



Célula T ativa

PD-1

PD-L1

macrófago

## Explorando a via de sinalização do PD-L1

um novo sentido na investigação da imunoterapia contra o cancro

B7.1

PD-L1

PD-L1

Célula tumoral



## O ciclo da imunidade contra o cancro

O processo pelo qual o sistema imunitário elimina as células tumorais é descrito pelo ciclo da imunidade contra o cancro.<sup>1</sup> A investigação em imunoterapia procura compreender de que forma se pode ativar o sistema imunitário, de defesa do organismo, contra a capacidade de o cancro se desenvolver e escapar à sua destruição.<sup>2</sup>

### Etapas 1-3: Início e propagação da imunidade contra o cancro<sup>1</sup>

- A oncogénese leva à expressão de antígenos mutados que podem ser capturados pelas células dendríticas
- As células dendríticas apresentam os antígenos às células T, preparando e ativando as células T citotóxicas para atacar as células tumorais

### Etapas 4-5: Acesso ao tumor<sup>1</sup>

- As células T ativadas deslocam-se até ao tumor e infiltram-se no microambiente tumoral

### Etapas 6-7: Reconhecimento cancro-célula e início da ação citotóxica<sup>1</sup>

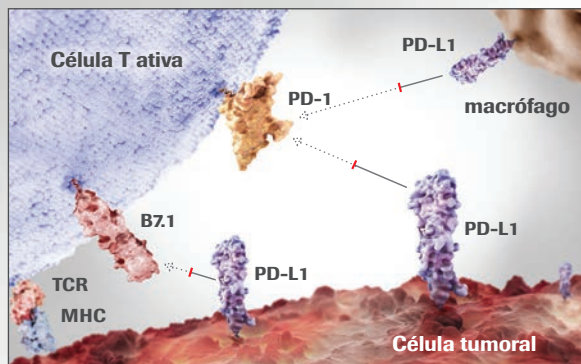
- As células T ativadas podem reconhecer e eliminar as células alvo tumorais
- As células tumorais destruídas libertam antígenos adicionais, propagando o ciclo de imunidade contra o cancro



# A via de sinalização do PD-L1 é um alvo importante na investigação oncológica

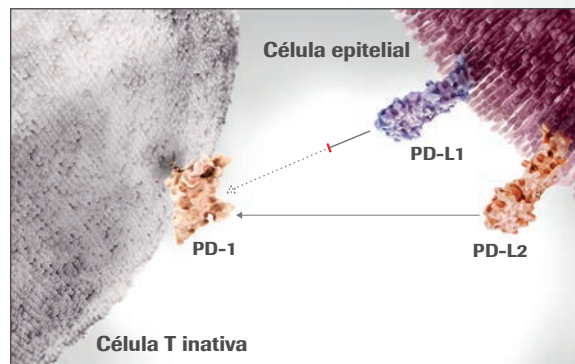
Os dados sugerem que a expressão de PD-L1 pode ser um dos principais *drivers* imunossupressores em diversos tipos de cancro.<sup>2,3</sup>

O bloqueio da sinalização do PD-L1 pode resultar na reposição da atividade e na intensificação da preparação anticancerígena das células T.<sup>2,3</sup>



## A interferência do PD-L1 afeta a ligação a B7.1 e PD-1<sup>2,3</sup>

- A interferência na atividade do PD-L1 nas células tumorais e células imunitárias que infiltram os tumores, pode impedir a sinalização supressora através de B7.1 e PD-1 nas células T ativadas.<sup>2,3</sup>
  - Os estudos pré-clínicos sugerem que impedir ambas as interações pode propagar a atividade da célula T<sup>2</sup>



## A interferência no PD-L1 não deve afetar as interações PD-L2<sup>2,6</sup>

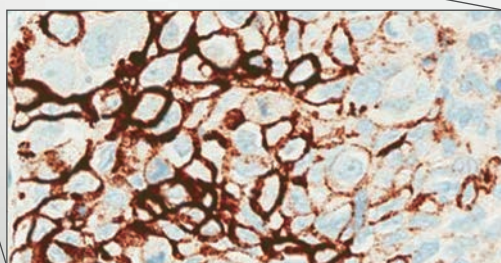
- Tal como sugerido pelos estudos pré-clínicos, o PD-L2 é outro ligando que se expressa essencialmente em tecidos normais e nas células imunitárias, protegendo-as durante uma resposta imunitária de danos colaterais e mantendo assim a homeostasia imunitária.<sup>2,6-8</sup>
- Ter como alvo direto o PD-L1 (ao contrário do que acontece com o PD-1) deixa intacta a interação PD-L2 /PD-1, potencialmente preservando a homeostasia imunitária periférica.<sup>2,8</sup>
- Os estudos pré-clínicos sugerem que interferir com a atividade do PD-L1 não inibe as interações PD-L2/PD-1.<sup>2,6</sup>

# Detetou-se a expressão de PD-L1 em células tumorais e em células imunitárias que infiltram o tumor<sup>1,9</sup>

## Tumor<sup>10</sup>

O PD-L1 nas células tumorais (abaixo, coloração castanha) pode levar à inibição das células T ativadas.<sup>2</sup>

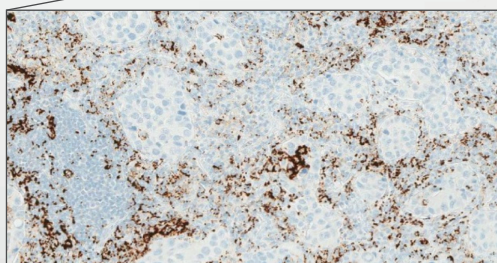
Célula tumoral



## Células imunitárias que infiltram o tumor<sup>10</sup>

O PD-L1 nas células imunitárias que infiltram o tumor (abaixo, coloração castanha) também pode inibir a ativação e função das células T.<sup>2,3</sup>

Células imunitárias que infiltram o tumor





# Ligando 1 de morte celular programada (PD-L1): uma via imunitária inibitória, explorada pelo cancro

Ao perturbarem os processos do ciclo de imunidade tumoral, os tumores podem evitar ser sinalizados pelo sistema imunitário e limitar a extensão da destruição imunitária. Muitos tumores fazem-no expressando o ligando inibitório PD-L1. Em condições normais, a via de sinalização do PD-L1 pode ajudar a manter a homeostasia imunitária. No cancro, a via PD-L1 pode proteger os tumores das células T citotóxicas.<sup>1,4</sup>

## Nos gânglios linfáticos

### A sinalização do PD-L1 pode inibir a propagação do ciclo da imunidade contra o cancro, nos gânglios linfáticos

A expressão do PD-L1 nas células imunitárias que infiltram o tumor pode impedir a preparação e a ativação de novas células T citotóxicas, nos gânglios linfáticos, e o subsequente recrutamento para o tumor.<sup>1-3</sup>

A expressão de PD-L1 é suprarregulada nas células dendríticas, no microambiente tumoral.<sup>2,3</sup>

As células dendríticas que expressam PD-L1 viajam do local do tumor para o gânglio linfático.<sup>5</sup>

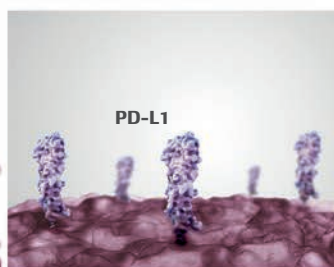
O PD-L1 liga-se aos recetores B7.1 e PD-1 nas células T, suprimindo a ativação.<sup>3</sup>

Célula dendrítica

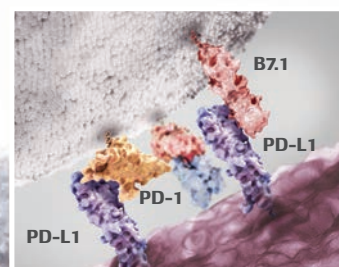
Antígenos tumorais

Célula tumoral

Antígenos tumorais



Célula T citotóxica inativa



## No microambiente tumoral

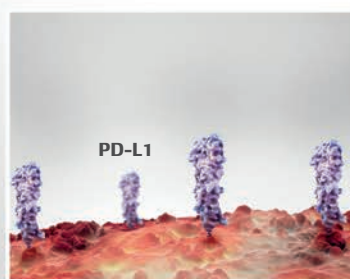
### A sinalização do PD-L1 pode inibir a atividade das células T citotóxicas no microambiente do tumor

A suprarregulação do PD-L1 pode inibir as últimas etapas do ciclo da imunidade contra o cancro, ao desativar as células T no microambiente tumoral.<sup>1</sup>

As células T ativadas no microambiente do tumor libertam interferão gama.<sup>2</sup>

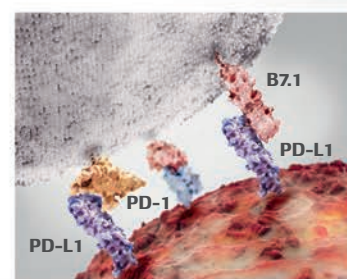
Consequentemente, as células tumorais e as células imunitárias que infiltram o tumor exprimem PD-L1.<sup>2</sup>

O PD-L1 liga-se aos recetores B7.1 e PD-1 das células T, desativando as células T citotóxicas. Uma vez desativadas, as células T permanecem inibidas no microambiente tumoral.<sup>1,2</sup>

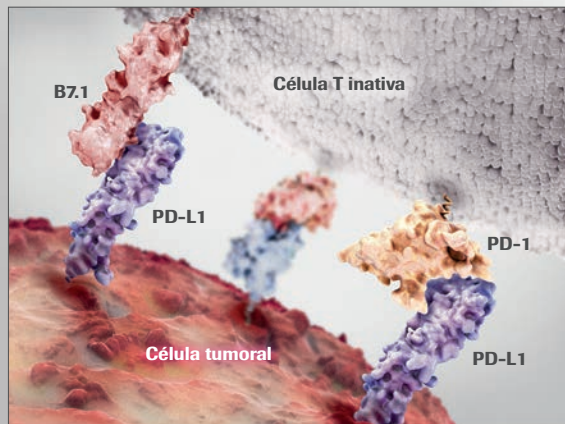


Célula T citotóxica inativa

Célula tumoral



# A expressão de PD-L1 - uma via imunitária inibitória explorada pelo cancro



- O PD-L1 é um ligando inibitório expresso pelos tumores e pelas células que infiltram os tumores, em diversos cancros.<sup>2,4</sup>
- O PD-L1 liga-se a dois recetores, B7.1 e PD-1, para inibir as células T citotóxicas.<sup>2,3</sup>
- O PD-L1 é um potencial biomarcador preditivo para a resposta a terapêuticas inibidoras de pontos de controlo imunológicos (*immune checkpoints*).<sup>2</sup>



Para saber mais visite  
[ResearchCancerImmunotherapy.com](http://ResearchCancerImmunotherapy.com)

Use uma aplicação de leitura de código QR do seu *smart phone*

**Referências:** 1. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39:1-10. 2. Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy—inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res*. 2012;18:6580-6587. 3. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704. 4. Quezada SA, Peggs KS. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *Br J Cancer*. 2013;108:1560-1565. 5. Motz GT, Coukos G. Deciphering and reversing tumor immune suppression. *Immunity*. 2013;39:61-73. 6. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 2012;24:207-212. 7. Rozali EN, Hato SV, Robinson BW, Lake RA, Lesterhuis WJ. Programmed death ligand 2 in cancer-induced immune suppression. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:656340. 8. 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;2:261-268. 9. Szoln M, Chen L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19:1021-1034. 10. Data on file. Genentech, Inc.

**Roche Farmacêutica Química, Lda.**  
Estrada Nacional 249-1, 2720-413 Amadora  
Telf. +351 214 257 000 • Fax +351 214 186 677  
Cont. nº 500 233 810  
[www.roche.pt](http://www.roche.pt)