

Éditorial

L'autophagie, dégrader plus pour vivre plus... mais attention !

Patrice Codogno

► En 2004 dans son numéro du 17 décembre, la revue *Science* promettait, sous la rubrique « *Areas to watch in 2005* », un avenir lumineux à l'autophagie, prophétie qui n'est pas démentie en 2009. Malgré tout, il ne faudrait pas penser que l'autophagie est une découverte récente en biologie cellulaire. En fait, elle s'inscrit dans la continuité de celle du lysosome, au milieu du siècle dernier, par Christian de Duve. Il introduisit le terme autophagie pour décrire la destruction du matériel cellulaire (macromolécules, organites) par le lysosome [1]. Ces travaux fondateurs décrivaient la macroautophagie, l'une des trois formes d'autophagie, celle qui permet la dégradation de constituants du cytoplasme après leur séquestration dans une vacuole - ou autophagosome - dont la destinée finale est sa fusion avec le lysosome. Néanmoins, il ne faut pas négliger les deux autres formes : la microautophagie, séquestration de portions du cytoplasme par l'invagination de la membrane du lysosome, et la *chaperone-mediated autophagy*, ou CMA, l'autophagie dépendante de la protéine chaperon Hsc70. Au cours de la CMA, des protéines cytosoliques dont la structure primaire possède une signature pentapeptidique migrent sélectivement à travers la membrane du lysosome. Cette forme d'autophagie se rencontre exclusivement chez les mammifères alors que la micro- et la macroautophagie existent chez la plupart des eucaryotes [2].

La découverte des gènes *ATG* (*autophagy-related gene*) chez la levure *Saccharomyces cerevisiae* a été à l'origine du regain d'intérêt pour la macroautophagie (que nous désignerons par autophagie dans la suite de ce texte) comme le fut la découverte des gènes *ced* chez *Caenorhabditis elegans* dans le cas de l'apoptose [3]. D'ailleurs, autophagie et apoptose dialoguent pour déterminer le devenir de la cellule [4]. Ainsi, les protéines antiapoptotiques de la famille Bcl-2 s'opposent à l'autophagie par leur interaction inhibitrice avec la protéine Atg6 (Beclin 1) nécessaire à l'initiation de la formation de l'autophagosome [5]. Une différence majeure entre l'autophagie et l'apoptose tient au fait que l'apoptose est exclusivement un processus de mort cellulaire. L'autophagie est, dans de nombreuses circonstances, un mécanisme cytoprotecteur, mais elle peut être aussi un acteur de la mort cellulaire - coexistant avec l'apoptose ou agissant indépendamment de l'apoptose, *via* la mort autophagique (il est important de rappeler ici qu'autophagie et mort autophagique ne sont pas des synonymes) (→) [6]. Le rôle de l'autophagie dans la mort cellulaire a été clairement montré au cours du développement chez la drosophile [7]. C'est aussi le cas chez les mammifères *in vivo*, par exemple dans la mort des neurones au cours de l'ischémie cérébrale (→) [6]. Il est fondamental de souligner que la

(→) Voir l'article de Julien Puyal *et al.*, p. 383 de ce numéro

simple observation de structures autophagiques dans une cellule mourante ne donne aucune information sur le rôle de l'autophagie dans la mort cellulaire (elle peut représenter en fait une tentative de s'opposer à la mort cellulaire). Comment l'autophagie peut-elle déclencher la mort cellulaire ? Plusieurs possibilités non exclusives existent : un excès d'autodigestion lié à une perte de contrôle du processus, l'élimination sélective de mécanismes de défense cellulaire, l'activation d'éléments déclenchant l'apoptose [4]. L'analyse de modèles biologiques tels que *Dictyostelium discoideum* apporte une autre vision ; la mort autophagique s'y déroule en deux phases : une phase de sensibilisation, qui dépend de l'autophagie, et une phase d'induction qui repose sur des acteurs moléculaires post-autophagiques [8]. L'existence d'un tel scénario reste à mettre en évidence chez les mammifères.

Au contraire, dans de nombreuses situations l'autophagie est déclenchée pour tenter de contrecarrer le programme de mort cellulaire [4]. Comment l'autophagie est-elle cytoprotectrice ? Tout d'abord par son activité domestique de contrôle de qualité du cytoplasme ; elle contribue, par son activité basale, à l'élimination d'agrégats protéiques et d'organites obsolètes - notamment les mitochondries [2] -, et l'inhibition de l'autophagie basale a un effet délétère sur la fonction de divers organes (foie, cerveau, pancréas, cœur, muscle squelettique, intestin). L'autophagie est aussi cytoprotectrice lors de diverses situations de stress comme le jeûne, qui la stimulent. La première période de jeûne chez le mammifère survient à la naissance lors de l'arrêt de l'alimentation maternelle *via* le placenta. Malgré l'allaitement, l'autophagie est rapidement induite chez le nouveau-né et elle contribue à la production d'ATP nécessaire notamment à l'activité cardiaque [9]. À l'autre extrémité de la vie, l'autophagie ralentit le vieillissement par sa fonction de ménage et également par cette capacité de répondre aux situations de stress [10].

L'autophagie est maintenant un acteur reconnu de l'immunité [11, 12]. Elle participe à la défense innée de l'organisme en éliminant certains microorganismes pathogènes - le nom xénophagie a été donné à cette forme particulière d'autophagie (→) [13]. Elle est à son tour stimulée par les récepteurs *Toll-like*, récepteurs activés par des antigènes microbiens. Elle participe aussi à l'immunité adaptative en particulier par la *processing* des peptides issus de la dégradation d'antigènes cytosoliques avant leur présentation par les molécules du CMH de classe II aux lymphocytes T CD4⁺. De même, la tolérance centrale, qui correspond à l'éducation des lymphocytes T dans l'épithélium thymique, dépend de l'autophagie [14].

(→) Voir l'article de Anne-Lise Glasser *et al.*, p. 349 de ce numéro

Récemment, des études d'association étendues au génome entier (GWA, *genome wide analysis*) ont identifié des variants de 2 gènes impliqués dans le contrôle de l'autophagie, *ATG16L1* et *IRGM* (*immunity-related GTPase family, M*) qui émergent comme des marqueurs prédictifs de la maladie de Crohn, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (→ [13]). Un travail récent montre que la baisse d'expression du gène *ATG16L1* affecte la fonction anti-microbienne des cellules de Paneth dans l'intestin de souris [15]. De façon intéressante, des altérations similaires de ces cellules sont observées dans des biopsies d'intestin de patients atteints de maladie de Crohn [15]. Ces observations suggèrent fortement un défaut d'autophagie dans cette pathologie dont les conséquences non exclusives sont : (1) l'absence d'élimination des bactéries qui ont été internalisées dans les cellules épithéliales de l'intestin, (2) l'altération des fonctions anti-microbiennes des cellules de Paneth et enfin, (3) la stimulation d'une réaction inflammatoire. En effet, le taux de sécrétion de la cytokine pro-inflammatoire interleukine-1 β est augmenté et incontrôlé dans les macrophages murins qui expriment le variant *Atg16L1*^{T300A} retrouvé chez les patients atteints de la maladie de Crohn [16]. Néanmoins, on ne peut écarter un rôle de la protéine *Atg16L1* indépendant de sa fonction dans l'autophagie, dans l'inflammation chronique de l'intestin. Un aspect intéressant de ces études est que le variant *Atg16L1*^{T300A}, qui est incapable de déclencher la xénophagie (autophagie des bactéries), permet la formation d'autophagosomes fonctionnels hors du contexte infectieux [17]. Cette observation suggère qu'il existe une sélectivité de l'autophagie. Bien que décrite à l'origine comme non sélective, l'autophagie s'avère, dans de nombreuses situations, sélective vis-à-vis de structures cellulaires (mitochondries, peroxysomes, ribosomes, réticulum endoplasmique, agrégats protéiques). Les bases moléculaires de cette sélectivité ont été élucidées dans plusieurs cas [18].

L'implication de l'autophagie dans de nombreuses pathologies stimule la recherche de molécules d'intérêt thérapeutique pouvant moduler ce processus. Par exemple, à l'heure actuelle, des molécules telles que la rapamycine et ses dérivés, ou le chlorure de lithium et la chloroquine, sont utilisées soit pour stimuler (rapamycine, LiCl) soit pour inhiber (chloroquine) l'autophagie [19]. Néanmoins, la découverte d'activateurs ou d'inhibiteurs plus spécifiques est l'un des enjeux importants du domaine. Un préliminaire au transfert des données de la recherche à la clinique est de pouvoir statuer sur le rôle bénéfique ou délétère de l'activation de l'autophagie. Stimuler l'autophagie semble être une voie intéressante dans certaines pathologies comme les maladies neurodégénératives et le diabète de type II [19, 20]. En revanche, dans le cas du cancer, la situation semble plus complexe. L'autophagie ralentit le développement tumoral, par exemple en protégeant l'ADN des dommages induits par les espèces réactives de l'oxygène et en participant à la destruction des cellules cancéreuses, mais à l'inverse, elle a un effet protecteur vis-à-vis du stress métabolique et de l'action de certains traitements anticancéreux. Les progrès de nos connaissances, acquis en quelques années, sur les mécanismes moléculaires et les fonctions de l'autophagie laissent augurer d'avancées rapides sur des points qui semblent encore indécis. Par exemple, le mystère de l'ori-

gine de la membrane préautophagosomale, le Graal de l'autophagie, est en voie d'être percé. Récemment, le rôle dans la première étape de la formation de l'autophagosome d'une structure membranaire, baptisée omégasome, issue de la membrane du réticulum endoplasmique, a été élégamment montré [21]. Finalement, il n'y pas que le Fou d'Élsa qui réinvente le passé pour voir la beauté de l'avenir puisque dès 1964 le microscopiste américain Alex Novikoff suggérait le rôle primordial du réticulum endoplasmique dans l'initiation de l'autophagie [22]. ♦

Autophagy: time to degrade to go on living

P. Codogno

Inserm U756, Université Paris-Sud 11
5, rue Jean Baptiste Clément
92296 Châtenay-Malabry Cedex, France.
patrice.codogno@u-psud.fr

RÉFÉRENCES

1. Klionsky DJ. Autophagy: from phenomenology to molecular understanding in less than a decade. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007 ; 8 : 931-7.
2. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature* 2008 ; 451 : 1069-75.
3. Codogno P. Les gènes *ATG* et la macroautophagie. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 734-6.
4. Maiuri MC, Zalckvar E, Kimchi A, et al. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007 ; 8 : 741-52.
5. Pattingre S, Tassa A, Qu X, et al. Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy. *Cell* 2005 ; 122 : 927-39.
6. Puyal J, Ginet V, Vaslin A, Truttmann AC, Clarke PGH. Les deux visages de l'autophagie dans le système nerveux. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 383-90.
7. Berry DL, Baehrecke EH. Growth arrest and autophagy are required for salivary gland cell degradation in *Drosophila*. *Cell* 2007 ; 131 : 1137-48.
8. Giusti C, Tresse E, Luciani MF, et al. Autophagic cell death: Analysis in *Dictyostelium*. *Biochim Biophys Acta* 2008 ; 16 décembre (online).
9. Kuma A, Hatanaka M, Matsui M, et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature* 2004 ; 432 : 1032-6.
10. Cuervo AM. Autophagy and aging: keeping that old broom working. *Trends Genet* 2008 ; 24 : 604-12.
11. Levine B, Deretic V. Unveiling the roles of autophagy in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2007 ; 7 : 767-77.
12. Münz C. Enhancing immunity through autophagy. *Annu Rev Immunol* 2008 ; 23 décembre (online).
13. Glasser AL, Lapaquette P, Darfeuille-Michaud A. Altération de l'autophagie chez les patients atteints de maladie de Crohn : une porte ouverte pour des bactéries invasives ? *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 349-51.
14. Nedjic J, Aichinger M, Emmerich J, et al. Autophagy in thymic epithelium shapes the T-cell repertoire and is essential for tolerance. *Nature* 2008 ; 455 : 396-400.
15. Cadwell K, Liu JY, Brown SL, et al. A key role for autophagy and the autophagy gene *Atg16L1* in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature* 2008 ; 456 : 259-63.
16. Saitoh T, Fujita N, Jang MH, et al. Loss of the autophagy protein *Atg16L1* enhances endotoxin-induced IL-1 β production. *Nature* 2008 ; 456 : 264-8.
17. Kuballa P, Huett A, Rioux JD, et al. Impaired autophagy of an intracellular pathogen induced by a Crohn's disease associated *ATG16L1* variant. *PLoS ONE* 2008 ; 3 : e3391.
18. Beau I, Esclatine A, Codogno P. Lost to translation: when autophagy targets mature ribosomes. *Trends Cell Biol* 2008 ; 18 : 311-4.
19. Rubinsztein DC, Gestwicki JE, Murphy LO, et al. Potential therapeutic applications of autophagy. *Nat Rev Drug Discov* 2007 ; 6 : 304-12.
20. Meijer AJ, Codogno P. Autophagy: a sweet process in diabetes. *Cell Metab* 2008 ; 8 : 275-6.
21. Axe EL, Walker SA, Manifava M, et al. Autophagosome formation from membrane compartments enriched in phosphatidylinositol 3-phosphate and dynamically connected to the endoplasmic reticulum. *J Cell Biol* 2008 ; 182 : 685-701.
22. Novikoff AB, Shin WY. Endoplasmic reticulum and autophagy in rat hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978 ; 75 : 5039-42.

TIRÉS À PART

P. Codogno