inhibitörlerinin anlaşılması gereklidir. Bu derlemede immün denetim noktaları olarak işlev gören reseptörler ve onları hedef alan ilaçlardan bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: PD-1, PD-L1, CTLA-4, Kanser, İmmünoterapi

Abstract

Antigen-specific T cells encountering and responding to tumor cells are regulated by a variety of mechanisms including inhibitory receptors and regulatory T cells to prevent overexposure immune responses. These regulatory mechanisms, so called "immune checkpoints", suppress T cell response. Thus, it prevents tissue damage and the development of autoimmunity by preventing an excessive immune response. Immune checkpoint inhibitors are increasingly used in clinical practice and have become part of the standard treatment approach for the treatment of various tumor types. These agents are antibody-based treatments targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, programmed cell death-1 and programmed cell death ligand-1. They have been used in the treatment of melanoma, renal cell carcinoma, non-small cell lung cancer, and some other tumor types. The incidence of toxicities has expanded with increasing clinical use. The side effects resulting from the immunological effects of these treatments are called "immune-related adverse events" and affect many organs in a wide spectrum, unlike conventional chemotherapy side effects. In order to understand the mechanisms of action and side effects of these therapies, which are more frequently encountered in clinical practice, it is necessary to understand immune checkpoints and inhibitors. In this review, receptors that function as immunological checkpoints, as well as the drugs targeting them, are described.

Key Words: PD-1, PD-L1, CTLA-4, Cancer, Immunotherapy

Giriş

Günümüzde klinik önemi giderek artan tümör immünolojisi ile ilgili çalışmalar ilk olarak 19.yy'da William Coley'in ölü bakterie

hücrelerini sarkomlara enjekte ederek tümör boyutlarında küçülme olduğunu göstermesiyle başlamıştır (1). Bu çalışmalar yeni tedavi yaklaşımlarının ve immün denetim noktalarını inhibe eden moleküller gibi yeni ajanların tüm kanser tiplerinde araştırılmasıyla sürmektedir. Klinik uygulamada karşımıza çıkan

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Arş. Gör. Dr. Özge Baş Aksu,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 505 494 45 71 E-posta: ozgebas91@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3124-9477

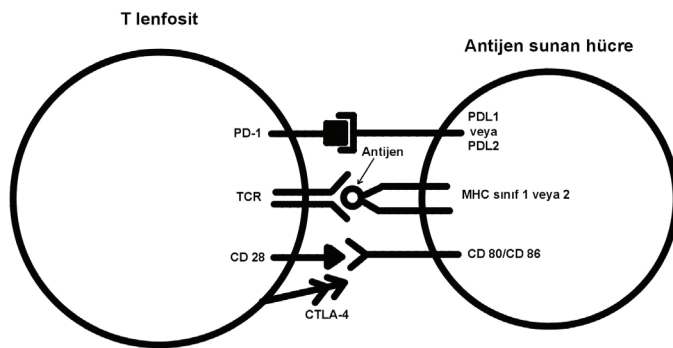
Geliş Tarihi/Received: 31.08.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 19.09.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



bu ajanların etki ve yan etkilerini, onaylı endikasyonlarını ve gelecekte kullanılabilecekleri alanları anlayabilmemiz için immün denetim noktalarının anlaşılması katkı sağlayacaktır.

Çoğalan tümör hücreleri immün sistemde görevli farklı hücre tipleri ile karşılaşır ve immün sistem bir yanıt oluşturur. Farklı hücre tipleri tarafından oluşturulan bu yanıtların bir kısmı stimülatör uyarılarken bir kısmı ise baskılayıcı uyarılardır. İmmün yanıtı baskılayan uyarılar içerisinde inhibitörleriyle birlikte bu derlemenin konusu olan immün denetim noktaları büyük öneme sahiptir. Bahsedilecek denetim noktaları için en önemli hedef hücre grubu T lenfositlerdir. T lenfositler temel olarak CD4+ ve CD8+ T lenfositler olarak iki gruba ayrılırlar. Naive CD8+ T hücrenin aktive olabilmesi için T hücre reseptör kompleksinin (TCR) majör doku-uygunluk kompleksi (MHC) üzerinden sunulan bir peptit ile birleşmesi ve sonrasında ko-stimülatör uyarının oluşması gereklidir (Şekil 1). Kendimize ait olan veya olmayan antijenler dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler (APC) ile T hücrelerine sunulurlar. MHC üzerinden kendisine sunulan antijeni, TCR tanır ve böylece ilk sinyal oluşmuş olur. Ancak T hücrenin aktivasyonunu tamamlayabilmesi için ko-stimülatör sinyale ihtiyacı vardır. Naive CD8+ T hücrelerinin en önemli ko-stimülatör uyarı sinyali T lenfosit yüzeyindeki CD28'in, APC üzerindeki CD80/CD86 ile etkileşimidir. T hücre yüzeyinde yer alan CD28 ile APC üzerinde yer alan CD 80/86'nın etkileşimi ile ko-stimülatör sinyal oluşur. Böylece T hücresi naive formdan aktive forma geçiş gösterir. Ko-stimülatör uyarının olmaması halinde, T hücresi yanıt veremez ve antijene periferik tolerans durumu yani anergi gelişir (2).



Şekil 1: T lenfosit ile antijen sunan hücre arasındaki etkileşim şematik olarak gösterilmiştir. T hücresi üzerinde iki önemli immün denetim noktası yer alır: CTLA-4 ve PD-1. MHC üzerinden sunulan antijen T lenfosit üzerindeki TCR tarafından tanınır. T hücrenin aktifleşebilmesi için CD-28 ile CD-80/CD-86 etkileşimi gereklidir. CD-80/CD-86 aynı zamanda CTLA-4'ün de hedef bölgesidir. CTLA-4 CD-80/CD-86 ile birleşirse T hücresi aktivasyonunu tamamlayamaz ve immün yanıt oluşturamaz. Diğer immün denetim noktası olan PD-1'in aktive olması için ligandları (PD-L1 ve PD-L2) ile birleşmesi gerekir

PD-1: Programlı ölüm-1, PD-L1: Programlı ölüm ligandı-1, CTLA-4: Sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili antijen-4, TCR: T hücre reseptör kompleksi, MHC: Majör doku-uygunluk kompleksi

İmmün sistemin denge halinde çalışabilmesi için negatif ko-stimülatör uyarılara da ihtiyaç vardır. İmmün denetim noktaları kaynaklı inhibitör uyarılar bir homeostazis mekanizmasıdır. Günümüzde çalışmalar CTLA-4 (sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili antijen 4) ve programlı ölüm-1 (PD-1) yolağı üzerine yoğunlaşmış olsa da TIM-3 ve LAG-3 gibi birçok immün denetim noktası vardır. Bu denetim noktaları periferik T lenfositlerin toleransının devamını sağlayarak otoimmüniteyi önlemenin yanı sıra akut-kronik enfeksiyon esnasında aşırıya kaçan enflamasyonu baskılamak gibi görevleri de üstlenirler (3,4).

İmmün denetim noktalarının immün sistemin regülasyonu ve önemi üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, CTLA-4 etkisizleştirilen fare modellerinde mortal seyreden sistemik immün hiperaktivasyon fenotipi gösterilmiştir. Bu deney hayvanlarında mortal seyirli, doku destrüksiyonu ve lenfosit infiltrasyonu ile seyreden multiorgan tutulumlu lenfoproliferatif hastalık, miyokardit ve pankreatit izlenmiştir (5). CTLA-4'ün yokluğu periferik T hücrelerinin aşırı aktivasyonu ile ölümcül doku hasarına aracılık edebilir. CTLA-4'ün hücre yüzeyi ekspresyonunda görev alan çapa proteini (LRBA) eksikliği de efektör T lenfositlerinin organ infiltrasyonu ve otoimmün sitopenilerle seyrederek (6).

CTLA-4 Blokajı

Klinik olarak hedef alınan ilk immün denetim noktası CTLA-4'tür. CTLA-4'ün CD28'in ligandlarına afinitesi CD28'e göre çok daha yüksektir. CTLA-4, CD80 ve CD86'nın CD28 etkileşimini engellenmenin yanı sıra APC yüzeyinden CD80 ve CD86'nın aktif olarak uzaklaştırılması yoluyla "sinyal-bağımsız" T hücre inhibisyonunu sağlamaktadır (7).

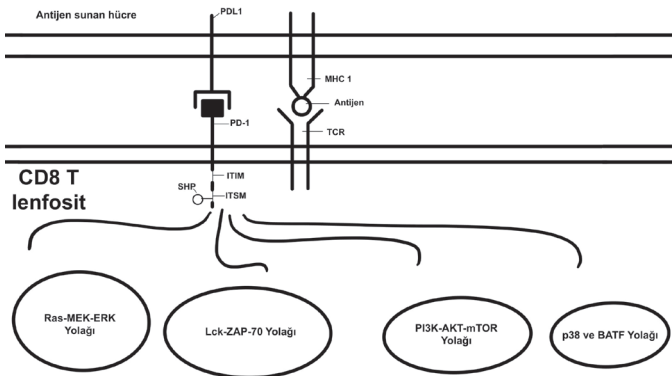
Regülatuar T hücreleri (T-reg) self toleransta çok önemli rol oynar. T-reg'lerin genetik programları transkriptör faktör FOXP3 (Forkhead Box P3) üzerinden gerçekleşir. FOXP3 X-kromozomunda kodlanır ve homozigot FOXP3 mutasyonu varlığında veya fare modellerinde FOXP3 etkisizleştirildiğinde, immün regülasyon bozuklukları ve poliendokrinopati ile karakterize X geçişli IPEX sendromu izlenir (8). İmmün sistemin hassas dengesinde baskılayıcı tarafta yer alan T-reg hücreleri tümör mikro-çevresinde de yoğun olarak bulunur ve tümöre karşı gelişen immün yanıtı baskırlar. Böylece tümörün immün sistemden kaçmasına yardımcı olurlar. T-reg'lerin yüzeyinde CTLA-4 gibi immün denetim noktaları yer almaktadır. CTLA-4 inhibitörleri T-reg'lerin fonksiyonunu inhibe ederek, tümör mikro-çevresindeki immün süpresif etkiyi ortadan kaldırır. Bu nedenle, CTLA-4 blokajının anti-tümoral etkinliği hem efektör CD4/CD8+ T hücre aktivitesinin artırılması hem de T-Reg hücrelere bağlı immünoşüpresyonun inhibisyonu üzerinden ortaya çıkmaktadır (9). CTLA-4 ve LRBA eksikliği varlığında T-reg homeostazı korunamaz ve immün yetmezlik gelişir ve tedavide abatacept ve belatacept kullanımının yararı gösterilmiştir (6).

PD-1/PD-L1 Yolak Blokajı

CTLA-4'ün aksine PD-1 naive T hücrelerinde eksprese edilmez. PD-1, T hücre aktivasyonundan sonraki 24 saat içerisinde eksprese edilmeye başlanır. T hücre ve APC arasındaki etkileşimin süresi de çok değişkendir. T hücrenin aktive olup sitokin salınımı yapabilmesi için öncelikle APC ile stabil bağlantılar oluşturması gerekir. Stabil bağlantı oluşturamayan T hücreleri anerjik hale gelirler. Yapılan çalışmalarda PD1/PD-L1 blokajının T hücre-dendritik hücre arasında stabil bağlantının oluşmasını sağladığı ve anerji gelişmesini önlediği gösterilmiştir (10).

PD-1, CTLA-4'e göre daha geniş alanlarda eksprese edilir. Çalışmalar özellikle T lenfositler üzerine yoğunlaşmış olsa da NK hücreler ve B lenfositlerde de PD-1 ekspresyonu olduğu, bu hücrelerin litik aktivitelerini kısıtladığı ile ilgili veriler vardır. Dolayısıyla PD-1 blokajı doku ve tümör mikroçevresinde efektör T lenfositlerin ve NK hücrelerinin aktivitesini artırır ve B lenfositlerden antikör salınımında artışa neden olur (2).

PD-1 molekülü 288 aa'dan oluşur. Moleküler ağırlığı 31,6 kDa'dır. CD-28 ailesinin bir üyesi olarak kabul edilmektedir. CD28 ile %15, CTLA-4 ile %20 ve ICOS ile %13 oranında aa benzerliği bulunmaktadır. PD-1, immünooglobulin değişken bölgesi benzeri parça (IgV domain), 20 aa'lık sap, transmembran parçası ve sitoplazmik kuyruktan oluşur. Sitoplazmik kuyruğun immünoresptör tirozin bazlı inhibisyon motifi (ITIM) ve immünoresptör tirozin bazlı değiştirme motifi (ITSM) olmak üzere iki parçası vardır. ITIM ve ITSM üzerindeki fosforile tirozinler, bir fosfataz olan SHP'yi bağlar. SHP'ler de T hücre aktivasyonu sırasındaki ara molekülleri defosforile ederek T hücre reseptör sinyallerini baskılar (Şekil 2). ITIM, sadece SHP-2'yi bağlarken, ITSM hem SHP-1 hem SHP-2'yi bağlar. ITSM



Şekil 2: PD-1'in T lenfosit üzerinde etkilediği yollar şematik olarak gösterilmiştir. PD-1'in sitoplazmik kuyruk parçasında yer alan ITIM ve ITSM noktalarına bağlı olan SHP bir fosfotazdır. Hücre içinde SHP'ler de T hücre aktivasyonu sırasındaki ara molekülleri defosforile ederek T hücre reseptör sinyallerini baskılar.

PD-1: Programlı ölüm-1, PD-L1: Programlı ölüm ligandı-1, TCR: T hücre reseptör kompleksi, MHC: Majör doku-uygunluk kompleksi ITIM: İmmünoresptör tirozin bazlı inhibisyon motifi ITSM: İmmünoresptör tirozin bazlı değiştirme motifi

mutasyonu olduğu zaman yolak fonksiyonunu kaybetmektedir (3). PD-1 yolağının asıl hedefi hücrenin sağkalımı, büyüme ve çoğalmasında görev alan PI3K-Akt-mTOR yolağıdır. Normalde Protein tirozin fosfotaz ve tensin homoloğu (PTEN) fosforile olarak inaktifleşirken defosforile olduğunda aktifleşerek PI3K-Akt-mTOR yolağını inhibe eder. PD-1 bu yolda aynı zamanda PTEN'in stabilizasyonunu bozar ve fosfataz aktivitesini artırır. PD-1'in hedef aldığı ikinci önemli yolak Ras-MEK-ERK yolağıdır. Hücre çoğalması, hücre döngüsü ilerlemesi, hücre bölünmesi ve farklılaşmayı etkileyen ve IL-2 salınımını sağlayan bu yolağı inhibe eder. Bu yolaqlardaki inhibisyon etkisinin aksine BATF ve p38'in oluşumunu aktive ederek apoptozis, otofajiyi indükler ve diferansiasyonu engeller (2).

PD-1'in ligandı ile birleşip aktive olduktan sonra T hücresi içinde etkilediği yolları ve sonuçlarını özetleyecek olursak:

- SHP-2 T hücresi içindeki yolları defosforilasyonla inhibe eder.
- SHP-2 LCK üzerinden ZAP-70'in fosforilasyonunu inhibe eder. Proliferasyon ve hücre döngüsü inhibe edilmiş olur.
- PI3K-Akt-mTOR yolağını inhibe ederek hücrenin büyümesini, proliferasyonunu engeller, sağ kalımını azaltır.
- Ras-MEK-ERK yolağı inhibisyonu üzerinden hücre döngüsünün ilerlemesini, hücre bölünmesini, farklılaşmayı, enflamatuvar bir sitokin olan IL-2'nin salınmasını engeller.
- BATF ve p38 yolunu ise aktive ederek apoptozisi ve otofajiyi indükler, diferansiasyonu engeller.

PD-1, metabolik yeniden programlama, T hücre farklılaşması ve fonksiyonu üzerinde büyük etkiye sahiptir. Aktive T hücreleri aerobik glikoliz yoluyla metabolizmasını idame ettirir. Glutaminin geri alımı ve metabolizması, efektör ve bellek T hücreleri için çok önemlidir. PD-1, oksijen tüketimini baskılar ve aktive olmuş T hücrelerinin glikoliz ve glutaminolizis yapma kabiliyetini bozarak beta oksidasyon ile yağ asitlerinin kullanımını teşvik eder. Ayrıca çoklu doymamış yağ asitlerinin hücre içinde birikmesine neden olarak T hücre fonksiyonlarını bozar. Sonuçta T hücre farklılaşmasını engellemiş olur (11).

PD-1'in PD-L1 ve PD-L2 olmak üzere iki adet ligandı vardır. PD-1'in T lenfosit fonksiyonlarını inhibe etmesi için mutlaka PD-L1 ve PD-L2 ligandlarıyla birleşmesi gerekmektedir. Tümör hücrelerinde çoğunlukla bulunan ligand PD-L1'dir. Tümörün mikro-çevresinde eksprese edilen PD-L1, tümöre karşı gelişen immün yanıtı baskılar. Fare modellerinde tümör hücresi yüzeyinde PD-L1'in artmış ekspresyonun, tümör mikro-çevresinde tümöre karşı gelişen immün yanıtı inhibe ettiği ve böylece tümör hücrelerinin immün sistemden kaçarak çoğalabildiği gösterilmiştir (12). Farklı tümörlerin hücre yüzeylerindeki PD-1 ligand dağılımı heterojenite göstermektedir. Çalışmalarda PD-L1 ekspresyonunun değerlendirilmesinin, PD-1 yolak blokajına

yanıtı ön göstermede biyobelirteç olarak kullanılabilirliği incelenmiştir. Klinik uygulamada PD-1 yolak blokajının etki gösterebilmesi için öncelikle ortamda PD-1 ve PD-L1'in var olması gereklidir. Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun düzenlendiği iki önemli mekanizma vardır: Doğal ve adaptif immün direnç. Doğal immün direnç tümör hücresinin T hücre ile karşılaştıktan sonra aktive olan onkogenik yolakları ile tümör hücre yüzeyinde PD-L1'in ekspresyonunu arttırmasıdır. Adaptif immün direnç ise tümör hücresi T hücresi ile karşılaştıktan sonra aktive olmuş T lenfositlerden salınan IFN-gama gibi sitokinlerin tümör hücresinde STAT3 gibi sinyal yollarını aktive etmesi sonucu tümör hücre yüzeyinde PD-L1'in ekspresyonunu artırmasıdır (2). Aşı veya diğer ajanlarla daha önce olmayan bir anti-tümör immün yanıt elde edilirse PD-1 blokajının etkinliğinde artış sağlanabilir.

Klinik Kullanımları

İmmün denetim noktaları, ko-stimülatör uyarıyı engelleyerek T hücrelerinin tümör hücrelerine karşı verdiği yanıtı baskılar ve tümör hücreleri için immün sistemden kaçış mekanizması olarak görev alırlar. Bu immün baskılamayı ortadan kaldırmak için primer hedefleri PD-1, PD-L1 ve CTLA-4 olan antikolarlar bugün klinikte kullanılan tedavi seçenekleri haline gelmiştir. Bu yolla immün sistemi güçlendirerek tümör hücrelerine karşı yanıtı artıran, immün düzenleyici monoklonal antikolar klinik kullanımları ile ilerlemiş malignitesi olan hastalarda prognozu önemli ölçüde iyileştirmişlerdir (13-15). CTLA-4 blokajı yapan ipilimumab malign melanomda kullanılırken PD-1 blokajı yapan cemiplimab kutanöz yassı hücreli karsinomda, pembrolizumab ve nivolumab küçük hücre dışı akciğer kanseri, malign melanom, renal hücreli kanser, Hodgkin lenfoma, baş boyun yassı hücreli kanser, kolorektal kanser ve üretelyal karsinom gibi birçok malignitede kullanılmaktadır. Atezolizumab, durvalumab ve avelumab ise PD-L1 üzerinden etki göstererek üretelyal karsinomda kullanımları onaylanmıştır (16-18). Bu immün denetim noktası inhibitörleri ve onaylı endikasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir.

PD-1 blokajı yoluyla immün yanıtı artırmanın kanser tedavisi dışında kullanılabileceği alanlar araştırılmaktadır. Bu amaçla JC virüsünün neden olduğu ve mortal seyirli progresif multifokal lökoensefalopati (PML) hedef alınarak pembrolizumab ve nivolumab kullanımı denenmiş ve ileri çalışmalarla desteklenmesi gereken umut verici sonuçlar elde edilmiştir (19,20). Pembrolizumab, sekiz hastanın beşinde periferik kanda ve beyin omurilik sıvısında (BOS) JC viral yükünde azalmaya ve JC virüse karşı CD4+ ve CD8+ aktivitesinde artışa eşlik eden PML'de klinik iyileşme veya stabilizasyon gözlemlenmiştir (19).

Yan Etkileri

İmmün denetim noktası inhibitörlerinin klinik uygulamada kullanımlarıyla, konvansiyonel kemoterapi ajanlarından farklı

olarak immün sistemin aktivasyonu ile ilişkili yan etkiler gözlenmektedir. İmmün ilişkili yan etkiler daha iyi kanser sağ kalımı ile ilişkilendirilmiştir. İmmün sistem aktivasyonunun aşırıya kaçan yanıtları ile ilişkili olarak, hemen hemen tüm sistemleri etkileyebilen, ilacın dozunun azaltılması veya kesilmesi ile çoğu zaman geri dönüşümlü yan etkiler bildirilmiştir (Tablo 2). En sık deri, gastrointestinal sistem ve endokrin (hormonal sistem) yan etkiler olarak karşımıza çıkar. Nörolojik yan etkileri nadir olmakla beraber, tüm yan etkilerin %3'ünü oluşturur ve santral sinir sisteminden çok periferik sinir sistemini etkilemektedir (21). Nörolojik yan etkileri en sık periferik nöropati, miyopati ve myastenia gravis olarak karşımıza çıkmaktadır (22). Nadir görülen ancak hayati tehdit oluşturabilen ciddi yan etkilerden biri de kardiyak sistem üzerinedir. Bu kardiyak yan etkiler başta miyokardit olmak üzere, perikardit, kardiyak tamponad, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, ventriküler aritmi, Takotsubo sendromu (stres ilişkili kardiyomyopati) ve kardiyak arrest olmak üzere farklı klinik durumlarla kendini göstermektedir (23). Romatolojik hastalıklar açısından enflamatuvar artrit, %5 hastada karşımıza çıkmaktadır (24). Romatoid artrit fenotipi ve spondiloartropati fenotipi olmak üzere birçok şekilde kendini gösterebilmektedir. Altta yatan otoimmün hastalığın alevlenmesini önlemek için immün denetim noktası inhibitörleri ile tedaviden önce hastalara mevcut romatizmal hastalıklarına yönelik optimal tedavinin verilmesi önerilmektedir (25). Yan etkilerin oluşum mekanizmasına bakıldığında, tümör antijenine karşı artmış T hücre aktivitesinin tümoral doku gibi sağlıklı

Tablo 1: İmmün denetim noktaları ve onaylı endikasyonları

Adı	Hedef	FDA Onaylı Endikasyon
İpilimumab (YERVOY®)	CTLA-4	Melanom
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	PD-1	Melanom KHDAK RHK Hodgkin lenfoma Baş-Boyun YHK Üretelyal karsinom Gastrik karsinom Kolorektal karsinom
Nivolumab (OPDIVO®)	PD-1	Melanom KHDAK RHK Hodgkin lenfoma Baş-boyun YHK Üretelyal karsinom Kolorektal karsinom
Cemiplimab (LİBTAYO®)	PD-1	Kutanöz yassı hücreli karsinom
Durvalumab (IMFINZI®)	PD-L1	Üretelyal karsinom
Avelumab (BAVENCİO®)	PD-L1	Merkel-hücreli karsinom Üretelyal karsinom
Atezolizumab (TECENTRIQ®)	PD-L1	KHDAK Üretelyal karsinom

FDA: Food and Drug Administration, PD-1: Programlı ölüm-1, PD-L1: Programlı ölüm ligandı-1, CTLA-4: Sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili antijen-4, KHDAK: Küçük hücre dışı akciğer kanseri, RHK: Renal hücreli kanser, YHK: Yassı hücreli kanser

Tablo 2: Yan etkiler**İmmün denetim noktası blokajı ile bildirilen yan etkiler**

Ensefalit, aseptik menenjit

Hipofizit

Tiroidit, hipotiroidi ve hipertiroidi

Pnömonit

Trombositopeni, anemi

Hepatit

Adrenal yetmezlik

Nefrit

Vaskülit

Artralji

Nöropati

Üveit

Kuru ağız, mukozit

Döküntü, vitiligo

Miyokardit

Pankreatit

Otoimmün diyabet

Kolit

Enterit

dokuyu da etkilemesi, önceden var olan otoantikörlerin miktarında artış (antitiroid antikörler gibi), enflamatuvar sitokinlerin düzeyinde artış, normal dokuda da bulunan CTLA-4'e anti-CTLA-4 antikörlerinin bağlanması sonucu oluşan enflamasyon (hipofizit gibi) sorumlu tutulmaktadır (26).

Gelişen bu yan etkilerle mücadelede ilaç dozunun azaltılması, ilaca ara verilmesi, steroid tedavisi gibi genel yaklaşımlar uygulanmaktadır. Ciddi olgularda infliksimab (anti-tümör nekroz faktör), mikofenolat mofetil, anti-timosit globulin, metotreksat, kalsinörin inhibitörleri, intravenöz immünoglobulin ve plazmaferez kullanılabilir (27). Bunların yanı sıra yeni yolların araştırılması sırasında, aktive edilmiş immün sistemin yeniden baskılanması hedef alınarak, romatoid artrit tedavisinde onaylı abataceptin (CTLA-4'ün hücre dışı bölgesine kaynaşmış olan immünoglobulin IgG1'in Fc bölgesinden oluşan bir füzyon proteini) küçük hücre dışı akciğer kanseri nedeniyle nivolumab kullanımı sonrası gelişen hayati tehdit edecek düzeyde şiddetli miyokardit olgusunda kullanımı ile klinik düzelme sağlandığı gösterilmiştir (28).

Sonuç

PD-1 yolağı ve CTLA-4 gibi immün denetim noktaları immün sistem üzerinde benzersiz kontrol noktalarıdır. Giderek

artan klinik kullanımları yeni ve ileri çalışmalarla desteklenerek farklı alanlarda da kullanılarak günlük pratiğimizde daha fazla karşımıza çıkacaktır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.B.A., Ş.Ş., Konsept: Ö.B.A., Ş.Ş., Dizayn: Ö.B.A., Ş.Ş., Veri Toplama veya İşleme: Ö.B.A., Ş.Ş., Analiz veya Yorumlama: Ö.B.A., Ş.Ş., Literatür Arama: Ö.B.A., Ş.Ş., Yazan: Ö.B.A., Ş.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. Clin Orthop Relat Res. 1991;3-11.
2. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12:252-264.
3. Bousiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. N Engl J Med. 2016;375:1767-1778.
4. Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. Nature. 2006;439:682-687.
5. Waterhouse P1, Penninger JM, Timms E, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctl4-4. Science. 1995;270:985-988.
6. Lo B, Zhang K, Lu W, et al. AUTOIMMUNE DISEASE. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. Science. 2015;349:436-440.
7. Qureshi OS, Zheng Y, Nakamura K, et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. Science. 2011;332:600-603.
8. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. Science. 2008;322:271-275.
9. Peggs KS, Quezada SA, Chambers CA, et al. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. J Exp Med. 2009;206:1717-1725.
10. Garris CS, Arlauckas SP, Kohler RH, et al. Successful anti-PD-1 cancer immunotherapy requires T cell-dendritic cell crosstalk involving the cytokines IFN-γ and IL-12. Immunity. 2018;49:1148-1161.e7.
11. Patsoukis N, Bardhan K, Chatterjee P, et al. PD-1 alters T-cell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation. Nat Commun. 2015;6:6692.
12. Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. Nat Med. 2002;8:793-800.
13. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;372:2018-2028.
14. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015;372:311-319.
15. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2017;376:1015-1026.

16. Emens LA, Ascierto PA, Darcy PK, et al. Cancer immunotherapy: opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape. *Eur J Cancer*. 2017;81:116-129.
17. Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol*. 2018;62:29-39.
18. Markham A, Duggan S. Cemiplimab: first global approval. *Drugs*. 2018;78:1841-1846.
19. Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, et al. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2019;380:1597-1605.
20. Walter O, Treiner E, Bonneville F, et al., Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Nivolumab. *N Engl J Med*. 2019;380:1674-1676.
21. Touat M, Talmasov D, Ricard D, et al. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol*. 2017;30:659-668.
22. Psimaras D, Velasco R, Birzu C, et al. Immune checkpoint inhibitors-induced neuromuscular toxicity: from pathogenesis to treatment. *J Peripher Nerv Syst*. 2019.
23. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: A review when cardiology meets immuno-oncology. *J Formos Med Assoc*. 2019.
24. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO 3rd, et al. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *A Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:1751-1763.
25. Ladak K, Bass AR. Checkpoint inhibitor-associated autoimmunity. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32:781-802.
26. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378:158-168.
27. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5:95.
28. Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, et al. Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380:2377-2379.