

O04- HIF-1 α limite l'expansion des cellules T IFN γ ⁺CD4⁺ et induit les macrophages M2 durant la leishmaniose viscérale chronique

Akil Hammami, Belma Melda Abidin, Tania Charpentier, Aymeric Fabié, Krista Heinonen et Simona Stäger
INRS – Institut Armand-Frappier, 531 Boulevard des Prairies, Laval (QC), H7V 1B7, Canada

Les mécanismes utilisés par les pathogènes pour établir une infection chronique demeurent majoritairement inconnus. *Leishmania donovani* conduit à une infection chronique dans la rate. Dans le modèle murin, *L. donovani* altère les réponses immunitaires spécifiques en déclenchant un environnement hypoxique. Suite à ce phénomène, HIF-1 α est stabilisé dans toutes les populations cellulaires. Les macrophages représentent la cible principale pour le parasite. Une fois activées, ces cellules sont capables d'éliminer le pathogène. Nous avons démontré l'effet immunosuppresseur de HIF-1 α sur la fonction de cellules dendritiques lors de la phase aiguë de la leishmaniose viscérale. Notre hypothèse est que HIF-1 α joue un rôle dans la polarisation des monocytes/macrophages et par conséquent il a un effet sur les réponses des cellules T CD4 lors de la phase chronique de l'infection. Les macrophages activés et les monocytes inflammatoires expriment le marqueur CD11c. Des souris déficientes en HIF-1 α dans les populations CD11c⁺ ont donc été infectées. Nos résultats démontrent que HIF-1 α induit la polarisation des macrophages en phénotype M2 en réponse à l'accumulation du lactate intracellulaire. L'élimination de HIF-1 α permet une diminution de la concentration de lactate intracellulaire, une désactivation des gènes responsables de changement phénotypique des macrophages en M2 et enfin, une amélioration de la fréquence des cellules IFN γ ⁺CD4⁺. Par ailleurs, les souris HIF-1 α CD11c-Cre⁺ sont plus résistantes à l'infection. Ces résultats suggèrent que HIF-1 α représente un facteur essentiel pour la survie du parasite dans les macrophages non activés pour y établir une infection chronique.