

Modulo di Diagnostica molecolare su tessuto

Immunoterapia

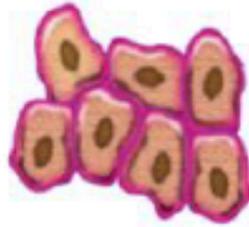
Oltre alle terapie a bersaglio molecolare.....
...approccio innovativo nel campo della ricerca oncologica

Immunoterapia

Immunoterapia rappresenta una nuova opzione di trattamento, accanto ai più tradizionali trattamenti, come la chirurgia, la radioterapia, la chemioterapia e le terapie a bersaglio molecolare.



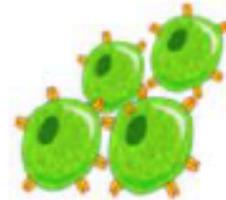
Chemioterapia



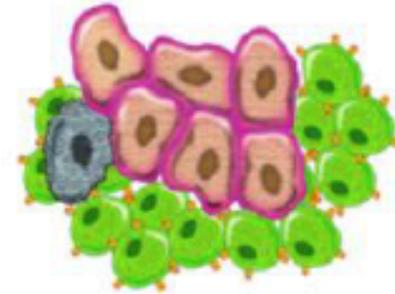
**Distruzione Cellule
Tumorali**



Immunoterapia



**Attivazione Sistema
Immunitario**



**Distruzione Cellule
Tumorali**

Sfrutta l'attività del sistema immunitario per aggredire le cellule tumorali.

Meccanismo d'azione di immunoterapia

Il sistema immunitario svolge un ruolo vitale nel regolare la crescita dei tumori.

Una **risposta immunitaria adattativa specifica** nei suoi confronti può potenzialmente eliminare il tumore stesso.

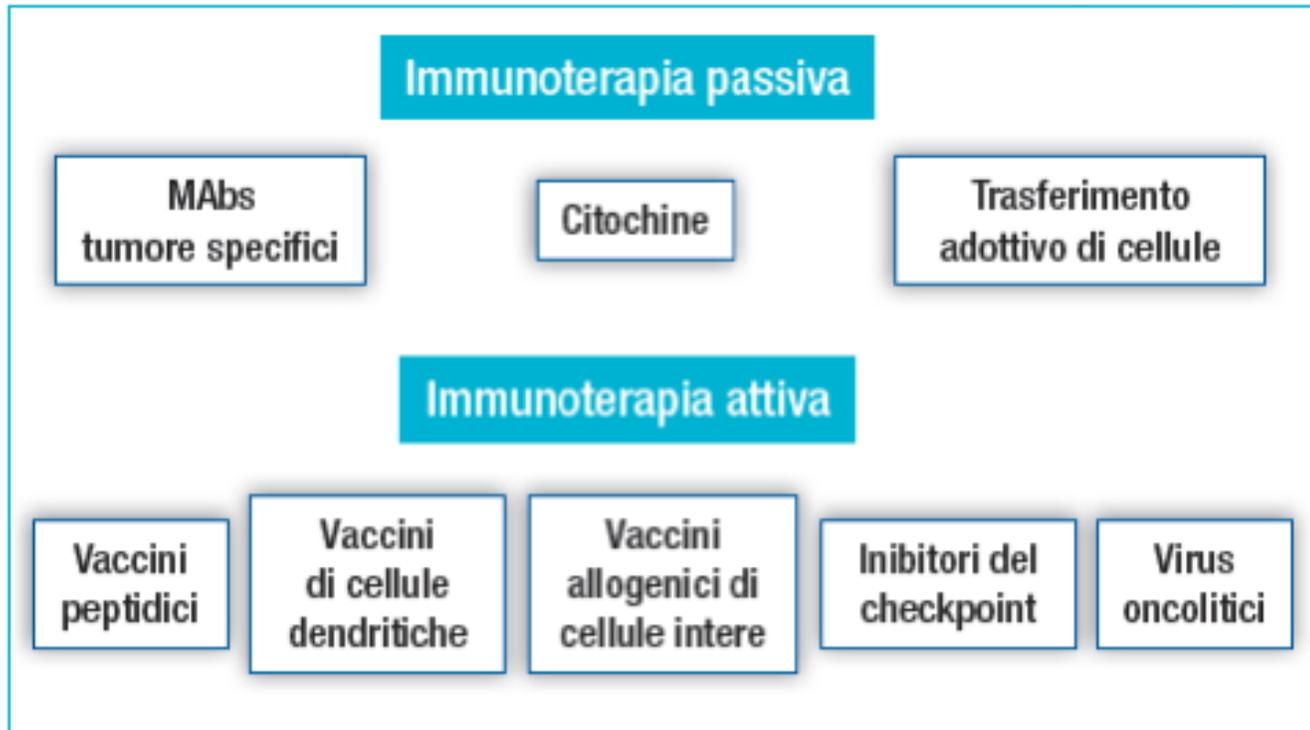
Le neoplasie maligne hanno la capacità di eludere il sistema immunitario, proliferare e metastatizzare.

Obiettivo dell'immunoterapia

Sfruttare la specificità e la memoria a lungo termine della risposta immunitaria adattativa per ottenere una regressione tumorale duratura.

..... a oggi, questo è stato ottenuto solo in un piccolo sottogruppo di pazienti.

Diversi approcci all'immunoterapia



Somministrazione di **citochine esogene** o di **vaccini terapeutici** per aumentare la numerosità delle cellule T tumore-specifiche

Trasferimento adottivo di cellule effettrici tumore-specifiche e, più recentemente, l'applicazione di una varietà di inibitori dei **checkpoint immunitari** e agonisti della co-stimolazione dei recettori per superare i meccanismi immunosoppressivi indotti dal tumore

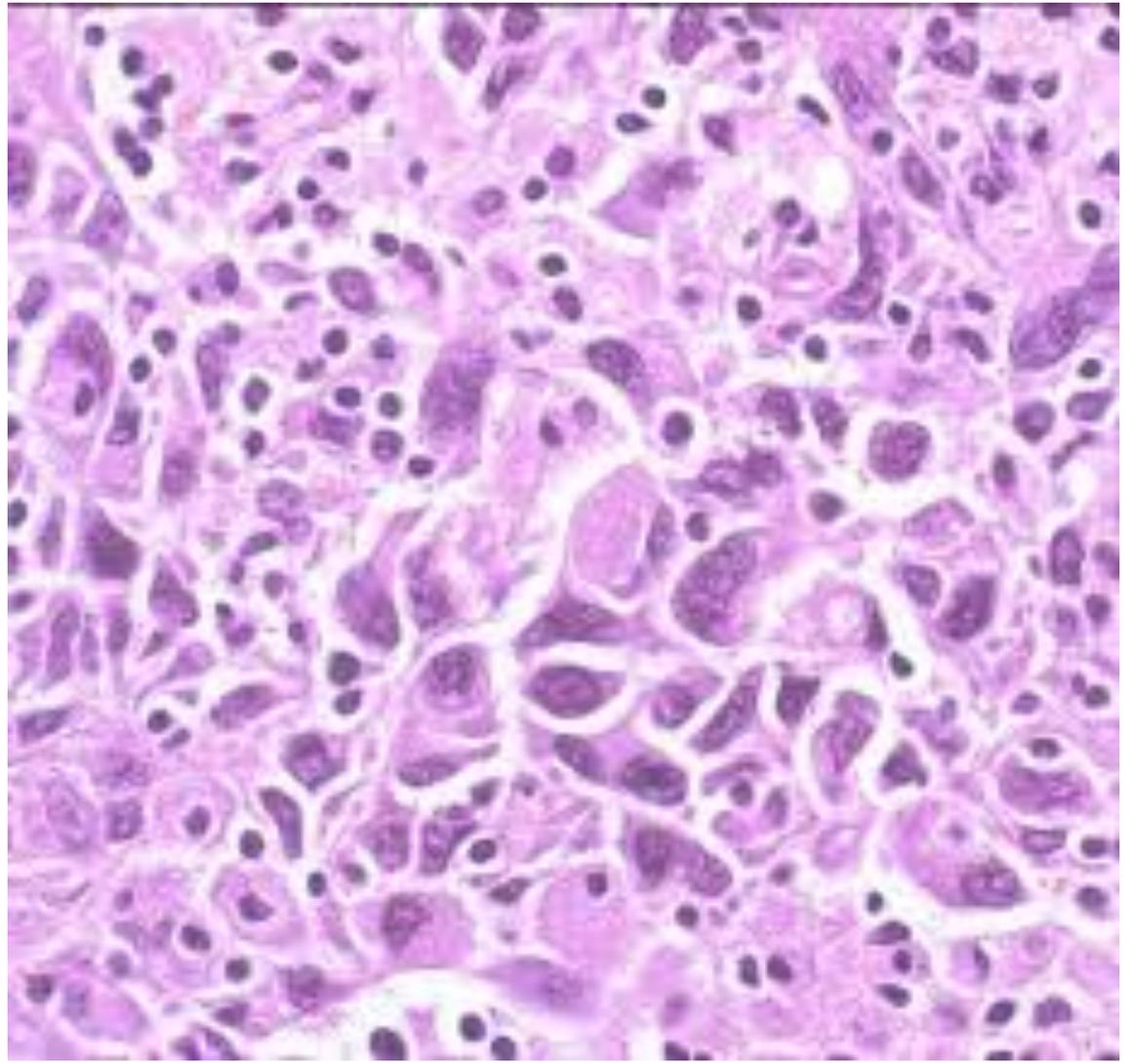
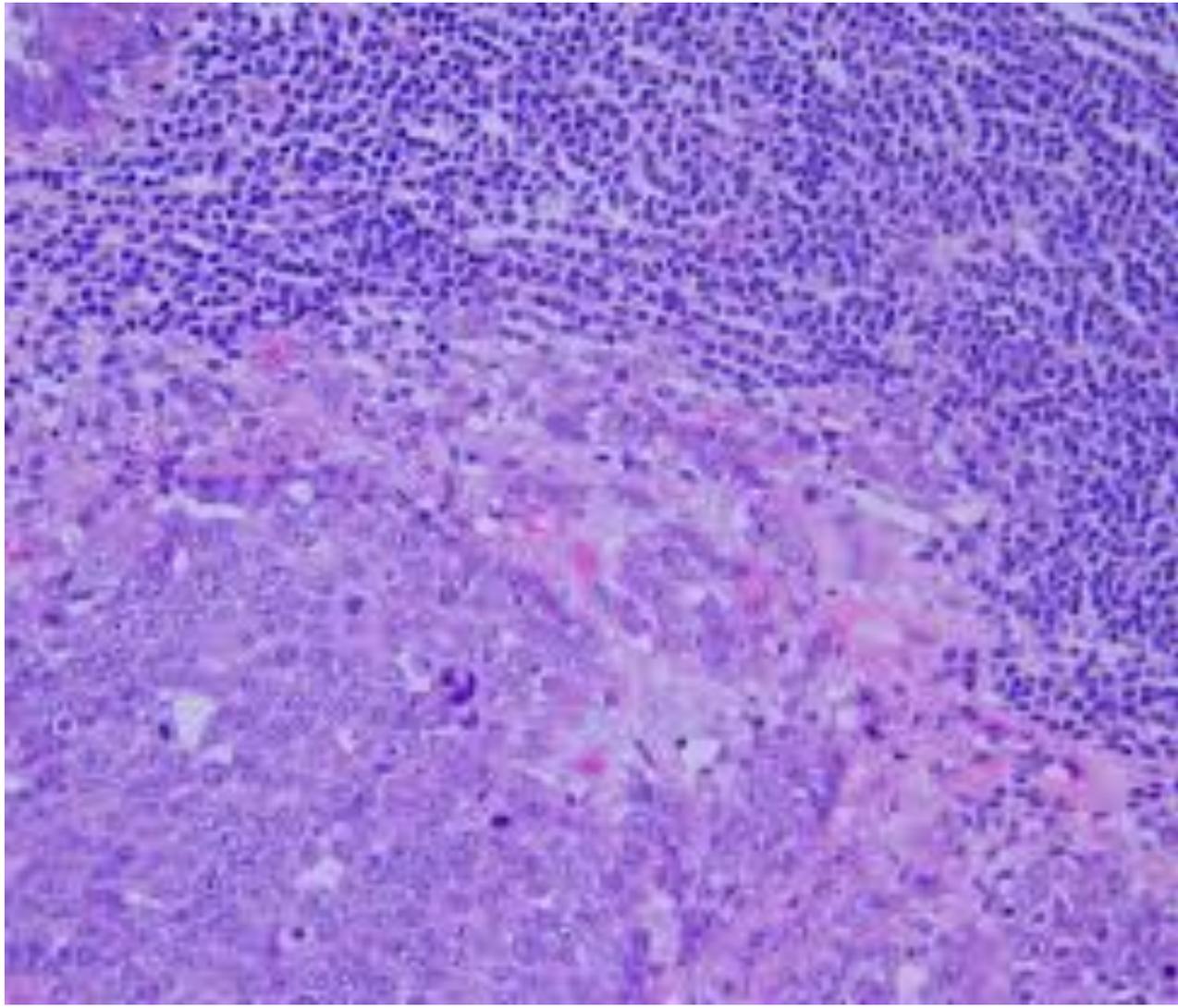
Sistema immunitario e le cellule maligne

coesistono spesso in un equilibrio dinamico, e la complessa interazione tra tumore in crescita e sistema immunitario può determinare il decorso della malattia

I pazienti con funzione immunitaria compromessa o soppressa sono esposti ad aumentato rischio di sviluppare il cancro

La risposta immunitaria adattativa

è in grado di controllare la crescita di alcuni tumori, come evidenziato dall'osservazione che la presenza di linfociti infiltranti il tumore (TIL) spesso è associata a una sopravvivenza maggiore (OS).



Tuttavia, il sistema immunitario è reso meno efficace con la crescita dei tumori.

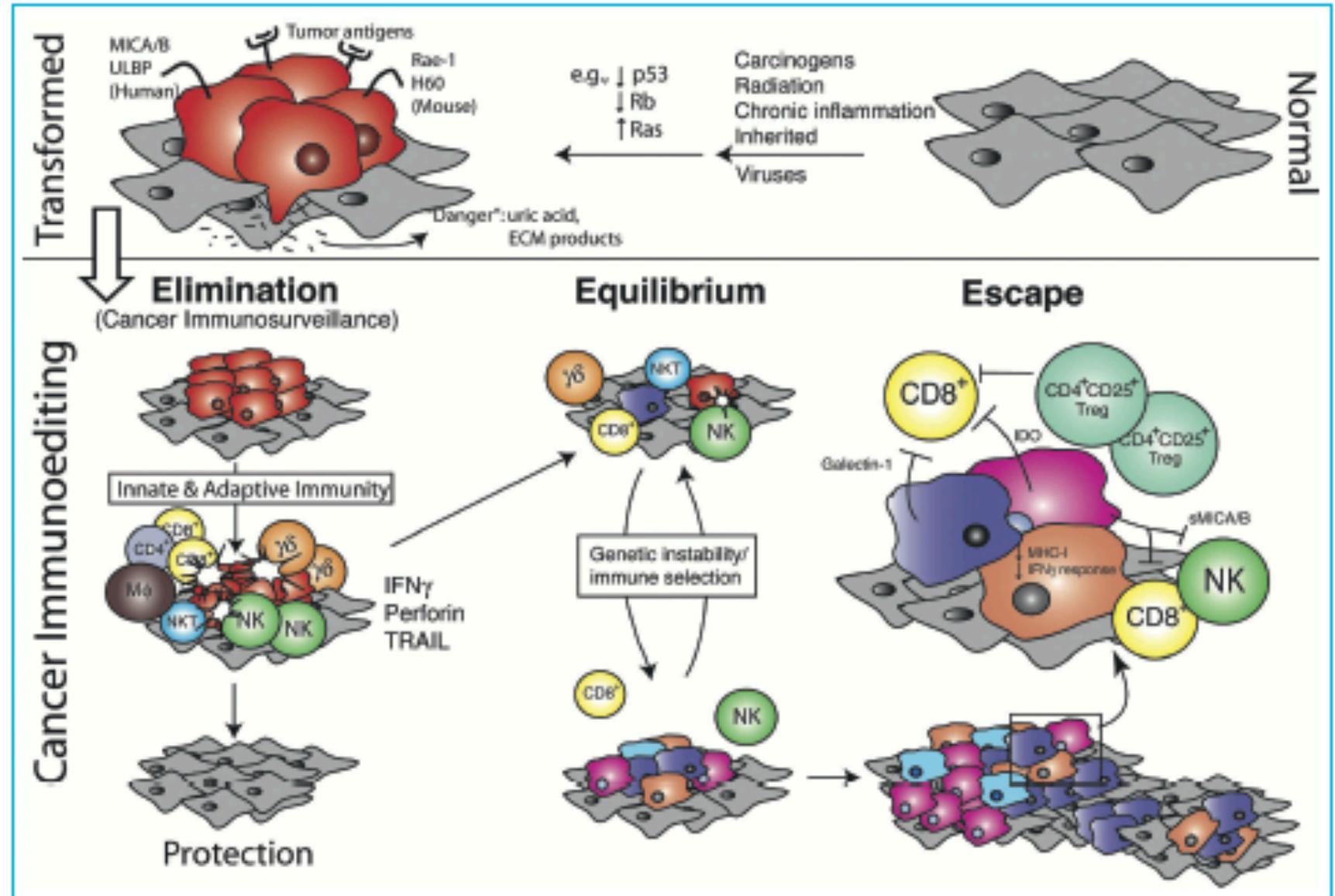
Il **processo di immunoediting** del cancro è un processo dinamico avviato dalle cellule tumorali in risposta all'immunosorveglianza del sistema immunitario;



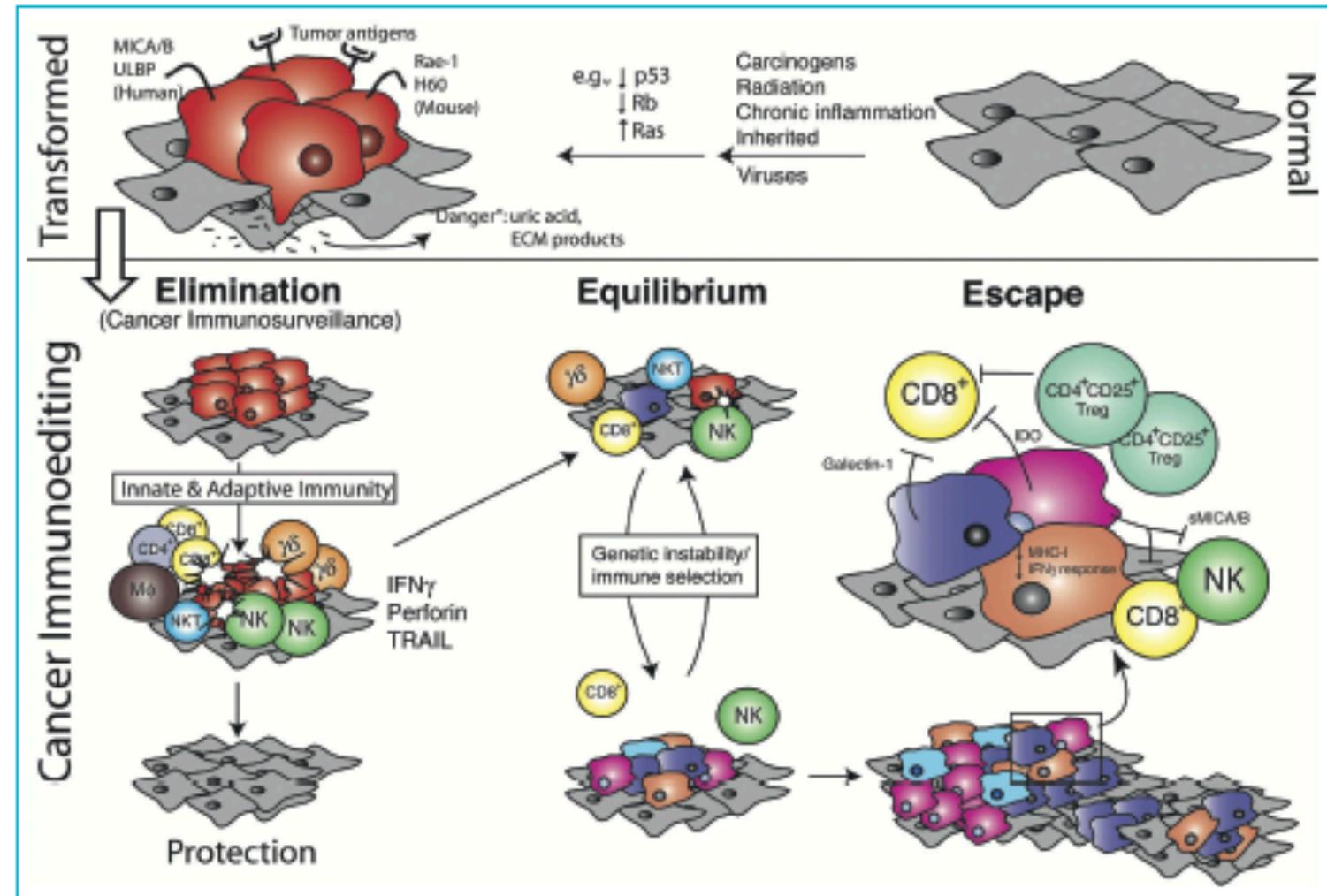
Esso può essere concettualizzato da un movimento alternato che bilancia la protezione immunitaria con l'evasione immunitaria

L'immunoediting del cancro comprende tre fasi: eliminazione, equilibrio e fuga.

Nella **fase di eliminazione** le cellule tumorali sono identificate e distrutte efficacemente dal sistema immunitario.



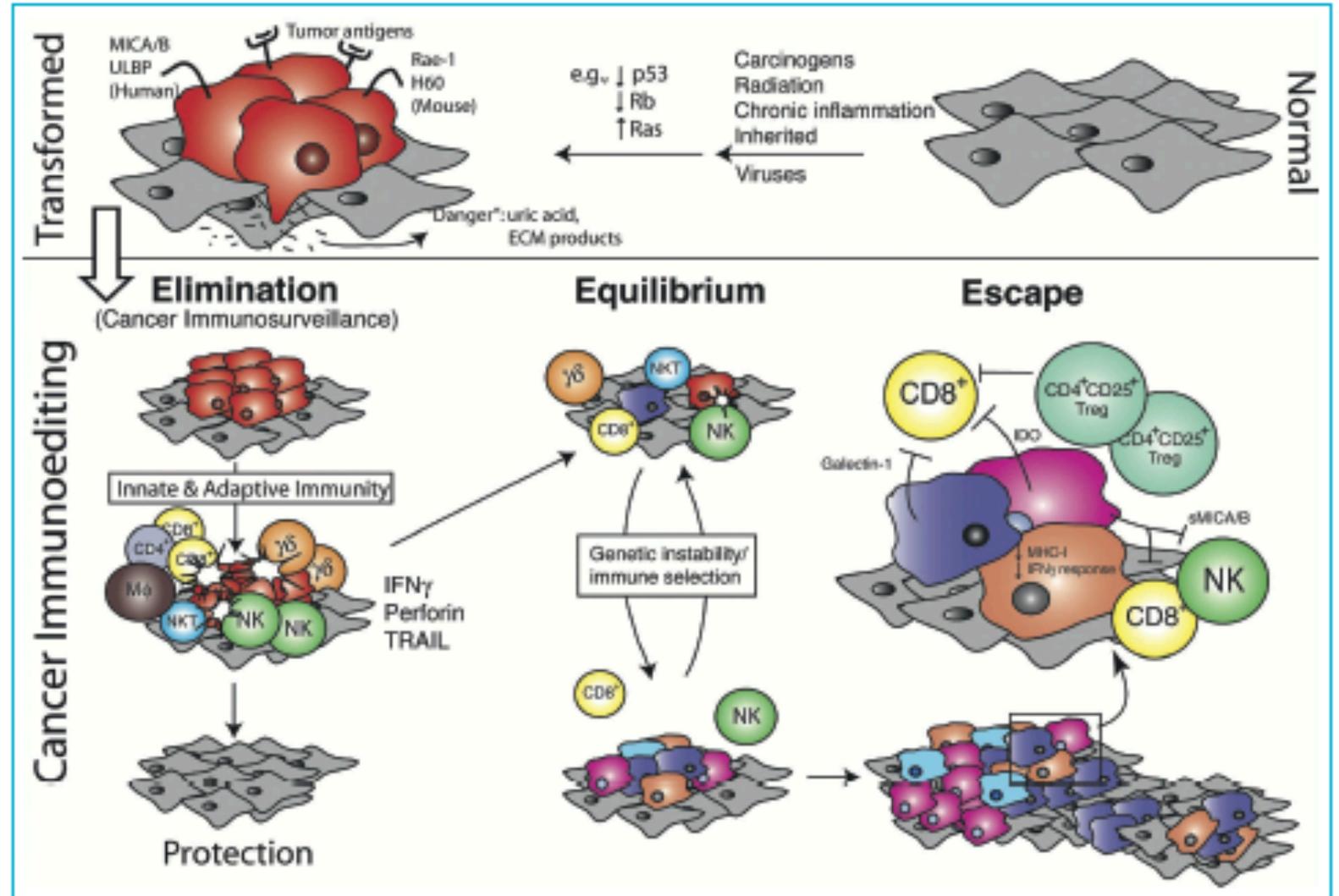
L'immunoediting del cancro comprende tre fasi: eliminazione, equilibrio e fuga.



Nella **fase di equilibrio** il sistema immunitario non è in grado di eliminare completamente tutte le cellule tumorali, ma è in grado di controllare o prevenire ulteriori crescite.

L'immunoediting del cancro comprende tre fasi: eliminazione, equilibrio e fuga.

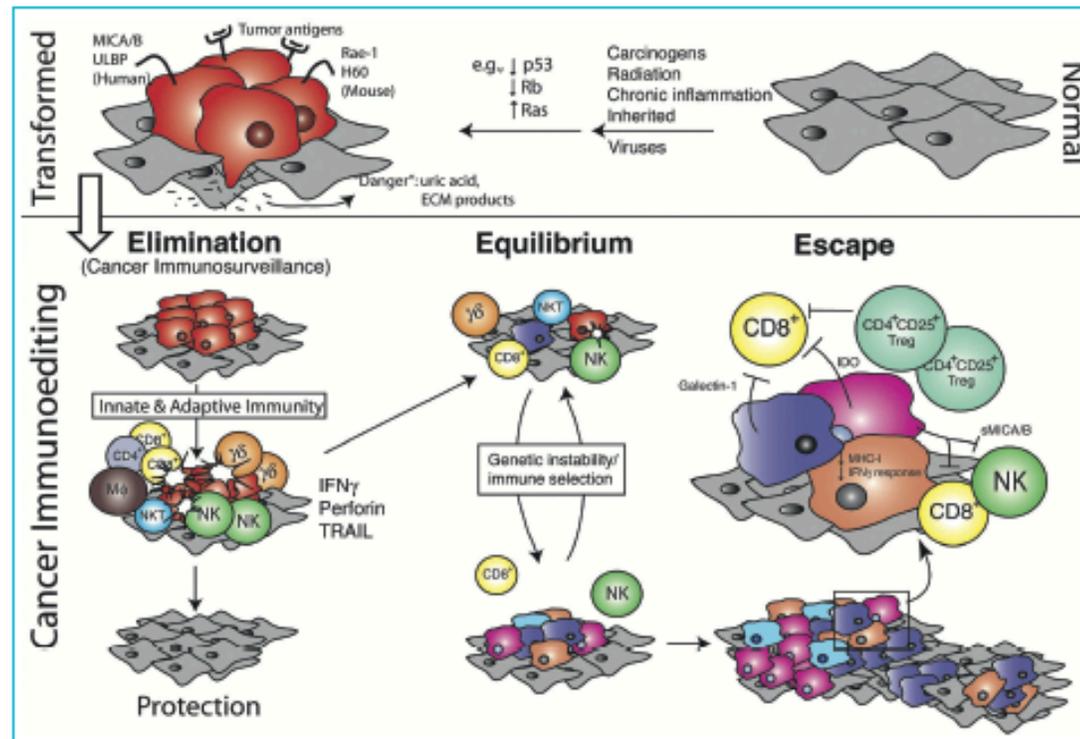
Nella **fase di fuga** il sistema immunitario non è in grado di eliminare e controllare la crescita del tumore perché le cellule tumorali si sono evolute sotto la pressione selettiva del sistema immunitario e quelle cellule che hanno acquisito la capacità di sopprimere o eludere la risposta immunitaria continuano a proliferare e a diffondersi.



Obiettivo dell'immunoterapia

Potenziare o ripristinare la capacità del sistema immunitario di rilevare e distruggere le cellule tumorali superando i meccanismi con cui i tumori eludono e sopprimono la risposta immunitaria;

l'immunoterapia sposta l'equilibrio in favore della protezione immunitaria.



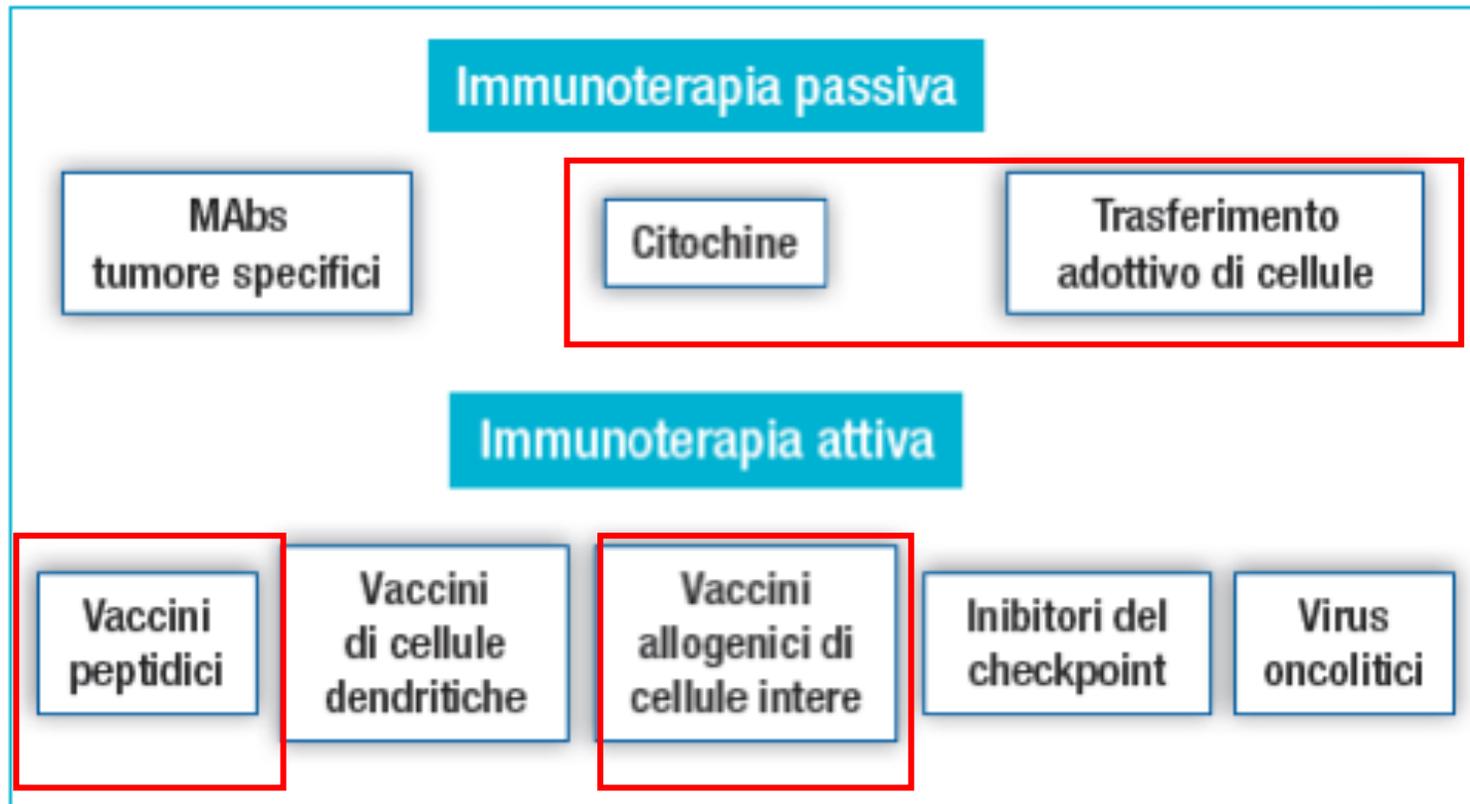
IMPORTANTE

I segni distintivi e più importanti

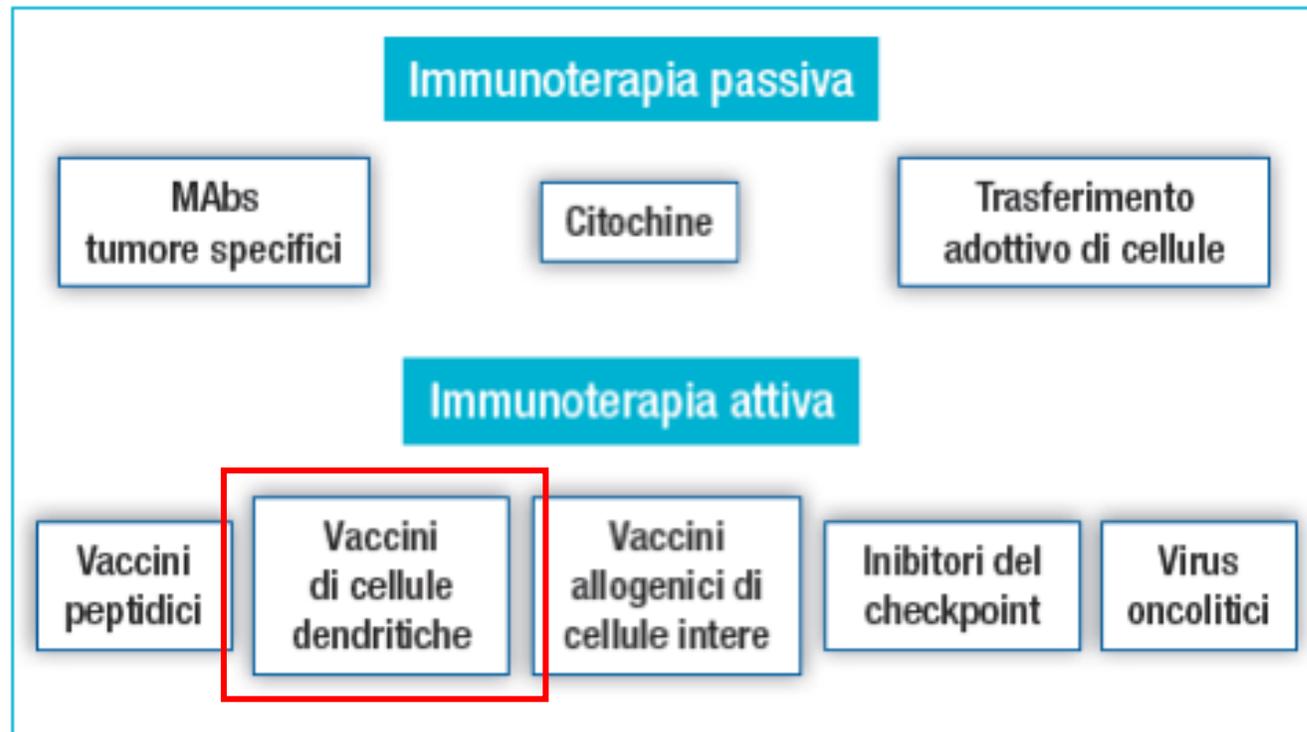
della risposta immunitaria adattiva sono la specificità e la memoria a lungo termine, che, quando presenti, possono portare a risposte terapeutiche durature.

L'approccio tradizionale all'immunoterapia
si è evoluto negli anni e
ha compreso tre fasi

L'approccio tradizionale all'immunoterapia è stato quello di aumentare il numero delle cellule T tumorali specifiche attraverso la somministrazione di vaccini tumorali, citochine come l'interleuchina (IL)-2 e il trasferimento adottivo di TIL.



Nell'ultimo decennio, gli sforzi per migliorare la presentazione degli antigeni tumorali al sistema immunitario si sono concentrati sulle cellule presentanti l'antigene (APC), come le cellule dendritiche mieloidi (DC).

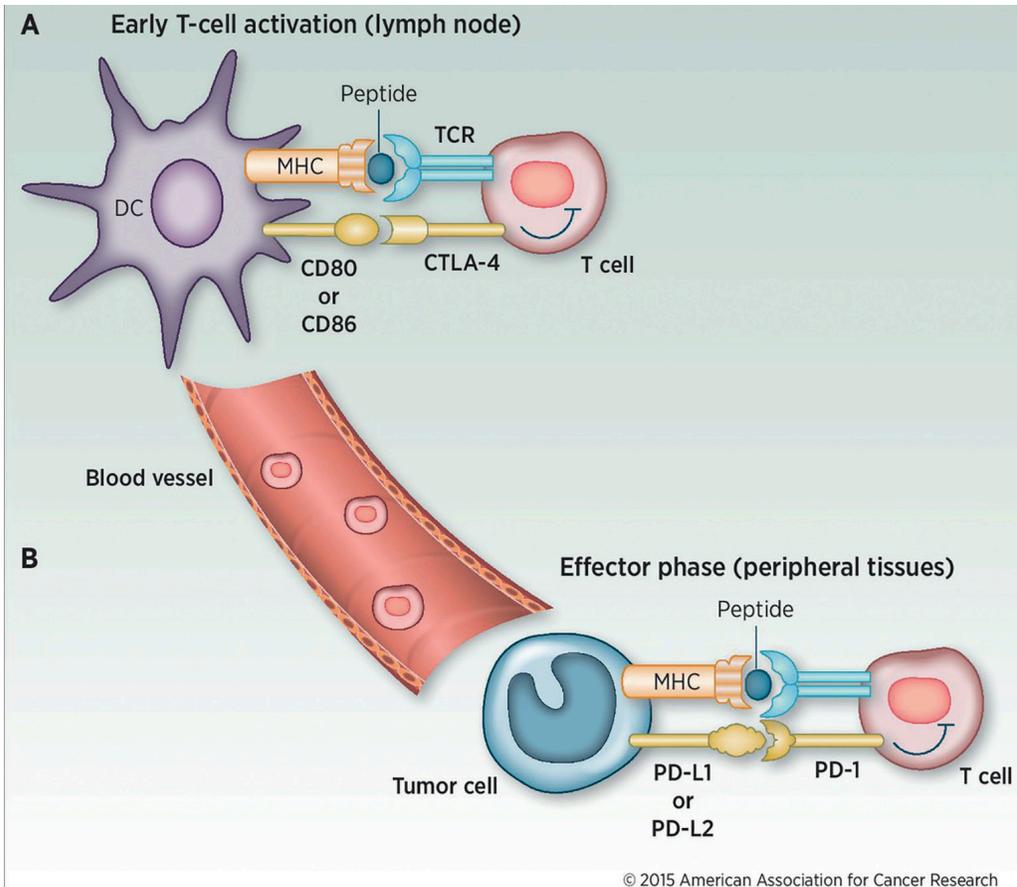


Un altro approccio che è stato studiato consiste nell'innescare l'attivazione immunitaria innata e l'infiammazione nel microambiente tumorale con agenti come gli interferoni di tipo 1 (IFN) e agonisti del recettore Toll-like (TLR)

I **Toll-Like Receptor TLR** sono una classe di proteine che giocano un ruolo chiave nella difesa dell'organismo, in particolare nell'immunità innata. Sono recettori transmembrana espressi soprattutto sulla membrana di cellule sentinella come macrofagi e cellule dendritiche.

Più recentemente, grazie a una migliore comprensione dei meccanismi di regolazione immunitaria, mediata dall'antigene associato ai linfociti T citotossici 4 (CTLA-4), dal ligando di morte cellulare programmata 1 (PDL-1),

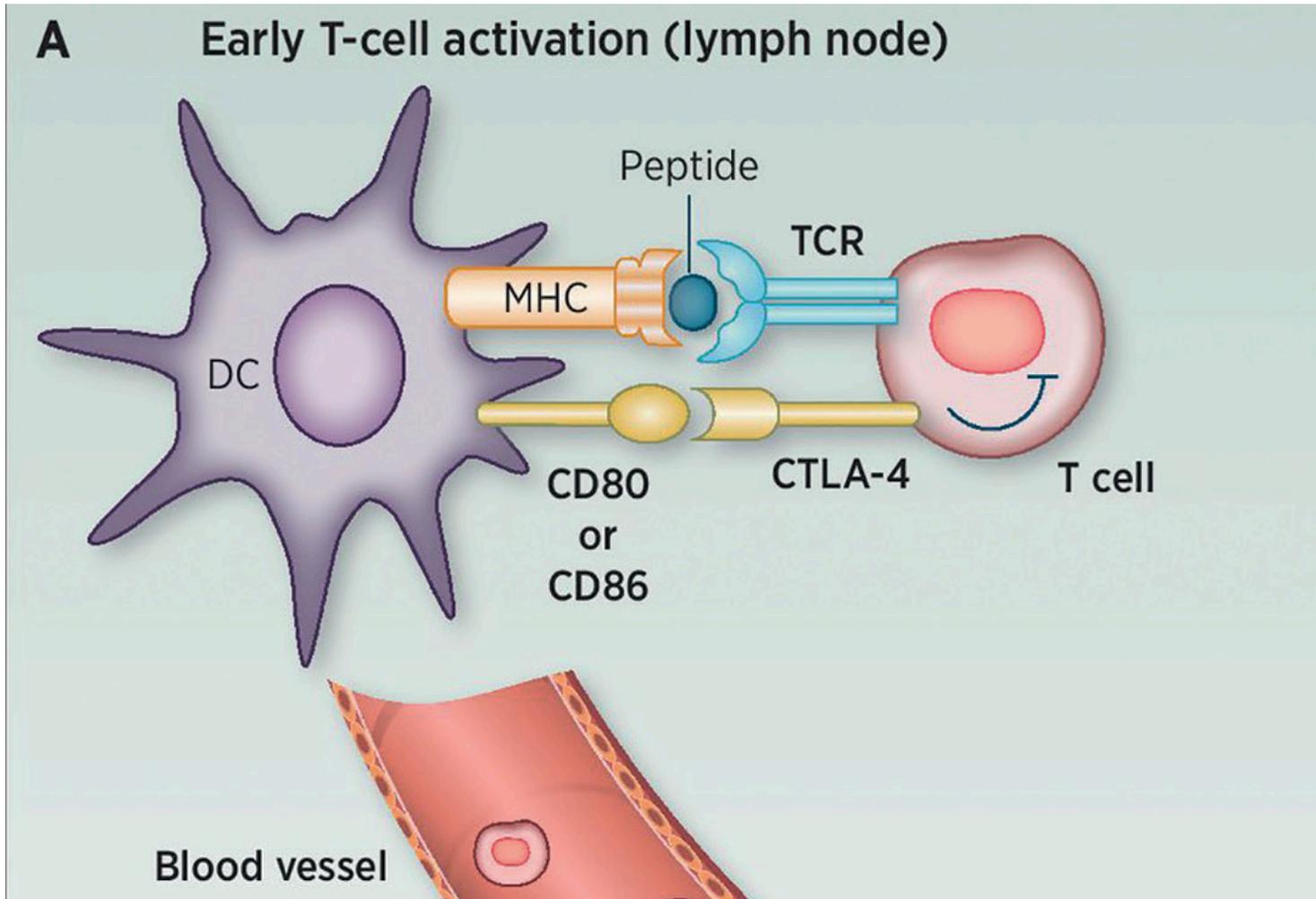
Inibitori di checkpoint immunitario



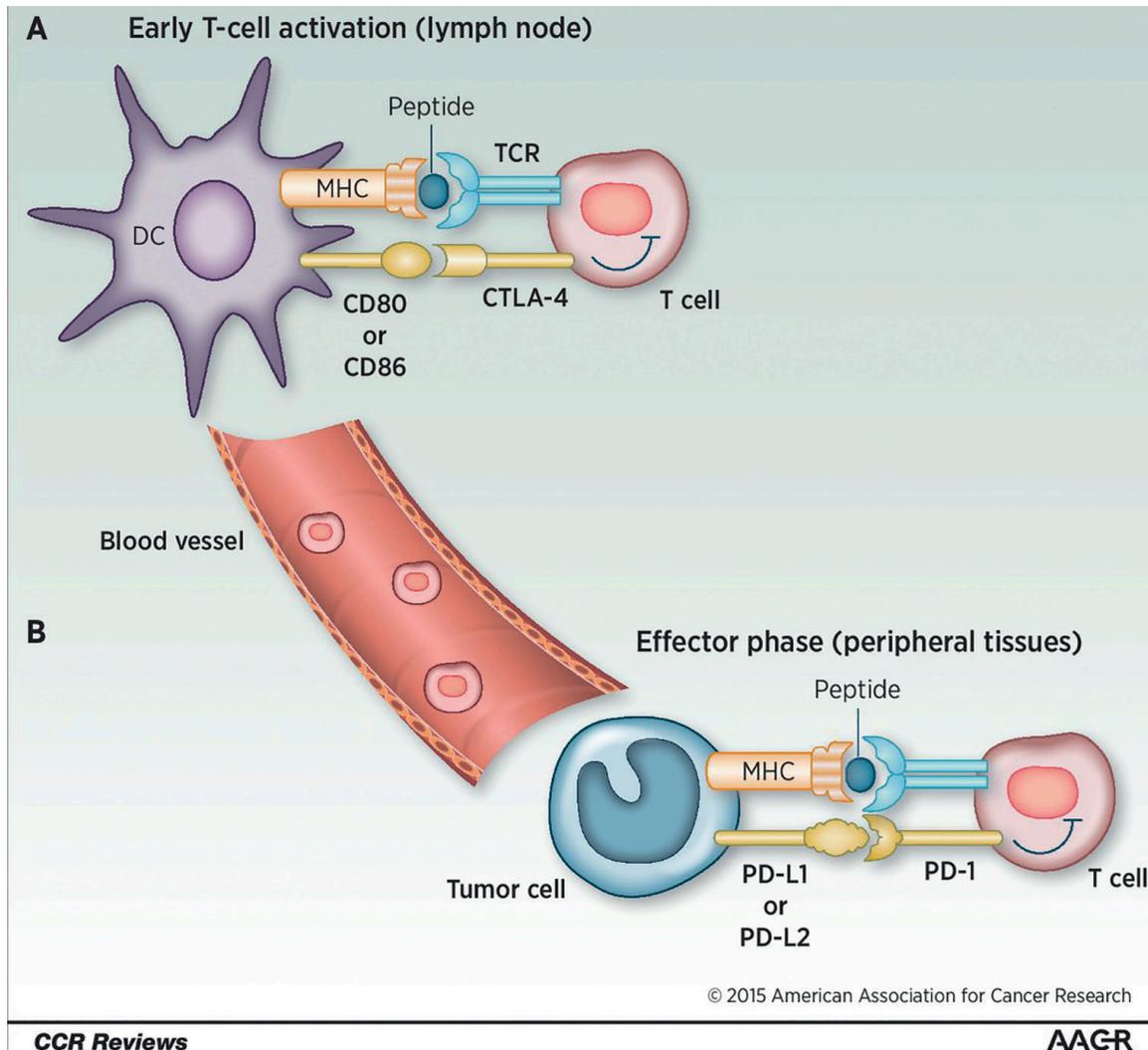
CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4), noto anche come **CD152**, è un recettore appartenente alla superfamiglia delle Ig espresso sui linfociti T CD4+ e CD8+ recentemente attivati.

Inibitori di checkpoint immunitario

Antigene associato ai linfociti T citotossici 4 (CTLA-4)



CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4), noto anche come **CD152**, è un recettore appartenente alla superfamiglia delle Ig espresso sui linfociti T CD4+ e CD8+ recentemente attivati.



Inibitori di checkpoint immunitario

Numerose vie segnalatorie inibitorie del sistema immunitario sono utilizzate per mantenere l'auto-tolleranza e l'omeostasi: le molecole coinvolte in tali vie sono definite collettivamente checkpoint immunitari.

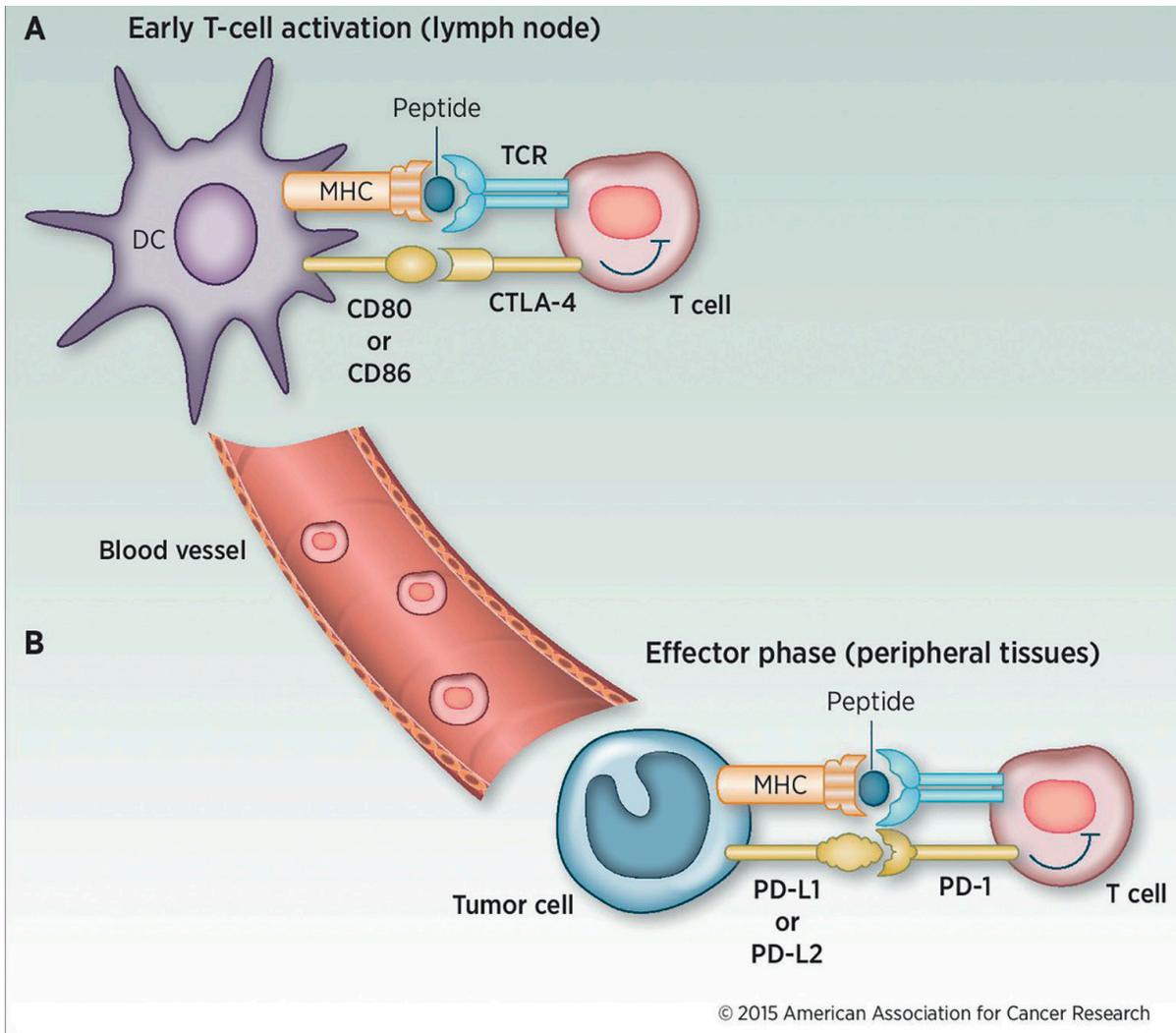
Il ruolo primario dei checkpoint immunitari è proteggere i tessuti dai danni quando il sistema immunitario risponde ai patogeni e mantenere la tolleranza agli auto-antigeni (cioè prevenire l'autoimmunità)

Questo è principalmente ottenuto regolando la funzione di attivazione o quella effettrice delle cellule T.

Alcuni tumori utilizzano un meccanismo attraverso il quale sfuggono al sistema immunitario mediato dall'utilizzo di checkpoint immunitari



Lo sviluppo di molti nuovi agenti capaci di modularli o, viceversa, in grado di modulare recettori co-stimolatori della risposta immunitaria



Il primo recettore checkpoint che è stato studiato e testato con successo come bersaglio di una immunoterapia è **CTLA-4**

Esso è espresso su cellule T attivate e la sua funzione primaria è quella di down-regolare l'estensione dell'attivazione dei linfociti T contrastando il segnale co-stimolatorio mediato da CD28.

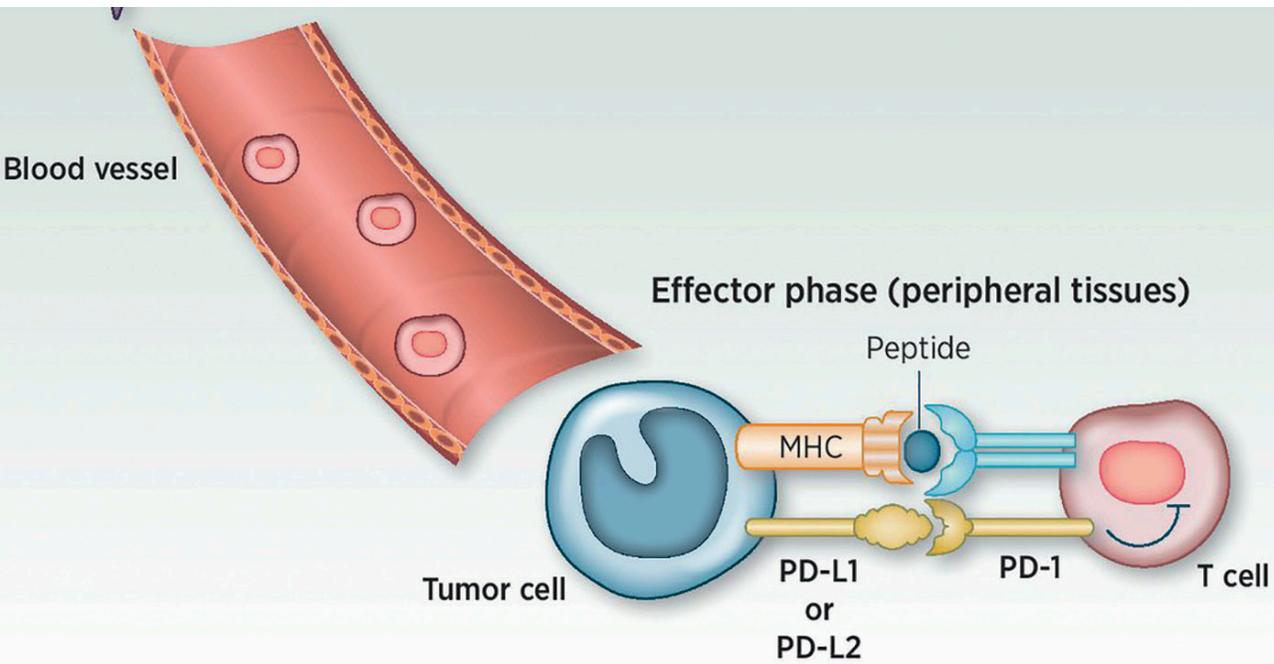
Sia CTLA-4 sia CD28 condividono gli stessi ligandi, CD80 tuttavia, CTLA-4 ha un'affinità più elevata per questi ligandi e pertanto supera CD28 per il legame con il ligando, attenuando e limitando così la risposta delle cellule T

Il ruolo critico di CTLA-4 è mantenere l'attivazione delle cellule T sotto controllo

Ipilimumab, un anticorpo monoclonale anti-CTLA-4,
è stato il primo inibitore di un checkpoint immunitario a ricevere l'approvazione della FDA per
il trattamento del melanoma avanzato.

Questi anticorpi si legano a CTLA-4 e bloccano il suo segnale immunosoppressivo.

Di conseguenza, le cellule T attivate, incluse quelle attivate dagli antigeni tumorali, possono continuare a proliferare, produrre citochine ed esercitare le loro funzioni effettrici citotossiche nel microambiente tumorale



Successivamente sono stati studiati e testati un altro recettore di checkpoint immunitari:

Recettore di morte programmata 1 (PD1) e i suoi ligandi, il ligando di morte cellulare programmato 1 (PD-L1) e il ligando di morte cellulare programmato 2 (PD-L2)

PD-1 gioca un ruolo chiave nel regolare e mantenere l'equilibrio tra l'attivazione delle cellule T e la tolleranza immunitaria. A differenza di CTLA-4, tuttavia, PD-1 è ampiamente espresso e può essere trovato, oltre che sulla superficie delle cellule T, anche su quella delle cellule B e NK

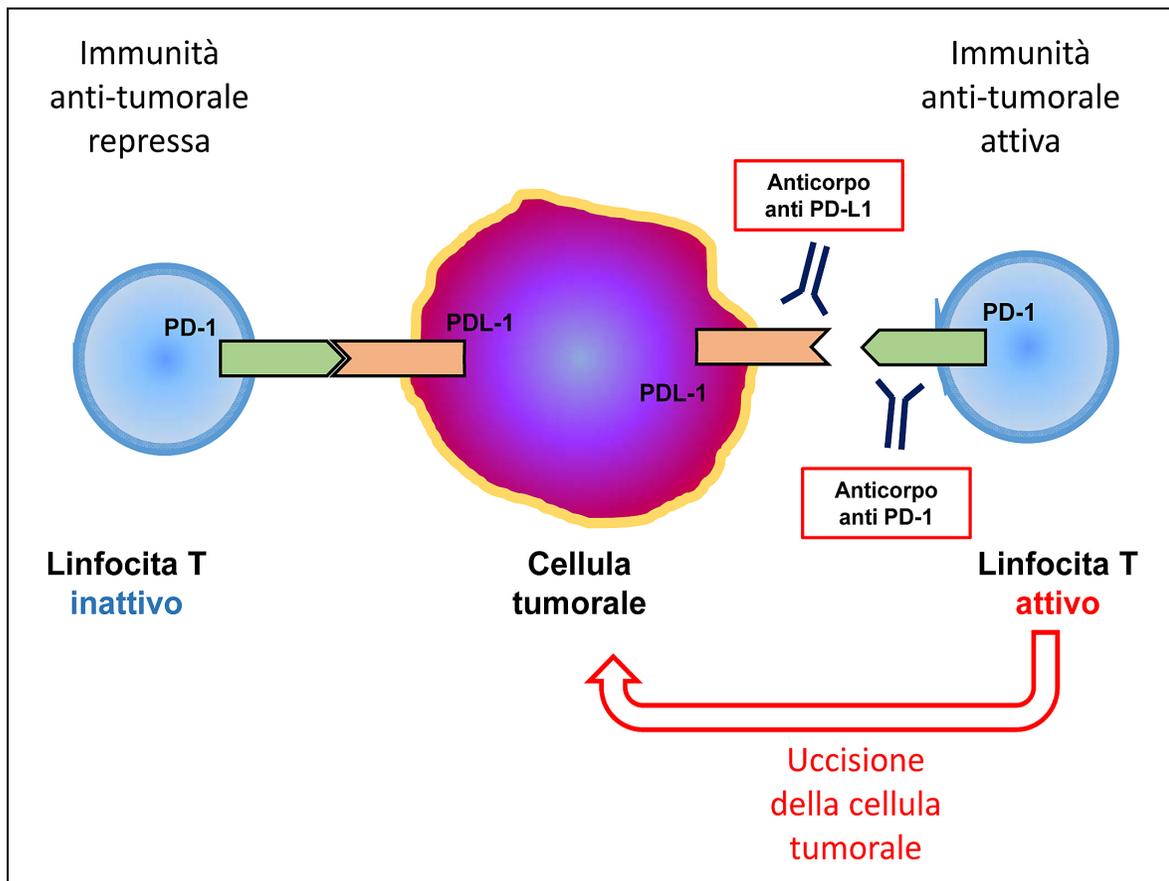
DIFFERENZA TRA CTLA-4 e PD-1

Mentre CTLA-4 regola principalmente l'attivazione delle cellule T nei tessuti linfatici, il ruolo principale di PD-1 è di limitare l'attività delle cellule T nei tessuti periferici durante una risposta immunitaria cellulo-mediata o infiammatoria.

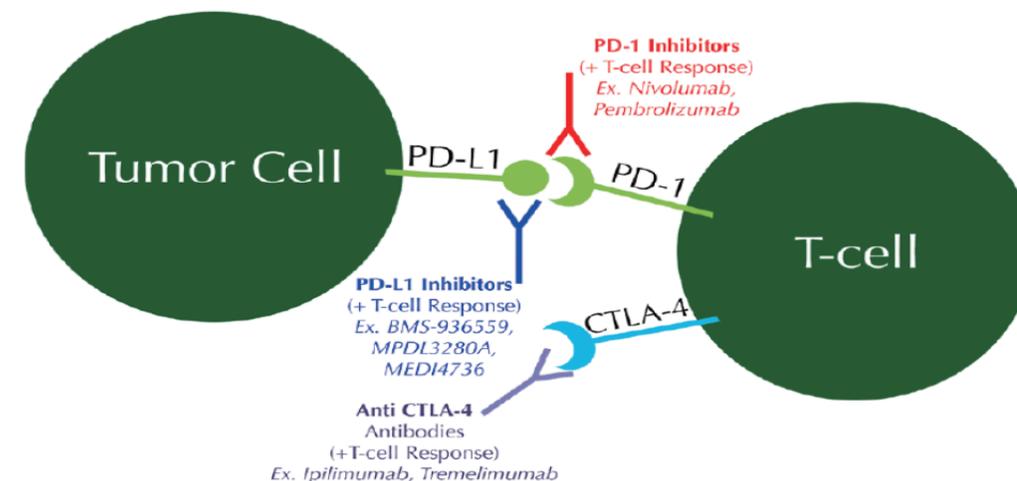
I tumori possono sfruttare questo checkpoint e rendere i TIL, in particolare le CTL e le cellule NK, incapaci di uccidere.

Il ligando PD-L1 è comunemente sovraregolato su diversi tumori solidi umani, tra cui il melanoma, il polmone e i tumori ovarici.

I tessuti normali raramente esprimono le proteine PD-L1 sulla propria superficie cellulare, ad eccezione delle tonsille, placenta ed una piccola frazione di cellule macrofago-like nei polmoni e fegato, al fine di limitare la propagazione dell'area infiammata ed evitare danni ai tessuti circostanti.



Le cellule tumorali esprimono spesso recettori cellulari, in particolare PD-L1, che si legano alle cellule regolatrici della risposta immunitaria dell'ospite, attraverso il recettore PD-1, inibendole.



Cosa è PD-1?

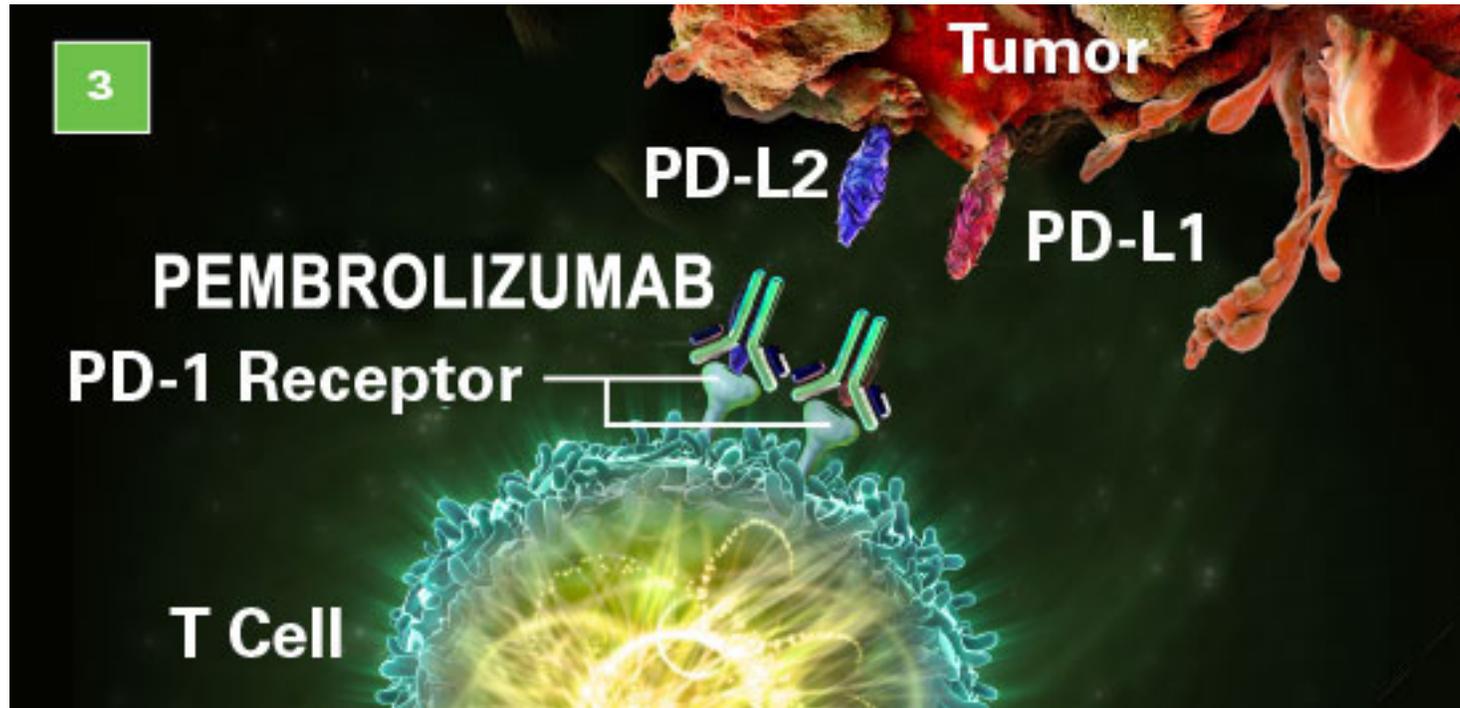
La proteina della morte programmata 1 è espressa sui linfociti T, attivati dall'antigene, con un ruolo importante nella regolazione della loro attività.

PD-1 e i suoi ligandi, **PD-L1** e PD-L2, regolano negativamente la risposta immunitaria, inattivando i linfociti T.

Nel tumore del polmone, gli anticorpi che funzionano contro il PD-1, (o contro il suo ligando PD-L1) hanno dimostrato risultati promettenti, poiché bloccano l'interazione e quindi l'attività inibitoria

Questi **farmaci** rappresentano una delle strategie più efficaci nel restituire la funzione ai linfociti T divenuti anergici

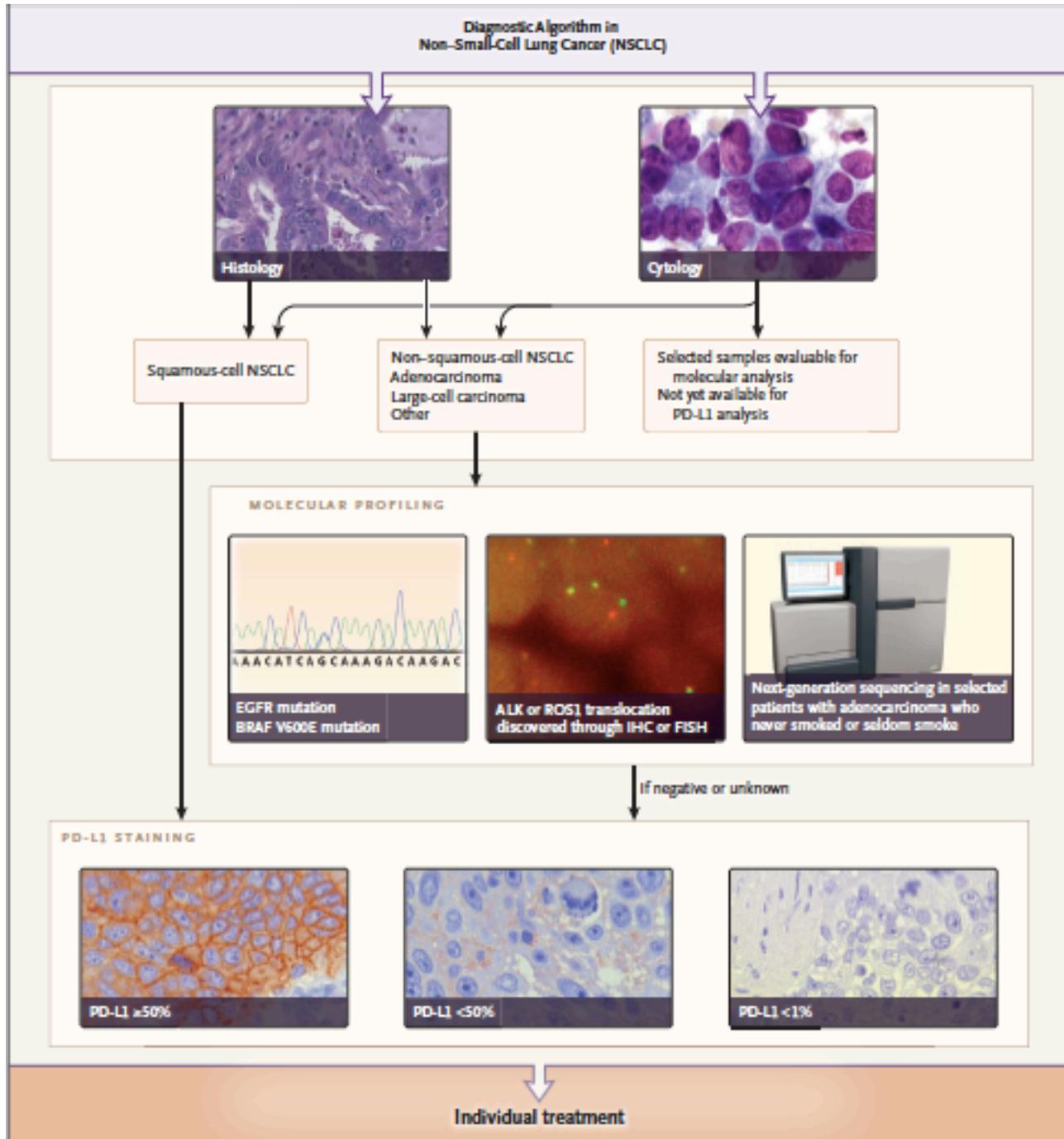
e per lo sviluppo dei linfociti T della memoria, che possono garantire una risposta duratura e dinamica, determinando un controllo della progressione del tumore per mesi o anni, anche dopo la sospensione della terapia stessa



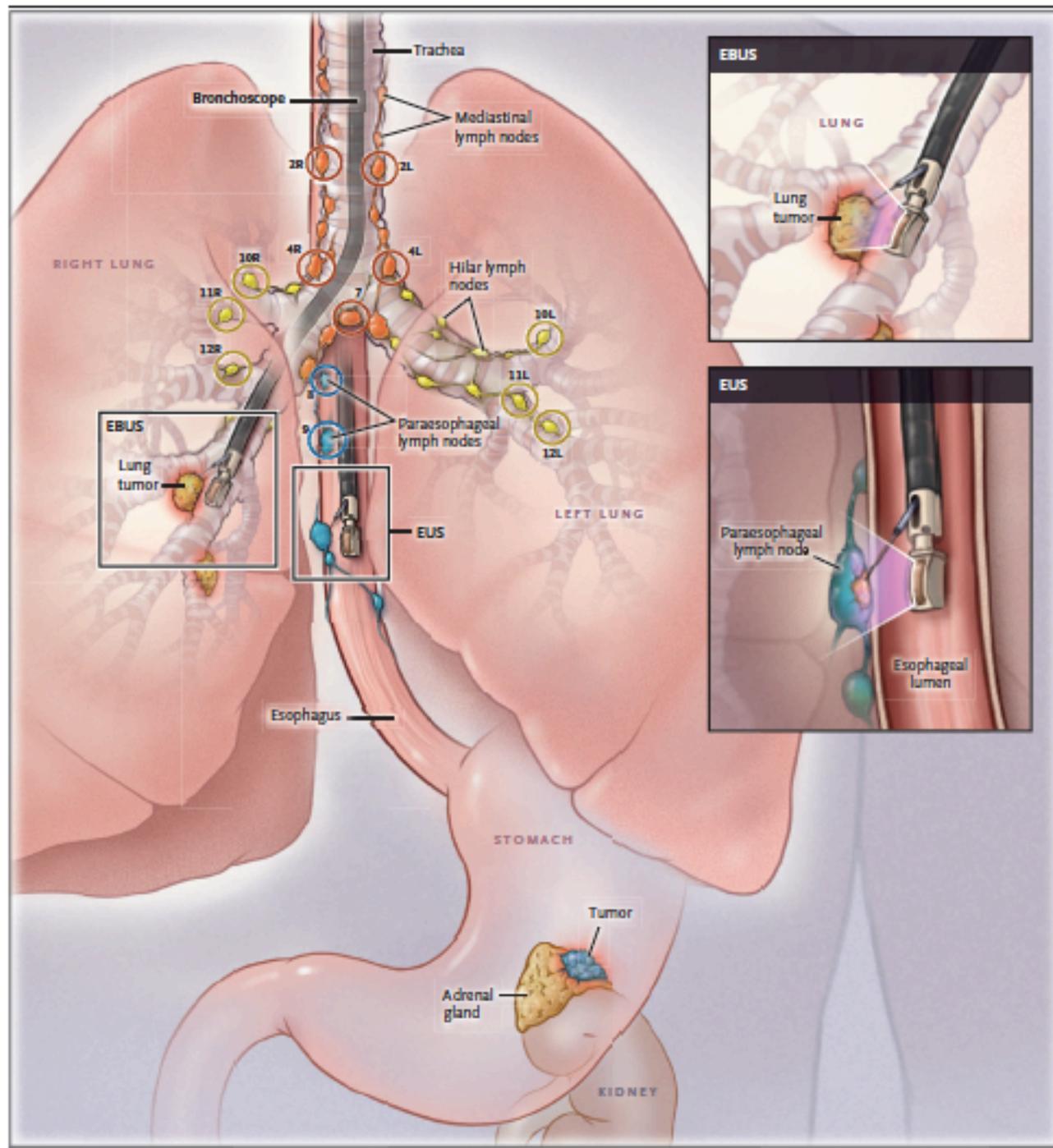
Pembrolizumab blocca l'interazione tra il PD-1 e i suoi ligandi, PD-L1 e PD-L2, attivando in tal modo i linfociti T che possono colpire sia le cellule tumorali che le cellule sane

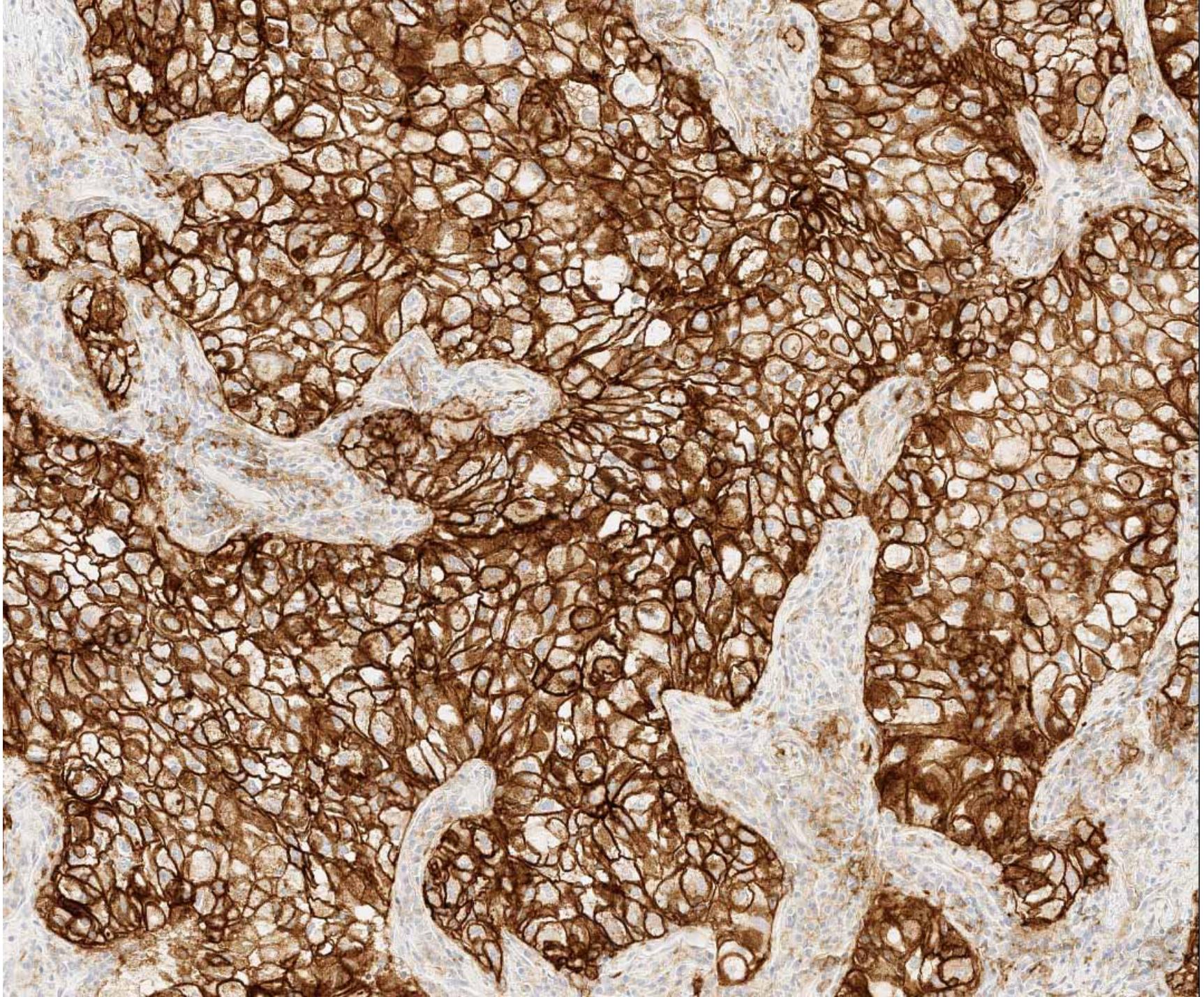
Questi farmaci rappresentano una delle strategie più efficaci nel restituire la funzione ai linfociti T divenuti anergici

Diagnostic Algorithm in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)

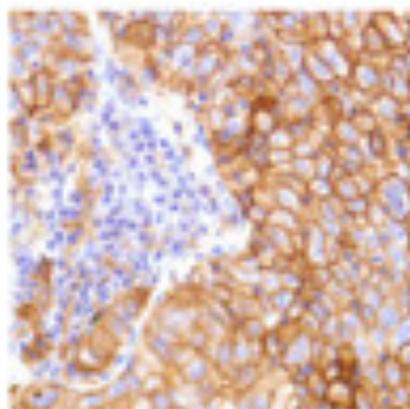


Histology	Molecular Pathology	PD-L1 Status (TPS)	First-Line Therapy	Maintenance Therapy	Second-Line Therapy
Squamous-cell NSCLC	NA	<50%	Platinum-based chemotherapy Gemcitabine and cisplatin+ necitumumab (EMA)	Necitumumab	Immunotherapy Chemotherapy Docetaxel+ramucirumab Afatinib
	NA	≥50%	Pembrolizumab	Pembrolizumab	Platinum-based chemotherapy
Non-squamous-cell NSCLC	Positive for EGFR mutation	NA	Erlotinib+bevacizumab Erlotinib Afatinib Gefitinib	Erlotinib+bevacizumab Erlotinib Afatinib Gefitinib	Osimertinib Platinum-based chemotherapy
	ALK	NA	Crizotinib (also for ROS1-positive patients) Ceritinib (FDA and EMA)	Crizotinib (also for ROS1-positive patients) Ceritinib (FDA and EMA)	Ceritinib Alectinib (after failure of crizotinib) Platinum-based chemotherapy
	Wild type	<50%	Platinum-based chemotherapy (bevacizumab optional in eligible patients)	Pemetrexed (continuation or switch maintenance) Bevacizumab (continuation maintenance)	Immunotherapy Chemotherapy Docetaxel+ramucirumab Docetaxel+nintedanib (adenocarcinoma, EMA) Erlotinib (EMA)
	Wild type	≥50%	Pembrolizumab	Pembrolizumab	Platinum-based chemotherapy

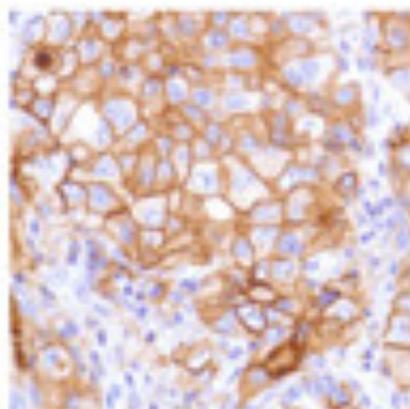




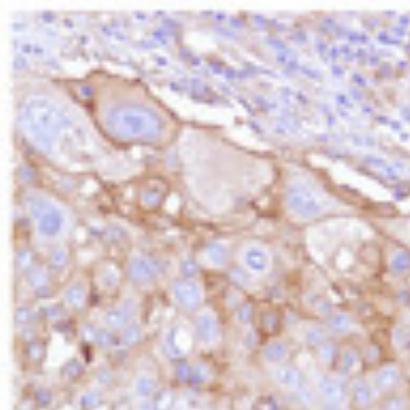
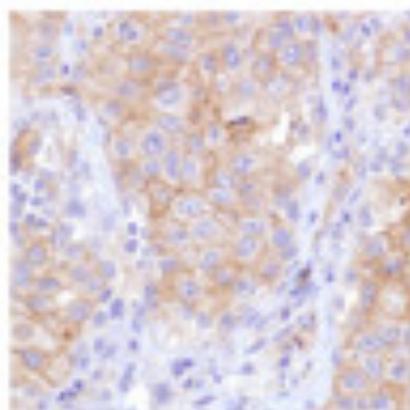
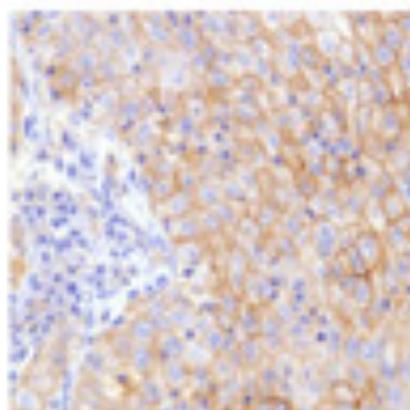
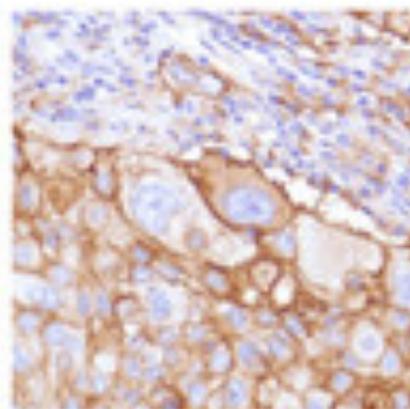
Case 1



Case 2



Case 3



- SP 142 per il trattamento con Atezolizumab
- SP 263 per il trattamento con Durvalumab
- PD-L1 22C3 per il trattamento con Pembrolizumab
- PD-L1 28-8 per il trattamento con Nivolumab

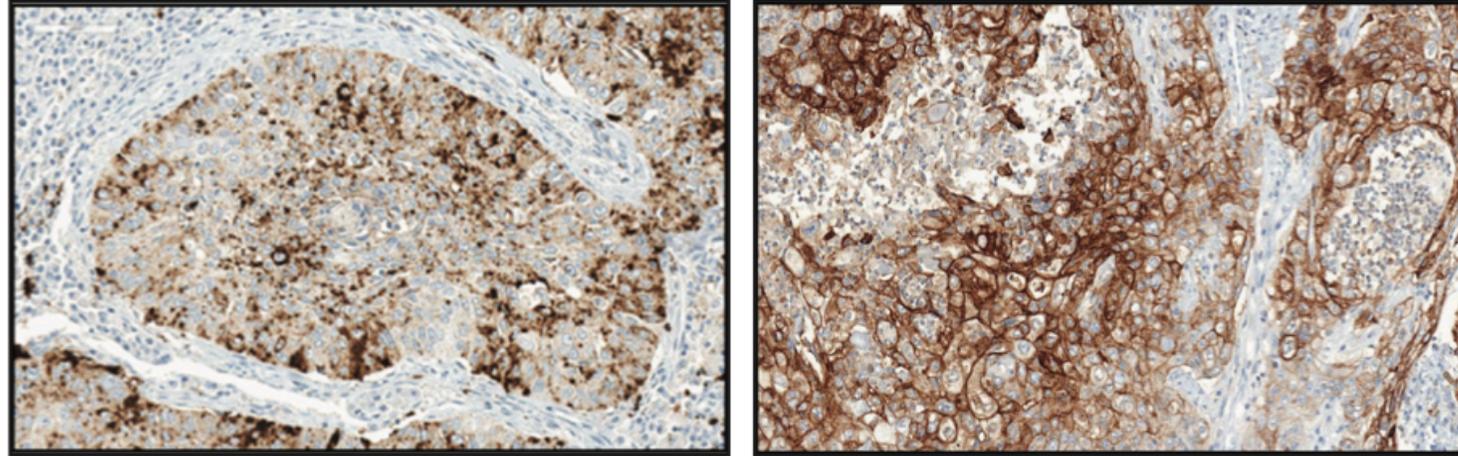


Figura 23. Esempio di positività al clone SP 142 e SP 263. I pazienti potranno usufruire dell'immunoterapia

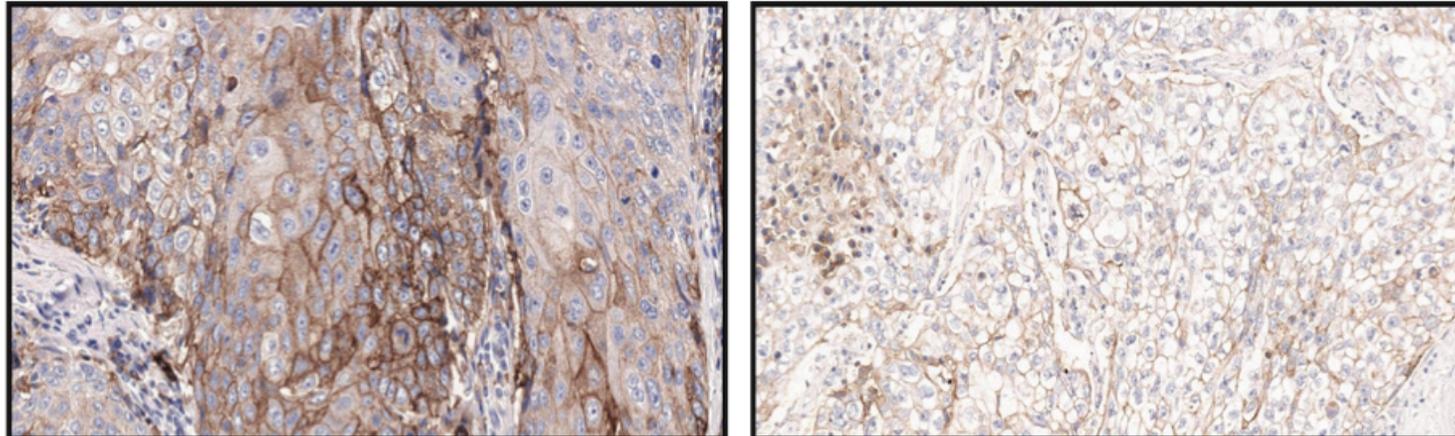
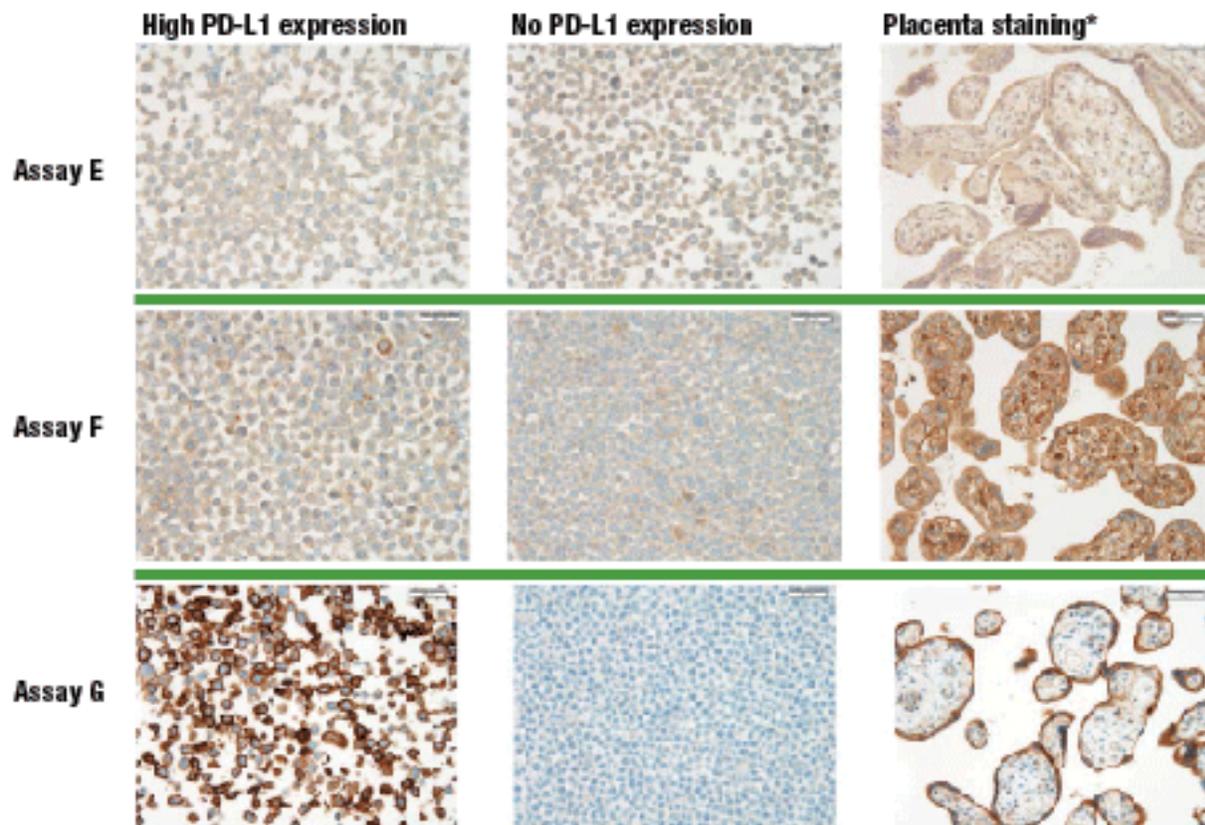


Figura 24. Esempio di positività al clone 28.8 e 22C3. I pazienti potranno usufruire dell'immunoterapia

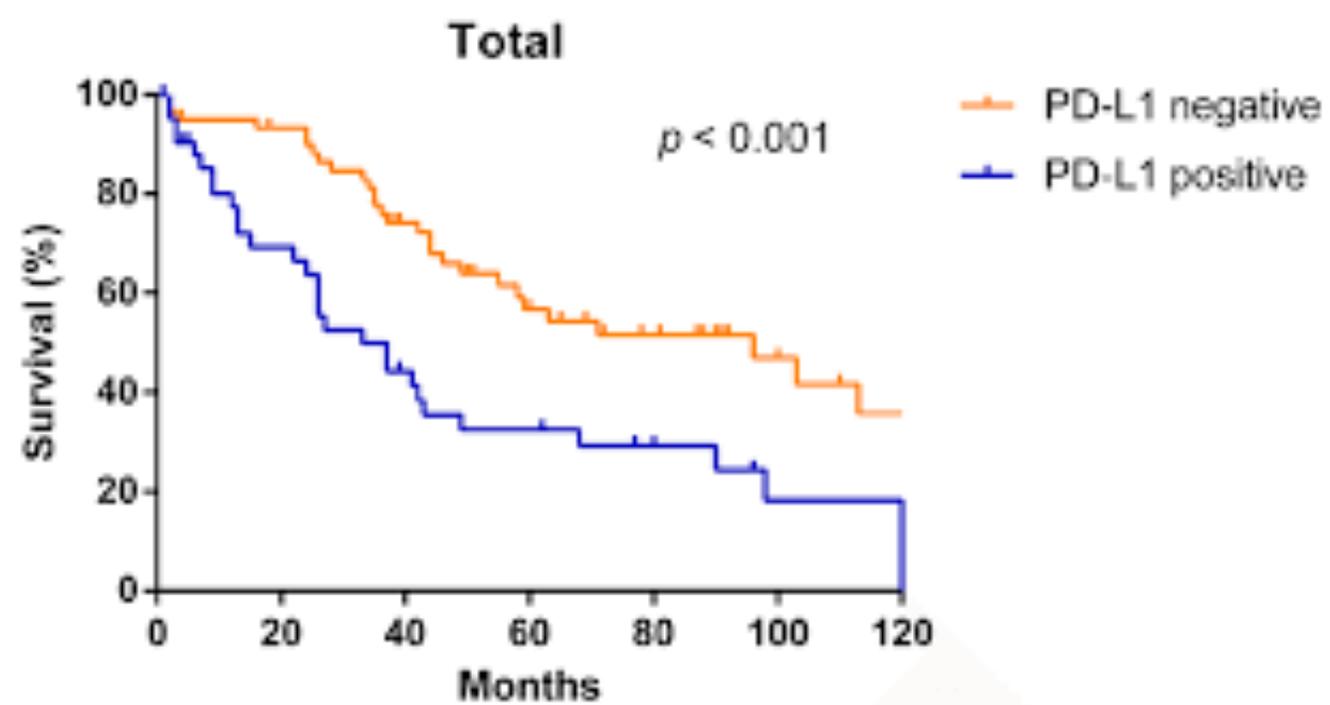
Fig. 6

Some PD-L1 IHC assays are neither sensitive nor specific when used on fixed specimens



*Syncytiotrophoblast

Chen DS. Presented at: IASLC Santa Monica Lung Meeting; Feb. 18–20, 2015; Santa Monica, Calif.



REFERTAZIONE E TEMPISTICA

La refertazione del test per PD-L1 nei pazienti con NSCLC prevede l'indicazione di una serie di informazioni da strutturare in 6 campi principali:

- a) dati anagrafici e richiedente;
- b) notizie clinico anamnestiche
e sede del prelievo in esame;
- c) tipologia del materiale utilizzato per il test;
- d) clone
e piattaforma strumentale utilizzata;
- e) dato analitico sull'espressione di PD-L1;
- f) nota sul significato clinico del dato.

a) Dati Anagrafici del paziente e dei richiedenti: come in ogni referto, dovranno essere riportati le generalità del paziente, del medico richiedente, della struttura di provenienza della richiesta.

b) Notizie clinico-anamnestiche: le informazioni cliniche del paziente devono essere pertinenti all'indagine effettuata, e devono contenere informazioni relative all'anamnesi. In particolare andrebbero inserite le informazioni in merito all'abitudine al fumo di tabacco, allo stadio clinico, all'istotipo tumorale, alla sede del prelievo, primitiva o secondaria, all'eventuale stato mutazionale degli altri marcatori predittivi nel NSCLC.

c) Materiale in esame: è importante specificare la tipologia di campione in esame, campione chirurgico, biopsia, campione citologico. Per quanto concerne quest'ultimo, andranno riportate le informazioni relative all'adeguatezza descritte nel capitolo precedente, ossia se il test sia stato effettuato su campione citoincluso/cell-block, se lo stesso sia stato processato con modalità e tempi previsti per i piccoli campioni bioptici e pertanto fissato in formalina e incluso in paraffina, unitamente alla quota minima di cellule neoplastiche vitali, che deve essere pari o superiore a 100.

d) Clone utilizzato: è necessario specificare il tipo di clone anticorpale utilizzato

e) dato analitico sull'espressione di PD-L1: riportare la percentuale di positività immunoistochimica, utilizzando il "Tumor Proportion Score (TPS)" rispetto alla totalità della popolazione neoplastica presente nel campione in esame.

f) Nota sul significato clinico del dato:

•• Indicazione dell'indirizzo terapeutico in relazione alla positività riportata per l'utilizzo del farmaco pembrolizumab in prima o seconda linea di trattamento dei pazienti con NSCLC in stadio **IIIb/IV**:

- - Score $< 1\%$ (negativo): paziente non eleggibile al trattamento;
- - Score $\geq 1\%$: paziente eleggibile al trattamento in seconda linea;
- - Score $\geq 50\%$: paziente eleggibile al trattamento in prima linea.

•• Indicazione dell'indirizzo terapeutico in relazione alla positività riportata per l'utilizzo del farmaco durvalumab nei pazienti con NSCLC in stadio **III non operabile**:

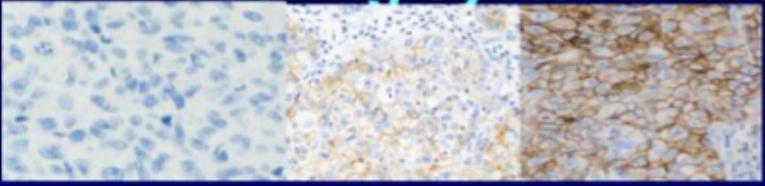
- - Score $< 1\%$ (negativo): paziente non eleggibile al trattamento;
- - Score $\geq 1\%$: paziente eleggibile al trattamento con anti-PD-L1 durvalumab.

Quale anticorpo utilizzare

E' necessaria una accurata valutazione della percentuale di espressione di PD-L1 che spesso comporta un esame complesso data la frequente eterogeneità di espressione nelle cellule tumorali sia di numero che di intensità, soprattutto quando i conteggi risultano intorno a 50% oppure intorno all'1%). E' necessario ricorrere ad anticorpi validati nell'ambito degli studi clinici registrativi.

Gli studi clinici che hanno portato all'approvazione del farmaco pembrolizumab hanno utilizzato il test PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Agilent-Dako) come test diagnostico su piattaforma DAKO.

Scoring system: 22C3



PD-L1 Expression	Staining Pattern
No Expression	Partial or complete cell membrane staining ($\geq 1+$) in $< 1\%$ of viable tumor cells
Low Expression	Partial or complete cell membrane staining ($\geq 1+$) in $\geq 1-49\%$ of viable tumor cells
High Expression	Partial or complete cell membrane staining ($\geq 1+$) in $\geq 50\%$ of viable tumor cells

Score only viable tumor cells. Exclude all other cells from scoring: infiltrating immune cells, normal cells, necrotic cells, and debris.

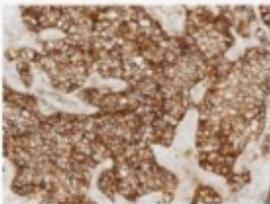
Score partial or complete cell membrane staining ($\geq 1+$) that is perceived distinct from cytoplasmic staining. Exclude cytoplasmic staining from scoring.

 Dako
An Agilent Technologies Company

PD-L1 IHC 22C3 pharmDx | Interpretation Manual

Gli studi che hanno portato all'approvazione di durvalumab hanno invece utilizzato il test SP263 (Ventana) su piattaforma Ventana Benchmark.

VENTANA PD-L1 (SP263) Rabbit Monoclonal Primary Antibody



Catalog Number:	790-4905
Ordering Code:	07494190001
Quantity:	50 tests
Controls:	Placenta
Clone Name:	SP263
Species:	Rabbit
Localization:	Membranous and/or Cytoplasmic Staining
Regulatory Status:	IVD, CE-IVD

Non-small cell lung cancer (NSCLC)

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay expands immunotherapy options for NSCLC patients through equipping pathologists by:

- Identifying NSCLC patients eligible for treatment with IMFINZ (durvalumab)
- Identifying NSCLC patients eligible for treatment with KEYTRUDA (pembrolizumab)**
- Identifying non-squamous NSCLC patients most likely to benefit from OPDIVO (nivolumab)**
- Providing robust PD-L1 staining in both tumor cells (TC) and tumor-infiltrating immune cells (IC)†
- Allowing optimal lung tissue management through PD-L1 testing of archived unstained slides within 12 months

**Based on a method comparison study carried out by AstraZeneca, which compares data from currently available PD-L1 assays, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (used in the clinical studies of KEYTRUDA), PD-L1 IHC 28-8 pharmDx (used in the clinical studies of OPDIVO) and VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

†IC staining with this assay is not used to assess PD-L1 status for KEYTRUDA or OPDIVO in NSCLC.



Urothelial carcinoma

The VENTANA PD-L1 (SP263) Assay is the clinical trial enrollment assay for IMFINZ (durvalumab) and the only PD-L1 assay validated to assess UC patient treatment benefit from this PD-L1 inhibitor. Using a validated assay to determine PD-L1 status for immunotherapies is important. VENTANA PD-L1 (SP263) Assay equips pathologists by:

- Identifying urothelial carcinoma patients most likely to benefit from IMFINZ (durvalumab)
- Producing robust PD-L1 staining in both tumor cells (TC) and tumor-infiltrating immune cells (IC)
- Providing access to multiple immunotherapy options for different cancer types.

Pathway di PD-1 e dei suoi ligandi (PD-Ls)

RECETTORE

PD-1

Il suo ruolo principale è quello di limitare l'autoimmunità e d'inibire l'attività delle cellule T nella periferia e nei tessuti durante la risposta infiammatoria all'infezione.

(Topalian S. et al., Curr Opin Immunol 2012)
(Kamphorst A. O. et al., 2013)

La pathway di PD-1 e dei suoi ligandi (PD-Ls)

LIGANDO

b. PD-L1

PD-L1 è il principale ligando di PD-1

È iperespresso nella maggior parte dei tumori solidi (tumori del polmone non a piccole cellule, del colon retto, melanomi, carcinomi renali, dell'esofago, del tratto gastro-intestinale, dell'ovaio, gliomi, neoplasie della mammella).

Inibisce la produzione di citochine e, conseguentemente, l'attività citolitica dei linfociti T CD4+ e CD8+ PD-1+ che infiltrano il tumore.

(Brahmer J. R. *et al.*, 2012)

(Topalian S. *et al.*, NEJM 2012)

Oltre la terapia biologica sembra possa esserci di più l'immunoterapia.

PD-1 viene espressa sulle cellule del sistema immunitario e sui linfociti attivati precedentemente dall'interazione con l'antigene corrispondente.

PD-1 ha due ligandi, PD-L1 e PD-L2 anchesse espresse sulle cellule del sistema immunitario.

L'interazione tra PD-1 e PD-L1 / 2 regola in generale le risposte immunitarie e regola negativamente il signaling delle cellule T

L'immunoterapia - il razionale biologico

Per prevenire il danno tissutale, derivato da una prolungata attivazione del sistema immunitario, sono stati selezionati dei pathways che modulano e spengono la risposta immunitaria.

Il checkpoint **PD-1/PD-L1** inibisce l'attivazione delle cellule del sistema immunitario:

- AUTOIMMUNITÀ
- LIMITE ALLA RISPOSTA INFIAMMATORIA

Il sistema immunitario utilizza nei confronti delle cellule tumorali gli stessi meccanismi utilizzati per difenderci contro le infezioni.

Checkpoint **PD-1/PD-L1** inibisce l'attivazione delle cellule del sistema immunitario e viene sfruttato dalle cellule tumorali per sfuggire al sistema immunitario.

Sulla superficie cellulare di vari tipi di tumori e nello stesso microambiente tumorale, è presente un'iper-espressione di PD-L1.

L'interazione PD-1/PD-L1 induce immunosoppressione e tolleranza nel microambiente tumorale, con apoptosi, anergia ed esaurimento funzionale delle cellule T e produzione di IL-10. Essi possono anche mediare la soppressione delle cellule dendritiche, indurre la differenziazione di Tregs e proteggere le cellule tumorali da lisi dai linfociti T citotossici (CTL).

Farmaci che inibiscono il checkpoint PD-1 distruggono questi pathway inibitori e ripristinano l'attività antitumorale delle cellule T.

L'immunoterapia - il razionale biologico

L'instabilità genomica delle cellule tumorali, favorisce lo sviluppo di cloni immunogenici, che sono riconosciuti dalle cellule del sistema immunitario.

Le cellule dendritiche e le cellule presentanti l'antigene stimolano, a loro volta, le cellule T CD8+, che attivano quei meccanismi normalmente impiegati per eliminare virus e batteri.

La conseguenza è la morte delle cellule tumorali.

Immunoncologia nei tumori

Cosa è PD-1 (Programmed Death-1)?

La proteina della morte programmata 1 è espressa sui linfociti T, con un ruolo importante nella regolazione della loro attività.

PD-1 e i suoi ligandi, **PD-L1** e PD-L2, regolano negativamente la risposta immunitaria, inattivando i linfociti T.

Il suo ruolo principale è quello di limitare l'autoimmunità e d'inibire l'attività delle cellule T nella periferia e nei tessuti durante la risposta infiammatoria all'infezione.

La pathway di PD-1 e dei suoi ligandi (PD-Ls)

LIGANDO

b. PD-L1

PD-L1 è il principale ligando di PD-1

È iperespresso nella maggior parte dei tumori solidi (tumori del polmone non a piccole cellule, del colon retto, melanomi, carcinomi renali, dell'esofago, del tratto gastro-intestinale, dell'ovaio, gliomi, neoplasie della mammella).

Inibisce la produzione di citochine e, conseguentemente, l'attività citolitica dei linfociti T CD4⁺ e CD8⁺ PD-1⁺ che infiltrano il tumore.

La pathway di PD-1 e dei suoi ligandi (PD-Ls)

LIGANDO

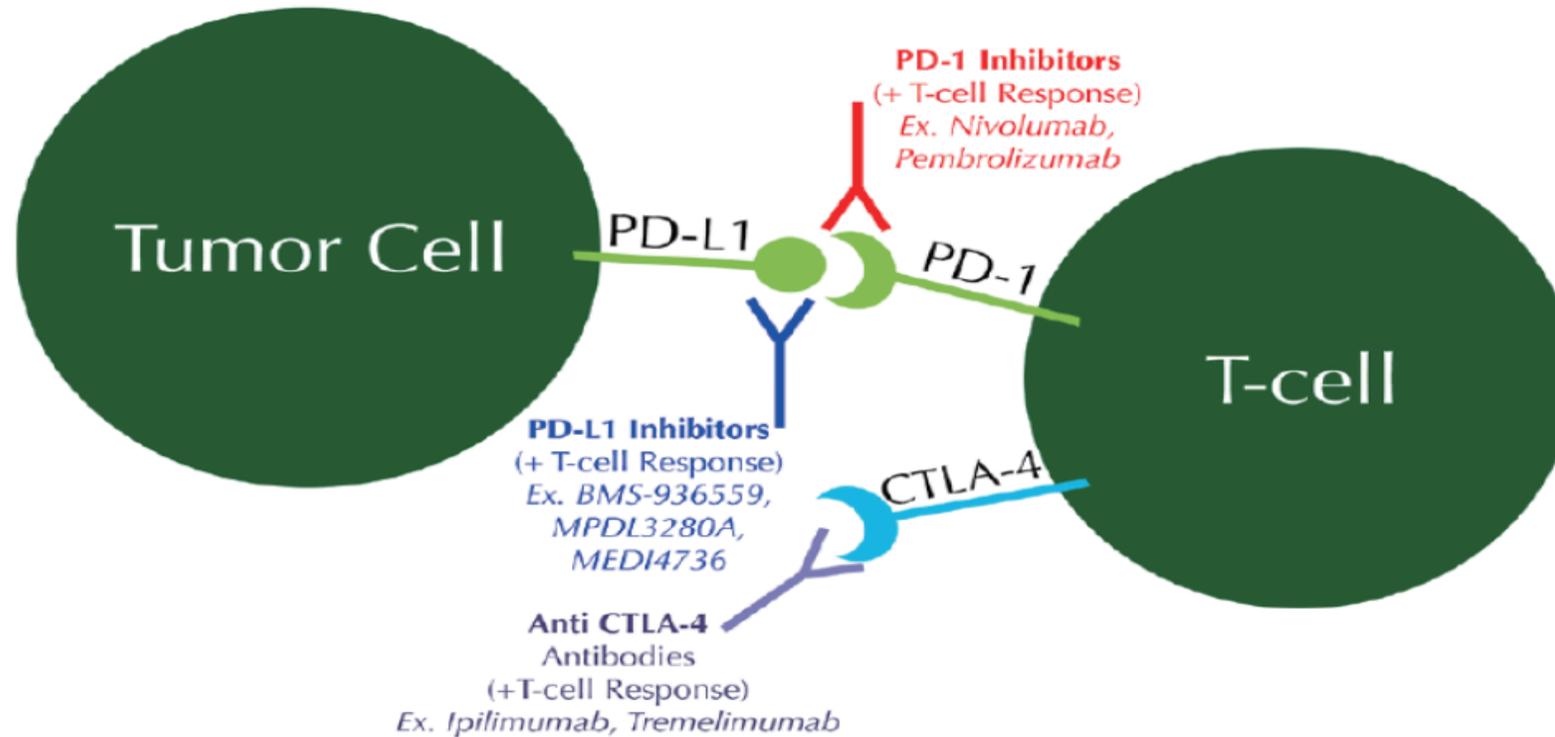
b. PD-L1

PD-L1 è il principale ligando di PD-1

FUNZIONE

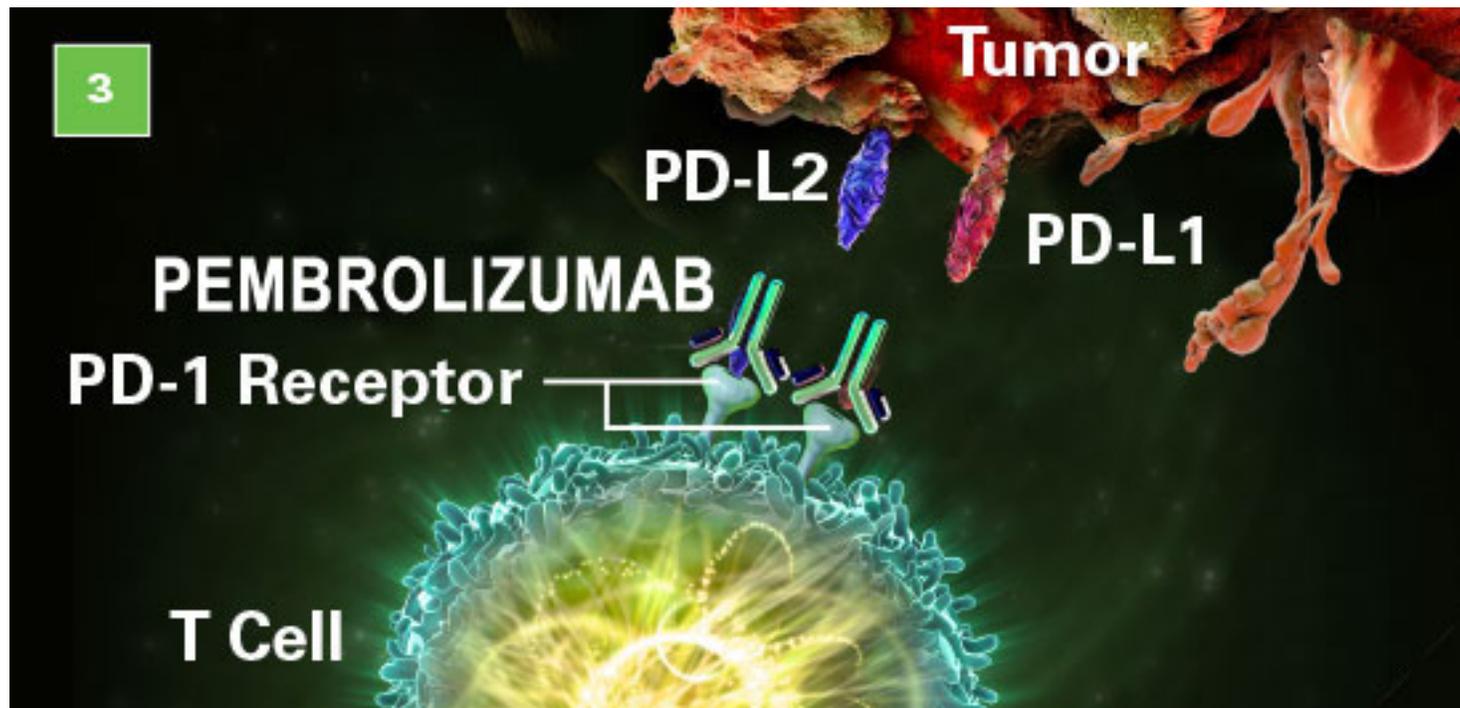
Inibisce la produzione di citochine e, conseguentemente, l'attività citolitica dei linfociti T CD4⁺ e CD8⁺ PD-1⁺ che infiltrano il tumore.

Immunoncologia nei tumori del polmone



Le cellule tumorali esprimono spesso recettori cellulari, in particolare PD-L1, che si legano alle cellule regolatrici della risposta immunitaria dell'ospite, attraverso il recettore PD-1, inibendole.

Gli anticorpi che funzionano contro il PD-1, (o contro il suo ligando PD-L1) hanno dimostrato risultati promettenti, poiché bloccano l'interazione e quindi l'attività inibitoria



L'utilizzo di anticorpi monoclonali anti-PD-1 ed anti-PD-L1 per il trattamento di alcune neoplasie solide ed ematologiche in stadio avanzato ne ha dimostrato l'attività e la sicurezza.

Questi farmaci rappresentano una delle strategie più efficaci nel restituire la funzione ai linfociti T divenuti anergici

Pembrolizumab blocca l'interazione tra il PD-1 e i suoi ligandi, PD-L1 e PD-L2, attivando in tal modo i linfociti T che possono colpire sia le cellule tumorali che le cellule sane