



Pierre-Olivier Gaudreau

Faculté de pharmacie

Université 
de Montréal

SOUTENANCE DE THÈSE

Mercredi, 8 janvier 2020
à 13h30

Salle Robert-Goyer (2199)
Pavillon Jean-Coutu

**WISP1 and EMT-Associated Response and Resistance
to Immune Checkpoint Blockade**

JURY DE THÈSE

Président-rapporteur : **Denis deBlois**

Directeur : **John Stagg**

Codirecteur : **Don L. Gibbons**

Membre du jury : **Fred Saad**

Examineur externe : **Jonathan Spicer**

Représentant de la vice-rectrice adjointe des
ESP : n. d.

Résumé

Les immunothérapies de type immune checkpoint blockade (ICB) ont révolutionné les approches thérapeutiques en oncologie médicale et ont largement contribué au fait que l'immunothérapie est maintenant considérée comme le quatrième pilier des traitements anti-cancer, aux côtés d'approches traditionnelles telles que la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Malgré les résultats encourageants des études cliniques évaluant ce type d'immunothérapie, la majorité des patients décéderont des suites de leur maladie. Conséquemment, le domaine de recherche visant à comprendre les mécanismes de résistance aux immunothérapies est en expansion constante. Plusieurs stratégies visant à améliorer les issues cliniques ont été proposées, parmi lesquelles figurent: 1) la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques dans le microenvironnement immunitaire tumoral et; 2) les études de combinaisons thérapeutiques où une immunothérapie est jumelée à d'autres types de modalités thérapeutiques potentiellement synergiques. Chacune des études présentées dans cette thèse de recherche s'apparente à l'une ou l'autre de ces stratégies.

Dans le cadre de notre première étude, nous démontrons que la protéine WISP1 représente une cible prometteuse à l'intérieur du microenvironnement de plusieurs types de tumeurs solides étant donné son association avec différentes variables pronostiques et pro-inflammatoires, ainsi qu'avec un programme épigénétique complexe, la transition épithéliale-mésenchymateuse (Epithelial-Mesenchymal Transition; EMT). De plus, nous démontrons que les niveaux d'expression de WISP1 sont significativement plus élevés au sein des tumeurs démontrant une résistance primaire aux immunothérapies de type ICB, particulièrement lorsque qu'une signature reliée à l'EMT peut être retrouvée de façon concomitante. Pour notre deuxième étude, nous avons utilisé des modèles murins *in vivo* de cancer pulmonaire non à petites cellules KRAS-mutés afin de tester différentes combinaisons thérapeutiques jumelant une thérapie dite ciblée (i.e., un inhibiteur de MEK) à différentes immunothérapies de type ICB. Nos résultats démontrent que l'ajout d'une immunothérapie anti-CTLA-4 à l'inhibiteur de MEK AZD6244 (selumetinib) et une immunothérapie anti-PD-L1 augmente significativement la survie, et que ces bénéfices sont associés à une diminution de marqueurs reliés à l'EMT.

Il existe donc un lien commun entre ces deux études qui repose sur l'importance de l'EMT comme facteur favorisant la résistance thérapeutique aux immunothérapies. De plus, nous démontrons pour la première fois que les bénéfices associés à la triple combinaison thérapeutique susmentionnée peuvent être corrélés à une diminution d'expression de marqueurs liés à l'EMT. Par conséquent, nos résultats sont discutés en tant que base potentielle pour de futures études visant à réduire la résistance thérapeutique reliée à l'EMT. Nous discutons également de la valeur translationnelle de nos résultats à travers le développement d'une étude clinique.

Articles en préparation

1. Gaudreau, P.-O.*, Negrao, M.V.*, Mitchell, K.G., Corsini, E.M., Karpinets, T., Wang, Q., Diao, L., Wang, J., Federico, L., Parra, E., Behrens, C., Correa, A.M., Vaporciyan, A., Weissferdt, A., Tran, H., Roarty, E., Wistuba, I.I., Reuben, A., Haymaker, C., Bernatchez, C., Cascone, T., Heymach, J., Sepesi, B.*, Zhang, J.*, Gibbons*, D.L. & ICON collaborators. Neoadjuvant Chemotherapy Increases CD8+ T cell infiltration, Tissue Resident Memory CD4+ and CD8+ T cells, and CD20+ B cells in Localized Non-Small Cell Lung Cancer. In preparation for Nature Communications (IF = 11.878).
2. Gaudreau, P.-O.*, Ajami, N.J.*, Sepesi, B., Karpinets, T., Reuben, A., Wong, M.C., Parra E.R., Federico, L., Mitchell, K.G., Negrao, M.V., Gopalakrishnan, V., Spencer, C. M., Vaporciyan, A., Weissferdt, A., Haymaker, C., Tran, H., Bernatchez, C., Landry, L., Roarty, E., Cascone, T., Heymach, J., Zhang, J., Wistuba, I.I., Zhang, J.*, Wargo, J.A.*, Gibbons, D.L.* & ICON collaborators. Depicting The Intratumoral Microbial and Viral Landscape of Localized NSCLC Using Standard Next Generation Sequencing Data. In preparation for Cancer Informatics (IF = 1.18).
3. Gaudreau P.-O.*, Rodriguez B.L.*, Class C.A, Gibson, L., Bristow C. & Gibbons, D.L. Combination targeting of stimulatory OX40 and inhibitory PD-1 pathways leads to net antitumor immunity in NSCLC. In preparation for Cancers (IF = 6.162).
4. Andrews, M.C., Duong, C.P.M., Gopalakrishnan, V., Lebba, V., Chen, W.-S., Derosa, L., Routy, B., Ferrere, G., Fluckiger, A., Roberti, M.P., Opolon, P., Tidjani Alou, M., Roh, W., Spencer, C.N., Fernandez Curbelo, I., Vence, L., Reuben, A., Cooper, Z.A., Prieto, P., Khan, M.A.W., Lazar, A.J., Tetzlaff, M.T., Hudgens, C.W., Gaudreau, P.-O., Nezi, L., Raoult, D., Haydu, L.E., Tawbi, H.A.-H., Hwu, P., Hwu, W.-J., Amaria, R.N., Burton, E.M., Woodman, S.E., Diab, A., Patel, S.P., Glitza, I.C., Zhang, J., Ajami, N.J., Petrosino, J., Jenq, R.R., Davies, M.A., Gershenwald, J.E., Sharma, P., Allison, J.P., Futreal, A., Zitvogel, L.* & Wargo, J.A. Molecular, immune and microbial factors in response & toxicity to combined CTLA-4 and PD-1 blockade. In preparation for Nature Medicine (IF = 30.641).
5. Peng, D.H., Rodriguez, B.L., 1, Diao, L., Kapere, J.O., Wang, J., Class, C.A., Padhye, A., Jared Fradette, J.J., Gibson, L., Chen, L., Gaudreau, P.-O., & Gibbons, D.L. Th17 cells contribute to MEK inhibitor and anti-PD-L1 combination therapy resistance in KRAS/p53 mutant lung cancers. In preparation for Nature Communications (IF = 11.878).
6. Szczepaniak Sloane, R.S., Reuben, A., Gaudreau, P.-O., Andrews, M.C., Feng, N., Johnson, S., Garvey, J., Class, C., Bristow, C., Chen, J., Wani, K., Hudgens, C., Nezi, L., Manzo, T., De Macedo, M.P., Miller, J., Hu, J., Davis, R., Jiang, H., Prieto, P., Burton, E., Hwu, P., Tawbi, H., Gershenwald, J., Lazar, A.J., Tetzlaff, M.T., Overwijk, W., Woodman, S.E., Coope, Z.A., Marszalek, J.R., Davies, M.A., Heffernan, T.P. & Wargo, J.A. Short-term treatment with multi-drug regimens combining BRAF/MEK-targeted therapy and immunotherapy result in durable responses in Braf-mutated melanoma. In preparation for Nature Cancer (IF = N/A).

Articles soumis

7. Gaudreau, P.-O., Peng, D., Rodriguez, B. L., Fradette, J., Gibson, L., Della Corte, C., Sen, T., Kundu, S., Chen, L., Wargo, J.A. & Gibbons, D.L. EMT-associated response and resistance to MEK inhibitor and immunotherapy combinations in NSCLC. Submitted to Molecular Cancer Therapeutics (November 2019) (IF = 4.856).
8. Gaudreau, P.-O., Jack Lee, J., Heymach, J., & Gibbons, D. L. Phase I/II Trial of Durvalumab and Tremelimumab With Continuous or Intermittent MEK Inhibitor Selumetinib in advanced NSCLC: Early Trial Report. Submitted to Clinical Lung Cancer (October 2019) (IF = 4.117).

9. Spencer, C.N., Gopalakrishnan, V., McQuade, J.L., Vetzou, M., Cogdill, A.P., Khan, M.A., McCulloch, J., Badger, J., Helmink, B.A., Andrews, M.C., Hoffman, K.L., Zheng, J., Zhou, Y., Medik, Y.B., Kahn, L.M.S., Johnson, S., Thakur, R., Hudgens, C.W., Wani, K., Gaudreau, P.-O., Harris, A., Jamal, M., Perez-Guijarro, E., Day, C.P., Merlino, G., Toker, J., Pazdrak, B., Lochmann, B., Szczepaniak-Sloane, R., Arora, R., Posada, E., Sirmans, E., Gardner, J., Haydu, L.E., Burton, E.M., Duncan, S., Malke, J., Glitza, I.C., Amaria, R.N., Tawbi, H., Diab, A., Wong, M., Patel, S.P., Woodman, S.E., Davies, M.A., Ross, M., Gershenwald, J.E., Lee, J.E., Hwu, P., Jensen, V., Samuels, Y., Straussman, R., Ajami, N.J., Sharma, P., Nelson, K., Nezi, L., Petrosino, J., Futreal, P.A., Lazar, A.J., Hu, J., Jenq, R.R., Tetzlaff, M.T., Watowich, S.S., Allison, J.P., Cohen, L., Trinchieri, G., Daniel, C.R. & Wargo, J.A. Diet and probiotics impact the microbiome and melanoma immunotherapy response. Submitted to Science (October 2019) (IF = 41.037).

Articles publiés/acceptés

10. Helmink, B.A., Reddy, S.M., Gao, J., Zhang, S., Yizhak, K., Sade-Feldman, M., Blando, J., Han, H., Zhao, H., Tawbi, H.A., Amaria, R.N., Davies, M.A., Hwu, P., Lee, J.E., Gershenwald, J., Burton, E.M., Haydu, L., Lazar, A.J., Hudgens, C.W., Cogdill, A., Krijgskman, O., Rozeman, L., Blank, C., Schumacher, T., Keung, E., Gaudreau, P.-O., Gopalakrishnan, V., Reuben, A., Spencer, C.N., Butterfield, L., Allison, J., Tetzlaff, M.T., Wu, C., Petitprez, F., Fridman, W.H., Sautes-Fridman, C., Hacohen, N., Sharma, P., Wang, L. & Wargo, J.A. B-cell signatures predict response to immune checkpoint blockade. Accepted for publication in Nature (October 2019) (IF = 43.070).

11. Jacquelot, N., Yamazaki, T., Roberti, M.P., Andrews, M.C., Verlingue, L., Ferrere, G., Duong, C.P.M., Becharef, S., Vétizou, M., Daillère, R., Messaoudene, M., Enot, D.P., Stol, G., Ugel, S., Marigo, I., Ngiow, S.F., Marabelle, A., Prevoost-Blondel, A., Gaudreau, P.-O., Gopalakrishnan, V., Eggermont, A.M., Opolon, P., Poirier-Colame, V., Klein, C., Madonna, G., Ascierto, P.A., Sucker, A., Schadendorf, D., Smyth, M.J., Soria, J.C., Kroemer, G., Bronte, V., Wargo, J.A. & Zitvogel, L. Sustained Type I IFN signaling as a mechanism of resistance to PD-1 blockade. Cell Res. 2019 Sep 3. doi: 10.1038/s41422-019-0224-x. [Epub ahead of print]. (IF = 17.848).

12. Gaudreau, P.-O.*, Clairefond, S.*, Class, C., Boulay, P.-L., Chrobak, P., Allard, B., Pommey, S., Do, K.-A., Saad, Fr., Young, M. & Stagg, J. WISP1 is associated to advanced disease, EMT and an inflamed tumor microenvironment in multiple solid tumors. Oncoimmunology, 2019 Mar 22;8(5):e1581545. doi:10.1080/2162402X.2019.1581545. (IF = 5.333).

13. Cogdill, A.P., Gaudreau, P.-O., Aurora, R., Gopalakrishnan, V., & Wargo, J.A. The Impact of Intratumoral and Gastrointestinal Microbiota on Systemic Cancer Therapy, Trends in Immunology, 2018 Nov;39(11):900-920. (IF = 13.000).

14. Helmink, B.A., Gaudreau, P.-O. & Wargo, J.A. Immune Checkpoint Blockade Across the Cancer Care Continuum, Immunity, 2018, Jun 19;48(6):1077-1080. (IF = 21.522).

15. Khanna, P., Blais, N., Gaudreau, P.-O., Corrales-Rodriguez, L. Immunotherapy Comes of Age in Lung Cancer. Clinical Lung Cancer, 2016; June 25. pii: S1525-7304(16)30146-2. doi: 10.1016/j.clcc.2016.06.006. (IF = 4.117).

16. Gaudreau, P.-O., Allard, B., Turcotte, M. & Stagg, J. CD73-adenosine reduces immune responses and survival in ovarian cancer patients. Oncoimmunology, 2016; 5:5, e1127496, doi: 10.1080/2162402X.2015.1127496. (IF = 5.333)

17. Gaudreau, P.-O., Stagg, J., Soulières, D. & Saad, F. The present and future of biomarkers in prostate cancer: proteomics, genomics, and immunology advancements. Biomarkers in Cancer, 2016; May 5;8 (Suppl 2):15-33 doi: 10.4137/BIC.S31802. (IF = N/A)

18. Allard, D., Allard, B., Gaudreau, P.-O., Chrobak, P. & Stagg, J. CD73-adenosine: a next generation target in immuno-oncology. Immunotherapy. 2016; Feb;8(2):145-63. (IF = 3.028).