

## **AO13**

### **La dégradation de la Synaptotagmine XI par la Leishmanolysine mène à une sécrétion dérégulée de cytokines**

Guillermo ARANGO DUQUE<sup>1</sup>, Mitsunori FUKUDA<sup>2</sup>, Salvatore J. TURCO<sup>3</sup>, et Albert DESCOTEAUX<sup>1</sup>

<sup>1</sup> INRS-Institut Armand-Frappier et Centre de Recherche sur les Interactions Hôte-Parasite.

<sup>2</sup> Department of Developmental Biology and Neurosciences, Tohoku University.

<sup>3</sup> Department of Biochemistry, University of Kentucky.

Les Synaptotagmines (Syts) forment un groupe de protéines membranaires de type I qui régulent l'amarrage et la fusion de vésicules dans des processus tels que l'exocytose et la phagocytose. Nous avons récemment découvert que la Syt XI est associée aux endosomes de recyclage et aux lysosomes et régule négativement la sécrétion du facteur de nécrose tumorale (TNF) et de l'interleukine 6 (IL-6). La Leishmanolysine (GP63) est une protéase à zinc qui permet au parasite *Leishmania* d'altérer plusieurs aspects de la biologie des macrophages. L'action de la GP63 mène à un défaut de transcription, traduction et de présentation antigénique. Dans cette recherche, nous démontrons que la Syt XI est dégradée par la GP63 et exclue de la vacuole parasitophore de *Leishmania* de façon lipophosphoglycan-dépendante. Remarquablement, la Syt XI est clivée directement par la GP63. En effet, la Syt XI recombinante est dégradée par des parasites vivants et par des lysats de parasites. En revanche, la chélation du zinc abolit le clivage de la Syt XI. D'autre part, les macrophages infectés par *Leishmania* relâchent du TNF et de l'IL-6 de manière GP63-dépendante. Pour démontrer que la sécrétion de ces cytokines dépend d'une dégradation de la Syt XI par la GP63, une inhibition de l'expression de la Syt XI par des ARN interférants (siRNA) suivie d'une infection par *Leishmania* a été effectuée. Cette expérience a révélé que les effets des siRNA pour Syt XI et de la dégradation par la GP63 n'affectent pas la sécrétion des cytokines de façon cumulative. En conclusion, nos résultats dévoilent un mécanisme dans lequel *Leishmania* induit une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par la dégradation de la Syt XI. Ces travaux vont permettre d'améliorer notre compréhension sur la façon dont *Leishmania* module la réponse immunitaire.