

### **A38**

#### **Certaines protéines de la famille Dok sont recrutées aux phagosomes et clivées par la protéase GP63 lors d'une infection par *Leishmania major***

Carolina P. Gómez, Hector Alvarez de Celis, Albert Descoteaux et Pascale Duplay

*Institut National de la Recherche Scientifique-Institut Armand-Frappier, Université du Québec, Laval, QC H7V 1B7 Canada*

La famille des protéines adaptatrices Dok comprend 7 membres dont 3, Dok-1, Dok-2 et Dok-3, sont exprimés par les macrophages et agissent comme régulateur négatif des voies de signalisation en réponse à certaines cytokines, facteurs de croissance, et lipopolysaccharides (LPS). Nous avons évalué le rôle des ces trois protéines lors de la phagocytose dépendante de récepteurs de type Fc et suite à l'infection de cellules avec des promastigotes du parasite *Leishmania major*. Ce pathogène cause la leishmaniose cutanée et est reconnu pour sa capacité à modifier les voies de signalisation cellulaires et les fonctions des cellules de l'hôte. En utilisant des macrophages dérivés de la moelle osseuse (BMMs) de souris déficientes en Dok-1 et Dok-2, nous avons démontré que la phagocytose de billes opsonisées avec des IgG, ainsi que l'entrée et la survie du parasite, ne sont pas affectées par l'absence de ces protéines. De plus, l'absence de Dok-1/Dok-2 n'a eu aucun effet sur l'activation des kinases ERK1/2 et PKB (Akt). Nous avons évalué le recrutement de ces protéines au phagosome. Dok-1, Dok-2 et Dok-3 sont recrutés aux phagosomes contenant des billes de latex, et y restent associés lors de la maturation de ces vésicules. Par contre, lors d'une infection avec *L. major*, Dok-1 est absente des phagosomes contenant le parasite. De manière remarquable, lors d'une infection avec des parasites déficients en GP63, une métalloprotéine associée à la pathogenèse du parasite, Dok-1 est recrutée aux phagosomes contenant les parasites. Des analyses biochimiques ont montré que Dok-1, Dok-2 et Dok-3 sont clivées en présence de GP63. Finalement, lors d'une infection de macrophages préalablement activés à l'interféron gamma, avec des promastigotes de *L. major* de type sauvage ou déficient en GP63, la production d'oxide nitrique et de facteur de nécrose tumoral (TNF) est réduite en absence de Dok-1/Dok-2.

Nos résultats suggèrent que les protéines Dok contribuent à la régulation de la réponse des macrophages suite à une infection avec *L. major*.