

***Leishmania donovani* induit un défaut d'acidification du phagosome**

Adrien F. Vinet, Albert Descoteaux

INRS-Institut Armand Frappier
et Centre for Host-Parasite Interactions,
531, boulevard des Prairies,
Laval (Québec) H7V 1B7, Canada.
albert.descoteaux@iaf.inrs.ca



La leishmaniose viscérale (Kala-azar) est causée par le protozoaire *Leishmania donovani*, un parasite qui infecte les macrophages du foie, de la rate et de la moelle osseuse. Cette infection est chronique et risque d'être mortelle si elle n'est pas traitée. *Leishmania* est transmis à l'humain par voie sanguine sous sa forme promastigote lors d'un repas sanguin de la mouche des sables du genre *Lutzomyia* ou *Phlebotomus*. Une fois chez l'hôte mammifère, le parasite est internalisé par des macrophages. Il altère alors le processus normal de phagocytose et mène sans opposition sa différenciation en amastigote. La forme amastigote, qui est résistante à l'arsenal microbicide du phagolysosome, peut alors se répliquer et infecter d'autres macrophages. Il n'existe pas de vaccin efficace pour prévenir la leishmaniose. De plus, la résistance du parasite aux agents pharmacologiques réduit grandement l'efficacité des médicaments conventionnels.

Lors de la phagocytose, le phagosome nouvellement formé acquiert la capacité de tuer et de dégrader les micro-organismes en s'engageant dans un processus hautement régulé de maturation caractérisé par de nombreuses interactions avec le compartiment endosomal. Afin d'éviter la destruction, la forme promastigote de *L. donovani* inhibe la biogenèse du phagolysosome permettant ainsi au parasite d'établir l'infection dans une vacuole peu microbicide [1-3]. Cette inhibition est causée par le lipophosphoglycan (LPG), le principal glycolipide présent à la surface du promastigote. L'insertion du LPG dans les microdomaines

lipidiques de la membrane phagosomale et la désorganisation qui s'ensuit semblent être à la base de l'inhibition de la maturation du phagosome [4, 5].

***L. donovani* s'oppose à l'action de la Synaptotagmine V dans le phagosome**

Le processus phagocytaire fait intervenir un grand nombre d'événements de fusion membranaire lors de l'apport d'endomembranes issues de vésicules internes, et ce tout au long de la maturation du phagosome. Peu d'études se sont intéressées à l'identification des régulateurs de ces fusions membranaires lors de la phagocytose. Les Synaptotagmines (Syt) sont des senseurs calciques (détecteur-effecteur) de l'exocytose dont le rôle a été bien étudié dans les cellules neuronales et sécrétrices. Les membres de cette famille sont caractérisés par deux domaines C2 en tandem capables de lier le calcium, la phosphatidylsérine et les membres du complexe de fusion membranaire SNARE [SNAP (soluble NSF attachment protein) receptors] [9]. Nous avons démontré précédemment que la Syt V régit l'apport d'endomembranes lors de la phagocytose, en particulier lorsque le macrophage se trouve en situation de forte demande membranaire [6]. Nos récents travaux ont révélé le rôle clé que joue la Syt V durant la biogenèse du phagolysosome en régulant l'acquisition d'effecteurs essentiels au développement de propriétés microbicides, notamment la sous-unité c de la pompe à proton V-ATPase [7]. En effet, l'acidification progressive du phagosome potentialise l'efficacité des agents microbicides tels que les enzymes

lytiques, les peptides cationiques et les formes réactives de l'oxygène.

Une fraction de la Syt V exprimée par le macrophage est associée aux microdomaines lipidiques membranaires. Lors d'une infection par des promastigotes de *L. donovani*, l'insertion du LPG dans les microdomaines lipidiques de la membrane du phagosome cause la dissociation de la Syt V de ces sites, ce qui entraîne une exclusion de la sous-unité c de la V-ATPase et, par conséquent, un défaut de l'acidification du phagosome [7]. Cette stratégie de survie intracellulaire consistant à éviter le contact avec le contenu lysosomal est utilisée par d'autres micro-organismes intracellulaires tels que *Toxoplasma*, *Legionella* et *Mycobacterium*. Le LPG n'est pas le seul facteur de virulence de *Leishmania* capable d'interagir avec les microdomaines lipidiques du macrophage. Ainsi, la protéase de surface GP63 est internalisée en grande partie via des microdomaines lipidiques, ce qui entraîne un clivage et une stimulation de l'activité phosphatase des protéines telles que SHP-1 (SH2 domain-containing protein phosphatase), PTP1B (protein tyrosine phosphatase) et TCTP (T cell protein tyrosine phosphatase) [8]. Il en résulte une atténuation des fonctions microbicides du macrophage.

La découverte que nous avons faite montrant que les phagosomes contenant les promastigotes de *L. donovani* n'acquièrent pas la V-ATPase (Figure 1) et ne s'acidifient pas [7] apporte un nouvel élément à notre compréhension de la biologie des *Leishmania*. En effet, en l'absence de données sur le pH des

