

L'immunothérapie : combattre le cancer autrement

Le cancer est un ensemble de maladies se caractérisant par une prolifération non physiologique et non désirée de cellules, touchant près d'un individu sur trois. Les cancers, dans leur globalité, demeurent la deuxième cause de mortalité mondiale malgré l'utilisation de différents traitements. Ceci s'explique en grande partie par la capacité du cancer à échapper à la vigilance de nos défenses naturelles, à savoir le système immunitaire. En se camouflant parmi les cellules saines, les cellules cancéreuses se propagent dans notre organisme. En approfondissant la compréhension des mécanismes permettant aux cellules d'échapper au système immunitaire, les chercheurs ont pu évaluer une approche thérapeutique qui permet de neutraliser le cancer en réactivant nos propres défenses, appelée l'immunothérapie.

En 2018, près de 18 millions de nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués dans le monde. Lorsqu'on aborde les thérapies anticancéreuses, le grand public pense souvent à la chimiothérapie qui provoque la mort des cellules tumorales, mais également des cellules saines. Moins connue du public, l'immunothérapie est une nouvelle approche pour traiter ces cancers. Son objectif ? Réveiller et réarmer notre organisme face à ces cellules anormales tout en préservant au maximum les cellules saines.

L'influence de l'environnement sur l'expansion des cellules cancéreuses

Les cellules cancéreuses n'ont qu'un seul et unique but : se répliquer. Pour y parvenir, elles doivent acquérir certaines caractéristiques telles que des anomalies génétiques, un potentiel réplicatif illimité, une immortalité cellulaire, la capacité d'échapper au système immunitaire, la création d'un microenvironnement inflammatoire pro-tumoral. Ce qui est crucial pour l'utilisation de l'immunothérapie est de comprendre et contourner les mécanismes d'échappement au système immunitaire (SI) que présentent les cellules cancéreuses ainsi que de comprendre leur interaction avec leur microenvironnement tumoral (MET). En effet, un cancer n'est pas simplement un amas de cellules tumorales, mais un ensemble intégrant son MET. Ce dernier est constitué d'une grande variété de cellules jouant un rôle important dans la prolifération tumorale (1,2).

Les principales cellules du MET comprennent les fibroblastes, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, ainsi que différentes cellules immunitaires infiltrantes telles que des lymphocytes T (LT), des "natural killers" (NK), des macrophages et des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) (Figure 1).

- Les fibroblastes sont les cellules majoritairement responsables de la production de la matrice extracellulaire qui constitue le support structural sur lequel les cellules reposent. Dans le cas d'une tumeur, cette matrice a pour objectif de maintenir les cellules tumorales dans leur site d'apparition initial et de limiter leur diffusion dans notre organisme, un processus connu sous le nom de métastase. Parfois, un remodelage de cette matrice s'effectue (1–3).

- Les cellules endothéliales composent la paroi des vaisseaux sanguins de l'ensemble de l'organisme. À l'intérieur de la tumeur, elles sont responsables de la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Ce processus, appelé l'angiogenèse, assure ainsi l'apport en nutriments et en oxygène des cellules tumorales (1–3).
- Les cellules immunitaires infiltrantes jouent un rôle crucial dans la lutte contre les cellules tumorales. Parmi celle-ci se distinguent deux populations : les LT cytotoxiques et les LT auxiliaires. Chacune de ces populations présente une fonction spécifique. Les LT cytotoxiques sont responsables de la lutte contre les agents pathogènes intracellulaires en induisant la mort des cellules infectées, tandis que les LT auxiliaires régulent la réponse immunitaire. Les LT régulateurs constituent une sous-population des LT auxiliaires et exercent une fonction immunosuppressive qui inhibe l'activité du SI (1–5).
- Les cellules NK agissent comme les LT cytotoxiques en reconnaissant des signaux de stress généraux émis par les cellules infectées ou défectueuses (Figure 1) (1,5).
- Les macrophages se présentent également en deux sous-populations M1 ou M2, bien que cette distinction soit apparue simpliste sur base de récentes études. Les macrophages M1 sont programmés pour avaler les pathogènes ou les cellules infectées. Dans une tumeur, les macrophages M1 vont essayer d'éliminer les cellules tumorales, soulignant les propriétés antitumorales de ces cellules immunitaires. Au contraire, les macrophages M2 sont des cellules immunosuppressives et réparatrices. Après une réaction inflammatoire, divers tissus nécessitent de se régénérer. Les M2 vont produire des signaux qui vont permettre de ralentir et/ou stopper la réaction immunitaire tout en sécrétant des facteurs de croissance promouvant la prolifération des cellules au sein du tissu endommagé. Dans une tumeur, les M2 vont envoyer des signaux de prolifération aux cellules tumorales tout en réduisant les populations immunitaires capables de détruire les cellules tumorales (1,5).
- Les CPA agissent comme des policiers qui présentent les pathogènes ou cellules tumorales à l'inspecteur de police, les LT. Cela va permettre aux LT cytotoxiques de reconnaître spécifiquement les cellules tumorales et de les éliminer (5).

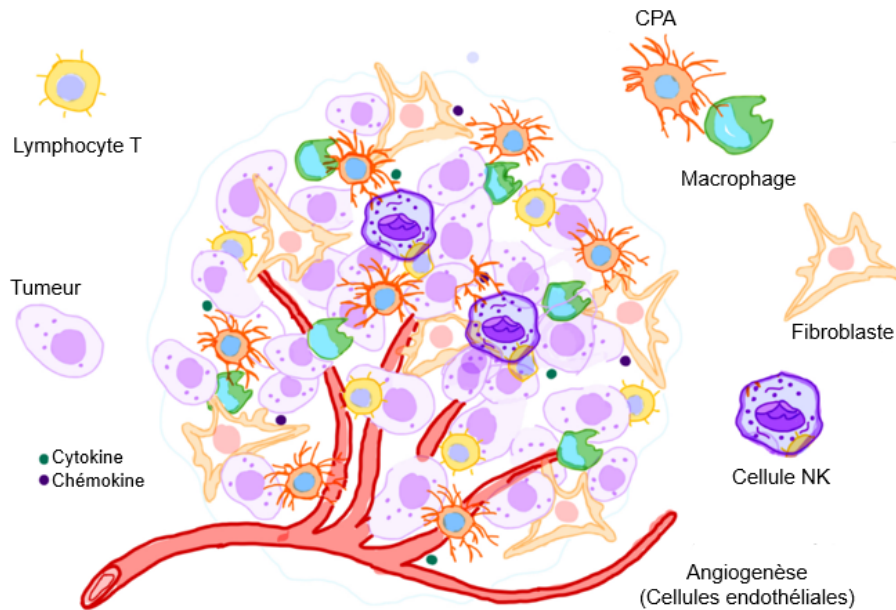


Figure 1 : Le microenvironnement tumoral (MET) est composé de différents types cellulaires : Il se compose principalement d'éléments acellulaires, tels que la matrice extracellulaire, et d'une partie cellulaire représentée par des fibroblastes, des cellules immunitaires et des cellules constituant les vaisseaux sanguins, notamment les cellules endothéliales. Tous ces composants interagissent entre eux grâce à des facteurs de croissance, des cytokines (messagers solubles assurant les communications entre les cellules du système immunitaire) et des molécules d'adhésion.

Quel est l'intérêt d'avoir autant de diversité cellulaire dans les tissus ? Tout simplement parce que sans ces cellules, il n'y aurait ni destruction des pathogènes, ni réparation des tissus abîmés. Pour exemple, lorsque l'environnement tissulaire est perturbé par une menace potentielle telle qu'un agent pathogène (ex. bactérie, virus), les cellules du tissu détectent le danger et réagissent en produisant divers messagers. Parmi ces messagers, les cytokines, sont des messages destinés à d'autres cellules, tandis que les chimiokines sont responsables d'attirer les cellules immunitaires, de la même manière que nous serions attirés par l'odeur d'une pizza lorsque nous avons faim. Ces chimiokines activent et recrutent d'autres cellules immunitaires, qui vont initier une réponse contre le danger. Ce phénomène de recrutement de cellules immunitaires se manifeste par une inflammation aiguë qui disparaît dès que l'agent pathogène est tué et éliminé.

Dans les tumeurs, cette inflammation ne se résorbe pas, ce qui donne naissance à un microenvironnement inflammatoire chronique, c'est-à-dire une inflammation à long terme. Pourquoi est-ce bénéfique pour les cellules tumorales ? Tout simplement parce qu'elles sont capables de sécréter leurs propres cytokines, stimulant ainsi la prolifération de la tumeur et inhibant l'activité des cellules immunitaires qui pourraient éliminer la tumeur (3).

Sur ce principe, deux types de tumeurs ont pu être mis en évidence : les tumeurs chaudes et les tumeurs froides (Figure 2). Le microenvironnement de ces deux tumeurs diffère, ce qui rend leur sensibilité aux traitements inégale. Les tumeurs chaudes sont dites infiltrées par des cellules immunitaires telles que des LT cytotoxiques, des LT régulateurs ou même des NK. Or, ces tumeurs chaudes présentent également d'importantes quantités de facteurs immunitaires provoquant la réaction immunitaire ainsi que la prolifération des cellules du SI.

C'est grâce à cette infiltration que les tumeurs chaudes sont des cibles de choix pour utiliser l'immunothérapie comme traitement (4).

Les tumeurs froides, quant à elles, sont caractérisées par une quasi-absence de cellules immunitaires et une absence totale de LT cytotoxiques dans la tumeur même (Figure 2). Étant peu sensibles aux traitements par l'immunothérapie, les tumeurs froides sont difficiles à traiter. Cependant, des stratégies ont été mises en place pour permettre de transformer des tumeurs froides en tumeurs chaudes afin d'utiliser l'immunothérapie. Cela est possible grâce à la combinaison de différents traitements : le patient est d'abord traité par chimiothérapie ou radiothérapie (des thérapies anticancéreuses détruisant les cellules de tous types, cancéreuses comme saines) pour transformer la tumeur froide en tumeur chaude. Une fois la tumeur infiltrée, le patient est alors traité par l'immunothérapie (4,6).

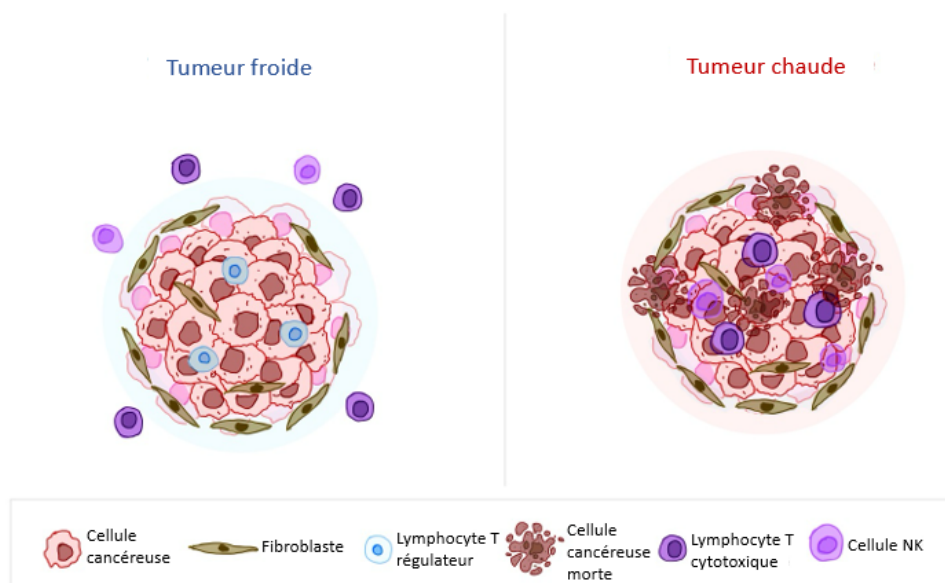


Figure 2 : Différences de compositions entre les tumeurs froides et les tumeurs chaudes au sein de leur infiltration cellulaire : Les tumeurs froides sont dépourvues de cellules immunitaires, ce qui limite considérablement la destruction des cellules cancéreuses et les rend peu réceptives à l'immunothérapie. Les tumeurs chaudes subissent davantage l'activité des cellules immunitaires, telles que les LT cytotoxiques, favorisant ainsi la destruction des cellules cancéreuses. De plus, les cellules "natural killers" (NK), comme leur nom l'indique, contribuent également à provoquer la mort des cellules cancéreuses dans les tumeurs chaudes.

L'interaction entre les cellules tumorales et le système immunitaire dans le MET peut avoir un effet significatif sur la progression de la maladie. Dans certains cas, les cellules tumorales développent des mécanismes d'échappement au système immunitaire, tels que l'expression de molécules inhibitrices qui suppriment l'activité des LT. Les LT épuisés, caractérisés par une perte progressive de leur fonction cytotoxique et/ou régulatrice, apparaissent dans la tumeur, souvent à la suite d'une surstimulation ou à une inhibition (voir plus loin) excessive. Cet état d'infiltration tumoral peut être réversible (7).

De plus, les tumeurs en développement ont la capacité de recruter des cellules provenant de la matière se trouvant au centre des os, appelée la moelle osseuse (Figure 3), et favoriser leur maturation vers des phénotypes qui facilitent la survie des cellules tumorales. Les

macrophages de type M2, dérivés de la moelle osseuse, peuvent favoriser la progression tumorale en permettant aux cellules tumorales de survivre et de se propager sans être détectées par le système immunitaire, les rendant virtuellement invisibles aux yeux de nos défenses naturelles (6).

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires : Anti-PD-L1

Les immunothérapies ne sont pas une perspective mais une réalité. Elles reposent sur ce que l'on appelle les points de contrôles immunitaires (checkpoint immunitaire - CI). Le premier CI se situe dans les organes lymphoïdes tels que la rate et les ganglions lymphatiques (Figure 3). Son rôle est d'éliminer les LT cytotoxiques et auxiliaires trop réactifs. Le second CI se trouve dans les organes non lymphoïdes tels que les poumons, le cœur, la peau, le foie, ect. (4,6,8).

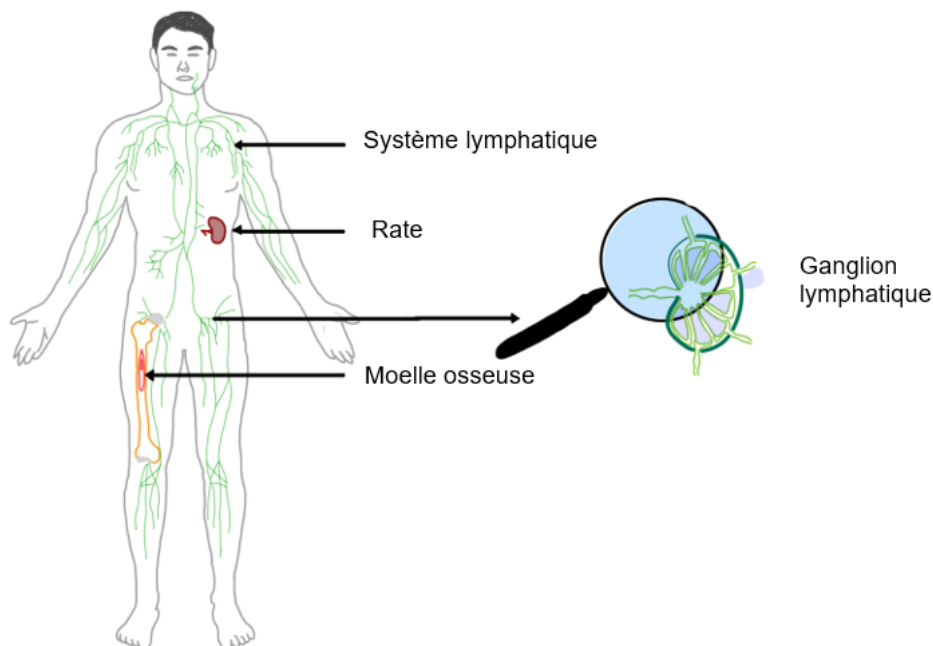


Figure 3 : Représentations des divers organes intervenant dans la réponse immunitaire. La rate et les ganglions lymphatiques sont des organes lymphoïdes servant de CI (Checkpoint immunitaire). La moelle osseuse est quant à elle le lieu de fabrication des diverses cellules immunitaires.

Il est essentiel de comprendre que des dysfonctionnements des CI peuvent entraîner des maladies auto-immunitaires. Pour illustrer cela, prenons l'exemple d'un aéroport. Si vous avez déjà pris l'avion, vous avez probablement traversé un barrage de sécurité. Ces contrôles ne sont pas destinés à vous faire perdre du temps, mais plutôt à empêcher des individus dangereux de prendre l'avion. Si le barrage de sécurité dysfonctionne, le risque d'un incident grave augmente. Dans notre corps, les individus dangereux sont les LT cytotoxiques, qui peuvent reconnaître nos propres cellules saines. Lorsque cela se produit, nous parlons de "maladie auto-immune" (5).

Pour être activé, un LT a besoin non pas d'un, mais de deux signaux différents. Le premier est la liaison de son récepteur à un peptide (chaîne d'acides aminés) présenté par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Cette liaison récepteur-peptide est comparable à une serrure (le récepteur) et une clé (le peptide). Le second est un signal costimulateur (ou co-inhibiteur) entre CD28, présent à la surface du LT, et B7, présent à la surface des CPA. Après activation, le LT connaît une activité proliférative élevée. Il peut évoluer de trois manières possibles : devenir un LT effecteur avec une fonction cytotoxique ou auxiliaire, devenir un LT mémoire, pour une réponse plus rapide en cas de nouvelle attaque, ou encore développer un phénotype épuisé lors d'une inflammation chronique ou d'un cancer, perdant progressivement sa capacité à proliférer et à libérer des cytokines (Figure 4)(6,7).

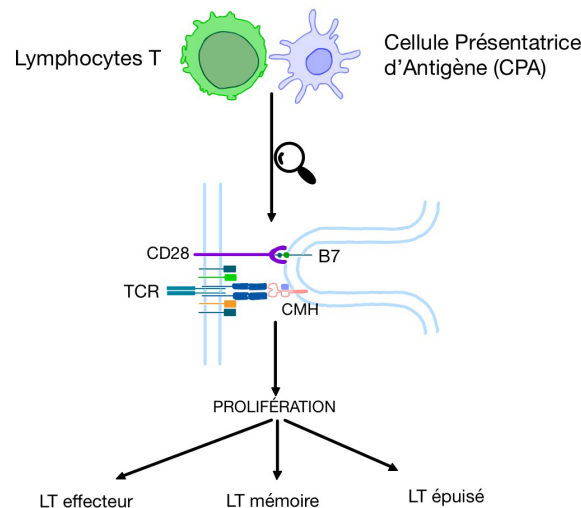


Figure 4 : Activation des lymphocytes T par les CPA : Lors de la présentation d'un antigène par le CMH, l'activation du LT ne se produit que s'il est accompagné d'un signal de costimulation CD28 et B7. Cette activation entraîne la prolifération du LT, qui peut se développer en LT effecteur, LT mémoire ou en LT épuisé.

Certains LT circulent dans le sang et sont recrutés dans les tissus en cas de blessure, d'infection ou de la formation d'une tumeur. Dans les tissus, ils peuvent être soumis au deuxième point de contrôle immunitaire, le récepteur "program death 1" (PD1). PD1 réduit la fonction des LT cytotoxiques et des LT auxiliaires. Le ligand de PD1 (PD-L1), joue un rôle crucial dans le contrôle de la prolifération et de l'activation des LT cytotoxiques à l'extérieur des organes lymphoïdes. Un ligand est une molécule qui se fixe de manière spécifique à une autre protéine membranaire appelé récepteur et active ses fonctions.

Lorsque PD1 se lie à PD-L1, il induit l'inactivation des LT (Figure 5), réduisant ainsi leur fonction effectrice et évitant la destruction des cellules saines. Certaines tumeurs augmentent leur expression de PD-L1 pour échapper au système immunitaire, les rendant ainsi invisibles au système immunitaire et plus précisément aux LT cytotoxiques et auxiliaires. Dans un premier temps, ces tumeurs sont reconnues par les LT cytotoxiques mais la plus grande expression de PD-L1 renforce la liaison entre PD1 des LT provoquant ainsi leur dérégulation menant souvent à l'épuisement de ces dernières. L'utilisation d'anticorps recombinants, donc produits en laboratoire, et dirigés contre PD1 ou PD-L1 ont pour but d'empêcher la liaison du récepteur (PD1) à son ligand (PD1-L). Cela permet aux LT cytotoxiques de maintenir leur fonction effectrice et d'éviter l'épuisement (Figure 5). Ces traitements d'immunothérapie

utilisant le Pembrolizumab et l'Atezpmozimab ont montré des résultats prometteurs dans les tumeurs surexprimant PD-L1, comme celles du poumon, de la vessie, du rein, de la tête, du cou ou du sein (5,8).

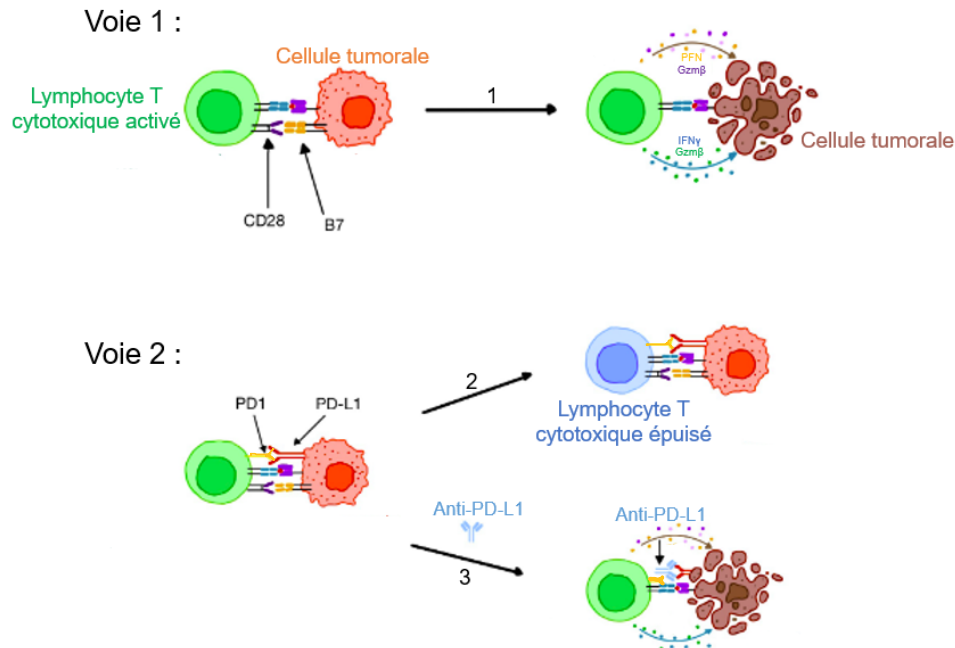


Figure 5 : La régulation des lymphocytes T cytotoxiques effecteurs implique plusieurs voies : VOIE 1 : Le lymphocyte T cytotoxique reconnaît et tue la cellule tumorale grâce à des signaux primaires et secondaires. VOIE 2 : Le lymphocyte T cytotoxique reconnaît la cellule tumorale mais est incapable de l'éliminer. Le signal inhibiteur PD1-PD-L1 provoque l'apparition d'un phénotype épuisé et une perte de la fonction cytotoxique du lymphocyte T. VOIE 3 : En bloquant le récepteur PD1, le lymphocyte T cytotoxique peut reconnaître et tuer la cellule tumorale.

Le rôle clé des CDK4/6 dans le cycle cellulaire et le cancer

Le cycle cellulaire est une suite d'évènements moléculaires au travers duquel une cellule progresse pour se diviser et donner naissance à deux cellules filles. Ce cycle est divisé en quatre phases : la phase G1, S, G2 et M. Pendant la phase G1, la cellule se prépare à se diviser en augmentant sa taille et en produisant les protéines nécessaires à la phase S suivante ainsi que les métabolites nécessaires à la réplication de l'ADN (le plan qui contient les instructions pour construire et faire fonctionner chaque cellule). Les protéines sont les composants principaux des structures de toutes cellules. En phase S, la cellule réalise la duplication de son ADN. Après la phase S, la cellule entre en phase G2, phase durant laquelle elle continue de grandir et se prépare pour la division. Finalement, la phase M comprend la mitose au cours de laquelle la cellule sépare les deux copies de son ADN et finalement se divise en deux cellules filles (Figure 6)(9).

Les kinases dépendantes des cyclines (CDK) sont des enzymes intracellulaires qui contrôlent la progression du cycle cellulaire et la transition entre les différentes phases de celui-ci. Ces CDKs nécessitent de s'associer avec une protéine régulatrice appelée cycline afin d'activer son activité. En conditions normales, les CDK4/6 interagissent avec une des cyclines D, pour permettre la transition de la cellule de la phase G1 vers la phase S et franchir un premier point de contrôle. Ce dernier agit comme un feu de circulation et détermine si une cellule peut passer à la phase suivante ou non. Lorsque le complexe cycline D-CDK4/6 est activé, il

inactive la protéine du rétinoblastome (pRb) et libère la protéine E2F qui, quand elle est libérée, permet indirectement à la cellule d'entrer en phase S en déclenchant la copie de son ADN (Figure 6). Ce processus est finement régulé pour prévenir la reproduction de cellules défectueuses, comme celles qui pourraient avoir subi des dommages à leur ADN (9,10).

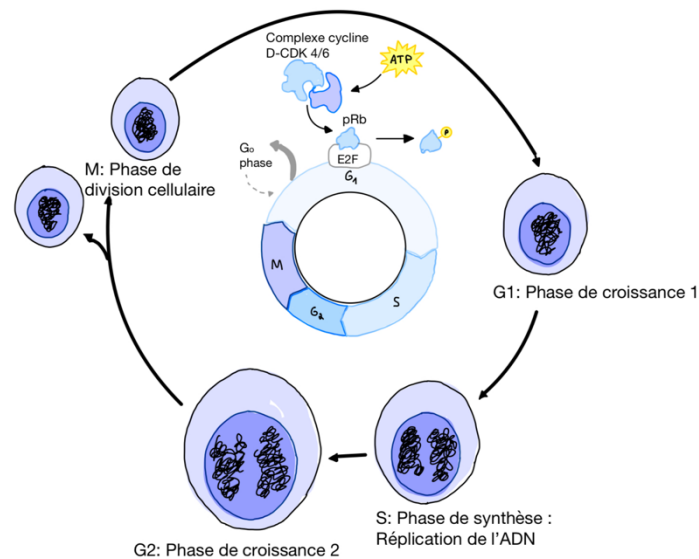


Figure 6 : La régulation du cycle cellulaire : Le complexe CDK4/6-Cycline D induit l'inactivation de la protéine Rb et la libération de E2F, permettant ainsi à la cellule de passer de la phase G1 à la phase S. Toutefois, en présence d'un inhibiteur chimique des CDK4/6, le complexe CDK4/6-Cycline D est incapable de lier l'ATP, ce qui empêche l'inactivation de la pRb et donc la progression de la cellule dans le cycle cellulaire.

Dans la majorité des cancers, l'axe régulant l'activité des CDK4/6 se retrouve perturbé, provoquant l'hyperactivation des CDK4/6 et entraînant la perte de l'équilibre au niveau du point de contrôle G1/S (Figure 6). Dès lors, les cellules tumorales progressent directement en phase S en l'absence d'une régulation propre quant à cette transition. Les cellules tumorales poursuivent alors le cycle cellulaire et finalement leur division, favorisant ainsi la prolifération cancéreuse. Cette prolifération progresse dans de nombreux cas de cancers même en présence de cassures dans l'ADN ou d'autres défauts cellulaires qui, normalement, seraient détectés et provoqueraient l'arrêt du cycle. Afin de restaurer le contrôle perdu sur le cycle cellulaire des cellules cancéreuses qui présentent une activité anormale de CDK4/6, des médicaments inhibant l'activité des CDK4/6 ont été développés (9–11).

Les inhibiteurs des CDK4/6 et l'activation des cellules T dans le cancer

Les inhibiteurs des CDK4/6 ont émergé comme des agents thérapeutiques prometteurs dans la lutte contre divers types de cancer, y compris un sous-type de cancer du sein contre lequel ces molécules sont utilisées en clinique. Ces médicaments ont été conçus pour inhiber les kinases CDK4 et CDK6, avec l'intention d'interrompre le cycle cellulaire en phase G1, empêchant ainsi la transition incontrôlée vers la phase S et la copie de l'ADN (Figure 6). Ce mécanisme d'action est crucial pour contrer la prolifération des cellules tumorales, en particulier dans les cancers où la surexpression de la cycline D1 ou la perte d'expression de

p16^{CDKN2A/Ink4a}, un inhibiteur des CDK4/6 produit par la cellule elle-même, favorisent la croissance tumorale(10).

Cependant, en plus de l'arrêt de la prolifération cellulaire, il a été montré que les inhibiteurs pharmacologiques des CDK4/6 présentent des effets inattendus sur le microenvironnement tumoral. En effet, il a été observé que ces médicaments induisent la libération de cytokines pro-inflammatoires dans certains types de cancer. Les résultats expérimentaux suggèrent que l'inhibition des CDK4/6 n'est pas totale, ce qui induirait un stress réplicatif et, indirectement induirait la sécrétion de cytokines. Ces cytokines améliorent la fonction des LT cytotoxiques tout en réprimant la multiplication des LT régulateurs immunosuppresseurs. De ce fait, elles intensifient la présence des LT cytotoxiques dans la tumeur qui pourront être alors être réactivé par immunothérapie. Grâce à cette infiltration, les tumeurs froides peuvent se réchauffer et être traitées par la suite via l'immunothérapie. Ces inhibiteurs sont donc des outils de choix pour utiliser des thérapies combinées.

De plus, à la suite de l'utilisation de ces molécules, les chercheurs ont remarqué qu'il y avait une hausse de phénotype mémoire chez les LT CD8+ et CD4+. Ceci se traduit par la présence d'une forme de mémoire immunitaire qui permet la reconnaissance des cellules cancéreuses par les LT durant une période bien plus étendue (9–11,11–15).

Il est important de noter que la compréhension de ces mécanismes est encore loin d'être complète et que la recherche se poursuit pour élucider comment les inhibiteurs pharmacologiques des CDK4/6 influencent le microenvironnement tumoral, et plus spécifiquement immunitaire.

En conclusion, la lutte contre le cancer nécessite une compréhension approfondie des mécanismes d'évasion des cellules cancéreuses envers le système immunitaire et de leur interaction avec le microenvironnement tumoral. L'immunothérapie émerge comme une stratégie prometteuse, réveillant nos défenses naturelles contre les cellules cancéreuses. De plus, les inhibiteurs CDK4/6 offrent une double action en stoppant la croissance tumorale et en renforçant la réponse immunitaire. Ces avancées ouvrent la voie à un traitement plus efficace et personnalisé contre cette maladie dévastatrice.

Bibliographie :

1. de Visser KE, Joyce JA. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell*. 13 mars 2023;41(3):374-403.
2. Lemaire J, Larrue R, Perrais M, Cauffiez C, Pottier N. Aspects fondamentaux du développement tumoral. *Bulletin du Cancer*. 1 nov 2020;107(11):1148-60.
3. Pitt JM, Marabelle A, Eggermont A, Soria JC, Kroemer G, Zitvogel L. Targeting the tumor microenvironment: removing obstruction to anticancer immune responses and immunotherapy. *Annals of Oncology*. 1 août 2016;27(8):1482-92.
4. Wang L, Geng H, Liu Y, Liu L, Chen Y, Wu F, et al. Hot and cold tumors: Immunological features and the therapeutic strategies. *MedComm* (2020). 26 août 2023;4(5):e343.
5. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol*. nov 2020;20(11):651-68.
6. Ren X, Guo S, Guan X, Kang Y, Liu J, Yang X. Immunological Classification of Tumor Types and Advances in Precision Combination Immunotherapy. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2022 [cité 3 déc 2023];13. Disponible sur:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.790113>

7. Yi JS, Cox MA, Zajac AJ. T-cell exhaustion: characteristics, causes and conversion. *Immunology*. avr 2010;129(4):474-81.
8. Sinha D, Moseley P, Lu X, Wright Q, Gabrielli B, Frazer IH, et al. Repurposing of Commercially Existing Molecular Target Therapies to Boost the Clinical Efficacy of Immune Checkpoint Blockade. *Cancers (Basel)*. 13 déc 2022;14(24):6150.
9. Goel S, Bergholz JS, Zhao JJ. Targeting CDK4 and CDK6 in cancer. *Nat Rev Cancer*. juin 2022;22(6):356-72.
10. Lelliott EJ, Sheppard KE, McArthur GA. Harnessing the immunotherapeutic potential of CDK4/6 inhibitors in melanoma: is timing everything? *NPJ Precis Oncol*. 20 avr 2022;6(1):26.
11. Deng J, Wang ES, Jenkins RW, Li S, Dries R, Yates K, et al. CDK4/6 Inhibition Augments Antitumor Immunity by Enhancing T-cell Activation. *Cancer Discov*. févr 2018;8(2):216-33.
12. Uzhachenko RV, Bharti V, Ouyang Z, Blevins A, Mont S, Saleh N, et al. Metabolic modulation by CDK4/6 inhibitor promotes chemokine-mediated recruitment of T cells into mammary tumors. *Cell Rep*. 6 avr 2021;35(1):108944.
13. Heckler M, Ali LR, Clancy-Thompson E, Qiang L, Ventre KS, Lenehan P, et al. Inhibition of CDK4/6 Promotes CD8 T-cell Memory Formation. *Cancer Discov*. oct 2021;11(10):2564-81.
14. Schaer DA, Beckmann RP, Dempsey JA, Huber L, Forest A, Amaladas N, et al. The CDK4/6 Inhibitor Abemaciclib Induces a T Cell Inflamed Tumor Microenvironment and Enhances the Efficacy of PD-L1 Checkpoint Blockade. *Cell Rep*. 13 mars 2018;22(11):2978-94.
15. Teh JLF, Erkes DA, Cheng PF, Tiago M, Wilski NA, Field CO, et al. Activation of CD8+ T Cells Contributes to Antitumor Effects of CDK4/6 Inhibitors plus MEK Inhibitors. *Cancer Immunol Res*. sept 2020;8(9):1114-21.