

## A92

### Mécanismes du contrôle de l'activité traductionnelle des macrophages par *Leishmania donovani*

A. Zimmermann, M. William, G. Arango Duque, A. Descoteaux, M. Jaramillo

INRS-Institut Armand Frappier

Le protozoaire *Leishmania* parasite sa cellule hôte, le macrophage, dont il contrôle l'activité afin d'échapper au système immunitaire. Nous avons démontré que *Leishmania major*, responsable de la leishmaniose cutanée, interfère avec la machinerie de traduction du macrophage en activant le répresseur traductionnel «eIF4E-binding protein 1» (4E-BP1), via sa déphosphorylation. La synthèse protéique en est alors diminuée et une partie de la réponse immunitaire ainsi supprimée. Cependant aucune étude n'a encore été investie afin de connaître l'effet de l'infection par *Leishmania donovani* (*L. donovani*), l'agent étiologique de la leishmaniose viscérale, sur la traduction. Nos données actuelles montrent une diminution de l'initiation de la traduction dans une lignée de macrophages murins par des promastigotes de *L. donovani*. Cet effet sur la traduction semble être indépendant de la voie «mammalian target of rapamycin complex 1» (mTORC1) puisque mTOR n'est pas clivée par le parasite et par conséquent 4E-BP1 n'est pas activé. Par contre, nous détectons la déphosphorylation d'eIF4E, le principal facteur de l'initiation de la traduction, chez les macrophages infectés par ces promastigotes. La régulation de l'activité d'eIF4E par ce stade du parasite expliquerait alors, au moins en partie, la diminution de la traduction observée. De plus, les promastigotes de *L. donovani* dont un facteur de virulence, le lipophosphoglycane (LPG), a été supprimé, diminuent davantage la traduction dans les macrophages. En revanche, les amastigotes de *L. donovani* semblent augmenter la synthèse protéique de leurs cellules hôtes. Ceci corrèle avec l'activation d'eIF4E ainsi que de la voie mTORC1 dans son intégralité. Ces résultats montrent que *L. donovani* exerce une régulation différentielle de l'activité traductionnelle du macrophage selon son stade de cycle de vie. Nous voulons maintenant établir l'importance biologique de ces événements. Pour cela nous allons caractériser les ARNm associés à la réponse immunitaire dont la traduction est régulée par *L. donovani* ainsi que les composants du parasite impliqués dans cette modulation. Cette étude permettra d'appréhender les mécanismes moléculaires du contrôle traductionnel mis en jeu lors d'une infection à *L. donovani*.