

A1.10

LE STADE AMASTIGOTE DU PARASITE *LEISHMANIA DONOVANI* INHIBE LES RÉPONSES À L'IFN- γ ; EN BLOQUANT L'INTERACTION DE STAT1 AVEC L'IMPORTINE- α 5

Christine Matte et Albert Descoteaux

INRS-Institut Armand-Frappier et Centre de recherche sur les interactions hôte-parasite, Laval, QC

L'interféron (IFN)- γ ; induit de profonds changements fonctionnels chez le macrophage, incluant l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II et l'acquisition de propriétés microbicides. La voie des Janus kinases (JAK) et du transducteur de signal et activateur de transcription STAT1 joue un rôle central dans l'induction de ces réponses, et représente donc une cible idéale pour les agents pathogènes ayant un style de vie intracellulaire. Les parasites protozoaires du genre *Leishmania* sont reconnus pour leur capacité à altérer les voies de signalisation et les mécanismes antimicrobiens de leur cellule-hôte, le macrophage. Il a précédemment été démontré que le stade amastigote de *L. donovani*, agent responsable de la leishmaniose viscérale, inhibe l'expression du CMH II chez le macrophage en réponse à l'IFN- γ . Cependant, les mécanismes sous-jacents demeurent inconnus. L'objectif principal de ce projet de recherche était donc de vérifier l'impact du stade amastigote de *L. donovani* sur la voie JAK-STAT1 et sur les événements de transcription qui en découlent. Pour ce faire, nous avons stimulé à l'IFN- γ des macrophages murins dérivés de la moëlle osseuse, infectés ou non avec des amastigotes de *L. donovani*. Nos résultats démontrent que l'induction par l'IFN- γ de l'expression du CMH II, du transactivateur de classe II (CIITA) de type IV, de la synthétase d'oxyde nitrique inductible (iNOS) et du facteur régulateur de l'IFN (IRF)-1 est fortement diminuée en présence d'amastigotes de *L. donovani*. L'expression ou l'activation par l'IFN- γ du facteur de transcription STAT1, responsable de l'induction de ces gènes, ne sont pas affectées chez les macrophages infectés. En revanche, le stade amastigote de *L. donovani* inhibe la translocation de STAT1 au noyau en réponse à l'IFN- γ en empêchant son interaction avec l'adaptateur de transport nucléaire importine- α 5. De plus amples recherches seront nécessaires afin de déterminer le mécanisme par lequel les amastigotes interfèrent avec ces événements. En conclusion, ces travaux offrent une meilleure compréhension des stratégies employées par *Leishmania* pour échapper aux réponses immunitaires de l'hôte.