



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



L'immunologie : les bases pour comprendre les traitements actuels et à venir

Immunology: The basis for understanding current and future treatments

D. Olive^{1,2}

¹Team Immunity and Cancer, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM), Inserm, U1068 ; CNRS, UMR7258, Institut Paoli-Calmettes ; Aix-Marseille University, UM 105, Marseille, France

²Immunomonitoring platform, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France

MOTS-CLÉS

Immunité acquise ;
Immunité innée ;
Anticorps ;
Échappement tumoral

Résumé

Le système immunitaire intègre un ensemble d'acteurs essentiellement présents dans les organes lymphoïdes et les tissus qui analysent les modifications avec notre interface essentiellement extérieure. Les acteurs sont aussi bien cellulaires : les cellules de l'immunité acquise lymphocytes T et B qu'innée et de type innée associé à des facteurs diffusibles qu'il s'agisse de cytokines et d'anticorps. Ce système présente des différences de fonctionnement dans les différents tissus et sous l'influence des agressions. Le cancer étant en l'espèce, un type particulier d'agression. L'immunologie est une science en mouvement qui évolue en continu. Les espoirs portés par elle sont justifiés mais les bases fondamentales encore en construction. Les nouvelles thérapies qui ont fait leurs preuves dans les dix années passées le démontrent. Les premières vagues portent sur la cosignalisation, les cellules de type CAR-T et les anticorps bispécifiques. Nous allons essayer de nous projeter sur les étapes suivantes avec les attentes portant sur la cytokine, la vaccination, les modifications du micro-environnement tumoral et les cellules innées et de type innée.

© 2020 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Innate immunity;
Adaptive immunity;
Tumor immune escape;
Antibodies

Abstract

The immune system integrate cells mainly present in lymphoid organs and tissues that react to modifications provided by the environment. They include cells including adaptive immunity (T and B cells) innate effectors and innate like effectors as well as soluble factors like cytokines and antibodies. This system acts differently in the different organs and tissues and upon environmental stress. Cancer induces also a modification of the homeostasis of the tissues. Immunology is a rapidly evolving science with important recent and not fully completed actors and functions.

Correspondance.

Adresse e-mail : daniel.olive@inserm.fr (D. Olive).



Various novel therapies rely on the immune system and have demonstrated their high efficiency during the very last years. The first most recent waves of immunotherapies rely on the mechanisms of cosignaling but also genetically engineered T cells prone to kill tumor targets as well as technological development using bispecific antibodies recognizing both tumor and an activating receptor on immune cells.

The next steps will embrace various important mechanisms involved in the immune responses including cytokines, blockade of the inhibitory pathways in the tumor micro environment, innate and innate-like cells and vaccines.

© 2020 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

L'immunologie est une science récente, non exacte et en évolution constante. Le flux des informations la modifie très rapidement.

Le système très intégré repose sur une immunité innée essentiellement tissulaire incluant des cellules résidentes et recrutées à partir du sang qui gère la plupart des agressions. Cette première vague de réponse va à travers les cellules présentant l'antigène (CPA) préparer une deuxième phase qui va combiner des réponses anticorps en premier d'isotype IgM puis IgG. En parallèle, les CPA et leurs autres acteurs de l'immunité innée préparent les réponses lymphocytaires T. Les interleukines dont l'Interleukine 2 (IL-2) vont participer à l'expansion et à différenciation cellulaire. Cette deuxième phase très puissante va contrôler les pathogènes et agression et induire des réponses de longues durées dites mémoires. Ce schéma est bien compris dans la plupart des infections avec des difficultés dans le cas de certains virus comme le VIH-1, HCV et plus récemment COVID-19. Ce schéma est privilégié dans l'ensemble des altérations de notre homéostasie incluant le cancer.

Si on prend du recul on se rend compte que plusieurs époques se sont succédées au cours des cinquante dernières années.

La fin des années 1970 a été révolutionnée par les anticorps monoclonaux (Acms) (Kohler et Milstein, 1975). En effet on est passé des anti-séras aux Acms qui ont permis de clairement identifier les molécules définissant les lymphocytes T et B. Dès cette période les premiers Acms thérapeutiques anti-CD3 (OKT3) ont été utilisés pour prévenir le rejet de greffe d'organes (Cosimi, AB et al. 1981).

Les années 1980 ont été révolutionnées par au moins deux stratégies. D'une part, l'identification puis le clonage de l'Interleukine-2 (IL-2) et sa production ont permis d'avoir à disposition le carburant nécessaire à l'amplification des populations immunes. En parallèle, le développement des techniques de clonages et d'expansion cellulaire, reposant sur l'IL-2, ont permis de mettre en place des essais d'immunothérapie cellulaires autologues en utilisant les « lymphokine activated killers » (LAK) et les « Tumor infiltrating lymphocytes » (TILs) (Rosenberg et al., 1984). Ces travaux ont démontré l'action de ces populations effectrices mais aussi de l'IL-2 isolée dans le contrôle des cancers (mélanomes, cancers du rein) dès cette période. Cependant, ces traitements personnalisés de réalisation complexes ont donné des résultats variables et difficiles à réaliser au niveau clinique.

Donc, une nouvelle ère s'est ouverte 1991 avec l'identification des premiers antigènes associés aux tumeurs

(TAA) par l'équipe de Thierry Boon (van der Bruggen et al., 1991). La démonstration que des TAA spécifiques de tumeurs existaient a galvanisé le domaine avec la possibilité d'une part de prévoir des vaccins thérapeutiques mais aussi des effecteurs T spécifiques d'antigènes tumoraux. Les études ont été réalisées avec enthousiasme dès les années 1990 mais restent pour l'instant non utilisables avec succès en clinique malgré des études académiques et industrielles. En parallèle les découvertes portant sur les CPA et leur utilisation potentielle ont induit un enthousiasme majeur par la possibilité théorique de combiner une CPA professionnelle et un TAA (Sallusto and Lanzavecchia, 1994 ; Caux et al., 1994)

Le domaine s'est remis en action au début des années 2010 autour des Acms ciblant les molécules de cosignalisation et les thérapies cellulaires. Respectivement en 2010 et 2012 les anti-CTLA-4 puis les anti-PD-1 ont démontré leur efficacité dans le traitement des tumeurs humaines (Hodi et al., 2010 ; Topalian et al., 2012). En 2011, des thérapies cellulaires hybrides cad combinant des cellules T autologues et des gènes synthétiques (CAR T) ciblant des leucémies (CD19) ont démontré de façon spectaculaire leur efficacité (Porter et al., 2011). Cette approche s'est enrichie récemment par le développement de CAR T exprimant des récepteurs T pour des antigènes exprimés par les tumeurs permettant ainsi de faire lien avec la période d'identification des TAA (Chapuis AG et al., 2019). Nous sommes en 2020, encore dans cette ère ouverte en 2010 avec les limites des approches phares (rechutes, effets secondaires, résistances primaires et secondaires) et de nouvelles stratégies toujours basées sur le système immunitaire proposées. Les développements technologiques exponentiel intégrant de nouveaux formats d'Acms (bi, tri-multispécifiques) et de nouveaux couplages à des toxines. Mais aussi de nouveaux CAR T tant en termes de spécificités uniques ou multiples que de nouvelles cellules transduites (immunité innée cf. ci-dessous)

Pour en revenir aux mécanismes les années 2020 vont continuer à mettre en exergue

Les trois piliers de la réponse immune d'une part classique 1) T et de nouvelles stratégies basées sur le microenvironnement tumoral et l'immunité tissulaire et innée ; 2) les mécanismes d'activation des cellules présentant l'antigène ; 3) les mécanismes d'échappements au système immunitaire.

1) Les acteurs en présence correspondent, au niveau cellulaire, à trois familles. L'immunité acquise, essentiellement les lymphocytes T et B. Ces populations ne sont pas cependant univoques mais dynamiques car, par exemple au

niveau lymphocytaire T, les profils de différenciations vont donner des cellules qui vont soit activer les populations monocytaires/macrophagiques à visée anti-pathogène intra-cellulaires et tumorales (Th1). Aussi bien que des populations diverses avec entre autres celles qui vont activer les lymphocytes B : les Th2 mais aussi les TFH des centres germinatifs. Par ailleurs, les lymphocytes dits régulateurs (Tregs) vont quant à eux inhiber les réactions immunes et aider à terminer une réponse en cours. Ce système est dynamique, régulé par cytokines et contacts cellulaires et reste primordial à identifier pour avoir une vision dynamique d'une réponse immune. L'importance de ces cellules est justifiée par :

- l'existence d'un récepteur spécifique d'un antigène (TcR) qui identifie de façon exquise des modifications d'un acide aminé sur un peptide associé aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. On considère que plus de 10^{18} TcR différents existent.
- leur adaptation à l'environnement et leur plasticité pour obtenir des fonctions différentes
- leurs caractéristiques à développer une mémoire immune qui peut durer des années.

Les cellules de l'immunité innée en particulier les cellules Natural Killers (NK) identifiées dans les années 1970 et les ILC dans les années 2000 jouent des rôles importants de première ligne pour contrôler l'homéostasie des tissus en particulier après infection et cancer (Kiehl et al., 1975 ; Spits and di Santo, 2011). Ces cellules ont des capacités de réponse immédiate et sont impliquées après contact avec un agresseur. Leur activation, au moins pour les NK, combine signaux activateurs induits par le stress dans les tissus qui vont activer leurs récepteurs activateurs et signaux inhibiteurs correspondant essentiellement aux molécules du CMH qui sont diminués dans le cadre d'infections virales mais aussi de cancers qui vont interagir avec les récepteurs inhibiteurs.

Un dernier sous groupe est de type innée (Innate-like). Ces populations possèdent un récepteur pour l'antigène qu'il soit de type B pour les B1 ou T pour les T gamma delta, iNKT et MAIT. Les caractéristiques de ces populations essentiellement tissulaires sont d'identifier des modifications métaboliques des tissus. Un excellent exemple est celui des T $V\gamma 9V\delta 2$ qui vont détecter des modifications des isopentenyl pyrophosphates (IPP) qui sont produits soit par le métabolisme de bactéries intra-cellulaires (voie de Rohmer) soit après dérégulation de la voie de synthèse du cholestérol qui est fréquemment modifiée dans les cancers. Ces populations exercent des réponses immédiates à la fois cytotoxiques et de production de cytokines inflammatoires. La mémoire de ces populations serait faible.

L'intérêt des populations Innate-like a augmenté lors des cinq dernières années. D'une part, les études transcriptomiques incluant tous les types de tumeurs solides et hématologiques confondues ont montré qu'en plus des lymphocytes T CD8 et NK, T gd était la population dont la présence était le plus associée au pronostic favorable des patients (Gentles et col., 2015). Ceci a amené au développement de leur utilisation clinique. Il en est de même pour les MAIT qui sont sous les feux de la rampe en 2020.

La suite de mon exposé va aborder d'une part les médicaments actuels puis les pistes pour 2020-2030.

Les médicaments actuels sont essentiellement les inhibiteurs des molécules de cosignalisation (PD-1, CTLA-4), les thérapies cellulaires de type CAR-T cells et les Acms bispécifiques.

La cosignalisation est un terme qui apparut dans les années 70 quand on se rendit compte que les lymphocytes T ne pouvaient pas être activés directement par un antigène isolé (Signal1). On identifia des signaux complémentaires et indispensables dits signal 2. Le prototype de ces molécules costimulation est la molécule de la super-famille des immunoglobulines CD28. Cette molécule d'adhésion interagit avec deux ligands CD80 (B7.1) et CD86 (B7.2) portés par les cellules présentant l'antigène activées ou sous l'influence des cytokines inflammatoires. Ce signal est important mais uniquement pour les cellules naïves car n'ayant jamais rencontré un antigène (Bretscher P., 1992). Cette molécule est associée à une molécule de cosignalisation négative codée sur le même chromosome et partageant les mêmes ligands, CTLA-4. Cette molécule est absente des cellules immunes au repos en dehors des Tregs et est induite suite à l'activation par le signal 1. Les caractéristiques de CTLA-4 sont son induction sur les cellules activées, son affinité supérieure à celle de CD28 pour CD80 et CD86 et des signaux négatifs. Les conséquences sont la mise en place d'un système de rétro-contrôle inhibant le signal 2. Les Acms antagonistes reconnaissant CTLA-4 vont empêcher la mise en place de ce signal négatif et révéler des réponses immunes qui étaient inhibées par l'expression CTLA-4. Du fait de leur expression sur les Treg, il est possible qu'une partie de leur fonction cible ces populations suppressives. Dès 1996, les travaux pré-cliniques ont montré l'intérêt du blocage de cette molécule pour induire des effets en particulier immunologiques anti-cancéreux (Leach et col., 1996). Le mécanisme d'action, basé sur l'étude de l'inactivation du gène de *ctla-4* est une augmentation non contrôlée de la prolifération lymphocytaire. Le problème de ce traitement est la réactivation d'effecteurs immuns reconnaissant des antigènes dont certains vont créer des réactions inflammatoires ou auto-immunes. Ceci a été un obstacle au développement de traitement qui a cependant démontré un effet anti-tumoral en 2010 (Hodi et col., 2010). Ainsi, c'est devenu le premier traitement ciblant les molécules de cosignalisation accepté dans le développement des cancers et en particulier des mélanomes. Le mélanome reste la seule indication où il est utilisé en monothérapie. Cela correspond vraisemblablement au potentiel immunogénique connu de ce cancer.

PD-1 est aussi un régulateur négatif de l'activation immune qui donc participe à la régulation signal 1. Il est induit par l'activation cellulaire, T mais aussi B ainsi que les cellules de l'immunité innée.

Ses ligands PD-L1 et PD-L2 sont essentiellement régulés par les signaux inflammatoires. Ainsi l'expression de PD-L1 est induite par les cytokines inflammatoires mais aussi l'hypoxie et les processus oncogéniques dans la plupart des cellules normales ainsi que les vaisseaux, le micro-environnement tumoral et les cellules tumorales. L'expression de PD-L2 est plus restreinte et est retrouvée essentiellement sur les cellules présentant l'antigène et certaines tumeurs. Chez la souris, il a démontré que l'expression de PD-L1 était associée à des mécanismes de

tolérance périphérique. En d'autres termes, son expression sur les épithéliums évite que les tissus stressés ne soient agressés par une réponse immune. Le fonctionnement de la molécule PD-1 est bien identifié. Son domaine intracytoplasmique possède un motif de phosphorylation qui va fixer le domaine SH2 de la phosphatase SHP-2. Après activation par le signal 1, PD-1 est phosphorylée, le SH2 de SHP2 s'associe et déphosphoryle les résidus tyrosines des systèmes enzymatiques clés de l'activation immune dont ZAP-70. La conséquence est une inhibition de la réponse immune (Greenwald et col., 2005). Les expériences pré-cliniques étaient en faveur des réponses anti-tumorales en bloquant l'axe PD-1-ligands. Cependant dans la plupart des modèles pré-cliniques testés l'effet est très variable souvent limité et augmenté par des combinaisons avec d'autres agents (dont l'anti-CTLA-4). Les données cliniques ont profondément défié ce concept en montrant un effet dès les phases 1 dans des pathologies attendues cad le mélanome et cancer du rein mais surtout de façon inattendue dans les cancers du poumon non à petite cellules (NSCLC) (Topalian et col., 2012). Ces résultats n'étaient pas prévus mais ont considérablement élargi le spectre d'utilisation des anti-PD-1 et PD-L1 sans explication parfaitement claire de leur mécanisme d'action. Réactivation de cellules immunes présentes localement anti-tumorales et bloquées par les mécanismes de tolérance périphérique ? Afflux sous l'influence de l'inflammation de nouvelles populations immunes ? Action sur les cellules tumorales ? D'autres molécules de ces classes sont l'objet d'études car correspondant à des molécules de cosignalisation négatives immunes que leurs ligands soient ou non identifiés. Sans hiérarchie on peut citer LAG-3, Tim-3, TIGIT, BTLA, VISTA, B7H3, B7H4. La logique de l'identification de ces molécules repose d'une part sur l'existence de données fonctionnelles montrant leur fonction de cosignalisation négative, mais aussi pour certaines leur expression sur les cellules différenciées présentes dans les tumeurs. La liste n'est pas exhaustive et sera revue rapidement pour intégrer les molécules jouant un rôle sur les différentes populations de l'immunité innée et acquise. Leurs rôles physiologiques sont dans l'ensemble moins bien appréhendés que CTLA-4 et PD-1. Leurs rôles comme signaux additifs ou synergiques est possible mais non totalement convaincants pour l'instant. Va t'on agir sur la même population épuisée à laquelle on va permettre de franchir un seuil d'activation et de répondre. Seront-elles présentes sur des populations distinctes et permettront-elles par exemple d'activer les cellules de type Th1 tout en empêchant les mécanismes inhibiteurs par exemple sur les Treg ? Les connaissances biologiques ne permettent pas encore de proposer des scénarii.

Les mécanismes activateurs sont depuis le début un mécanisme attractif en effet l'augmentation des mécanismes de cosignalisation positive devrait activer ou réactiver des cellules immunes. Les deux meilleurs exemples appartenant à la famille des Immunoglobulines (IgSF) sont CD28 et ICOS. Malheureusement, le développement clinique du premier Acm anti-CD28 dit super-agoniste a été catastrophique avec une induction d'une activation immune massive mettant en jeu la vie des individus. L'idée reste pertinente et est actuellement revisitée avec de nouveaux anti-CD28. Son *alter ego* tissulaire correspond à la molécule ICOS qui est

présente sur les cellules T tissulaires en particulier sur les cellules différenciées. Son rôle est d'amplifier les réponses T. Ces Acms dits agonistes sont actuellement en essais cliniques avancés (Phase II/III). Les autres molécules activateurs appartiennent à la super-famille du TNFR. Parmi les différentes protéines candidates on peut citer CD40, OX40 et 4-1BB. Ces molécules sont des activateurs des cellules immunes qui vont augmenter les fonctions des acteurs de l'immunité innée et acquise.

Nous attendons beaucoup de l'ensemble des patients traités et présentant des réponses objectives pour tester les hypothèses biologiques et en conséquence les mécanismes d'action immuns concerné. En parallèle, les résistances primaires et secondaires seront précieuses pour identifier les mécanismes qui vont prévenir les effets positifs des thérapies.

Pour terminer avec des choix obligatoirement subjectifs on peut proposer des pistes qui vont s'affiner lors de cette décennie :

- Le retour de l'IL-2 après un développement prometteur dans les années 80 revient avec des phases III et des approbations de la FDA (breakthrough designation en 2019).
- Les développements d'un côté et les raffinements des CAR-T cells avec une clarification des cibles, des scFv choisis (épitopes, affinités) et le développement possible de cibles tumorales
- Les développements des Acms bi puis multispécifiques qui augmentent considérablement spécificité et fonction avec des enjeux complexes dans leur production clinique. Leur utilisation dans les tumeurs solides serait une avancée majeure
- Une meilleure appréciation des cellules de l'immunité innée qui se développe très rapidement non seulement NK mais V et MAIT
- Le retour des systèmes d'activation des différentes cellules dendritiques pour la vaccination mais aussi pour l'activation concertée des réponses immunes. Son retour après les années difficiles 1995-2005 est attendu avec impatience
- La régulation des mécanismes immunosuppresseurs qu'il s'agisse des Tregs, myeloid derived suppressor cells (MDSC), et l'ensemble des mécanismes immunorégulateurs est en cours de développement actif. Les outils sont presque disponibles. L'attente est grande.

Liens d'intérêts

Au cours des 5 dernières années, D. Olive a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, actions de formation, de la part des laboratoires Roche, BMS et Novartis.

D. Olive est cofondateur et actionnaire d'Imcheck Therapeutics, Alderaan Biotechnology et Emergence Therapeutics.

Il a bénéficié de bourses de recherche de la part des laboratoires GSK, Innate Pharma, Alderaan Biotechnology, Imchck Therapeutics et Collectis.

Cet article fait partie du numéro supplément *Cours du GOLF 2020* réalisé avec le soutien institutionnel des laboratoires AstraZeneca, BMS, MSD, Pfizer et Roche.

Références

- [1] Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495-7.
- [2] Cosimi AB, Colvin RB, Burton RC, Rubin RH, Goldstein G, Kung PC, Hansen WP, et al. Use of monoclonal antibodies to T-cell subsets for immunologic monitoring and treatment in recipients of renal allografts. *N Engl J Med* 1981;305:308-14.
- [3] Rosenberg SA. Immunotherapy of cancer by systemic administration of lymphoid cells plus interleukin-2. *J Biol Response Mod* 1984;3:501-11.4
- [4] van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, Lurquin C, De Plaen E, Van den Eynde B, Knuth A, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991;254:1643-7.
- [5] Sallusto F, Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med.* 1994;179:1109-18.
- [6] Caux C, Massacrier C, Vanbervliet B, Dubois B, Van Kooten C, Durand I, Banchereau J. Activation of human dendritic cells through CD40 cross-linking. *J Exp Med* 1994;180:1263-72.
- [7] Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2011;365:725-33.
- [8] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363:711-23.
- [9] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-54.
- [10] Chapuis AG, Egan DN, Bar M, Schmitt TM, McAfee MS, Paulson KG, Voillet V, et al. T cell receptor gene therapy targeting WT1 prevents acute myeloid leukemia relapse post-transplant. *Nat Med* 2019;25:1064-72.
- [11] Kiessling R, Klein E, Pross H, Wigzell H. « Natural » killer cells in the mouse. II. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Characteristics of the killer cell. *Eur J Immunol* 1975;5:117-21.
- [12] Spits H, Di Santo JP. The expanding family of innate lymphoid cells: regulators and effectors of immunity and tissue remodeling. *Nat Immunol* 2011;12:21-7.
- [13] Gentles AJ, Newman AM, Liu CL, Bratman SV, Feng W, Kim D, Nair VS, et al. The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers. *Nat Med* 2015;21:938-45.
- [14] Bretscher P. The two-signal model of lymphocyte activation twenty-one years later. *Immunol Today* 1992;13:74-6.
- [15] Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science.* 1996;271:1734-6.
- [16] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
- [17] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-54.
- [18] Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol* 2005;23:515-48.