

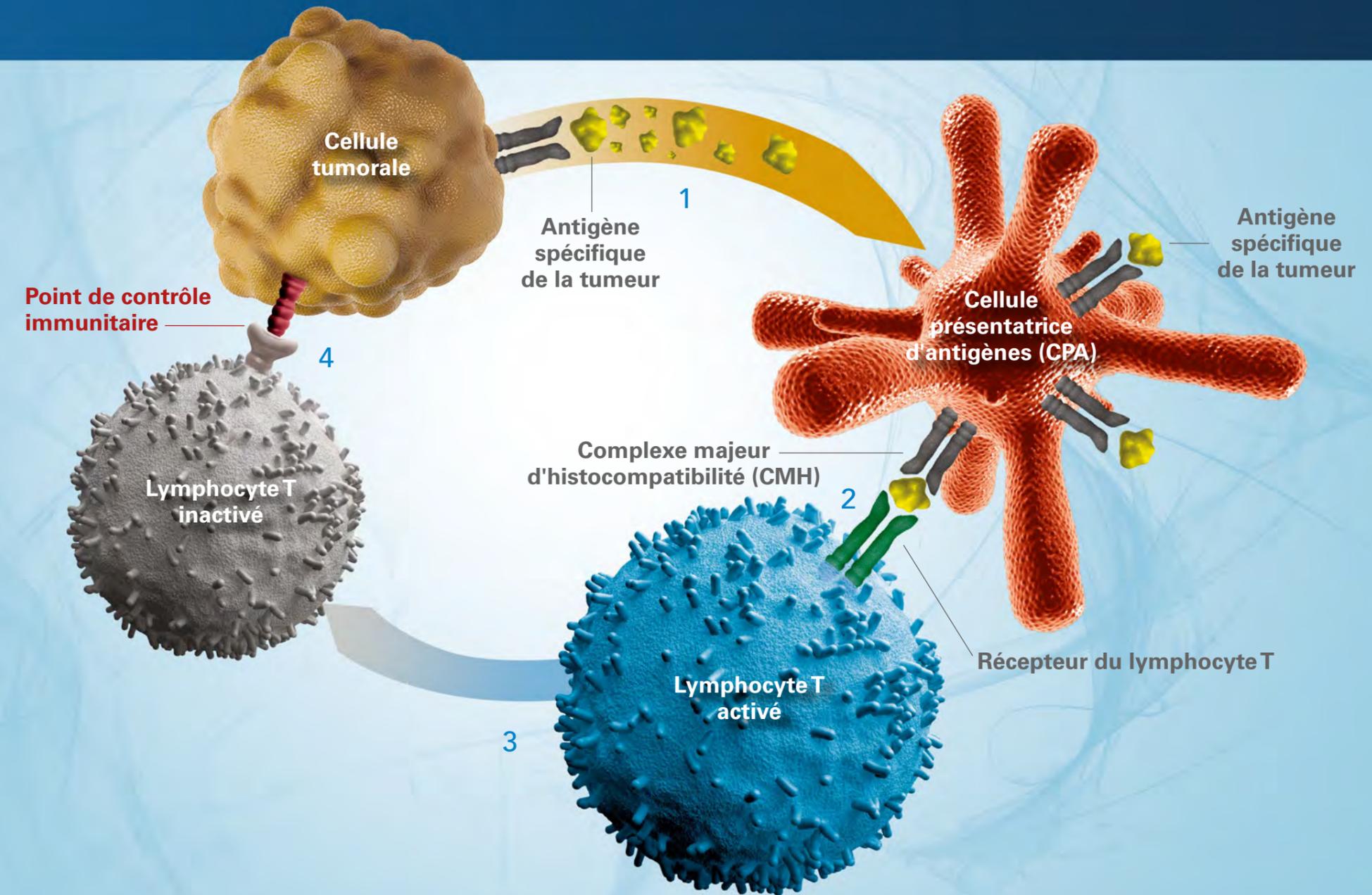
## PD-1 : un point de contrôle majeur de l'immunité antitumorale

## Rôle de l'immunologie en cancérologie

- L'évolution des connaissances du système immunitaire nous permet de mieux comprendre son rôle dans la lutte contre le cancer.<sup>1</sup>
- De multiples néo-antigènes sont exprimés spécifiquement par les tumeurs et non pas par les tissus sains. Ces néo-antigènes peuvent représenter une opportunité de stimulation des effecteurs anti-tumoraux du système immunitaire.<sup>2</sup>
- Bien que certaines tumeurs puissent induire une réponse immunitaire, d'autres peuvent toujours échapper à la surveillance immunitaire et proliférer chez des patients immunocompétents.<sup>2</sup>
- L'immunosuppression au sein du micro-environnement tumoral, qui résulte de l'interaction entre la tumeur et le système immunitaire, peut être un des facteurs contribuant à la croissance tumorale.<sup>3,4</sup>

Certaines tumeurs peuvent échapper à la réponse immunitaire en activant des points de contrôle immunitaires.

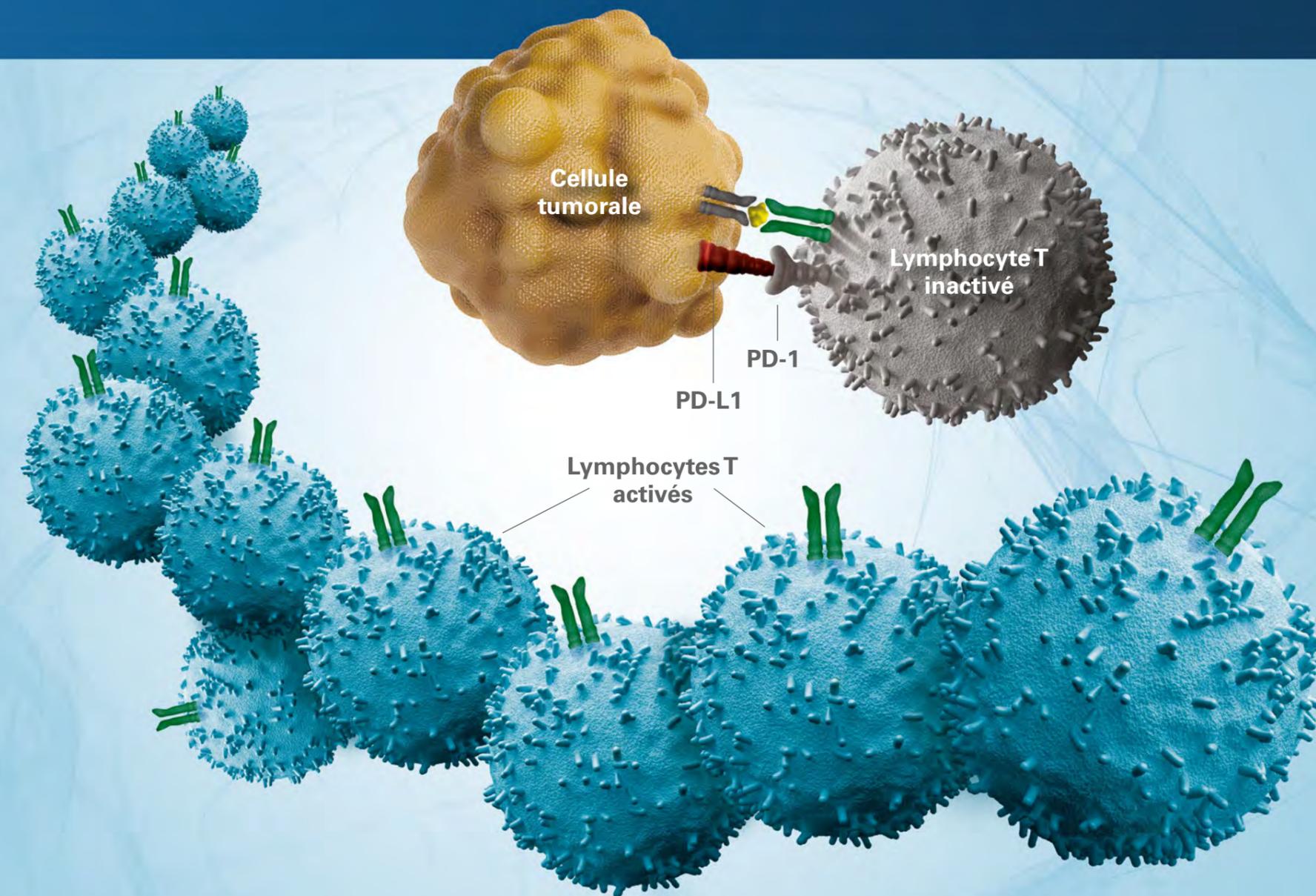
1. Les cellules tumorales expriment de multiples antigènes non exprimés par les tissus sains.<sup>5</sup>
2. Les cellules présentatrices d'antigènes capturent les peptides antigéniques et activent des lymphocytes T spécifiques d'antigènes.<sup>6</sup>
3. Les lymphocytes T activés détruisent ensuite les cellules tumorales par des mécanismes effecteurs antitumoraux.<sup>6</sup>
4. Certaines tumeurs sont capables d'échapper à la réponse immunitaire. Un des mécanismes que les tumeurs peuvent employer est l'activation de points de contrôle intervenant dans la réponse immunitaire pour réguler l'activité des lymphocytes T.<sup>7</sup>



## Les points de contrôle immunitaires peuvent réguler l'activité des lymphocytes T au cours de la réponse immunitaire<sup>8</sup>

- Les points de contrôle immunitaires, tels que CTLA-4, PD-1, interviennent à différents stades de la réponse immunitaire pour réguler la durée et l'intensité de l'action des lymphocytes T.<sup>8,9</sup>
- CTLA-4 régule négativement la phase d'initiation de l'activation des lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques, par compétition avec les récepteurs co-activateurs.<sup>8,9,10</sup>
- PD-1 régule principalement l'activité des lymphocytes T au cours de la phase effectrice de la réponse immunitaire. L'activation de ce récepteur peut stopper l'activité des lymphocytes T spécifiques d'antigènes au sein du micro-environnement tumoral. L'activation de PD-1 entraîne une régulation négative de l'activité des lymphocytes T afin de limiter les lésions tissulaires collatérales au cours de la réponse immunitaire.<sup>11</sup>

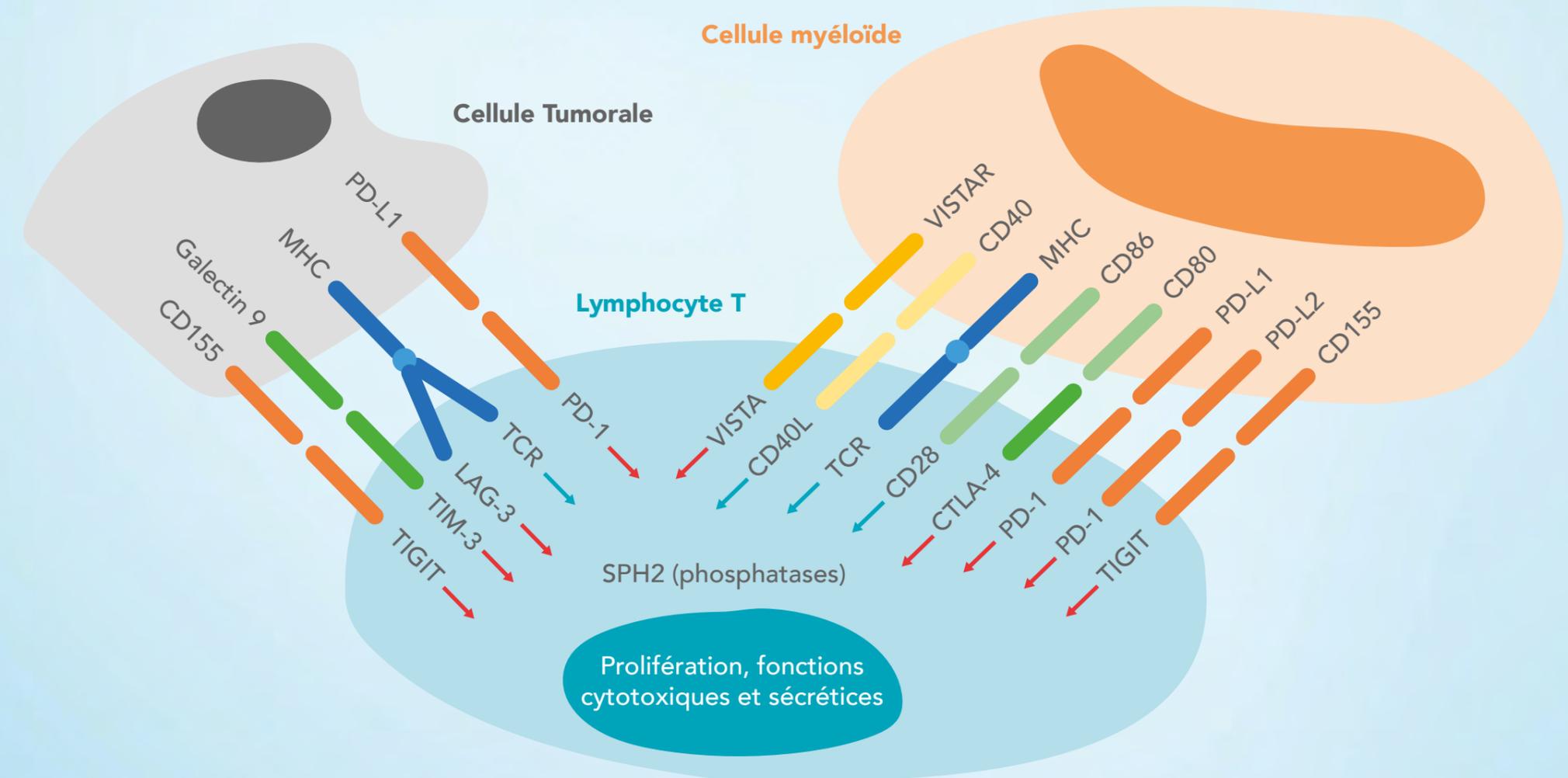
L'action principale de PD-1 serait la régulation de la phase effectrice de l'activité des lymphocytes T.<sup>10</sup>





- D'autres points de contrôle immunitaires, LAG-3, TIM-3, TIGIT, font l'objet d'études en vue d'identifier leur rôle potentiel dans la réponse immunitaire antitumorale et le contournement de cette réponse par la tumeur.<sup>12</sup>
- LAG-3 est fortement exprimé sur les lymphocytes T régulateurs (qui aident à prévenir l'auto-immunité), et aurait un rôle important dans l'amplification de leur activité immunosuppressive ; LAG-3 est associé à l'inhibition de l'activité effectrice des lymphocytes T et peut induire l'inactivation des lymphocytes T.<sup>9</sup>
- TIM-3, sur-exprimé par les lymphocytes T, est associé à un mauvais pronostic dans les tumeurs solides malignes. Cette surexpression entraîne l'expansion des cellules myéloïdes suppressives et favorise la croissance de la tumeur. Plusieurs études ont montré que le blocage de TIM-3 limitait la croissance de la tumeur, en particulier en combinaison avec le blocage de PD-1.<sup>13,14,15,16</sup>
- TIGIT est exprimé par les lymphocytes T activés, certains lymphocytes Treg et les cellules NK. Son activation pourrait conduire à l'inhibition de la cytotoxicité des cellules NK. Le blocage combiné de TIGIT avec d'autres récepteurs de points de contrôle, tels que PD-1 et TIM-3, peut exercer des effets synergiques dans la régulation des réponses antitumorales.<sup>13,17,18,19</sup>
- VISTA, également connu sous le nom de PD-1H (PD-1 homologue) est fortement exprimé par les cellules myéloïdes et dans une moindre mesure par les lymphocytes T. Plusieurs études ont montré que le blocage de VISTA améliorait l'infiltration, la prolifération et la fonction effectrice des lymphocytes T infiltrant les tumeurs.<sup>20</sup>

## Les différents couples de points de contrôle de la réponse immunitaire et leurs effets sur le lymphocyte T CD8.



CTLA-4 = antigène-4 des lymphocytes T cytotoxiques ; PD-1 = protéine-1 de la mort cellulaire programmée ; LAG-3 = gène d'activation lymphocytaire 3 ; TIM-3 = T cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing molecule-3 ; TIGIT = T cell immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT) ; VISTA = V-domain Ig suppressor of T cell activation.

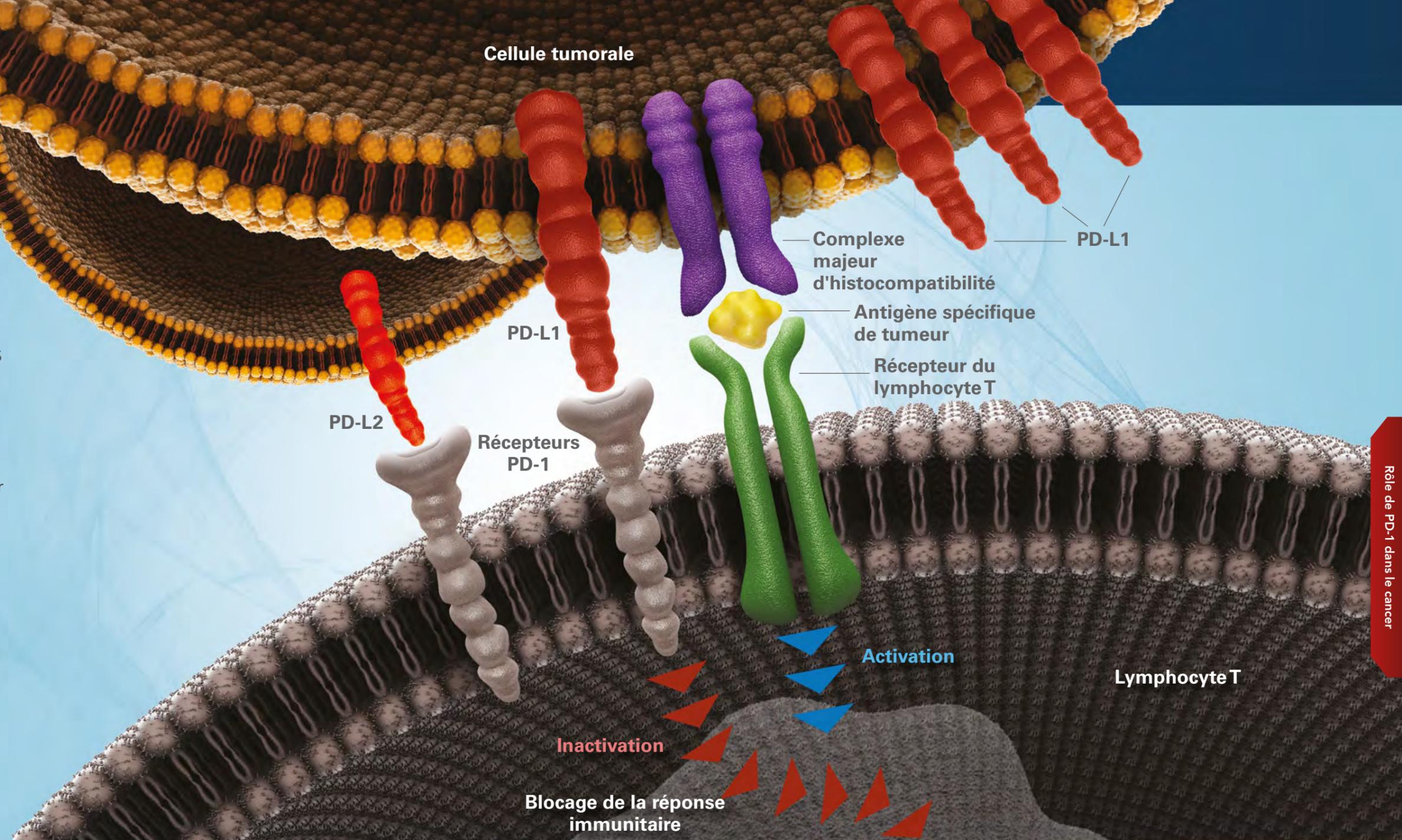
## Les tumeurs peuvent contourner la réponse immunitaire en exploitant le point de contrôle PD-1.<sup>8</sup>

- De nombreuses études ont identifié PD-1 comme un point de contrôle immunitaire exploité par les cellules tumorales pour échapper à la surveillance immunitaire.<sup>8,9</sup>
- Les tumeurs peuvent bloquer les réponses immunitaires par l'intermédiaire du point de contrôle PD-1, en exprimant ses ligands : PD-L1 et PD-L2.<sup>7,21-23</sup>
- PD-L1 et PD-L2 se lient au récepteur PD-1 des lymphocytes T pour les inactiver, ce qui permet aux tumeurs d'échapper à la réponse immunitaire.<sup>7,24,25</sup>
- Le PD-L1 exprimé sur de nombreuses cellules tumorales et immunitaires régulatrices peut, en se liant au récepteur PD-1 dans le micro-environnement tumoral, atténuer l'activité des lymphocytes T spécifiques de la tumeur.<sup>7,21,24</sup>
- Le PD-L2 aurait aussi un rôle pour aider les tumeurs à échapper à la réponse immunitaire.<sup>24,26</sup>

PD-L1 = ligand 1 de la mort cellulaire programmée ; PD-L2 = ligand 2 de la mort cellulaire programmée.

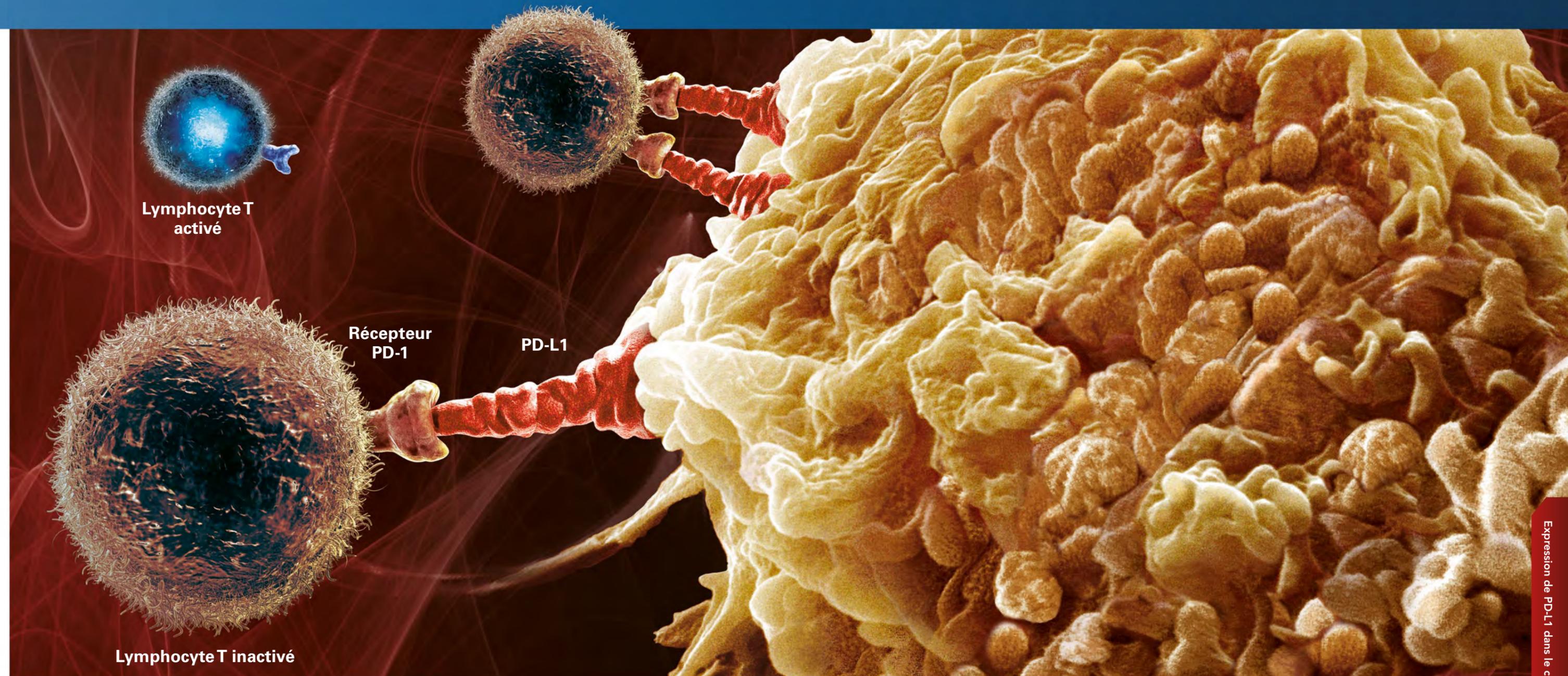
La liaison entre le récepteur PD-1 et ses ligands PD-L1 et PD-L2 peut atténuer l'activité des lymphocytes T dans le micro-environnement tumoral.<sup>7,11,25,26</sup>

PD-L1 et PD-L2 se lient au récepteur PD-1 sur les lymphocytes T pour les inactiver et, éventuellement, bloquer une réponse immunitaire.<sup>7,24,25</sup>



## PD-L1 est exprimé par les cellules tumorales et certaines cellules immunitaires<sup>21,27</sup>

- Les cellules tumorales peuvent avoir différents niveaux d'expression de PD-L1.<sup>23,28</sup>
- Des recherches récentes ont démontré que le niveau d'expression de PD-L1, pour un type de tumeur, conditionne la réponse aux immunothérapies.<sup>28</sup>
- En plus des cellules tumorales, certaines cellules immunitaires du micro-environnement tumoral expriment PD-L1, tel que les lymphocytes T régulateurs.<sup>27,29</sup>
- Les cellules immunitaires qui expriment PD-L1 participent à l'inhibition de l'activité des lymphocytes T effecteurs.<sup>27,29</sup>





## Réactivation du système immunitaire pour combattre efficacement les tumeurs exprimant PD-L1 :

- Depuis quelques années, des stratégies thérapeutiques visant à lever l'inhibition des points de contrôles (e.g. PD-1, PD-L1...) grâce à des anticorps monoclonaux spécifiques, ont démontré une grande efficacité dans de nombreux cancers.
- La réponse aux immunothérapies anti-PD-1/PD-L1 a été identifié comme dépendante du niveau d'expression de PD-L1 par les cellules tumorales et/ou immunitaires.<sup>28</sup>
- De nouveaux schémas thérapeutiques sont désormais possible avec l'immunothérapie seule ou en combinaison avec des chimiothérapies.
- L'action de la chimiothérapie entraîne la stimulation du système immunitaire par le relargage d'antigènes tumoraux lors de la mort des cellules tumorales, l'inhibition des cellules immunosuppressive du microenvironnement tumorale (e.g. MDSC, Treg...) et permettrait de stimuler l'expression de PD-L1.<sup>30</sup>
- L'association de la chimiothérapie avec l'immunothérapie permet de potentialiser l'efficacité des molécules indépendamment de l'expression de PD-L1, ainsi que d'en faire bénéficier le plus de patients possible.<sup>31</sup>

### PROPRIÉTÉS DE L'IMMUNOTHÉRAPIE :

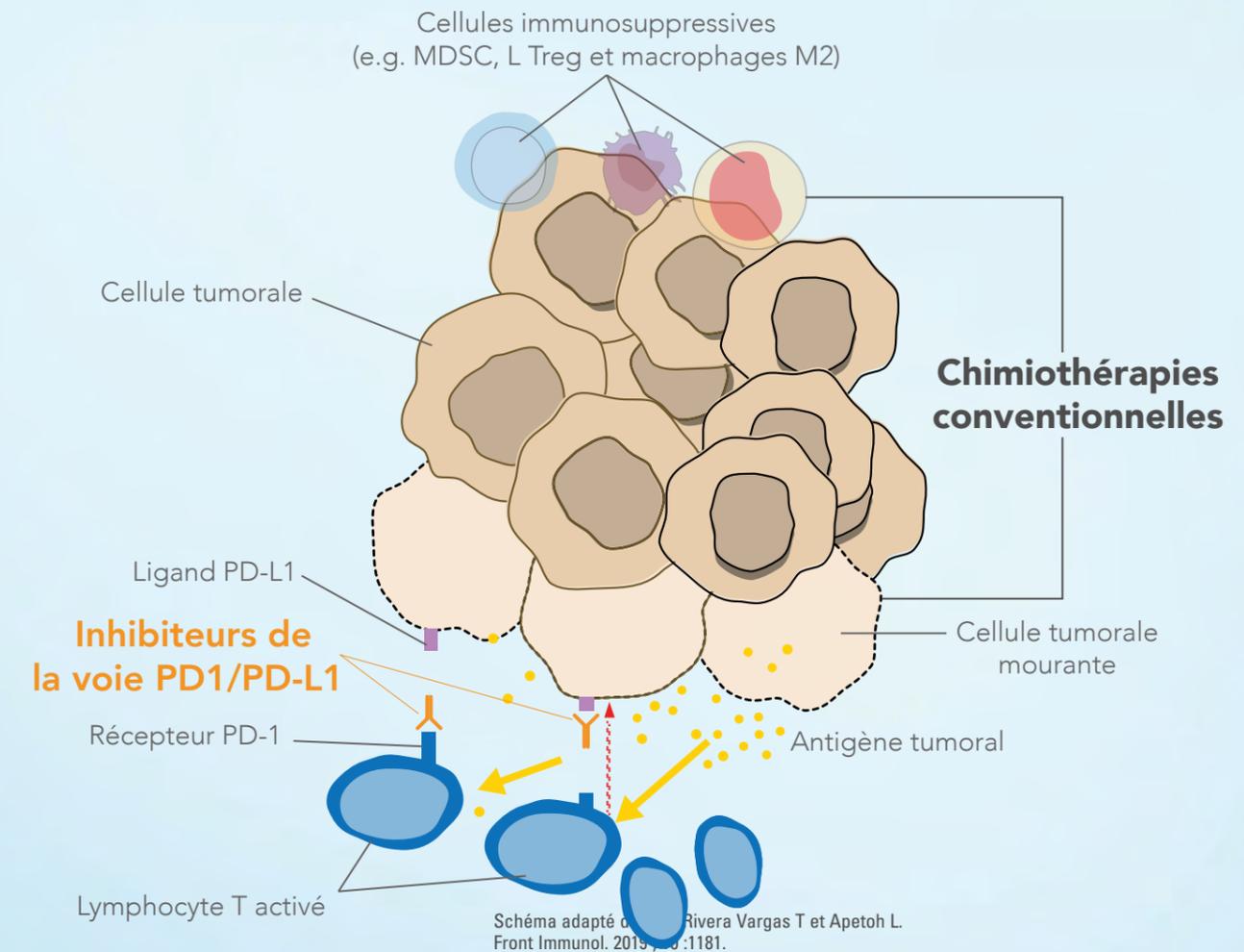
Blocage de l'interaction entre PD-1 à la surface des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> et son ligand PD-L1 exprimé par les cellules tumorales.

### POTENTIALISATION DE LA RÉPONSE ANTI-TUMORALE DES LYMPHOCYTES T

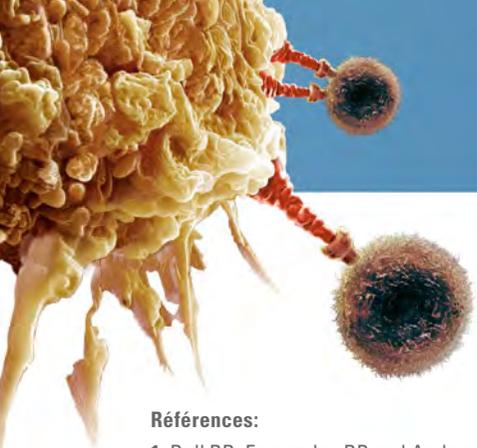
### PROPRIÉTÉS IMMUNOMODULATRICES DES CHIMIOTHÉRAPIES :

- ↑ antigénicité tumorale (↑ libération d'antigènes tumoraux) et mobilisation des lymphocytes T CD8<sup>+</sup>
- ↓ cellules immunosuppressives (ex : Tregs, MDSCs, macrophages M2) favorisant la réponse immunitaire anti-tumorale des lymphocytes T

### AMPLIFICATION DE L'ACTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE



## UNE RÉPONSE IMMUNITAIRE ANTI-TUMORALE POTENTIALISÉE EN ASSOCIATION À LA CHIMIOTHÉRAPIE



#### Références:

1. Bell RB, Fernandes RP and Andersen PE. Chapter15, Immunotherapy. In: Oral, Head and Neck Oncologyand Reconstructive Surgery. 2018,314 -340
2. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252 -264
3. Topalian SL, Weiner GJ, Pardoll DM. Cancer immunotherapy comes of age. *J Clin Oncol*. 2011;29(36):4828 -4836;
4. Aris M, Barrio MM, Mordoh J. Lessons from cancer immunoediting in cutaneous melanoma. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:192719;
5. Chen DS et Mellman I. Element of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017; 541(7637): 321-330;
6. Chen DS et Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013; 39(1):1-10
7. Disis ML. Immune regulation of cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4531 -4538;
8. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discovery*. 2018; 8(9):1069-1086
9. Mei Z, Huang J, Qiao B and Lam A K-L. Immune checkpoint pathways in immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Oral Sci*. 2020; 12(1):16;
10. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2517 -2519;
11. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677 -704;
12. Quezada SA, Peggs KS. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(8):1560 -1565;
13. Anderson AC, Joller N and Kuchroo VK. Lag-3, Tim-3, and TIGIT co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation. *Immunity*. 2016 May 17; 44(5): 989–1004.
14. Zhang Y, Cai P, Liang T, Wang L, Hu L. TIM-3 is a potential prognostic marker for patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8:31705–13.
15. Dardalhon V et al. Tim-3/galectin-9 pathway: regulation of Th1 immunity through promotion of CD11b+Ly-6G+ myeloid cells. *J. Immunol*. 185, 1383–1392 (2010).
16. Hahn AW, Gill DM, Pal SK, Agarwal N. The future of immune checkpoint cancer therapy after PD-1 and CTLA-4. *Immunotherapy*. 2017;9:681–92.
17. Stanietsky N et al. The interaction of TIGIT with PVRL2 inhibits human NK cell cytotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 17858–17863 (2009).
18. Kurtulus S et al. TIGIT predominantly regulates the immune response via regulatory T cells. *J Clin Invest*. 2015;125:4053–62.
19. Zhang Q et al. Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity. *Nat Immunol*. 2018;19:723–32.
20. Le Mercier I et al. VISTA regulates the development of protective antitumor immunity. *Cancer Res*. 2014;74:1933–44
21. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(6):467 -477
22. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med*. 2003;198(6):851 -862
23. Nomi T, Sho M, Akahori T, et al. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(7):2151 -2157;
24. Latchman Y, Wood CR, Chernova T, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol*. 2001;2(3):261 -268
25. Murphy K, Travers P, Walport M. *Janeway's Immunobiology*. 7th ed. New York, NY: Garland Science Taylor & Francis Group LLC; 2008;
26. Rozali EN, Hato SV, Robinson BW, et al. Programmed death ligand 2 in cancer induced immune suppression. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:656340;
27. Giancchetti E et al. Recent insights into the role of the PD-1/PD-L1 pathway in immunological tolerance and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2013;12(11):1091–1100;
28. Meyers D. E and Banerji S. Biomarkers of immune checkpoint inhibitor efficacy in cancer. *Curr Oncol*. 2020; 27(Suppl 2): S106–S114.
29. Liechtenstein T et al. PD-L1/PD-1 Co-Stimulation, a Brake for T cell Activation and a T cell Differentiation Signal. *J Clin Cell Immunol*. 2012;S12.
30. Wang C, Kulkarni P and Salgia R. Combined Checkpoint Inhibition and Chemotherapy: New Era of 1st-Line Treatment for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Mol Ther Oncolytics*. 2019; 13: 1-6.
31. Daaboul N, Nicholas G, Laurie SA. Algorithm for the treatment of advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer: an evidence-based overview. *Curr Oncol*. 2018;25(Suppl 1):S77–S85.



# PD-1 : un point de contrôle majeur de l'immunité antitumorale

- L'augmentation de la connaissance du système immunitaire nous a permis de mieux comprendre ses rôles dans la lutte contre certains type de cancers.<sup>1</sup>
- Les points de contrôle immunitaires régulent l'activité des lymphocytes T au cours de la réponse immunitaire.<sup>8,11</sup>
- Les tumeurs peuvent échapper à la réponse immunitaire de l'organisme en exploitant le point de contrôle PD-1.<sup>11</sup>
- Les cellules tumorales, ainsi que certaines cellules immunitaires, ont des niveaux d'expression de PD-L1 variable ; la signification de cette expression reste un axe important de recherche en oncologie.<sup>24</sup>

*MSD s'est engagé à améliorer la compréhension du rôle de l'immunologie en cancérologie, notamment le point de contrôle PD-1.*

Pour toute demande d'information médicale, toute déclaration d'événement indésirable, autre signalement sur nos médicaments MSD ou sur la qualité de l'information promotionnelle : appelez le 01 80 46 40 40 ou écrivez à

[information.medicale@msd.com](mailto:information.medicale@msd.com)

Propriété exclusive de MSD FRANCE. Reproduction partielle ou totale interdite.