

IMMUNO THÉRAPIE

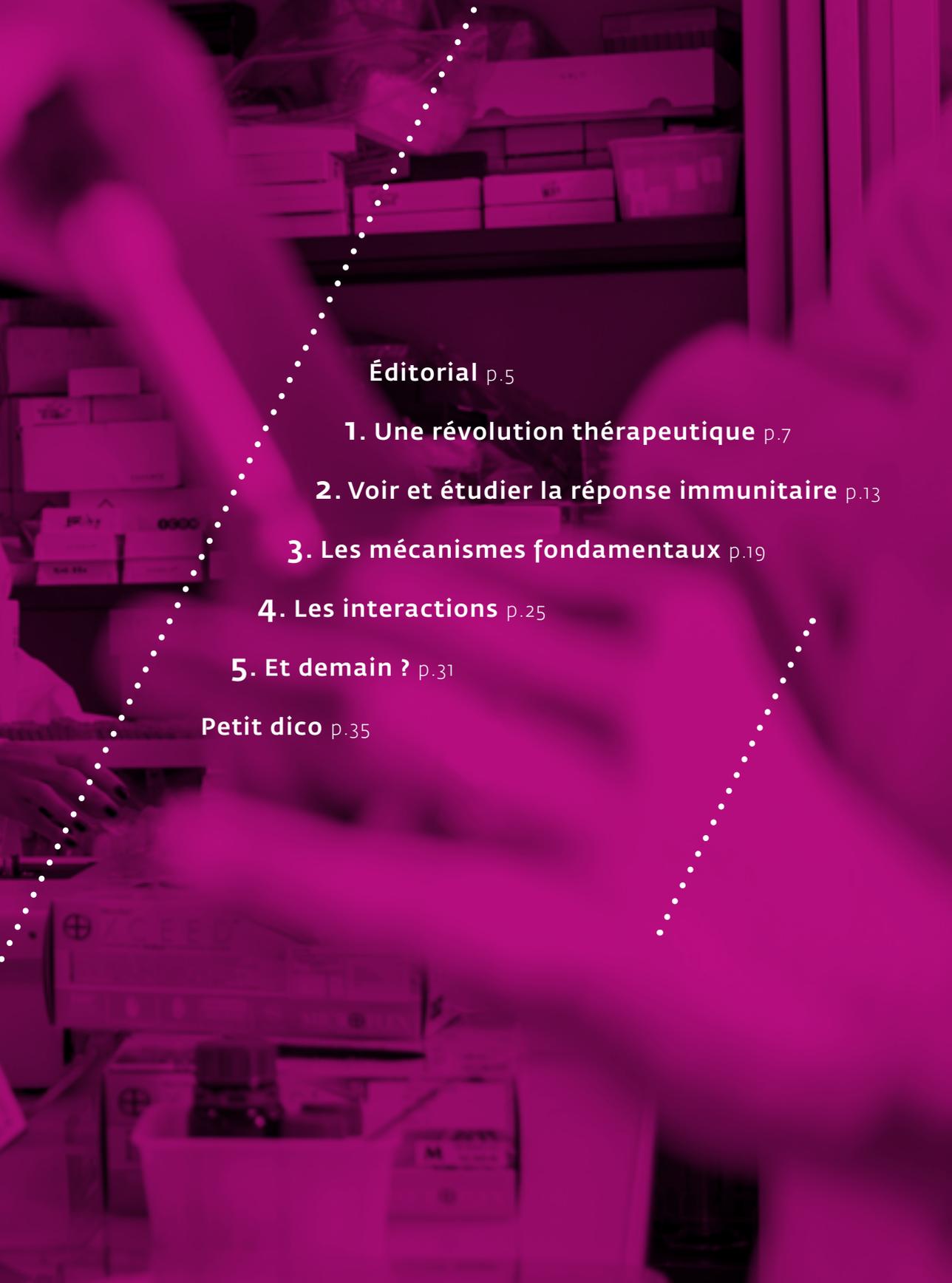
Collection « Les Explorateurs »

GUSTAVE/
ROUSSY
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS





***SOM
-MAI
-RE***



Éditorial p.5

1. Une révolution thérapeutique p.7

2. Voir et étudier la réponse immunitaire p.13

3. Les mécanismes fondamentaux p.19

4. Les interactions p.25

5. Et demain ? p.31

Petit dico p.35

ÉDI

-TO-

-RIAL



PR ÉRIC SOLARY

Directeur de la recherche - Gustave Roussy

En 2016, Gustave Roussy inaugurerait la collection « Les explorateurs » en proposant un premier numéro dédié à la réparation de l'**ADN**. L'objectif était de faire connaître la recherche des équipes de l'Institut dans un langage aussi accessible que possible.

Nous renouvelons ce pari en dédiant ce deuxième numéro à l'**immunothérapie**, une approche thérapeutique qui a pour objet de stimuler les défenses de l'organisme contre ses **cellules** devenues anormales.

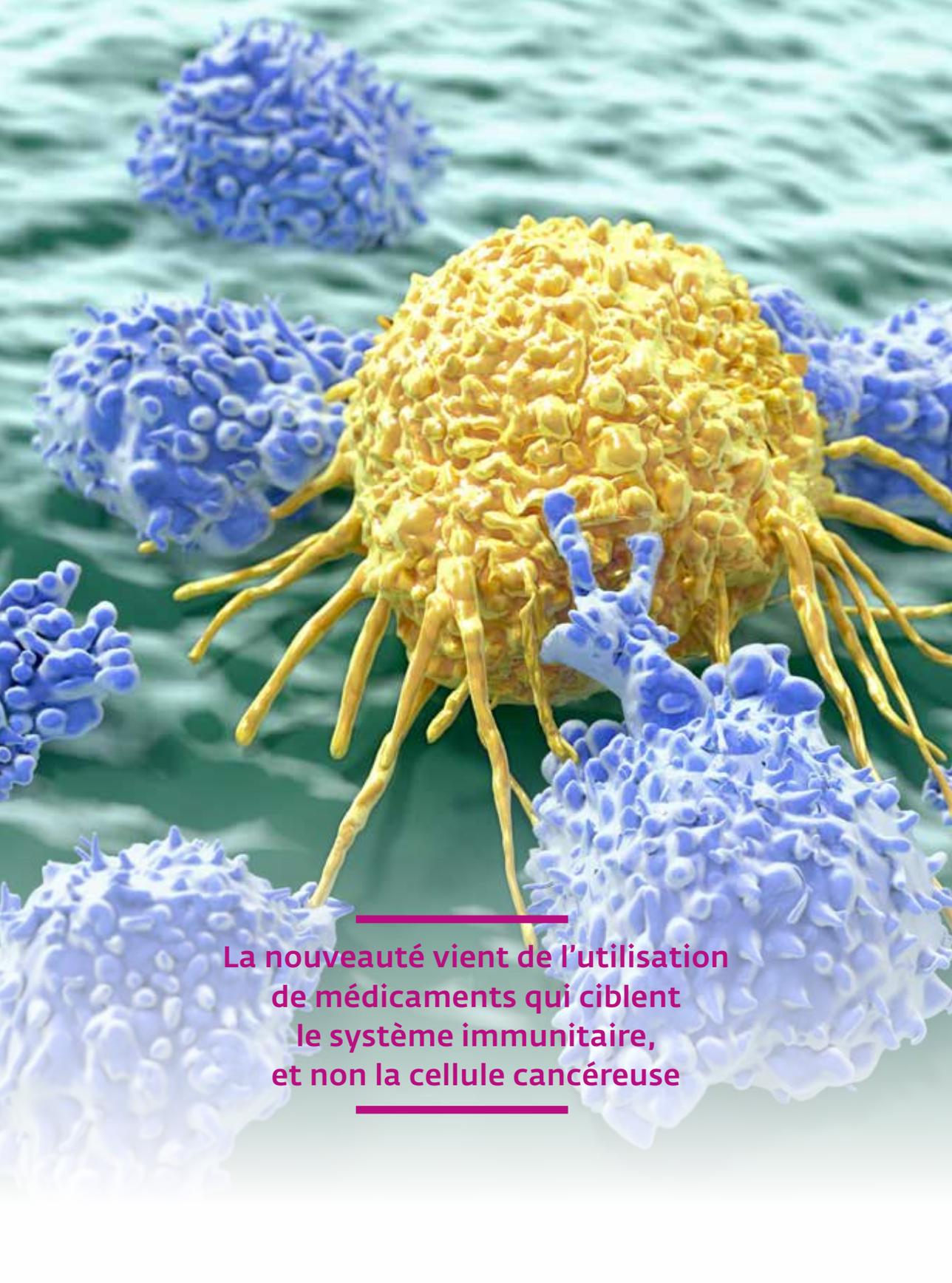
Cette approche se distingue des approches classiques que sont la chirurgie d'**exérèse**, qui élimine la tumeur, et la radiothérapie ou la chimiothérapie, qui cherchent à détruire directement les cellules tumorales.

Les thérapeutiques ciblées, développées dans le contexte d'une médecine dite « de précision », s'attaquent aussi directement aux cellules malades. Le concept d'immunothérapie est très différent. Il ne considère plus seulement les cellules devenues cancéreuses mais aussi les cellules qui sont dans leur environnement. Certaines d'entre elles sont des cellules de notre système de défense immunitaire qui devraient éliminer les cellules devenues malades. Leur inefficacité indique un blocage : ces cellules tolèrent la présence, dans l'organisme, de cellules anormales. L'immunothérapie a été conceptualisée il y a plusieurs décen-

nies mais s'est avérée délicate à mettre en œuvre. Pas à pas néanmoins, elle occupe une place croissante dans la prise en charge des patients atteints de cancer. La greffe de **cellules souches hématopoïétiques** (ou greffe de moelle) utilisée dans le traitement de certaines leucémies, remplace le système immunitaire du patient par celui du donneur qui reconnaît plus facilement les cellules malades et contribue à leur élimination. Puis sont apparus des **anticorps** thérapeutiques, développés au laboratoire pour reconnaître et éliminer les cellules malades. Plus récemment, ce sont des médicaments qui rompent la tolérance immunitaire vis-à-vis des cellules malades qui ont généré ce que l'on qualifie parfois de « révolution thérapeutique » tant ces médicaments ont été attendus.

Depuis des décennies, les équipes de recherche de Gustave Roussy s'intéressent à ce concept. Elles vous racontent dans ces pages leur contribution au développement de cette stratégie thérapeutique, un développement qui s'est accéléré très fortement ces dernières années. Comme toute thérapeutique, celle-ci a ses échecs, ses effets secondaires et ses limites : c'est aux questions générées par le développement de l'immunothérapie que nos équipes cherchent maintenant à apporter des réponses. ■

* Les mots en couleur sont expliqués dans le Petit dico page 35.



La nouveauté vient de l'utilisation
de médicaments qui ciblent
le système immunitaire,
et non la cellule cancéreuse



1

UNE RÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE

L'immunothérapie change le paradigme de traitement du cancer. La nouveauté vient de l'utilisation de médicaments qui ne ciblent plus la cellule cancéreuse mais qui stimulent les défenses de l'organisme vis-à-vis des cellules tumorales, exercées par le système immunitaire. L'objectif est de rompre la tolérance de ce système vis-à-vis des cellules cancéreuses et de laisser l'immunité du patient réagir contre sa maladie. Les cibles qui ont démontré récemment un intérêt thérapeutique s'appellent CTLA-4, PD-1 et PD-L1. Il s'agit de récepteurs exprimés à la surface des lymphocytes T, des cellules essentielles du système immunitaire. Les cellules tumorales expriment souvent à leur surface des molécules qui, en interagissant avec ces récepteurs, bloquent la capacité des lymphocytes T à les éliminer. Les anticorps anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1 lèvent cette interaction et permettent aux lymphocytes T de retrouver leur capacité à éliminer les cellules tumorales.

Les anticorps anti-CTLA-4 ont montré leur capacité à guérir un patient sur cinq atteint de mélanome métastatique avec seulement quatre injections. Puis sont

apparus les anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1 qui ont montré depuis 4 ans un spectre d'activité inégalé dans l'histoire des médicaments de cancérologie. Plus de vingt cancers peuvent répondre à un traitement par anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Dans beaucoup de ces cancers, les essais cliniques ont montré que ces médicaments, comparés aux traitements conventionnels, améliorent la survie des patients.

Comme toute innovation, celle-ci génère beaucoup de questions. Seule une minorité des patients voit leur maladie diminuer en taille sous l'effet d'une immunothérapie : comment anticiper cette capacité à répondre ? Nous ne savons toujours pas combien de temps ces diminutions tumorales vont se maintenir : les essais cliniques en cours répondront à cette question. Cependant, les réponses observées sont bien plus longues que celles induites par les traitements historiques et l'enjeu est désormais d'augmenter la proportion des patients répondeurs en cherchant de nouvelles combinaisons thérapeutiques.

Mélanome de type SSM. Contours irréguliers, caractère multicolore, et asymétrique, avec une zone régressive au centre et ulcérée en périphérie.



L'IMMUNOTHÉRAPIE DES MÉLANOMES MÉTASTATIQUES

Caroline Robert est professeur de dermatologie à la Faculté de Médecine de l'Université Paris-Sud, médecin au sein du département d'Oncologie Médicale de Gustave Roussy, responsable du comité tumeurs cutanées et d'un groupe de recherche dédié au mélanome malin dans l'unité Inserm U981.

C'est dans le traitement du mélanome métastatique, maladie historiquement résistante à tout traitement, que l'immunothérapie du cancer a fait son entrée dans le champ des thérapeutiques modernes au début des années 2010. En restaurant une réponse immunitaire efficace, avec des anticorps supprimant les interactions bloquantes entre cellules cancéreuses et cellules immunitaires, des réponses thérapeutiques durables ont été observées. La première molécule efficace fut un anticorps dirigé contre une molécule appelée CTLA-4. Cet anticorps s'est montré capable d'entraîner la régression de mélanomes métastatiques pendant plusieurs mois chez 25 % des patients, un effet qui n'avait alors été observé avec aucun autre traitement. Aujourd'hui, il est encore impossible de prédire quel patient va répondre au traitement. Plus récemment, d'autres **inhibiteurs** du blocage de la réponse immunitaire (les anglosaxons parlent d'*immune checkpoint blockers*) sont développés. Les anti-

corps anti-PD1 ou anti-PDL-1 entraînent des réponses favorables chez près de 40 % des malades. En associant anti-CTLA-4 et anti-PD1 ou anti-PD-L1, on obtient des résultats chez un nombre encore plus important de patients mais on augmente aussi l'incidence des effets secondaires. Ces médicaments qui réactivent le système immunitaire peuvent en effet induire des maladies auto-immunes parfois graves. Ces limites de l'immunothérapie dessinent les objectifs de la recherche dans ce domaine : identifier les patients qui vont bénéficier de ce traitement pour ne pas imposer de traitement inutile et potentiellement toxique à ceux qui ne répondront pas, comprendre pourquoi tous les patients ne répondent pas, gérer et contrôler les effets secondaires, apprendre à associer ces médicaments entre eux et avec d'autres approches thérapeutiques. Les progrès réalisés dans le traitement du mélanome s'étendent aujourd'hui à de nombreux autres cancers. ■

« C'est dans le traitement du mélanome métastatique que l'immunothérapie s'est révélée efficace en 2010. »



CAROLINE ROBERT
Responsable du comité
Dermatologie,
Gustave Roussy

L'IMMUNOTHÉRAPIE DES CANCERS DU POUMON

Benjamin Besse est professeur de pneumologie à la Faculté de Médecine de l'Université Paris-Sud, médecin au sein du département d'Oncologie Médicale de Gustave Roussy, et responsable du comité tumeurs thoraciques.

La révolution thérapeutique apportée par l'immunothérapie s'applique au traitement de certains cancers du poumon.

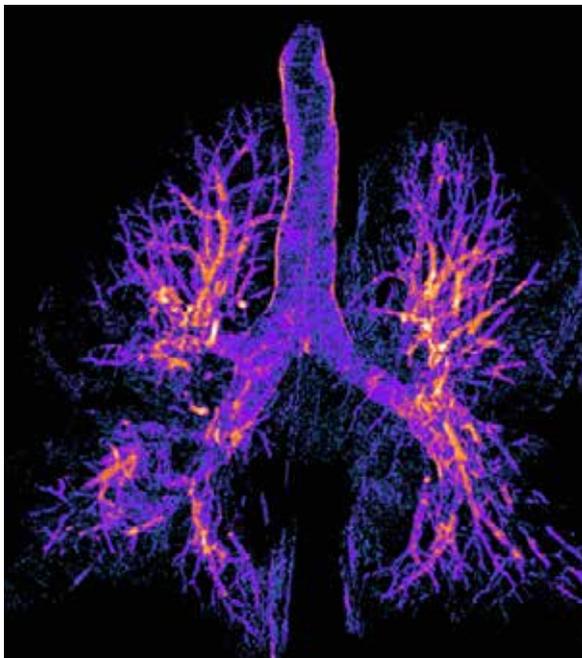
Sous le terme de « cancer bronchique non à petites cellules », on regroupe plusieurs types de cancer du poumon : adénocarcinome, carcinome épidermoïde, carcinome à grandes cellules. Certains de ces cancers sont qualifiés de « cancers avancés » car ils ne sont pas opérables et ne peuvent pas être traités par radiothérapie.

Il s'agit donc de patients traités par chimiothérapie et thérapeutiques ciblées. Dans ces cancers avancés, plusieurs agents ciblant PD-1 ou PD-L1 se sont avérés plus efficaces et moins toxiques qu'une chimiothérapie (que ces patients avaient reçue avant l'immunothérapie). En outre, les patients dont la tumeur diminue sous traitement ont un bénéfice souvent prolongé, parfois de plusieurs années, ce que l'on n'observe que très rarement avec la chimiothérapie.

C'est pourquoi un médicament appelé Nivolumab (anticorps anti-PD1) a obtenu un agrément dans cette situation en 2016. Le pembrolizumab et l'atezolizumab devraient suivre. Comme dans le mélanome métastatique, l'enjeu est maintenant de détecter les patients susceptibles de répondre à ces traitements. Une autre question est de savoir si ces médicaments devraient être proposés plus tôt (en première ligne et non après

échec d'une chimiothérapie) dans la prise en charge de ces patients et s'il sera utile de les associer à d'autres médicaments.

Par exemple, Gustave Roussy a initié une étude innovante testant l'intérêt d'une injection unique d'immunothérapie trois à quatre semaines avant la chirurgie. Enfin, l'apport de l'immunothérapie aux autres cancers thoraciques (cancers bronchiques à petites cellules, mésothéliomes, carcinomes thyroïdiens) est encore à étudier. ■

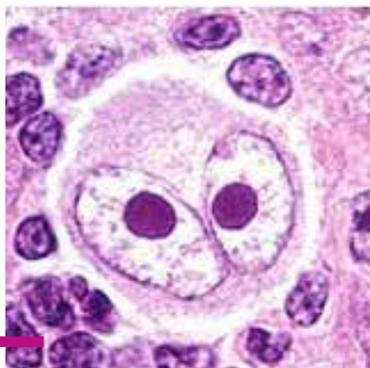


**BENJAMIN
BESSE**
Responsable du comité
Pathologie thoracique,
Gustave Roussy

« L'efficacité d'un anticorps anti-PD1 est maintenant validée dans certains cancers du poumon. »

L'IMMUNOLOGIE EN HÉMATOLOGIE

Coupe de ganglion de maladie de Hodgkin montrant une cellule de Reed-Sternberg entourée de cellules inflammatoires.



Vincent Ribrag est médecin hématologue, responsable de la prise en charge des hémopathies lymphoïdes au sein du département d'hématologie de Gustave Roussy, en charge des essais cliniques précoces en hématologie au sein du département des essais précoces, et responsable du comité dédié aux *hémopathies malignes*.

C'est dans le traitement des hémopathies malignes que le concept d'immunothérapie a révélé son intérêt il y a plusieurs décennies avec le développement de *l'allogreffe* de moëlle. En remplaçant la moëlle osseuse d'un patient malade par la moëlle d'un donneur sain, non seulement on remplace un tissu sain par du tissu malade mais on apporte en outre un système immunitaire « compétent » (les cellules du système immunitaire sont issues de la moëlle osseuse) qui va éliminer les cellules malades résiduelles, participant à la guérison. Ce traitement requiert cependant trois conditions qui limitent son utilisation : il faut un donneur sain dont le système d'*histocompatibilité* (système HLA) est compatible avec celui du patient, le patient doit être capable de supporter la procédure thérapeutique (les limites sont dues à l'âge et aux comorbidités) et la maladie initiale doit être suffisamment bien contrôlée pour que ce nouveau système immunitaire ait le temps de s'implanter chez le donneur et d'éradiquer ce qui reste de la maladie. Dans un second temps, des anticorps

monoclonaux ciblant des molécules exprimées par les cellules tumorales ont été développés et, associés à la chimiothérapie, ont sensiblement amélioré la prise en charge de nombreux lymphomes malins et du myélome multiple. Plus récemment, ce sont de nouvelles stratégies d'immunothérapie qui sont développées dans le traitement des hémopathies. Les anticorps anti-PD1, déjà évoqués dans le traitement des mélanomes métastatiques et de certains cancers du poumon, sont aussi très efficaces dans des formes sévères de la maladie de Hodgkin. De nouveaux anticorps appelés « bi-spécifiques » rapprochent les cellules immunitaires des cellules leucémiques. De nouvelles formes de thérapie cellulaire consistent à injecter aux patients, atteints de certaines leucémies aiguës, des *lymphocytes T* cultivés au laboratoire et « armés » contre les cellules malades par des modifications génétiques (CAR-T cells). Les années qui viennent permettront de définir la place de ces différentes formes d'immunothérapie dans l'arsenal thérapeutique de ces maladies. ■



VINCENT
RIBRAG
Responsable du comité
Hématologie,
Gustave Roussy

« Les anticorps anti-PD1 sont très efficaces dans des formes sévères de la maladie de Hodgkin. »

L'IMMUNOLOGIE EN RADIOTHÉRAPIE

Éric Deutsch est professeur de radiothérapie à la Faculté de Médecine de l'Université Paris-Sud, chef du département de radiothérapie de Gustave Roussy, et directeur de l'unité Inserm U1030.

Les progrès récents de l'immunothérapie bouleversent notre compréhension de la radiothérapie, un traitement qui concerne encore la moitié des patients atteints de cancer. Alors que l'on considérait la radiothérapie comme un traitement strictement locorégional destiné à détruire les cellules malades, il s'avère que ce traitement a un effet immunitaire. Les rayons stimulent le système immunitaire et cette stimulation participe à l'obtention d'une réponse au traitement et à la prolongation de cette réponse. Chez quelques patients, on observe un effet de l'irradiation de métastases sur d'autres métastases non irradiées. Il est donc vraisemblable que la radiothérapie localisée peut majorer les effets d'une immunothérapie dans le traitement de cancers

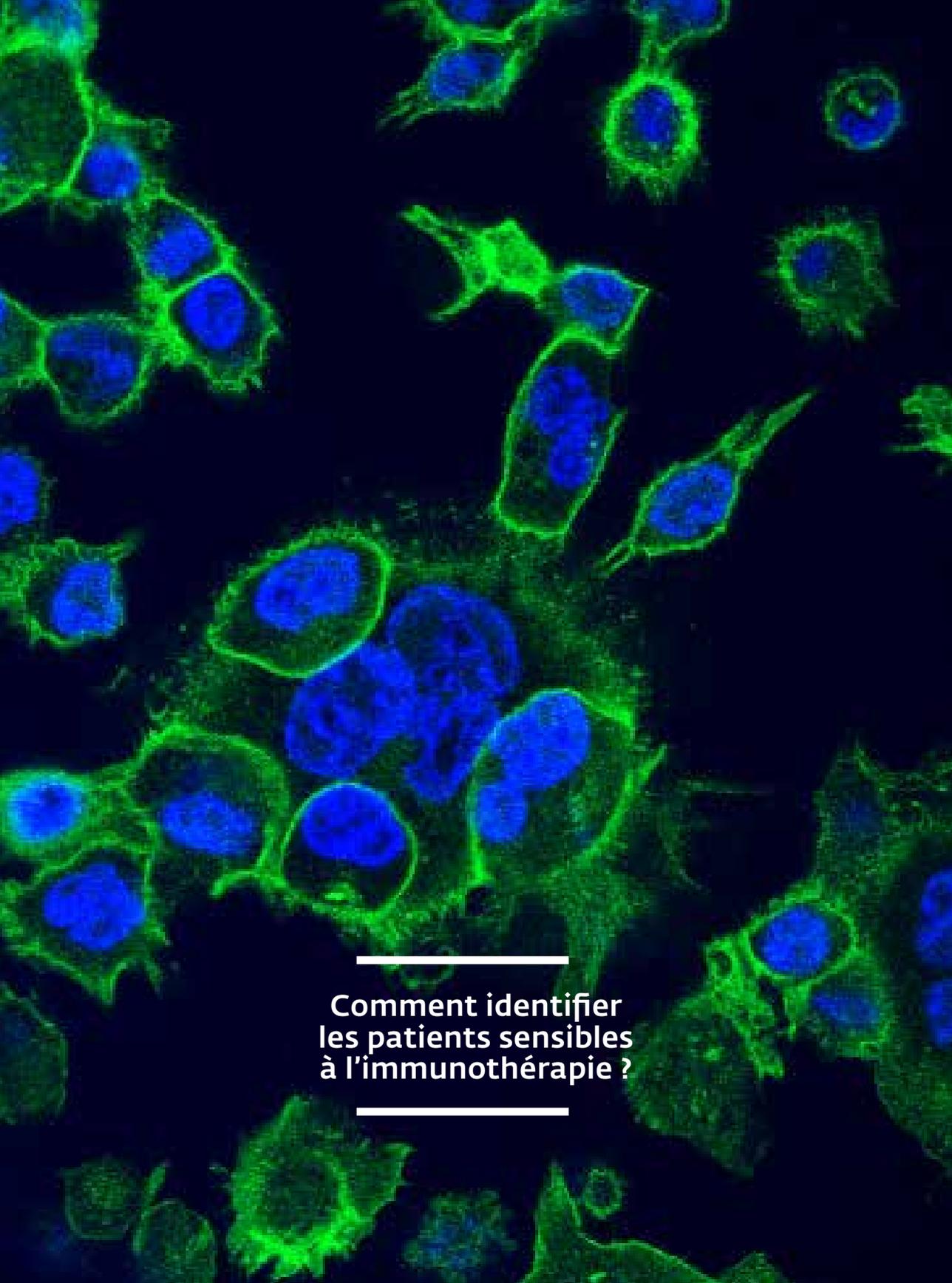
métastatiques, ce que nous explorons actuellement. Nos observations montrent aussi que la manipulation du système immunitaire permet de réduire les séquelles thérapeutiques après radiothérapie tandis que le statut immunitaire de la tumeur avant traitement permet de déterminer la sensibilité des tumeurs à la radiothérapie et offre des possibilités d'associations thérapeutiques personnalisées. Nos travaux, réalisés à la fois au laboratoire et dans le cadre d'études cliniques collaboratives internationales, visent à mieux comprendre et à potentialiser ces interactions dans une stratégie d'associations thérapeutiques innovantes combinant immunothérapie et radiothérapie afin de rendre la radiothérapie plus efficace et mieux tolérée. ■



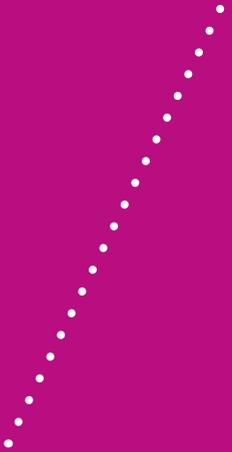
ÉRIC
DEUTSCH
Chef du département
Radiothérapie,
Gustave Roussy



*« Les rayons stimulent
le système immunitaire. »*

A fluorescence microscopy image showing a dense population of cells. The nuclei are stained with a bright blue dye, likely DAPI, and the cytoplasm and cell membranes are stained with a green dye. The cells exhibit various shapes and sizes, some appearing more rounded and others more elongated or spindle-shaped. The background is dark, making the stained cells stand out prominently.

**Comment identifier
les patients sensibles
à l'immunothérapie ?**



2

VOIR ET ÉTUDIER LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

L'immunothérapie permet d'obtenir des réponses thérapeutiques profondes et durables mais n'est pas efficace chez tous les patients. Nous voudrions identifier les personnes qui vont répondre avant de commencer le traitement, ou détecter rapidement celles qui ne sont pas sensibles au traitement quand il a été initié.

Gustave Roussy a donc structuré des plateaux techniques permet-

tant de surveiller la réponse immunitaire et de chercher des marqueurs prédictifs de la réponse. Nous avons développé des techniques d'imagerie pour explorer comment la cellule immunitaire reconnaît puis élimine une cellule maligne. Et qui dit nouveau traitement dit aussi nouveaux effets secondaires que les équipes apprennent à gérer.



Différents compartiments peuvent être étudiés pour établir un profil immunitaire comme la tumeur ou le sang des patients.



LE SUIVI IMMUNOLOGIQUE : COMPTER ET CARACTÉRISER LES CELLULES DE L'IMMUNITÉ

Nathalie Chaput est professeur d'immunologie à la Faculté de Pharmacie de l'Université Paris-Sud. Elle dirige la plateforme d'immunomonitoring de Gustave Roussy.

L'un des enjeux du développement de l'immunothérapie des cancers est la mise au point de tests biologiques capables de prédire ou de suivre la réponse à cette stratégie thérapeutique et de prévoir le risque d'effet secondaire. L'une des approches est appelée **immunomonitoring**. Elle consiste à caractériser quantitativement et qualitativement les cellules du système immunitaire dans le sang (et parfois dans la tumeur) des patients avant traitement et à suivre leur évolution sous traitement. L'immunomonitoring fait appel à des techniques multiples et complexes : il existe encore très peu de tests validés pour une utilisation de routine en laboratoire d'analyses biomédicales et la plupart des laboratoires d'immuno-

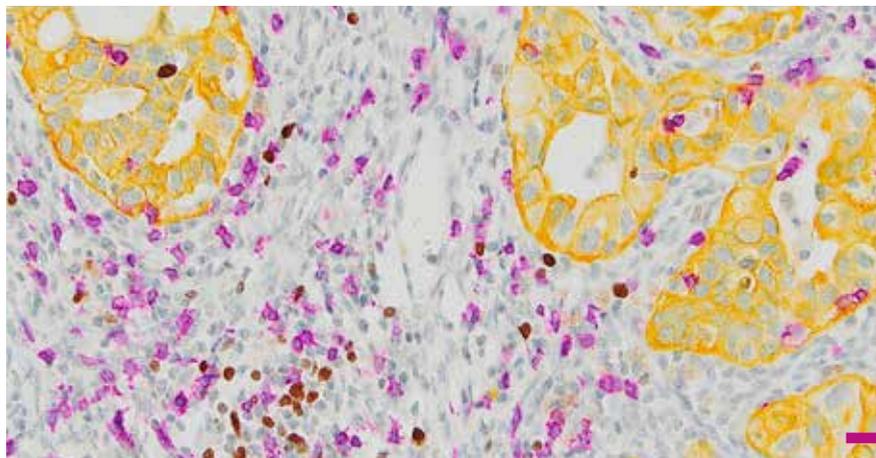
monitoring sont des structures s'intégrant dans le paysage de la recherche clinique translationnelle. L'immunomonitoring peut être fait à partir d'un prélèvement de sang (profil immunitaire périphérique, analyse des cellules du système immunitaire et des molécules qu'elles produisent appelées cytokines) ou sur une biopsie de la tumeur (profil immunitaire tumoral).

L'analyse de ces deux compartiments est souvent complémentaire. Gustave Roussy a mis en place une étude systématique et prospective du profil immunitaire des patients (étude PREMICES) dont l'objectif est d'identifier des biomarqueurs prédictifs de la réponse clinique et des effets indésirables de ces traitements. ■

**NATHALIE
CHAPUT**
Responsable du laboratoire
d'immunomonitoring
Gustave Roussy



« L'étude des cellules dans le
aider à anticiper la réponse



Mise en évidence dans un tissu tumoral (cancer de l'ovaire) des cellules tumorales colorées en jaune, des lymphocytes T cytotoxiques à activité anti-tumorale (CD8+, colorés en rose) et des lymphocytes T régulateurs (FoxP3+, colorés en marron).

IDENTIFIER LES CELLULES IMMUNITAIRES DANS LA TUMEUR

Julien Adam est médecin anatomopathologiste au sein du département Biopathologie de Gustave Roussy et responsable du module d'immunohistochimie et histopathologie au sein de l'unité Inserm U981.

Le développement de biomarqueurs permettant de prédire le bénéfice des immunothérapies est un élément important pour aider au choix thérapeutique dans un contexte marqué par la multiplication des traitements disponibles et leurs toxicités potentielles. Pour chaque patient, le diagnostic de cancer repose sur un prélèvement du tissu tumoral, réalisé par biopsie ou intervention chirurgicale, qui peut être utilisé pour caractériser la réponse immunitaire au sein de la tumeur. Cette caractérisation repose sur la détection de l'expression de protéines (« marqueurs ») par des techniques d'immunohistochimie sur des coupes de tissus qui sont ensuite visualisées au microscope ou numérisées pour l'utilisation d'outils d'analyse d'images. Il est ainsi possible d'identifier et de quantifier la présence des popula-

tions de cellules immunitaires actives contre les cellules tumorales ainsi que celles qui, *a contrario*, peuvent favoriser le développement tumoral. Les mécanismes d'échappement au système immunitaire mis en œuvre par les cellules tumorales ou certaines cellules immunitaires peuvent également être étudiés, en particulier ceux pouvant être ciblés par des immunothérapies comme par exemple l'expression de PD-L1 pour les traitements ciblant l'axe PD-1/PD-L1. L'intérêt de ces techniques est de pouvoir être standardisées et mises en œuvre sur les échantillons de tissus tumoraux utilisés en routine pour le diagnostic des cancers. La recherche actuelle conduite à Gustave Roussy vise à l'identification des meilleurs marqueurs prédictifs et leur validation sur les échantillons de patients traités par des immunothérapies. ■

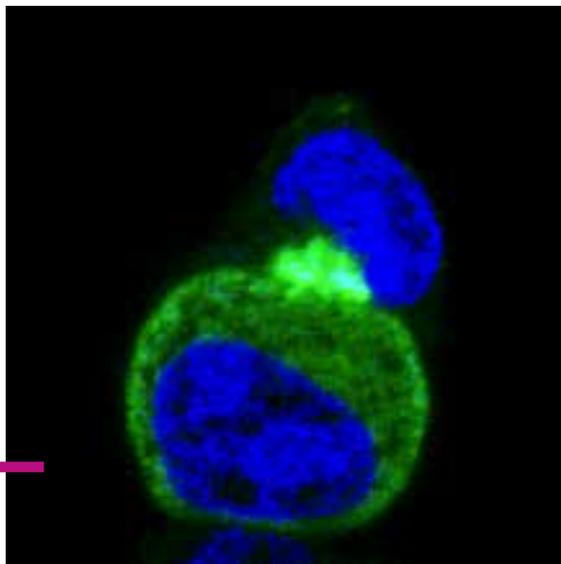
sang ou la tumeur pourrait à l'immunothérapie. »



JULIEN ADAM

Anatomopathologiste
Inserm U981

Une synapse immunologique formée entre un CTL (petite cellule du haut) et la cellule tumorale spécifique (grande cellule du bas). L'activation du CTL est suivie du déversement du matériel cytotoxique dans la cellule cancéreuse entraînant sa mort par *apoptose*.



VOIR LA SYNAPSE IMMUNOLOGIQUE

Fathia Mami-Chouaib est directrice de recherche à l'Inserm et dirige l'unité Inserm U1186 dédiée à l'immunologie et l'immunothérapie des cancers.

Les lymphocytes T cytotoxiques sont des tueurs. Ces globules blancs jouent un rôle clé dans la réponse immunitaire anti-tumorale. Ils doivent être générés en nombre suffisant. Ils doivent être fonctionnels pour être capables de tuer les cellules devenues cancéreuses. Pour tuer sa cible, ce lymphocyte T entre en contact avec la cellule tumorale. Cette zone de contact est la synapse immunologique. Un récepteur du lymphocyte T reconnaît un antigène de la cellule tumorale. Cette reconnaissance déclenche son activation. Le lymphocyte T activé transfère à la cellule malade au niveau de la synapse immunologique des molécules qui vont la tuer. C'est le « baiser de la mort ». Le principe en est simple, sa réalité est

très complexe, un peu comme l'arrimage d'une navette à une station spatiale : l'antigène de la cellule tumorale doit être correctement présenté à la cellule tueuse, des molécules d'adhérence doivent assurer l'interaction entre les deux cellules, il ne doit pas exister de molécules inhibitrices comme PD-1/PD-L1 ou CTLA-4. L'équipe de Fathia Mami-Chouaib étudie ces mécanismes en détail. Elle a mis au point des techniques d'imagerie cellulaire permettant d'explorer la synapse immunologique. Elle a identifié une molécule d'adhérence essentielle et des antigènes tumoraux dans les cancers du poumon. Elle cherche à utiliser ces découvertes pour développer de nouvelles formes d'immunothérapie. ■

« L'imagerie cellulaire permet de voir le "baiser de la mort." »

FATHIA
MAMI-CHOUAIB
Directrice de l'unité
Inserm U1186



SUIVRE LES COMPLICATIONS INFLAMMATOIRES DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

Aurélien Marabelle est médecin au sein du département des essais précoces de Gustave Roussy, responsable médical du programme d'immunothérapie de Gustave Roussy et chercheur dans l'unité Inserm U1015. Nathalie Chaput est professeur d'immunologie à la Faculté de Pharmacie de l'Université Paris-Sud. Elle dirige la plateforme d'immunomonitoring de Gustave Roussy.



Les anticorps capables de bloquer des mécanismes inhibiteurs du système immunitaire tels que les anticorps anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1 ont révolutionné le concept d'immunothérapie et le traitement de nombreux cancers métastatiques en induisant des réponses dans des cancers résistant aux traitements classiques. Le revers de la médaille est qu'ils peuvent parfois induire des effets secondaires inflammatoires ou auto-immuns. Ceux-ci sont un nouveau type d'oncologie. Ces toxicités ont été principalement observées dans l'intestin, la peau, le foie et les organes endocriniens, mais tous les tissus peuvent être affectés. Ces complications peuvent être graves en l'absence de prise en charge rapide et adéquate, parfois irréversibles. Ces anticorps sont désormais autorisés dans le traitement de certains cancers,

ce qui signifie que le nombre de patients exposés va augmenter très rapidement. Ces médicaments sont aussi testés en combinaison avec d'autres traitements, ce qui va accroître le risque d'effets secondaires.

Ce sont les raisons pour lesquelles Gustave Roussy a mis en place un registre permettant un recueil informatisé, prospectif, et proactif, via un web-portal, des effets indésirables de ces nouvelles molécules afin d'organiser leur surveillance lorsqu'elles passent des essais cliniques à la « vraie vie », dans les conditions réelles d'utilisation et sur le long terme, hors essai clinique. C'est le projet REISAMIC. L'analyse des événements cliniques doit nous permettre de proposer des recommandations de bonne pratique. ■



**NATHALIE
CHAPUT**

Responsable du laboratoire
d'immunomonitoring
Gustave Roussy



**AURÉLIEN
MARABELLE**

Directeur médical
du Programme
d'immunothérapie
Gustave Roussy (GRIP) /
Inserm U1015

*« Comme tout traitement,
l'immunothérapie expose
à des effets secondaires. »*





Le système immunitaire utilise
de multiples moyens pour reconnaître
et éliminer les cellules tumorales.



3

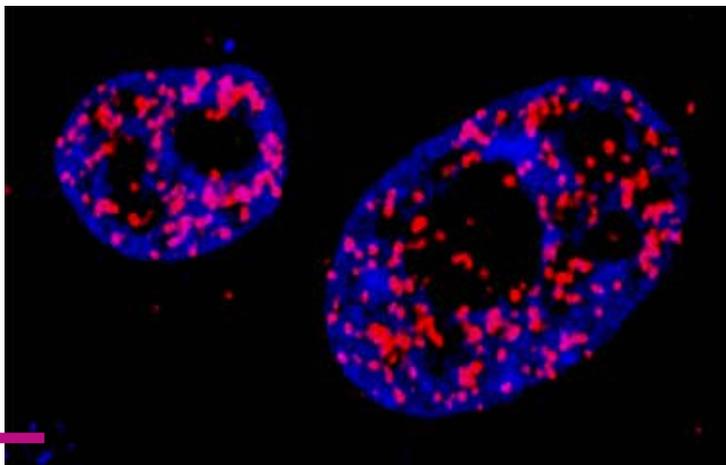
LES MÉCANISMES FONDAMENTAUX

Si des décennies de recherche fondamentale ont permis de décrypter les grandes étapes de la réponse immunitaire, d'identifier les cellules et les molécules en cause, et de comprendre comment les acteurs de la réponse immunitaire interagissent, il

reste encore beaucoup à apprendre. Les équipes de Gustave Roussy continuent à explorer les bases de la réponse immunitaire contre les cellules tumorales et l'effet des thérapeutiques anticancéreuses sur cette réponse.



Le mécanisme de production d'antigènes dans les cellules cancéreuses n'est pas le même que celui (« classique ») des cellules saines : en rouge, on constate le blocage de ce mécanisme dans des cellules tumorales.



COUCOU C'EST MOI

Sébastien Apcher est chercheur à l'Inserm, responsable d'une équipe ATIP-Avenir dédiée à la réponse immunitaire anti-tumorale au sein de l'unité Inserm U1015.

Les cellules du système immunitaire reconnaissent les cellules cancéreuses grâce aux éléments qu'elles portent à leur surface et que l'on appelle *antigènes*. Cette reconnaissance entraîne la mise en place de nombreux mécanismes conduisant à l'interaction entre la cellule tumorale et une cellule tueuse du système immunitaire. La cellule tumorale provient de la transformation d'une cellule saine qui, elle aussi, présente des antigènes à sa surface. Cela signifie que cellules saines et cancéreuses possèdent de nombreux antigènes communs. Ces antigènes communs induisent un phénomène de tolérance qui bloque la réponse immunitaire pour que les cellules tueuses ne tuent pas les cellules normales. Afin de l'aider à reconnaître spécifiquement les cellules devenues malignes, il est important d'identifier des antigènes spécifiques des cellules cancéreuses. Pour faciliter cette

identification, il faut comprendre d'où ils viennent. Nos travaux ont permis d'identifier un mécanisme de production des antigènes tumoraux, des peptides qui sont ensuite présentés à la surface des cellules malignes pour qu'elles soient reconnues par les cellules immunitaires. On appelle ces antigènes des « Produits d'une Traduction Précoce » (PTPs). Ces derniers sont très immunogènes, c'est-à-dire qu'ils sont capables d'induire une forte réaction immunitaire. Nous cherchons à utiliser ces PTPs en tant que vaccin anticancéreux. Ces PTPs inclus dans des vésicules lipidiques qui induisent une réduction de la croissance tumorale dans des modèles murins. Nous avons aussi identifié des molécules capables de favoriser la production de ses PTPs pour induire une meilleure réponse immunitaire anti-tumorale. Nous travaillons sur l'utilisation de ces résultats à des fins thérapeutiques. ■

« La cellule maligne exprime des antigènes particuliers. »

SÉBASTIEN
APCHER
Inserm U1015
équipe ATIP-Avenir

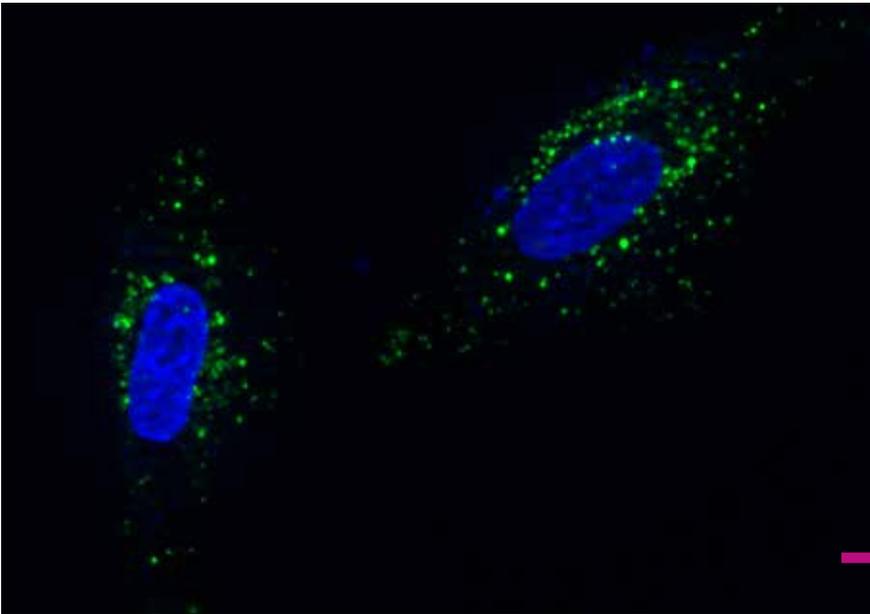


LA MORT QUI STIMULE

Guido Kroemer est professeur à l'Université Paris-Descartes, directeur d'une unité de recherche Inserm qui se répartit entre le Centre de Recherche des Cordeliers à Paris et Gustave Roussy. Récipiendaire de très nombreux prix, Guido Kroemer est un des chercheurs en biologie les plus reconnus au niveau international.

Nous avons découvert que la chimiothérapie, la radiothérapie et certaines thérapeutiques ciblées ont des effets anticancéreux durables sous la condition qu'elles induisent une réponse immunitaire contre les cellules malignes. En ce sens, tous les traitements à succès sont des immunothérapies. Ils tuent les cellules malades de telle manière que ces cellules en train de mourir stimulent en même temps la réponse immunitaire anti-tumorale ; c'est le concept de « mort cellulaire immunogène ». Cette équipe étudie aussi la possibilité d'utiliser des paramètres immunologiques pour prédire les réponses thérapeutiques et de les améliorer via des interventions spécifiques visant

à stimuler les réponses immunitaires. Nous explorons actuellement plusieurs stratégies visant à une immunostimulation non-toxique, notamment des interventions nutritionnelles, la correction des déséquilibres de la flore intestinale et l'administration de médicaments induisant l'autophagie. Ce dernier phénomène joue un rôle crucial dans le dialogue entre cellules tumorales et système immunitaire et sa stimulation permet la prévention des tumeurs ainsi qu'une augmentation de l'efficacité des thérapies antinéoplasiques. De plus, l'induction régulière de l'autophagie ralentit le vieillissement métabolique, neuromusculaire et cardiovasculaire. ■



La restriction en nutriments conduit une cellule (noyau en bleu) à déclencher un mécanisme d'autophagie (marqueur en vert).

GUIDO
KROEMER
Co-directeur de l'unité
Inserm U1138



« Tous les traitements à succès
sont des immunothérapies »

LES CELLULES QUI TUENT

Salem Chouaib est directeur de recherche classe exceptionnelle à l'Inserm. Il a longtemps dirigé une équipe dédiée à la réponse immunitaire anti-tumorale au sein de laquelle il anime maintenant un groupe dédié aux relations entre les cellules malignes et les cellules qui les entourent.



Salem Chouaib et son groupe travaillent au développement d'une immunothérapie active ou vaccination thérapeutique, en interaction avec les cliniciens de Gustave Roussy. Ils ont identifié un antigène tumoral (ppCT) dans la tumeur du poumon d'un patient de Gustave Roussy, qui a survécu près de 20 ans après l'exérèse chirurgicale de son cancer, sans radiothérapie ni chimiothérapie complémentaires.

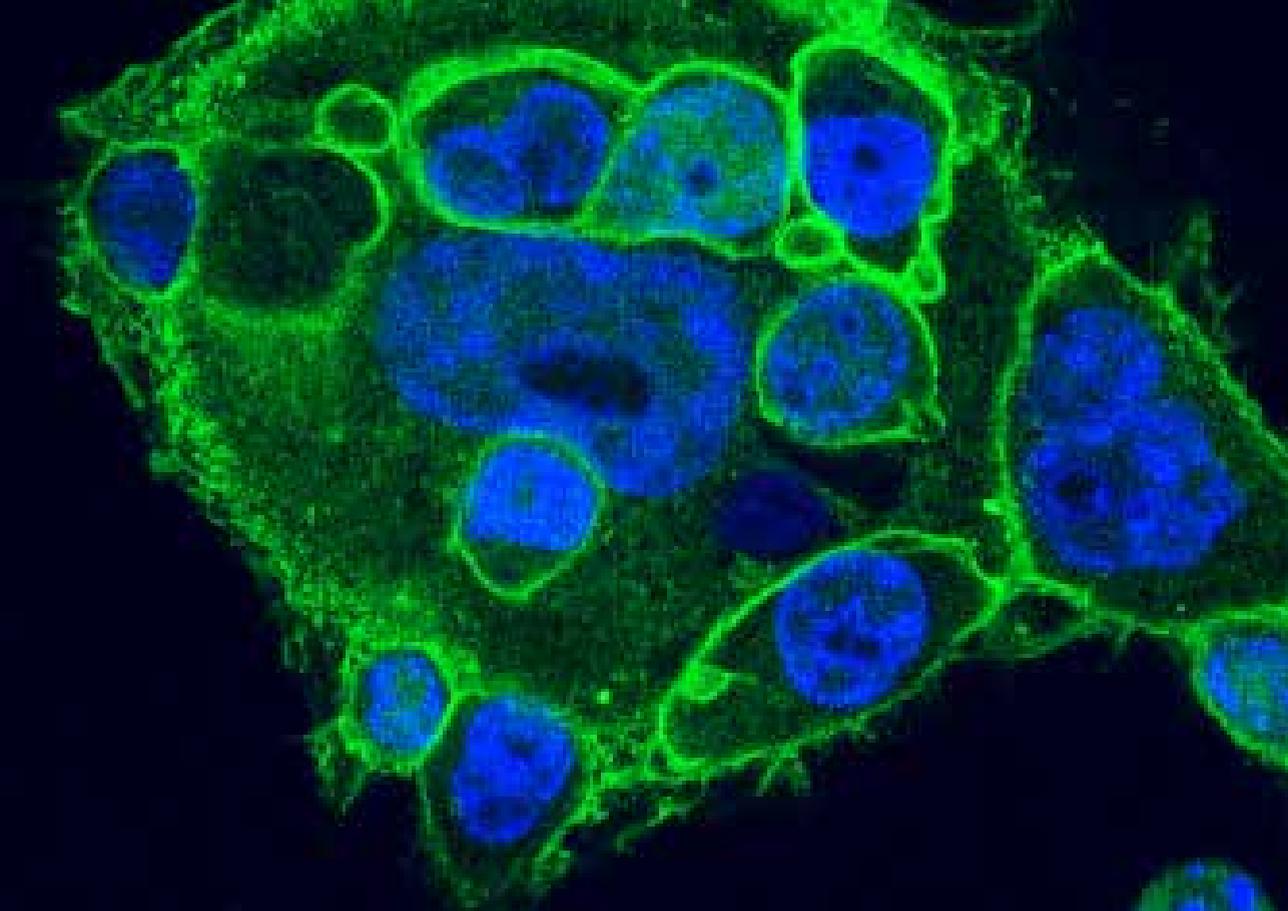
L'équipe a démontré que ce patient avait développé une réponse immunitaire spontanée contre sa propre tumeur et identifié l'antigène reconnu par ses cellules tueuses à la surface de ses cellules cancéreuses. Cet antigène a la particularité d'échapper aux stratégies d'inhibition de la réponse immunitaire mises en place par les cellules tumorales. L'identification de cet antigène fait l'objet d'un premier brevet. L'équipe a ensuite identifié 4 autres antigènes issus de ppCT qui renforcent le pouvoir immunogène du premier.

Cette découverte a fait l'objet d'un second brevet international. L'équipe a apporté la preuve de concept que ces antigènes peuvent être utilisés pour induire une réponse immunitaire capable de contrôler la progression tumorale dans des modèles. Elle a validé un test compagnon qui permet de sélectionner les patients éligibles à cette approche thérapeutique. Pour développer cette immunothérapie active et traiter les patients atteints de cancer du poumon ou de tumeurs neuroendocrines, la société « ElyssaMed » a été créée avec le soutien de Gustave Roussy qui est partie prenante du capital de cette entreprise de biotechnologies. ■

« Nous développons un vaccin thérapeutique contre le cancer du poumon. »

SALEM
CHOUAIB
Co-responsable de l'unité
Inserm U1186





LES CELLULES CANNIBALES

Jean-Luc Perfettini est chercheur Inserm au sein de l'unité U1030 « Radiothérapie Moléculaire » dirigée par Éric Deutsch.

Jean-Luc Perfettini s'intéresse à la capacité de cellules vivantes à ingérer d'autres cellules vivantes. Ce cannibalisme cellulaire provoque la mort des cellules internalisées par un processus appelé « *entose* ». Cette forme de mort cellulaire est observée dans de nombreux cancers, elle est activée par divers traitements dont la radiothérapie, mais ses mécanismes moléculaires et son

impact sur l'évolution de la tumeur sont encore mal connus. L'équipe a mis au point de belles techniques d'imagerie cellulaire et de manipulations moléculaires des cellules pour identifier l'entose, explorer ses mécanismes, identifier des stratégies de manipulation de cette forme de mort cellulaire et établir son rôle dans l'induction d'une réponse immunitaire efficace. ■

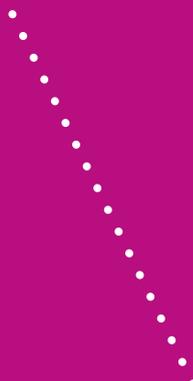
JEAN-LUC
PERFETTINI
Co-directeur de l'unité
Inserm U1030



« *Les cellules immunitaires
peuvent ingérer les cellules
cancéreuses.* »



**Le système immunitaire
est une machine complexe,
sensible et fragile.**

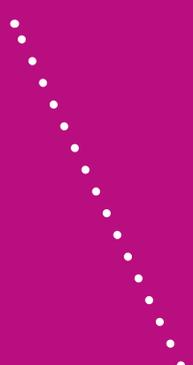


4

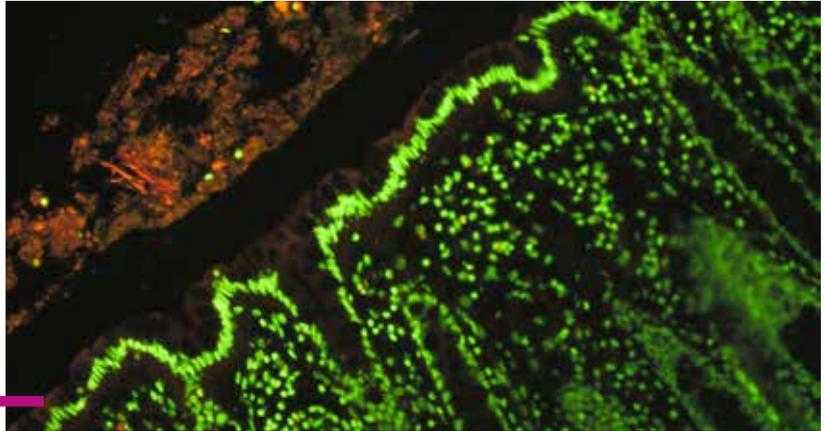
LES INTERACTIONS

Il y a les cellules qui forment notre organisme, et il y a ce que cet organisme héberge : des bactéries qui vivent sur nos muqueuses (la flore intestinale par exemple) ou des virus qui se cachent dans nos cellules, souvent intégrés il y a très longtemps dans notre ADN. Les bactéries de nos muqueuses influencent la réponse immunitaire,

les virus de notre ADN peuvent se réveiller et perturber nos défenses. Une autre interaction existe entre le nombre d'altérations de l'ADN des cellules cancéreuses et la réponse immunitaire : plus l'ADN est lésé, plus la réponse est forte (voir aussi La réparation de l'ADN. Collection «Les Explorateurs» Gustave Roussy).



Microbiote (marquage rouge par la méthode FISH) et intestin (marquage vert/conversion DAPI). Mise en évidence du positionnement de la flore intestinale commensale pour l'essentiel à distance de la surface épithéliale du fait de la présence de mucus et des molécules antimicrobiennes à qui il sert de matrice.



LES BACTÉRIES DE LA FLORE INTESTINALE

Laurence Zitvogel est professeur d'immunologie à l'Université Paris-Sud, directrice de l'unité Inserm U1015 et responsable scientifique du programme d'immunothérapie de Gustave Roussy. Ses récents travaux décrivant le rôle des bactéries intestinales dans la réponse à l'immunothérapie ont été particulièrement remarquables.

Notre intestin représente l'étendue d'un terrain de tennis accueillant la grande majorité du système immunitaire du corps humain. Ce système immunitaire intestinal est confronté à des milliards de commensaux (bactéries, phages, archae, parasites) qui régulent notre métabolisme et le tonus immunitaire définissant « la bonne santé » générale. Lutter contre son cancer, c'est mobiliser efficacement notre système immunitaire contre les cellules tumorales. Partant de ces postulats, il est crucial de comprendre comment mobiliser les commensaux de notre tractus digestif, capables d'activer les lymphocytes tueurs des cellules tumorales. Il s'agit de déclencher une « immunité massive et très polarisée », comme celle que l'on déclenche pendant une infection virale. Nous décryptons les propriétés des bactéries normales de notre intestin en analysant leurs propriétés immunologiques et en les transférant de façon forcée à des animaux porteurs de cancers et subissant divers traitements anticancéreux. Nous avons découvert que les antibiotiques abolissent l'efficacité de nom-

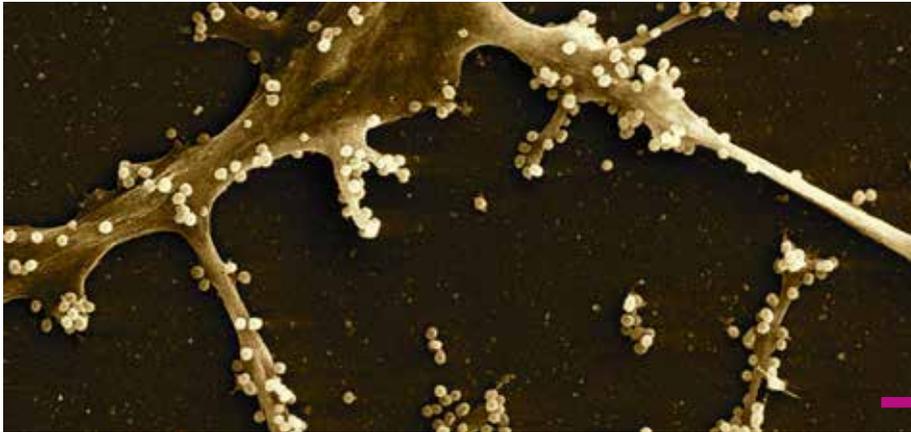
breuses chimiothérapies et immunothérapies et que les souris élevées à l'abri de toute bactérie ne répondent pas non plus. Nous avons trouvé que l'apport de certains commensaux immunogènes restaure l'efficacité des médicaments. Nous proposons de faire un décryptage massif et systématique de toute la flore intestinale pour découvrir les réseaux de notre écosystème intestinal capables de réguler l'immunosurveillance antitumorale. Nous travaillons pour cela en collaboration avec l'INRA (Institut National de la Recherche Agronomique), l'Institut Hospitalo-Universitaire « Méditerranée » à Marseille et les Instituts Pasteur au sein du Réseau hospitalo-universitaire appelé LUMIERE (LUng cancer and Microbiota interactions for Immunotherapy Efficacy in REfractory patients). Une collection de fèces de patients de Gustave Roussy et autres centres est en cours pour analyser si la composition de la flore intestinale est pronostique ou prédictive de résistance aux traitements, pour guider les futures thérapies à base d'oncobiotiques. ■

« Les bactéries intestinales influencent la réponse à l'immunothérapie. »

LAURENCE
ZITVOGEL

Directrice de l'unité
Inserm U1015





Un rétrovirus qui bourgeonne dans les moindres recoins des prolongements cellulaires.

LES RÉTROVIRUS ENDOGÈNES

Thierry Heidmann est directeur de recherche au CNRS et directeur de l'unité « Physiologie et pathologie moléculaires des rétrovirus endogènes et infectieux » du CNRS, Ses travaux sont à l'origine de nouveaux vaccins, dont celui contre le virus de la leucose féline, sur le marché depuis 2012. Il a reçu la prestigieuse médaille de l'innovation 2016 du CNRS.

Les infections, qu'elles soient causées par des bactéries, des parasites ou des virus, sont à l'origine de multiples pathologies, et en particulier de cancers. L'unité de recherche que Thierry Heidmann dirige est dédiée à l'étude des rétrovirus infectieux et des rétrovirus endogènes. Son slogan : « Rétrovirus oncogènes et rétrovirus endogènes : même combat ». En effet, les rétrovirus peuvent infecter une cellule en venant de l'extérieur mais certains d'entre eux sont déjà intégrés dans notre génome et peuvent être mobilisés dans la cellule. L'équipe s'intéresse aux mécanismes par lesquels un rétrovirus, qu'il vienne de l'extérieur ou qu'il soit déjà dans la cellule, parvient à inhiber la réponse immunitaire et ce faisant à induire ou favoriser le développement de tumeurs. Les rétrovirus sont une classe particulière de virus parmi lesquels on peut citer chez

l'homme le VIH responsable du SIDA ou HTLV responsable de certaines leucémies. Ils sont particulièrement efficaces car ils possèdent la propriété unique d'intégrer dans les chromosomes des cellules qu'ils infectent. À tel point, que notre génome est, de manière tout à fait inattendue, rempli de séquences de type rétroviral accumulées au cours de l'évolution, qui occupent près de 10% de notre ADN. Ces séquences sont en général silencieuses, mais pas toujours, et certaines d'entre elles sont activées dans différentes tumeurs –comme par exemple le mélanome ou les tumeurs du sein. L'unité s'intéresse très précisément à ces éléments, étudie leur rôle et leur mode d'action dans la tumorigenèse chez l'homme et dans des modèles animaux, et développe des stratégies thérapeutiques visant à neutraliser leurs effets. ■

THIERRY
HEIDMANN
Directeur de l'unité
CNRS UMR 9196



*« Rétrovirus endogènes,
rétrovirus oncogène : même combat. »*

LE GÉNOME

Patricia Kannouche est directrice de recherche au CNRS et dirige l'unité UMR 8200 « Stabilité génétique et oncogénèse ».

Les succès récents de l'immunothérapie utilisant des anticorps qui ciblent des récepteurs du contrôle immunitaire (anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1) ont été particulièrement nets chez des patients porteurs de tumeurs qui contiennent de très nombreuses mutations dans leur génome. L'hypothèse est donc que ces nombreuses mutations jouent un rôle important dans l'induction d'une réponse immunitaire anti-tumorale efficace. Les mutations de l'ADN des cellules tumorales génèrent des antigènes qui sont caractéristiques de la cellule tumorale. Ils sont donc susceptibles d'être reconnus comme étrangers par le système immunitaire puisqu'ils sont différents de ceux des cellules normales. La probabilité de créer ces « néo-antigènes » augmente avec le taux de mutations dans la tumeur.

Par conséquent, les tumeurs mutées dans les gènes impliqués dans la réparation des erreurs de réplication de l'ADN devraient être particulièrement sensibles à l'immunothérapie des cancers. On peut citer comme exemple les tumeurs qui présentent un défaut dans le système de réparation des mésappariements (appelé *Mismatch Repair*). Globalement, les cancers coliques semblent peu sensibles à l'immunothérapie, alors que les tumeurs qui présentent ce défaut de réparation répondent très bien. À Gustave Roussy, des chercheurs spécialisés en réparation de l'ADN travaillent en étroite collaboration avec des experts en onco-immunologie afin de mieux comprendre les mécanismes moléculaires qui relient un défaut de réparation de l'ADN à une réponse à l'immunothérapie. ■

PATRICIA
KANNOUCHE
Directrice de recherche,
de l'unité CNRS UMR 9200

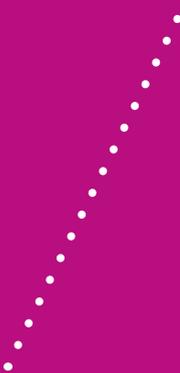


« Moins la cellule cancéreuse répare son ADN, plus elle est sensible à l'immunothérapie. »



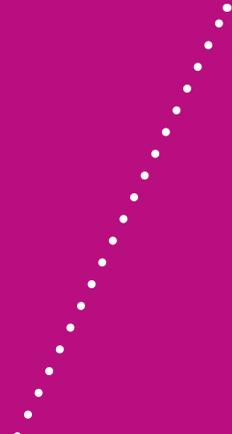


Digitized medical records, patient history, and diagnostic tools are integrated into a single, unified platform, enabling healthcare providers to access and analyze patient data in real-time. This data-driven approach allows for personalized treatment plans and early detection of potential health issues, ultimately leading to improved patient outcomes and reduced healthcare costs.



5

ET DEMAIN ?



UNE RECHERCHE QUI GÉNÈRE DES MÉDICAMENTS ET DES ENTREPRISES

La recherche réalisée à Gustave Roussy conduit naturellement les chercheurs à valoriser leurs travaux et les mettre à disposition des patients pour une meilleure prise en charge. Certains créent des entreprises que l'Institut héberge. L'une produit un vaccin vétérinaire, l'autre développe un vaccin thérapeutique pour l'homme, une autre encore propose des probiotiques pour accompagner l'immunothérapie.

VIROXIS

Thierry Heidmann (CNRS UMR 9196) a identifié un domaine porté par les protéines de surface des rétrovirus ayant une activité « immunosuppressive ». Ce domaine est capable d'inhiber la réponse immune de l'hôte contre le virus. Cette activité est absolument indispensable à la propagation des rétrovirus et à leur activité pathogène, et constitue en quelque sorte « l'arme secrète » de ces virus. La start-up Viroxis, créée en 2007, a pour objet de développer de nouvelles stratégies vaccinales et thérapeutiques, spéci-

quement dirigées contre ces domaines. Cette start-up a déjà à son actif la réalisation d'un vaccin vétérinaire – produit et distribué par Merial – dirigé contre le rétrovirus oncogénique FeLV, responsable de la leucémie du chat. Des vaccins sont en cours d'élaboration contre les rétrovirus humains, et des recherches sont menées pour identifier des molécules-médicaments à effet thérapeutique contre les rétrovirus, en particulier contre les rétrovirus endogènes impliqués dans la tumorigénèse chez l'homme.

EVER IMMUNE

EverImmune est une spin-off de Gustave Roussy Transfert valorisant les brevets et travaux de l'unité Inserm U1015 dirigée par Laurence Zitvogel. EverImmune, créée en 2016, se propose de développer des composés thérapeutiques onco-microbiotiques à partir de bactéries commensales encapsulées lyophilisées pour compenser

les dysbioses intestinales de patients porteurs de cancer. EverImmune conduit les étapes nécessaires pour avancer vers de nouvelles pratiques cliniques. Des essais cliniques seront conduits en France pour tester cette hypothèse dans le cadre de traitements par chimiothérapie ou immunothérapie avant 2020.

ELYSSAMED

Fathia Mami-Chouaib (Inserm U1186) a identifié des antigènes fabriqués par les cellules tumorales et capables de stimuler la réponse immunitaire. EllyssaMed, créée en 2016 avec le soutien de Gustave Roussy Transfert qui est partie prenante

du capital de cette entreprise de biotechnologies, travaille au développement d'une vaccination thérapeutique anti-cancéreuse basée sur ce concept. Cette spin-off a reçu en 2016 le Grand Prix de l'Innovation de la ville de Paris dans la catégorie Santé.



PR ALEXANDER EGGERMONT

Directeur général - Gustave Roussy

Engagé très tôt dans la voie de l'immunothérapie, Gustave Roussy bénéficie aujourd'hui d'une expertise reconnue à l'échelle internationale. L'Institut participe activement au développement de cette stratégie anti-tumorale très prometteuse. Avec plus de 80 essais cliniques en cours et 1 600 patients traités depuis 2010, Gustave Roussy est le plus important centre d'immunothérapie des cancers en Europe.

En s'impliquant dans les premiers essais cliniques d'anticorps anti CTLA-4 puis anti PD-1/PD-L1, les équipes de Gustave Roussy ont contribué à démontrer l'efficacité de ce type d'anticorps, qui révolutionnent aujourd'hui le traitement de certains cancers grâce à un nouveau paradigme : cibler les cellules immunitaires pour stimuler la réponse antitumorale de l'organisme et non plus cibler directement les cellules cancéreuses. Mieux, ces anticorps prouvent désormais leur efficacité là où beaucoup d'autres approches ont échoué, par exemple sur le mélanome métastatique, sur certains cancers du poumon, du rein ou de la vessie.

Aujourd'hui l'activité de ces médicaments a été montrée dans plus de 20 types de cancers différents.

Le train de l'immunothérapie des cancers est lancé. Le GRIP (Gustave Roussy Immunotherapy Program), programme institutionnel lancé en 2015, comporte un volet inédit consacré à la prise en charge des effets indésirables de ces traitements. Nos équipes de recherche participent à la génération de nouvelles stratégies. Par exemple, l'équipe de Laurence Zitvogel explore le rôle des antibiotiques chez les patients atteints de cancer en raison de leur impact sur la flore intestinale, celle de Fatiha Mami-Chouaib nous oriente vers de nouvelles stratégies de vaccination thérapeutique, celle de Thierry Heidmann révèle des mécanismes d'immunosuppression jusqu'alors méconnus.

La force de Gustave Roussy, c'est l'intégration d'une recherche fondamentale explorant de nouveaux aspects de la réponse immunitaire, d'une recherche clinique qui optimise cette approche thérapeutique et d'une recherche « translationnelle » à l'interface entre fondamental et clinique. Les résultats récents de l'immunothérapie laissent présager d'important bénéfices thérapeutiques dans les prochaines années et dans de multiples cancers. L'Institut déploie toute son énergie pour mettre rapidement à la disposition des patients ces approches thérapeutiques innovantes. ■

.....
PETIT DICO
.....

ADN

L'ADN (acide désoxyribonucléique), est une molécule, en forme de double hélice, présente dans le noyau des cellules et qui contient les gènes.

Allogreffe

Greffe par laquelle un malade reçoit le greffon provenant d'une tierce personne, un donneur familial ou non-apparenté, par opposition à une autogreffe, où le malade reçoit sa propre moelle osseuse après qu'elle a été traitée.

Anticorps

Substance [protéine complexe] utilisée par le système immunitaire pour détecter et neutraliser les agents pathogènes de manière spécifique.

Antigène

Macromolécule naturelle ou synthétique qui, reconnue par des anticorps ou des cellules du système immunitaire d'un organisme, est capable de déclencher chez celui-ci une réponse immunitaire.

Apoptose

Processus normal d'autodestruction d'une cellule en réponse à un signal interne. L'apoptose est aussi appelée mort cellulaire programmée ou suicide cellulaire.

ARN

L'ARN (acide ribonucléique) est notamment le produit d'expression des gènes qui permettra la fabrication des protéines.

Cellule

La cellule est l'unité de base de chaque être humain et contient son ADN. Chaque cellule est adaptée à une fonction et les cellules identiques forment un tissu. Dans le corps humain adulte, le nombre total de cellules est estimé à près de 70 000 milliards. Le nombre de cellules renouvelées chaque jour est estimé à 200 milliards. Le noyau d'une cellule humaine contient 46 chromosomes.

Cellule souche hématoïétique

Une cellule souche hématoïétique (CSH) est un type de cellule à l'origine de toutes les lignées de cellules sanguines, qui intervient lors de l'hématoïèse.

Endogène

Produit ou fonction généré à l'intérieur du système et dans le cas d'un organisme synthétisé par l'organisme lui-même.

Entose

Processus létal qui survient lorsque des cellules épithéliales perdent contact avec leur matrice. Cette mort cellulaire atypique, appelée entose (du grec *entos*, « dedans »), implique l'internalisation d'une cellule vivante dans une autre cellule vivante.

Enzyme

Protéine accélérant les réactions chimiques de l'organisme.

Épigénétique

Alors que la génétique correspond à l'étude des gènes, l'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN.

Exérèse

Intervention chirurgicale consistant à retirer de l'organisme un élément qui lui est nuisible ou inutile

Génome

Le génome est l'ensemble de l'information génétique contenue dans la molécule d'ADN.

Hémopathie (maligne)

L'hémopathie désigne les maladies du sang (globules rouges, globules blancs et plaquettes). Une hémopathie maligne est un cancer des tissus hématopoïétiques caractérisé par un trouble de la multiplication et de la différenciation des cellules d'une lignée sanguine. C'est un synonyme de l'expression ancienne « cancer du sang ».

Histocompatibilité

Désigne le taux de compatibilité entre deux organes ou tissus, qui permet à une greffe (d'organe ou de cellules) de ne pas être rejetée. Cette compatibilité dépend des patrimoines génétiques du donneur et du receveur.

Immunohistochimie (ou IHC)

Désigne la méthode de localisation des protéines situées dans les cellules d'un tissu. Cette méthode utilise les anticorps pour détecter les antigènes. L'immunohistochimie est généralement employée pour détecter et assurer le suivi des cancers.

Immunomonitoring

Consiste à analyser des paramètres immunologiques.

Immunothérapie

L'immunothérapie consiste à stimuler par différents traitements le système immunitaire afin de lui permettre de combattre les cellules tumorales. Il s'agit donc de réveiller le système immunitaire face au cancer.

Inhibiteur

Se dit de ce qui empêche ou arrête un processus.

Lymphocyte (T)

Cellule du système immunitaire, responsable des réactions de défense de l'organisme contre les substances qu'il considère comme étrangères. Il existe différents types de lymphocytes aux fonctions variées, comme ceux qui détruisent leurs cibles : les lymphocytes T cytotoxiques ou CTL.

Oncogène

Gène dont l'altération favorise la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse.

Protéine

Macromolécule constituée par l'association d'acides aminés.

Rétrovirus

Virus présent dans le patrimoine génétique sous forme d'ARN (et non d'ADN comme la plupart des autres virus) et dont le mécanisme d'infection passe par une étape de rétrotranscription de cet ARN en ADN qui pourra, ensuite, s'intégrer dans le génome de la cellule infectée.

Conception - Réalisation

Gustave Roussy
Direction de la Recherche
Direction de la Communication
Février 2017

Crédits photos

- Gustave Roussy, Direction de la communication
- Page 26 : Inserm / Pédrón, Thierry
- Page 27 : Inserm/ Roingeard, Philippe
- Page 4, 24, 29, 30 : Fotolia

Illustration encart

CED-Web.fr

Impressions

Document : Service reprographie Gustave Roussy
Impression encart : Imprimerie Grillet

Gustave Roussy

01 42 11 42 11 / 114, rue Édouard-Vaillant
94805 Villejuif Cedex - France



www.gustaveroussy.fr

GUSTAVE ROUSSY,
1^{ER} CENTRE DE LUTTE
CONTRE LE CANCER EN EUROPE*

Dons Legs Mécénat

CHOISISSEZ LE **DON DIRECT**
GUSTAVE ROUSSY A BESOIN DE VOUS
VOTRE SOUTIEN EST ESSENTIEL

€ DÉDUCTIONS FISCALES

ENTREPRISES :

60 % du montant de votre don sont déductibles de l'impôt sur les sociétés (dans la limite de 0,5 % du chiffre d'affaires).

PARTICULIERS :

66 % du montant de vos dons sont déductibles de vos impôts sur le revenu dans la limite de 20 % de votre revenu imposable.

75 % du montant de votre don sont déductibles de votre impôt sur la fortune immobilière (qui remplace l'ISF) dans la limite de 50 000€. un reçu fiscal vous sera adressé par Gustave Roussy dans les meilleurs délais.

**GUSTAVE/
ROUSSY-**
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS



Francine Trocmé-Vitali
Relations Grands Donateurs et
Mécénat : 01 42 11 65 62

GUSTAVE ROUSSY
114, rue Édouard-Vaillant
94805 Villejuif Cedex - France

www.gustaveroussy.fr

* plus de 47 000 patients suivis chaque année