

## A89

### Les voies mTORC1- et MNK1/2-dépendantes contribuent à l'activation traductionnelle des macrophages par le lipopolysaccharide d'*E. coli*

M. William, M. Jaramillo

INRS-IAF

Le contrôle traductionnel ou encore la régulation de la synthèse protéique joue un rôle important dans la réponse inflammatoire et antimicrobienne de l'hôte. Il permet une réponse rapide et efficace de l'organisme contre les agents pathogènes par l'activation de la traduction des ARNs messagers. Cette réponse peut être excessive et conduire à des complications comme le choc septique. C'est le cas du lipopolysaccharide (LPS) de la bactérie *E. coli* qui déclenche une réponse inflammatoire et antimicrobienne très puissante dans les macrophages. L'étude de l'activation des macrophages par le LPS a largement contribué à la compréhension des mécanismes moléculaires de régulation au niveau transcriptionnel. Cependant, le rôle du LPS dans l'activation traductionnelle des macrophages ainsi que les mécanismes moléculaires impliqués n'ont pas été clairement caractérisés. Nos résultats ont montré une augmentation générale de la synthèse protéique *de novo* dans une lignée de macrophages murins après stimulation par le LPS. En revanche, dans une lignée monocyttaire d'origine humaine, le LPS favorise la synthèse de certaines protéines tandis qu'il diminue la synthèse d'autres. Nous avons observé que cette régulation par le LPS a lieu au niveau de l'initiation de la traduction dans les macrophages humains et murins. Par ailleurs, nos données indiquent que le LPS active plus fortement les macrophages déficients en 4E-BP1/2, tel que suggéré par une plus grande augmentation de la production d'oxyde nitrique et d'IL-12. Les voies signalétiques «mammalian target of rapamycin complex 1» (mTORC1) et MNK1/2 sont connues pour activer l'initiation de la traduction. En utilisant des inhibiteurs spécifiques de ces voies, nous avons trouvé qu'elles sont impliquées dans l'activité microbicide des macrophages induite par le LPS. Actuellement, nous tentons d'établir la contribution de mTORC1 et MNK1/2 dans le contrôle traductionnel des macrophages par le LPS et d'identifier les ARNs messagers liés à la réponse inflammatoire et immunitaire dont la traduction est régulée par le LPS. Nos études visent à élucider les mécanismes moléculaires du contrôle traductionnel par le LPS afin d'identifier des régulateurs de la traduction qui pourraient devenir des nouvelles cibles thérapeutiques.