



HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

 **UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**
FACULTÉ DE MÉDECINE

RAPPORT D'ACTIVITES

IMMUNOLOGIE ET IMMUNOTHERAPIE DU GLIOME

Département d'oncologie, Laboratoire d'immunologie et d'immunothérapie des tumeurs. Hôpitaux universitaires de Genève et Faculté de médecine de l'Université de Genève

IMMUNOLOGIE ET IMMUNOTHERAPIE DU GLIOME

Le Laboratoire d'immunologie des tumeurs, co-dirigé par le professeur Pierre-Yves Dietrich et le docteur Paul Walker (Maître d'enseignement et de recherche à l'Université de Genève), est actif depuis de nombreuses années dans le domaine de l'immunologie des tumeurs. Ces dix dernières années, notre groupe de recherche a contribué à la compréhension de nouveaux concepts dans le domaine de l'immunologie des tumeurs cérébrales et du développement de nouvelles immunothérapies pour des patients souffrant de cancer du cerveau. Notre groupe de recherche est constitué de chercheurs-scientifiques juniors et seniors, chacun impliqué dans un projet de recherche spécifique et assistés par des techniciens de laboratoire hautement qualifiés.



Prof. Pierre-Yves Dietrich



Dr Paul Walker, MER

INTRODUCTION

Le cancer du cerveau est un problème majeur de santé publique, étant la première cause de mortalité, par cancer, chez l'enfant et la troisième chez le jeune adulte. Malgré des avancées dans les traitements actuels, le gliome (la forme la plus courante et la plus dévastatrice du cancer du cerveau) n'est pas guérissable et le pronostic vital des patients est très mauvais. Par conséquent, il est urgent de mettre sur pieds de nouvelles stratégies thérapeutiques innovantes. Face à cette urgence clinique, le professeur Pierre-Yves Dietrich décide de réagir, et créé, il y a 20 ans maintenant, le Laboratoire d'immunologie des tumeurs. Son objectif principal est clair: exploiter les propriétés de notre système immunitaire pour lutter contre le cancer, un concept appelé « immunothérapie ».

L'immunothérapie du cancer s'appuie sur la capacité du système immunitaire, par les lymphocytes T, à non seulement détecter des cellules cancéreuses mais également de les détruire (figure 1). Malheureusement, dans la majorité des cas, la tumeur est capable de contrecarrer cette attaque. Les enjeux de l'immunothérapie actuels visent dès lors à amplifier l'attaque du système immunitaire, à renforcer sa spécificité sur les cellules cancéreuses et à déjouer les mécanismes d'évitement mis en place par la tumeur et son microenvironnement.



Figure 1 : Les lymphocytes T (en rose) attaquent une cellule tumorale (en jaune). De par leur capacité à reconnaître spécifiquement des molécules de surface de la cellule tumorale, les lymphocytes T s'attachent à elle et, induisant la mort de la cellule par une série de perforations de sa membrane.

HISTORIQUE DU LABORATOIRE

Les premières recherches dans ce domaine ont porté sur la mise en place d'un modèle de souris permettant d'étudier en détail les mécanismes impliqués dans la réponse immunitaire contre les tumeurs cérébrales, tout en poursuivant l'analyse des réponses immunitaire contre le gliome chez les patients, ces dernières étant sujet à controverse à ce moment. Le laboratoire a contribué de manière majeure dans ce domaine^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26}, permettant notamment de comprendre comment le lymphocyte T est éduqué pour migrer au cerveau, et en identifiant de cibles à la surface des cellules tumorales contre lesquelles diriger le système immunitaire (cf. ci-dessous⁵).

Une des étapes clés dans la mise en place d'immunothérapie a été la découverte de cibles spécifiques aux cellules tumorales, contre lesquelles les lymphocytes T peuvent être dirigés. Cette spécificité des cibles est essentielle afin d'éviter que des cellules normales ne soient touchées. En 2012, après de nombreuses années d'études, 10 protéines cibles spécifiques des cellules tumorales ont pu être mises en évidence. Ces protéines, appelées antigènes, sont présentes sur les cellules tumorales chez la majorité des patients, offrant une opportunité de traitement unique.

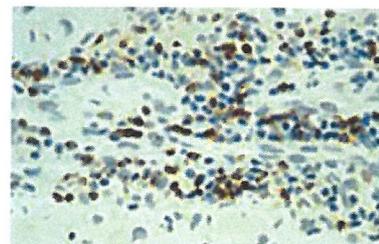
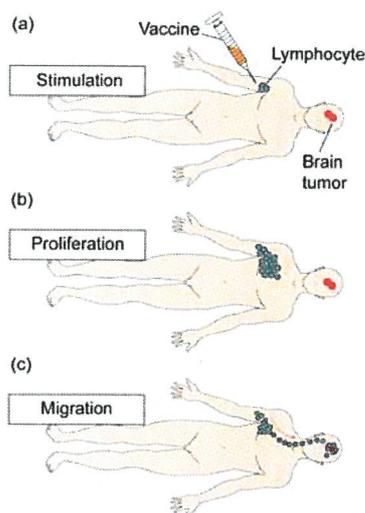


Figure 2 : Section de tumeur cérébrale montrant les lymphocytes T (en brun) parmi des cellules tumorales, preuve de la capacité des cellules immunitaire à migrer au site de la tumeur. (Perrin et al., *Int Immunol* 1997).

ETUDES CLINIQUES AVEC UN VACCIN PEPTIDIQUE.

(Dre Valérie Dutoit et Dr Denis Migliorini)

a. Vaccin contre les tumeurs cérébrales.



Dès la découverte dans notre laboratoire de ces nouveaux antigènes tumoraux, des études cliniques de vaccination antitumorale ont été lancées en Angleterre²⁷, puis à Genève (2013) et sont à bout touchant. Ce vaccin, inoculé à des patients souffrants de cancer du cerveau, stimule spécifiquement les lymphocytes T capables de détecter les cellules tumorales. Ainsi activés, les lymphocytes patrouillent le corps du malade à la recherche de cellules tumorales. Une fois détectées, ils les éliminent (figure3). Seize patients ont ainsi été impliqués dans cette étude. Les analyses d'efficacité et de spécificités de la réponse immunitaire sont en cours et



Dre Valérie Dutoit Dr Denis Migliorini

Figure 3 : Patient avec une tumeur cérébrale recevant le vaccin. (a) Le vaccin stimule les lymphocytes spécifiques de la tumeur. (b) Ces derniers vont proliférer et (c) aller à la tumeur dans le cerveau afin de la détruire.

IMMUNOLOGIE ET IMMUNOTHERAPIE DU GLIOME

permettront de les corrélés avec l'évolution clinique du patient, permettant de définir l'efficacité du vaccin.

En parallèle, deux nouvelles études cliniques sont en préparation, l'une proposant de coupler ce vaccin avec une injection d'anticorps activateurs de la réponse immunitaire (anti-PD1) et l'autre d'agir en modulant le microenvironnement de la tumeur pour rendre plus efficace le vaccin (inhibiteur de IDO). Ces études permettront de générer des immunothérapies efficaces au bénéfice du patient.

b. Projet européen de médecine personnalisée

L'identification d'antigènes de gliome par notre laboratoire a également été la preuve de concept de l'efficacité de notre technique de sélection de cibles spécifiques de la tumeur parmi le vaste nombre de molécules présents à la surface d'une cellule tumorale. Ceci a offert la possibilité d'utiliser la même approche pour identifier des cibles tumorales, cette fois de manière spécifiques à chaque patient. Ce projet, dit de médecine personnalisée (le projet GAPVAC), a reçu le soutien de financements importants de la Communauté européenne, permettant, en 2014, le démarrage d'une grande étude clinique multicentrique en Europe, sous la co-responsabilité du professeur Dietrich. La faisabilité de ces approches personnalisées a maintenant été prouvée par l'étude GAPVAC et l'efficacité de la vaccination avec les antigènes identifiés est en cours d'évaluation.

c. Utilisation du protocole de vaccination contre le gliome pour d'autres types de tumeur

Le vaccin mis en place par notre groupe de recherche est dirigé spécifiquement contre des cellules tumorales de gliome de grade IV (astrocytomes). Cependant, d'autres types de tumeurs existent dans le cerveau, les astrocytomes de grade II et III, les oligodendrogliomes et les épendymome (Figure 4). Ces tumeurs pourraient également bénéficier d'un traitement par vaccination, d'autant plus que les personnes souffrant de telles tumeurs sont souvent jeunes et en meilleure condition physiques. Nous avons dès lors entrepris d'analyser l'expression des antigènes composant notre vaccin chez des patients souffrant de ces différentes tumeurs. Nous avons montré que la majorité de nos cibles étaient exprimées par les cellules tumorales de ces tumeurs. Fort de cette découverte, de nouvelles études de vaccination vont débiter prochainement chez ces patients.

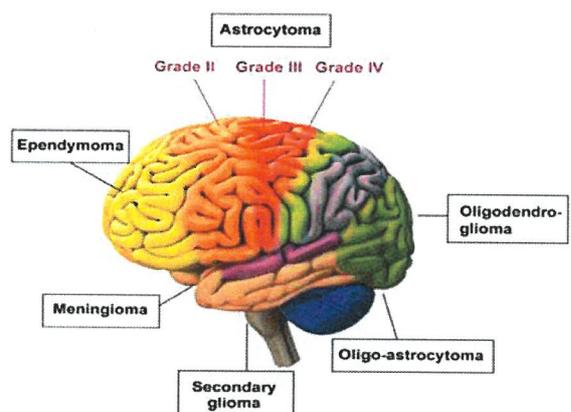


Figure 4 Les principales tumeurs du cerveau.

DEVELOPPEMENT DES CAR POUR LA THÉRAPIE CELLULAIRE

(Dr Krishna Chaitanya)

En complément à nos essais thérapeutiques par vaccination, notre travail sur l'identification d'antigènes spécifiques aux gliomes a ouvert de nouvelles perspectives en thérapie cellulaire. La thérapie cellulaire est un autre volet de l'immunothérapie, qui consiste à modifier les cellules T du patient pour les rendre spécifiques des cellules tumorales. Les cellules sont extraites du sang du patient, modifiées par génie génétique en laboratoire pour les rendre réactives spécifiquement contre l'antigène cible. Elles sont ensuite mises en culture pour qu'elles se multiplient et sont finalement réinjectées au patient (Figure 5). L'approche à lymphocytes à récepteurs chimériques (appelés CARs) consiste à faire exprimer par les lymphocytes T un anticorps reconnaissant la cellule tumorale, permettant de rediriger le lymphocyte T à la tumeur. Comme l'anticorps ne reconnaît que les cellules tumorales les cellules saines seront épargnées.

Nous avons à ce stade développé toute la technologie nécessaire à la construction de ces CARs et montré que les CARs étaient capables de reconnaître et tuer spécifiquement les cellules

tumorales au laboratoire. Nous allons maintenant tester ces CARs dans des modèles animaux. Nous avons l'espoir de mettre en pratique cette nouvelle thérapie contre les gliomes, chez les patients, dans les prochaines années, et ce, grâce au Laboratoire de thérapie cellulaire des HUG. Dans ce but, le docteur Migliorini, oncologue aux HUG, est parti se former pour 3 ans au sein du laboratoire du professeur Carl June de l'Université de Pennsylvanie aux Etats-Unis. Ce laboratoire est leader mondial dans les techniques CAR pour les maladies hématologiques.



Dr Krishna Chaitanya

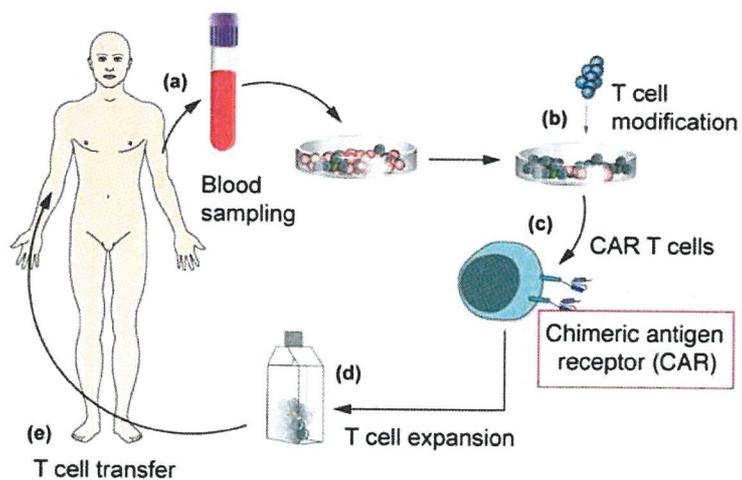


Figure 5 : Principe de la thérapie cellulaire : Le sang est prélevé chez le patient (a). Les lymphocytes sont ensuite génétiquement modifiés avec l'anticorps dirigé contre les antigènes tumoraux, pour générer des cellules T CAR (b et c). Mises en culture, ces cellules se multiplient (d) pour être réinjectées au patient (e).

IMMUNOLOGIE ET IMMUNOTHERAPIE DU GLIOME

ETUDES EXPLORATIVES SUR LES INTERACTIONS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE AVEC LES TUMEURS

(Dr Paul Walker)



Pour améliorer les thérapies utilisées chez les patients, il est essentiel de poursuivre des recherches fondamentales chez la souris afin de comprendre les mécanismes impliqués dans la réponse immunitaire contre la tumeur dans le cerveau et favoriser leur efficacité.

a. Ce qui est requis afin que les cellules T migrent dans le cerveau.

Afin d'envoyer les cellules T dans la tumeur cérébrale de manière optimale, nous faut comprendre comment ces cellules migrent dans le cerveau (Figure 6). Ce processus dépend de l'expression d'une série de molécules exprimées à la surface des cellules T. Alors que les mécanismes de migration des cellules T sont très bien documentés dans le contexte de la peau ou des intestins, il reste beaucoup à comprendre lorsqu'il s'agit du cerveau. L'équipe de recherche menée par le Docteur Walker s'intéresse précisément à ce problème.

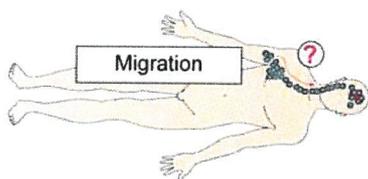


Figure 6 : La migration des lymphocytes T au cerveau est très finement régulée, mais les mécanismes ne sont pas encore totalement élucidés.

Elle a pu démontrer que les cellules T effectrices profitaient de l'aide apportée par un autre type de lymphocyte, les cellules T helper, pour s'introduire dans le cerveau ^{6,7}. De plus, ces cellules auraient la capacité d'augmenter l'efficacité d'action des cellules T effectrices dirigées contre la tumeur. La survie de souris traitées avec les deux types de cellules T est, en effet, nettement prolongée (Figure 7), nous encourageant à poursuivre nos recherche en faveur d'une thérapie cellulaire à double composants.

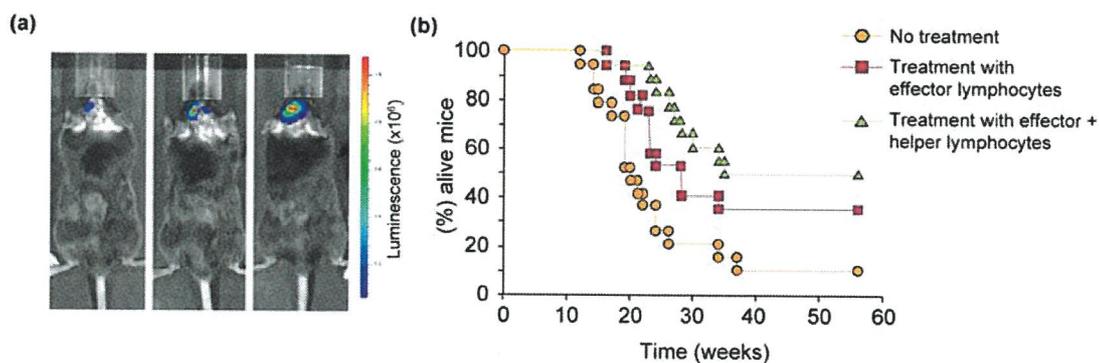


Figure 7 : Impact de l'immunothérapie sur la survie des souris. (a) Nous utilisons des souris greffées avec des cellules tumorales de gliomes. La tumeur est visualisable par des techniques d'imagerie optique. Plus le signal est fort (en bleu, vert et rouge), plus la taille de la tumeur est grande. Les souris non traitées meurent rapidement (ligne orange). Les souris traitées meurent plus lentement, avec un effet plus efficace quand le traitement utilise l'injection des deux types de lymphocytes T (ligne verte, versus ligne rouge).

b. Impact de l'environnement hypoxique sur l'immunité anti-gliome

Dans le corps humain, le niveau d'oxygène est très précisément régulé. Alors que le niveau d'oxygène dans l'atmosphère est proche des 21%, il peut être inférieur à 5% dans le cerveau sain. Au contraire, dans le cerveau d'un patient atteint de tumeur cérébrale, la tumeur induit des zones totalement dépourvue d'oxygène (hypoxie), avec un niveau sous les 1%. Il est dès lors essentiel de nous assurer que la thérapie cellulaire à lymphocytes T est capable de fonctionner dans un milieu pauvre en oxygène.

Nous avons donc analysé l'impact de l'hypoxie sur la réponse antitumorale médiée par les lymphocytes T (Figure 8). Nous avons observé que l'oxygène est un régulateur important de la fonction des lymphocytes effecteurs, notamment en lien avec un facteur appelé IL-10¹⁹. Ces résultats sont essentiels et doivent être considérés dans nos stratégies d'immunothérapie.

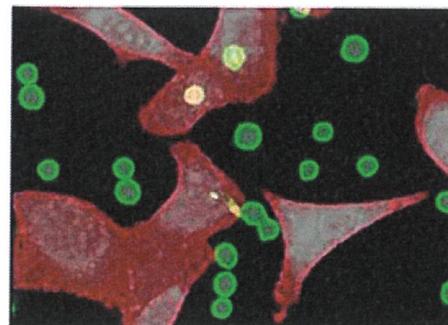


Figure 8 : Image de l'interaction entre les lymphocytes T de souris (en vert) et les cellules tumorales (en rouge).

c. Développement des prochaines générations de vaccins thérapeutiques anti-cancer.

(Dre Madiha Derouazi)

Le vaccin peptidique anti-gliome testé dans notre laboratoire est l'un des traitements immunothérapeutiques les plus prometteurs. Associé aux récentes découvertes sur les mécanismes moléculaires impliqués dans les interactions tumeur-système immunitaire, nous pouvons dès à présent concevoir la nouvelle génération de traitements immunothérapeutiques.



Dre Madiha Derouazi

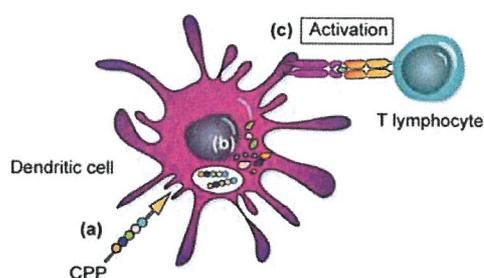


Figure 9 : Image de l'interaction entre les lymphocytes T de souris (en vert) et les cellules tumorales (en rouge).

Une des plus grandes innovations moléculaires récentes est la capacité d'utiliser des cellules dendritiques pour activer spécifiquement les cellules T contre les antigènes tumoraux. Nous avons donc mis au point un vaccin basé sur peptide cargo amenant les antigènes de tumeur à l'intérieur des cellules dendritiques, où ils peuvent être fragmenté puis présenté aux cellules T pour les activer. Nous avons pu de cette manière générer une réponse lymphocytaire avec des effets antitumoraux excellents, répercuté par une amélioration de la survie des souris injectées^{21, 22, 23}. Ces résultats seront prochainement utilisés chez l'homme.

CONCLUSIONS

Notre laboratoire a été particulièrement actif, ces 20 dernières années, dans la recherche clinique et préclinique contre les tumeurs du cerveau. Nous avons été capables de déchiffrer les mécanismes cellulaires impliqués dans l'immunologie tumorale spécifique du cerveau, d'identifier de nouveaux antigènes spécifiques des tumeurs cérébrales et de commencer à développer de nouvelles thérapies cellulaires. Les thérapies par vaccination sont déjà testées chez les patients avec plusieurs essais cliniques en route ou à venir. Leurs résultats nous permettront d'avancer sur de nouvelles stratégies thérapeutiques plus efficaces pour le patient. La thérapie cellulaire est désormais notre axe de recherche principal et nous espérons pouvoir dans les prochaines années tester son efficacité chez l'homme. L'ensemble des résultats de notre recherche nous donne un réel espoir de traitement pour nos patients.

En parallèle, notre groupe de recherche collabore avec d'autres groupes dans le domaine de la biologie des glioblastomes ^{28,29,30,31}.

References

1. Calzascia, T. *et al.* Cutting edge: cross-presentation as a mechanism for efficient recruitment of tumor-specific CTL to the brain. *J.Immunol.* **171**, 2187-2191 (2003).
2. Calzascia, T. *et al.* Peripheral tolerance limits CNS accumulation of CD8 T cells specific for an antigen shared by tumor cells and normal astrocytes. *Glia* **56**, 1625-1636 (2008).
3. Calzascia, T. *et al.* Homing phenotypes of tumor-specific CD8 T cells are predetermined at the tumor site by crosspresenting APCs. *Immunity.* **22**, 175-184 (2005).
4. Dietrich, P.Y. *et al.* TCR analysis reveals significant repertoire selection during in vitro lymphocyte culture. *Int.Immunol.* **9**, 1073-1083 (1997).
5. Dutoit, V. *et al.* Exploiting the glioblastoma peptidome to discover novel tumour-associated antigens for immunotherapy. *Brain* **135**, 1042-1054 (2012).
6. Hoepner, S. *et al.* Synergy between CD8 T cells and Th1 or Th2 polarised CD4 T cells for adoptive immunotherapy of brain tumours. *PLoS.One.* **8**, e63933 (2013).
7. Hoepner, S. & Walker, P.R. Getting by with a little help from the right CD4 T cells. *Oncoimmunology.* **2**, e25772 (2013).
8. Masson, F. *et al.* Brain microenvironment promotes the final functional maturation of tumor-specific effector CD8+ T cells. *J.Immunol.* **179**, 845-853 (2007).
9. Perrin, G. *et al.* Sister cytotoxic CD8+ T cell clones differing in natural killer inhibitory receptor expression in human astrocytoma. *Immunol.Lett.* **81**, 125-132 (2002).
10. Saas, P. *et al.* CD95 (Fas/Apo-1) as a receptor governing astrocyte apoptotic or inflammatory responses: a key role in brain inflammation? *J.Immunol.* **162**, 2326-2333 (1999).
11. Saas, P. *et al.* TWEAK stimulation of astrocytes and the proinflammatory consequences. *Glia* **32**, 102-107 (2000).
12. Saas, P. *et al.* Fas ligand expression by astrocytoma in vivo: maintaining immune privilege in the brain? *J.Clin. Invest* **99**, 1173-1178 (1997).
13. Saas, P. *et al.* A self-defence mechanism of astrocytes against Fas-mediated death involving interleukin-8 and CXCR2. *Neuroreport* **13**, 1921-1924 (2002).
14. Tenan, M. *et al.* Cooperative expression of junctional adhesion molecule-C and -B supports growth and invasion of glioma. *Glia* **58**, 524-537 (2010).
15. Walker, P.R. *et al.* Loss of Fas (CD95/APO-1) expression by antigen-specific cytotoxic T cells is reversed by inhibiting DNA methylation. *Cell Immunol.* **206**, 51-58 (2000).
16. Walker, P.R. *et al.* The brain parenchyma is permissive for full antitumor CTL effector function, even in the absence of CD4 T cells. *J.Immunol.* **165**, 3128-3135 (2000).
17. Wilmotte, R. *et al.* B7-homolog 1 expression by human glioma: a new mechanism of immune evasion. *Neuroreport* **16**, 1081-1085 (2005).
18. Tran Thang, N.N. *et al.* Immune Infiltration of Spontaneous Mouse Astrocytomas Is Dominated by Immunosuppressive Cells from Early Stages of Tumor Development. *Cancer Res.* **70**:4829-39 (2010).
19. Vuillefroy de, S.R. *et al.* Phenotypic switch of CD8 T cells reactivated under hypoxia toward IL-10 secreting, poorly proliferative effector cells. *Eur.J.Immunol.* **45**:2263-75 (2015).
20. Belnoue, E. *et al.* Enhancing Antitumor Immune Responses by Optimized Combinations of Cell-penetrating Peptide-based Vaccines and Adjuvants. *Mol Ther* **24**, 1675-1685 (2016).
21. Derouazi, M. *et al.* Novel Cell-Penetrating Peptide-Based Vaccine Induces Robust CD4+ and CD8+ T Cell-Mediated Antitumor Immunity. *Cancer Res.* **75**, 3020-3031 (2015).
22. Walker, P.R., Belnoue, E., Dietrich, P.Y. & Derouazi, M. Cell-penetrating peptides-the Swiss Army knife of cancer vaccines. *Oncoimmunology* **5**, e1095435 (2016).
23. Riccadonna, C. *et al.* Decitabine Treatment of Glioma-Initiating Cells Enhances Immune Recognition and Killing. *PLoS One* **11**, e0162105 (2016).
24. Dutoit, V., Migliorini, D., Walker, P.R. & Dietrich, P.Y. Immunotherapy of Brain Tumors. *Prog.Tumor Res.* **42**, 11-21 (2015).
25. Dietrich, P.Y., Dutoit, V. & Walker, P.R. Immunotherapy for glioma: from illusion to realistic prospects? *Am.Soc. Clin.Oncol.Educ.Book.*, 51-59 (2014).
26. Migliorini, D., Dietrich, P.Y. & Walker, P.R. Maximizing output from current glioma vaccine trials to construct robust next-generation immunotherapies. *Immunotherapy.* **5**, 1147-1150 (2013).
27. Rampling, R. *et al.* A Cancer Research UK First Time in Human Phase I Trial of IMA950 (Novel Multi-peptide Novel Multi-peptide Therapeutic Vaccine) in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma. *Clin Cancer Res* **22**, 4776-4785 (2016).
28. Nikolaev, S. *et al.* Extrachromosomal driver mutations in glioblastoma and low-grade glioma. *Nat Commun* **5**, 5690 (2014).
29. Cosset, E. *et al.* Comprehensive metagenomic analysis of glioblastoma reveals absence of known virus despite antiviral-like type I interferon gene response. *International Journal of Cancer* **135**, 1381-1389 (2014).
30. Cosset, E. *et al.* Human tissue engineering allows the identification of active miRNA regulators of glioblastoma aggressiveness. *Biomaterials* **107**, 74-87 (2016).
31. Bassoy, E.Y. *et al.* Glioma Stemlike Cells Enhance the Killing of Glioma Differentiated Cells by Cytotoxic Lymphocytes. *PLoS One* **11**, e0153433 (2016).

Publication highlights - 2014/2016

1. Dietrich, P.Y., Dutoit, V. & Walker, P.R. Immunotherapy for glioma: from illusion to realistic prospects? *Am.Soc.Clin. Oncol.Educ.Book.*, 51-59 (2014).
2. Nikolaev, S. *et al.* Extrachromosomal driver mutations in glioblastoma and low-grade glioma. *Nat Commun* 5, 5690 (2014).
3. Cosset, E. *et al.* Comprehensive metagenomic analysis of glioblastoma reveals absence of known virus despite antiviral-like type I interferon gene response. *International Journal of Cancer* 135, 1381-1389 (2014).
4. Vuillefroy de, S.R. *et al.* Phenotypic switch of CD8 T cells reactivated under hypoxia toward IL-10 secreting, poorly proliferative effector cells. *Eur.J.Immunol.* (2015).
5. Derouazi, M. *et al.* Novel Cell-Penetrating Peptide-Based Vaccine Induces Robust CD4+ and CD8+ T Cell-Mediated Antitumor Immunity. *Cancer Res.* 75, 3020-3031 (2015)
6. Dutoit, V., Migliorini, D., Walker, P.R. & Dietrich, P.Y. Immunotherapy of Brain Tumors. *Prog.Tumor Res.* 42, 11-21 (2015).
7. Belnoue, E. *et al.* Enhancing Antitumor Immune Responses by Optimized Combinations of Cell-penetrating Peptide-based Vaccines and Adjuvants. *Mol Ther* 24, 1675-1685 (2016).
8. Walker, P.R., Belnoue, E., Dietrich, P.Y. & Derouazi, M. Cell-penetrating peptides-the Swiss Army knife of cancer vaccines. *Oncoimmunology* 5, e1095435 (2016).
9. Riccadonna, C. *et al.* Decitabine Treatment of Glioma-Initiating Cells Enhances Immune Recognition and Killing. *PLoS One* 11, e0162105 (2016).
10. Cosset, E. *et al.* Human tissue engineering allows the identification of active miRNA regulators of glioblastoma aggressiveness. *Biomaterials* 107, 74-87 (2016).
11. Basso, E.Y. *et al.* Glioma Stemlike Cells Enhance the Killing of Glioma Differentiated Cells by Cytotoxic Lymphocytes. *PLoS One* 11, e0153433 (2016).
12. D Migliorini, S Fertani, PY Dietrich. Upfront targeted therapy for symptomatic melanoma brain metastases: paradigm changing? *CNS Oncol.* 2016 Oct;5(4):199-201.
13. D Migliorini, PY Dietrich. Immunotherapy for brain tumors: obstacles and perspectives. *Rev Med Suisse.* 2016 Apr 27;12(516):828-31
14. Dutoit V., Migliorini D., Dietrich P-Y. and Walker P.R: Immunotherapy for tumors in the brain: How different from other tumor sites? *Frontiers in Oncol., in press* (nov. 2016)

We would like to thank the following foundations, associations and non-profit organizations for their support:



ASSOCIATION
MARIETTA



FONDATION
EMPIRIS



Fondation
privée des **HUG**



oncosuisse

