



David Allard

Faculté de pharmacie

Université 
de Montréal

SOUTENANCE DE THÈSE

**Jeudi 16 décembre 2021
à 9h00**

Salle R05.212B
Pavillon R du CRCHUM

**Rôle de CD73 dans la fonction et la transformation des lymphocytes B
ainsi que dans le métabolisme cellulaire**

JURY DE THÈSE

Président-rapporteur : Simon-Pierre Gravel

Directeur : John Stagg

Membre du jury : Marc Servant

Examinateur externe : Yan Burelle

Représentant des ESP : À venir

Résumé

L'axe adénosinergique est au cœur de divers processus pathophysiologiques. L'enzyme CD73 joue un rôle pivot dans la génération de l'adénosine en catalysant la déphosphorylation de l'adénosine monophosphate. L'adénosine contribue à un éventail large de processus biologiques et pathologiques, principalement via l'activation de récepteurs transmembranaires. L'adénosine est principalement reconnue pour son activité régulatrice des cellules immunitaires et CD73 pour son rôle dans l'accumulation de l'adénosine dans le microenvironnement tumoral. En effet, en altérant la réponse immunitaire anti-tumorale via l'inhibition des fonctions effectrices de divers types de cellules immunes, CD73 et l'adénosine sont fréquemment associés à la progression tumorale et s'inscrivent comme cibles thérapeutiques intéressantes.

Les rôles de CD73 et l'adénosine dans d'autres processus immunitaires physiologiques ne sont pas tous aussi bien compris, notamment concernant les processus d'immunisations. En utilisant un modèle murin d'immunisation contre le pneumocoque, cette thèse démontre un rôle positif, mais non essentiel, de CD73 et de l'adénosine dans la commutation isotypique des lymphocytes B et la génération d'une immunité protectrice contre l'infection au *S. pneumoniae*. Cette découverte est pertinente au développement de stratégies thérapeutiques afin d'augmenter l'efficacité d'immunisation dépendante des cellules B, plus particulièrement chez les populations à risque en bas âge.

Ensuite, alors que la modulation de l'axe adénosinergique, notamment via l'inhibition de CD73, est une avenue thérapeutique étudiée dans divers contextes de tumeurs solides, ce potentiel thérapeutique demeure largement inexploré dans des modèles de néoplasmes sanguins. En utilisant un modèle de souris transgénique de leucémie spontanée, cette thèse démontre un rôle pro-tumorigénique, avec un biais sexuel, de CD73 dans la leucémie lymphoïde chronique des lymphocytes B (LLC), via l'altération de l'immunité anti-tumorale.

Enfin, alors que les rôles immunosuppresseifs de CD73 et l'adénosine sont bien décrits, leurs activités pro-tumorigéniques qui s'étendent au-delà de l'immunité anti-tumorale sont peu connues. En accord avec la littérature, cette thèse explore plusieurs hypothèses selon lesquelles CD73 module l'activité métabolique mitochondriale des cellules cancéreuses. Les résultats présentés dans cette thèse suggèrent un rôle pro-tumorigénique à l'enzyme CD73, indépendant de la signalisation adénosinergique et de l'inhibition de l'immunité anti-tumorale, qui favorise la flexibilité métabolique et plus particulièrement la respiration mitochondriale des cellules cancéreuses, via la voie de récupération de la biosynthèse du nicotinamide (NAD⁺).

En résumé, cette thèse apporte plusieurs précisions quant aux rôles biologiques de l'enzyme CD73 qui sont pertinents à l'immunisation dépendante des lymphocytes B, à la pathogénèse de la LLC ainsi qu'à la régulation de l'activité métabolique des cellules cancéreuses. Cette thèse offre de nouvelles pistes de réflexion quant au potentiel thérapeutique que renferme l'axe adénosinergique et plus particulièrement CD73, en approfondissant nos connaissances quant à l'éventail de ses fonctions.

Publications

CD73 promotes chronic lymphocytic leukemia in mice. David Allard, Pavel Chrobak, Bertrand Allard, Priscilla Tessier, Marjorie A. Bergeron, Nathalie Johnson and John Stagg. (*Soumis à European Journal of Cancer, Novembre 2021*)

CD73 promotes cellular metabolic fitness independently of adenosine signaling. David Allard, Isabelle Cousineau, Eric Ma, Yacine Barèche, Russel Jones and John Stagg. (*Manuscrit en préparation*)

Anti-inflammatory and anti-obesogenic functions of A2A adenosine receptor signaling restrain liver carcinogenesis. Bertrand Allard, Isabelle Cousineau, Célia Jacobberger-Foissac, Yacine Barèche, David Allard, Sandra Pommey, Pavel Chrobak, Laurence Buisseret, Sébastien Duquenne, Fabien Picard and John Stagg. (*Manuscrit en préparation*)

DNA hypomethylating agents increase activation and cytolytic activity of CD8+ T-cells (2021). Helen Loo Yau*, Emma Bell*, Ilias Ettayebi, Felipe Campos de Almeida, Giselle M. Boukhaled, Shu Yi Shen, David Allard, Beatriz Morancho, Sajid A. Marhon, Charles A. Ishak, Isabela Gonzaga, Tiago Medina, Rajat Singhanian, Ankur Chakravarthy, Raymond Chen, Parinaz Mehdipour, Sandra Pommey, Christian Klein, Gustavo Amarante-Mendes, David Roulois, Joaquín Arribas, John Stagg, David G. Brooks, Daniel D. De Carvalho. *Molecular Cell*, 2021 Apr 1;81(7):1469-1483.e8. doi: 10.1016/j.molcel.2021.01.038. (*contributed equally)

High-dimensional analysis of the adenosine pathway in high grade serous ovarian cancer (2021). Yacine Bareche*, Sandra Pommey*, Mayra Carneiro*, Laurence Buisseret, Isabelle Cousineau, Paméla Thébault, Pavel Chrobak, Laudine Communal, David Allard, Simon C. Robson, Anne-Marie Mes-Masson, Diane Provencher, Réjean Lapointe# and John Stagg#. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2021 Mar;9(3):e001965.doi: 10.1136/jitc-2020-001965 (*contributed equally. #co-senior authors).

The adenosine pathway in immuno-oncology (2020). Bertrand Allard, David Allard, Laurence Buisseret and John Stagg. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2020 Jun 8. doi:0.1038/s41571-020-0382-2.

On the mechanism of anti-CD39 immune checkpoint therapy (2020). David Allard, Bertrand Allard and John Stagg. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2020;8:e000186. doi:10.1136/jitc-2019-000186.

Targeting the adenosine pathway for cancer immunotherapy (2019). Akil Hamami*, David Allard*, Bertrand Allard* and John Stagg. *Seminars in Immunology*, 2019 Apr;42:101304. doi: 10.1016/j.smim.2019.101304 (*contributed equally)

Adenosine A2a receptor promotes lymphangiogenesis and lymph node metastasis (2019). Bertrand Allard, Isabelle Cousineau, David Allard, Laurence Buisseret, Sandra Pommey, Pavel Chrobak & John Stagg. *Oncoimmunology*, 2019 Apr 26;8(8):1601481. doi: 10.1080/2162402X.2019.1601481.

Targeting the CD73-adenosine axis in immuno-oncology (2018). David Allard, Pavel Chrobak, Bertrand Allard, Nourredin Messaoudi and John Stagg. *Immunology Letters*; 2019 Jan;205:31-39. doi: 10.1016/j.imlet.2018.05.001.

CD73-A2a adenosine receptor axis promotes innate B cell antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccination (2018). David Allard, Roxanne Charlebois, Loïse Gilbert, John Stagg* and Pavel Chrobak*. *PLoS One*; Vol 13(1); e0191973 (*contributed equally)

Targeting A2 adenosine receptors in cancer (2017). David Allard, Martin Turcotte, and John Stagg. *Immunology and Cell Biology*; p1-7

CD73 Promotes Resistance to HER2/ErbB2 Antibody Therapy (2017). Martin Turcotte, David Allard, Deepak Mittal, Yacine Bareche, Laurence Buisseret, Vinu Jose, Sandra Pommey, Vincent Delisle, Sherene Loi, Heikki Joensuu, Pirkko-Liisa Kellokumpu-Lehtinen, Christos Sotiriou, Mark J. Smyth, and John Stagg. *Cancer Research*; Vol. 77(20); pOF1-OF12.

PolyI:C and CpG Synergize with Anti-ErbB2 mAb for Treatment of Breast Tumors Resistant to Immune Checkpoint Inhibitors (2017). Roxanne Charlebois, Bertrand Allard, David Allard, Laurence Buisseret, Martin Turcotte, Sandra Pommey, Pavel Chrobak, and John Stagg. *Cancer Research*; Vol. 77(2); p312-319

CD73-adenosine: next generation immune checkpoint in immuno-oncology (2016). David Allard, Bertrand Allard, Pierre-Olivier Gaudreau, Pavel Chrobak, and John Stagg. *Immunotherapy (Future Medicine)*; Vol. 8(2); p145-163

Methods to Evaluate the Antitumor Activity of Immune Checkpoint Inhibitors in Preclinical Studies (2016). Bertrand Allard, David Allard, and John Stagg. *Methods in Molecular Biology*; Vol 1458; p159-177