

► Phagocytose et macroautophagie, appelée ici autophagie, sont deux mécanismes essentiels de dégradation lysosomale de divers cargos englobés dans des structures membranaires. Ils sont tous deux impliqués dans la régulation du système immunitaire et la survie cellulaire. Cependant, la phagocytose permet l'ingestion de matériel extracellulaire alors que l'autophagie dégrade des composants intra-cytoplasmiques, avec des mécanismes d'activation et de maturation différents. La LAP (*LC3-associated phagocytosis*) est une forme particulière de phagocytose qui utilise certains éléments de l'autophagie. Elle permet l'élimination de pathogènes, de complexes immuns, de cellules avoisinantes, mortes ou vivantes, constituant un danger pour l'organisme, et de débris cellulaires, tels que les segments externes des photorécepteurs (POS, *photoreceptor outer segment*), ou la pièce centrale du pont intercellulaire produit en fin de mitose. Les cellules ont ainsi « optimisé » leurs moyens d'éliminer les composés potentiellement dangereux en partageant certains éléments essentiels des deux voies de dégradation lysosomale. ◀

Différences entre la LAP, la phagocytose et l'autophagie

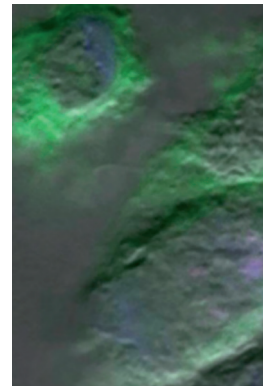
La LAP (*LC3-associated phagocytosis*), ou phagocytose associée à LC3 (*microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3*), est un mécanisme de phagocytose dans lequel certaines protéines contrôlant l'autophagie (*autophagy-related proteins* ou ATG) sont recrutées pour augmenter les capacités de dégradation [1]. La première étape de ce mécanisme est la formation par la cellule d'une vacuole, différente selon le processus, qui englobe le cargo à dégrader : le LAPosome pour la LAP ; le phagosome pour la phagocytose ; et l'autophagosome pour l'autophagie.

Vignette (Photo © Inserm - Charlotte Boix).

La phagocytose associée à LC3 (LAP)

Phagocytose ou autophagie ?

Mathilde Galais*¹, Baptiste Pradel*¹,
Isabelle Vergne², Véronique Robert-Hebmann¹,
Lucile Espert¹, Martine Biard-Piechaczyk¹



¹Institut de recherche en infectiologie de Montpellier (IRIM), Université de Montpellier, CNRS, 1919, route de Mende, 34293 Montpellier, France.

²Institut de pharmacologie et de biologie structurale (IPBS), Université de Toulouse, CNRS, UPS, 205, route de Narbonne, 31400 Toulouse, France.

martine.biard@irim.cnrs.fr

lucile.espert@irim.cnrs.fr

*Co-premiers auteurs

Contrairement à l'autophagie, qui est un mécanisme constitutif de toute cellule eucaryote, la LAP est activée dans des cellules douées de phagocytose : les macrophages, les polynucléaires neutrophiles et les cellules dendritiques, ainsi que les fibroblastes et les cellules épithéliales. Comme dans le cas de la phagocytose, la LAP est initiée par la reconnaissance de l'élément à dégrader par des récepteurs membranaires spécifiques, en particulier, les récepteurs de la région Fc des immunoglobulines (RfC), les *toll-like receptors* (TLR), le récepteur des phosphatidylsérines (PS) et le récepteur des β -glucanes (dectine-1). Leur activation conduit au remodelage du cytosquelette cortical d'actine qui permet l'internalisation du cargo. Celui-ci se retrouve alors dans un phagosome, vacuole à simple membrane. Dans le cas de la LAP, du phosphatidylinositol-3-phosphate (PI3P) est rapidement produit à la membrane du LAPosome par le complexe PI3-kinase de classe III (PI3KIII) constitué de la PI3-kinase, de sa sous-unité régulatrice 4 (PIK3R4), de la bécline 1, d'UVRAG (*UV radiation resistance-associated gene protein*) et de Rubicon. Le PI3P ainsi synthétisé va ensuite recruter le complexe NOX2 (complexe NADPH oxydase 2), qui produit des composés réactifs de l'oxygène (ROS) au sein du phagosome. À ce stade, Rubicon joue un rôle essentiel : il favorise l'association du complexe PI3KIII et stabilise le complexe contenant NOX2, ce qui permet une production efficace des ROS. Celle-ci est à l'origine du recrutement de deux systèmes de conjugaison impliqués dans l'autophagie : ATG12-ATG5 et un complexe constitué de la protéine LC3 couplée à une phosphatidyléthanolamine (PE) [1, 3-5]. Décoré de LC3, le phagosome est alors appelé LAPosome mais LC3 n'est associée à la PE qu'après la

formation de la vacuole. Cette caractéristique est importante à noter car, dans le cas de l'autophagie, LC3 est conjuguée à la PE pendant la formation de l'autophagosome, avant sa fermeture [1].

Contrairement à la phagocytose et à la LAP, l'autophagie est un mécanisme constitutif qui prend son origine dans le cytoplasme et non à la membrane de la cellule. Il peut également être induit dans différentes situations de stress cellulaires qui se traduisent par l'inactivation du complexe mTORC1 (*mechanistic target of rapamycin complex 1*) et, en conséquence, par l'activation de ULK (*Unc-51-like kinase*) qui s'associe à ATG13, ATG101 et FIP200 (*FAK family kinase-interacting protein of 200 kDa*). mTORC1 et ULK ne sont retrouvés que dans l'autophagie. Un troisième complexe, contenant PI3KCIII, la bécline 1 et ATG14L est alors activé. C'est la présence d'ATG14L qui signe l'activation du processus d'autophagie alors que celle de Rubicon est associée à la LAP. À noter que UVRAG et Rubicon participent également à l'autophagie, mais ils ont des rôles différents puisque UVRAG est impliqué dans la maturation de l'autophagosome et Rubicon dans l'inhibition de l'autophagie. Les deux systèmes de conjugaison, identiques à ceux décrits dans la LAP, vont conduire à l'élongation et à la fermeture d'une vacuole à double membrane, appelée autophagosome [1, 6].

Ces trois types de vésicules intra-cytoplasmiques, phagosome à simple membrane dépourvu de LC3, LAPosome à simple membrane recouvert de LC3, et autophagosome à double membrane recouvert de LC3, vont fusionner avec les lysosomes, avec pour conséquence la dégradation du matériel internalisé dans la vacuole (Figure 1).

La présence de LC3 sur le LAPosome semble influencer le devenir des cargos extracellulaires qu'il contient. Dans plusieurs types cellulaires, en particulier dans les macrophages primaires de souris, les LAPosomes fusionnent en effet plus rapidement avec les lysosomes que les phagosomes dépourvus de LC3. En revanche, dans des macrophages humains, la fusion des LAPosomes avec les lysosomes est retardée et les vésicules apparaissent stabilisées [7]. Dans certains cas d'infection, les vésicules à double membrane intégrant LC3 peuvent fusionner avec un phagosome et, dans des cellules épithéliales, l'enveloppement d'un phagosome par des autophagosomes a été observé.

La LAP au cours des infections et les mécanismes d'échappement

L'un des premiers rôles de la LAP est le contrôle des infections en permettant aux cellules douées de phagocytose d'internaliser les agents pathogènes (bactéries, champignons, parasites, virus) et de les éliminer (Tableau 1). Mais, comme pour l'autophagie et la phagocytose, ces microorganismes ont su s'adapter ou contrer ce mécanisme pour survivre [11] (→).

Les bactéries

La LAP joue un rôle important dans l'immunité antibactérienne. Plusieurs travaux ont montré son implication dans le contrôle d'infections par différentes bactéries : *Salmonella* Typhimurium, dans les cellules épithéliales, les macrophages ou l'embryon de poisson zèbre ; *Listeria monocytogenes* et *Mycobacterium tuberculosis*, dans les macrophages

et un modèle murin ; et *Legionella* [12-18]. De nouveaux acteurs protéiques et lipidiques ont ainsi été mis en évidence pour le déclenchement de la LAP au cours de ces infections. Les systèmes de sécrétion de type III de *Salmonella* (T3SS) et de type IV de *Legionella* (T4SS) participent en effet à l'activation de la LAP. Dans le cas de *Listeria*, c'est un récepteur cellulaire, Mac-1, présent à la surface des macrophages, qui participe à cette induction. Deux lipides, outre le PI3P, semblent également contribuer à l'activation de NOX2 et donc de la LAP dans ces infections : un céramide qui est synthétisé par la sphingomyélinase acide (ASMase), lors de l'infection à *L. monocytogenes*, et le diacylglycérol (DAG) produit par l'action combinée de la phospholipase D et de la phosphatidate-phosphatase, lors de l'infection à *Salmonella* et *Legionella*.

Les bactéries pathogènes ont néanmoins développé des stratégies afin de bloquer la LAP. Dans les macrophages et dans un modèle murin d'infection, il a ainsi été montré que *M. tuberculosis* sécrétait CpsA, un facteur de virulence qui inhibe le recrutement de NOX2 sur le phagosome, empêchant ainsi son élimination par la LAP [17]. RavZ, une protéase produite par *Legionella pneumophila* inhibe la LAP mais aussi l'autophagie en induisant la déconjugaison irréversible du complexe LC3-PE [18, 19]. Une autre stratégie, partagée par *L. monocytogenes*, *Shigella flexneri* et *Burkholderia pseudomallei*, consiste en un échappement de la bactérie du phagosome vers le cytosol de la cellule [20-22]. *Yersinia pseudotuberculosis* déclenche la LAP dans les cellules épithéliales, mais elle est capable d'inhiber l'acidification du LAPosome par un mécanisme qui reste inconnu [23].

Les champignons et les parasites

La LAP joue un rôle essentiel au cours des infections fongiques. Elle a été décrite notamment dans le cas d'infections par les champignons *Aspergillus* [24], *Candida albicans* [25], *Saccharomyces cerevisiae* [5] ou *Rhizopus* spp [26]. Ainsi, suite à leur phagocytose, les conidies d'*Aspergillus fumigatus*, spores assurant la multiplication du champignon, gonflent, exposant alors en surface des β -glucanes, sucres habituellement masqués par sa paroi, qui sont reconnus et activent la cellule [24] par la voie Dectine-1-Syk-NOX2. LC3 est alors recruté rapidement à la membrane du phagosome afin de l'adresser vers les lysosomes et d'éliminer le pathogène. Un rôle de la LAP sur l'inflammation engendrée par *A. fumigatus* a également été décrit. Il repose sur DAPK1 (*death-associated protein kinase 1*), un médiateur de la réponse à l'interféron γ (IFN- γ), et impliquerait l'adressage de l'inflammasome NLRP3 (*NOD-like receptor family, pyrin*

(→) Voir la Synthèse de I. Vergne et al., m/s n° 11, novembre 2017, page 312

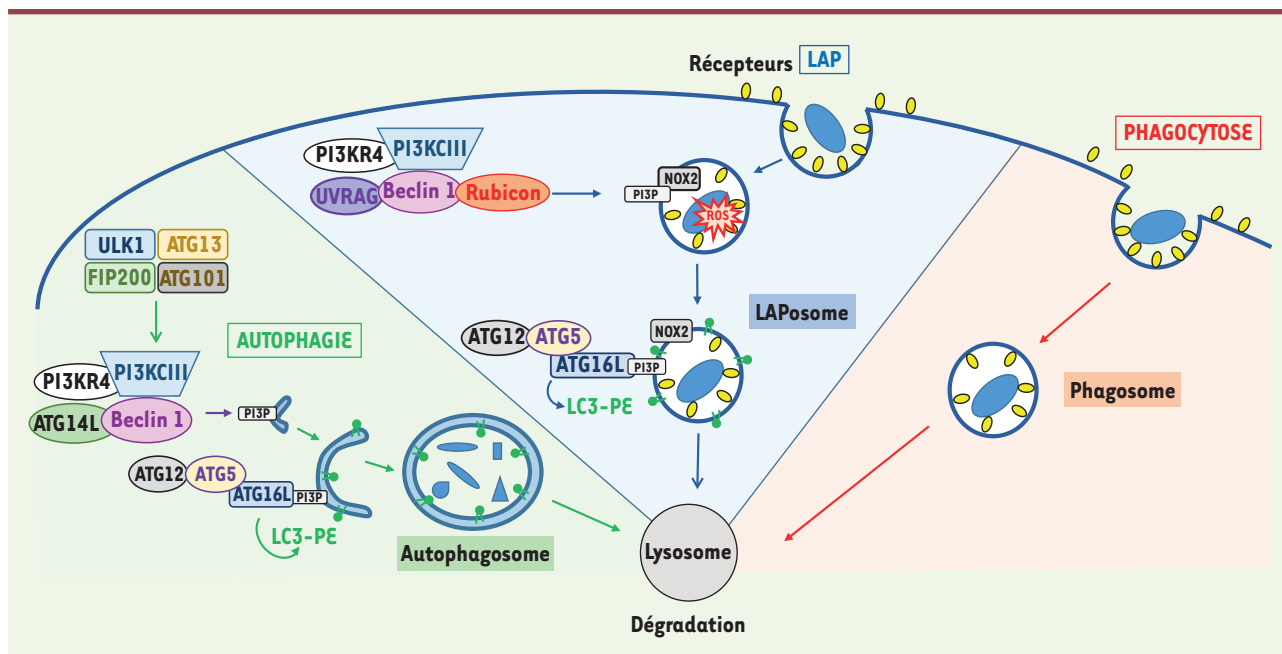


Figure 1. LAP, phagocytose et autophagie. Trois mécanismes conduisant à la dégradation lysosomale.

domain containing 3) vers le protéasome pour sa destruction [24]. *Aspergillus* pourrait néanmoins inhiber la LAP. Il interférerait avec NOX2, par action de la mélanine qui est présente sur sa paroi, empêchant ainsi le recrutement de LC3.

En ce qui concerne les parasites protozoaires, des mécanismes similaires à la LAP, appelés *LAP-like*, ont été décrits. Chez les Apicomplexes, comme *Toxoplasma gondii* [27] et *Plasmodium vivax* [28], l'entrée du parasite dans les cellules nucléées aboutit à la formation d'une vacuole appelée vacuole parasitophore. Recouverte rapidement de LC3 après l'entrée du parasite, elle conduit à son élimination. Cependant, ces deux parasites peuvent bloquer ce recrutement de LC3, favorisant ainsi leur survie [29].

D'autres parasites utilisent la LAP pour moduler la réponse immunitaire de l'hôte. Dans le cas de *Leishmania major*, le phlébotome, l'insecte vecteur, injecte à l'hôte des parasites viables et des parasites apoptotiques. Ces derniers, importants pour le pouvoir infectieux du parasite, sont phagocytés dans des vacuoles recouvertes de LC3. Ce processus de leurre permet en fait de diminuer l'activation des lymphocytes T de l'hôte infecté, ce qui favoriserait la survie des parasites viables [30] qui, eux, sont capables d'inhiber la LAP. En effet, la glycoprotéine GP63 du parasite bloque le recrutement de NOX2 à la membrane du phagosome en diminuant la quantité de VAMP8 (*vesicle-associated membrane protein 8*), une protéine du complexe SNARE (*soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor attachment protein receptor*), importante pour la fusion entre les LAPosomes et les lysosomes [31].

Les virus

Le rôle de la LAP au cours des infections virales reste mal connu. La LAP, ou tout au moins certains de ces composants, semblent cependant avoir

été détournés par certains virus au profit de leur propre réplication. C'est le cas du VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine de type 1) dont la protéine Vpu (*viral protein U*) est impliquée dans la régulation de plusieurs mécanismes, dont la LAP, afin de favoriser sa réplication. Vpu bloque en effet l'action du facteur de restriction BST2 (*bone marrow stromal cell antigen 2*), une glycoprotéine qui empêche le bourgeonnement du virus en retenant les particules virales à la surface de la cellule infectée. Dans les macrophages, Vpu recruterait LC3, accélérant ainsi la phagocytose et la dégradation de BST2 présent au site de bourgeonnement en engageant un processus de LAP [32]. Au cours des infections par HBV (virus de l'hépatite B), EV71 (entérovirus 71), IAV (virus influenza A) et VSV (virus de la stomatite vésiculeuse), on observe une induction de Rubicon. Son expression favorise la réplication de ces virus en inhibant la réponse immunitaire. Rubicon empêche en effet l'induction d'IFN de type I et de type III, via son interaction avec NEMO (*NF- κ B essential modulator*), un facteur clé de la voie de la réponse via les IFN [33].

Rôle de la LAP dans l'immunité et l'inflammation

La LAP est donc essentielle à la destruction et à l'élimination de nombreux pathogènes. L'avantage de la LAP par rapport à la phagocytose est la présence de LC3 sur le LAPosome qui permet d'augmenter les capacités de dégradation de ces pathogènes. Elle est aussi particulièrement importante pour atténuer les phénomènes d'autoimmunité et d'inflammation.

Pathogène	Hôte	Caractéristiques	Activation	Adaptation	Réf
<i>Salmonella enterica</i>	Cellule épithéliale	NOX2, DAG			[12]
<i>Typhimurium</i>	Macrophage embryon (poisson zèbre)	ATG5, Rubicon, NOX2 pas de rôle d'ATG13	SPI-1 T3SS		[13]
<i>Listeria monocytogenes</i>	Macrophage (souris)	Récepteur Mac-1, Rubicon, ATG7, NOX2, ASMase, pas de rôle d'ULK1, ULK2, FIP200			[14]
	Macrophage	Bécline 1 pas de rôle d'ULK1, FIP200 LAPosome		Échappement de la vacuole	[15]
Bactéries					
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Macrophage	ATG5, Bécline 1 pas de rôle d'ATG13, ULK1			[16]
	Macrophage (souris)	ATG5, ATG7, ATG16L1, Bécline 1, Rubicon, NOX2 pas de rôle d'ATG14, ULK1		Le facteur de virulence CpsA bloque NOX2	[17]
<i>Legionella</i>	Macrophage	Rubicon, NOX2, DAG pas de rôle d'ULK1 LAPosome	T4SS	La protéase RavZ libère LC3 de la phosphatidyléthanolamine	[18] [19]
<i>Shigella flexneri</i>	Cellule épithéliale	LAPosome		Échappement de la vacuole via IcsB et VirA	[21]
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Macrophage	LAPosome		Échappement de la vacuole via BopA	[22]
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	Cellule épithéliale	LAPosome		Inhibition de l'acidification de la vacuole	[23]
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Macrophage	Dectine-2, Syk, ATG5, NOX2 LC3	β -glucanes	Blocage de la LAP dépendant de la mélanine	[24]
<i>Rhizopus</i> spp.	Macrophage	Pas de LAPosome Pas de rôle de Rab-5		Blocage de la LAP dépendant de la mélanine	[26]
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Macrophage Cellule dendritique	Dectin-2, Syk, ATG7	β -glucanes		[5]
<i>Candida albicans</i>	Macrophage	Rubicon			[25]
Mycètes					

<i>Toxoplasma gondii</i>	Cellule épithéliale	LAP-like : entrée active du parasite et non phagocytose ATG7, ATG16L	[27]
<i>Plasmodium vivax</i>	Hépatocytes traités à l'IFN	LAP-like : entrée active du parasite et non phagocytose ATG5, Bécline 1, PI3K pas de rôle d'ULK1	[28]
<i>Leishmania major</i>	Macrophage	LAPosome	[30] [31]
VIH-1	Macrophage	LC3C, Bécline 1, ATG5 Pas de rôle de FIP200, ULK1 et ATG14	[32]
Virus	Cellules mononucléées du sang périphérique	Rubicon	[33]
	HBV, EV71, IAV et VSV		

Tableau 1. La LAP au cours des infections bactériennes, fongiques, parasitaires et virales. ASMase : acid sphingomyelinase ; cGAS : cyclic GMP-AMP synthase ; DAG : diacylglycérol ; Mac-1 : $\beta 2$ integrin macrophage-1 antigen ; SPI-1 T3SS : *Salmonella pathogenicity island 1 type III secretion system* ; TASS : type IV secretion system ; mTOR : mechanistic target of rapamycin ; GP63 : glycoprotéine 63 de surface de *Leishmania major* ; VAMP8 : vesicle-associated membrane protein ; VIH-1 : virus de l'immunodéficience humaine de type 1 ; HBV : virus de l'hépatite B ; EV71 : entérovirus 71 ; BST2 : bone marrow stromal cell antigen 2 ; IAV : virus influenza de type A ; VSV : virus de la stomatite vésiculeuse ; IFN : interféron ; NEMO : NF- κ B essential modulator ; LAPosome : vésicule à simple membrane décorée de LC3.

La LAP et la présentation antigénique

L'activation des lymphocytes T, cellules qui coordonnent et exécutent en partie les réponses immunitaires adaptatives, nécessite la présentation de peptides antigéniques par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). La LAP joue un rôle important en facilitant la présentation par le CMH de classe II d'antigènes exogènes qui ont été phagocytés. Dans les phagocytes humains, le LAPosome est un compartiment cellulaire qui a une longue durée de vie (il peut persister pendant plus de 4 h après sa formation). Cette stabilité permet ainsi un stockage prolongé des antigènes et une dégradation lente, favorisant sans doute leur présentation [34].

La dégradation des complexes immuns

La reconnaissance des complexes immuns circulants, puis leur dégradation, est essentielle afin d'éviter les possibles réactions auto-immunes. L'activation de la LAP, dans ce cas, conduit à la production d'IFN de type I. La reconnaissance par les RFcy des complexes autoimmuns formés entre ADN et IgG déclenche la migration du récepteur TLR9 et de sa protéine chaperonne, UNC93B (*Unc-93 homolog B1*), du réticulum endoplasmique vers le phagosome et un enrichissement de ce dernier en LC3 [35].

L'efferocytose : une élimination des cellules apoptotiques

L'élimination des cellules apoptotiques, un processus appelé efferocytose, est importante pour maintenir l'homéostasie tissulaire (environ 1 million de cellules meurent par seconde dans un organisme humain). C'est aussi un mécanisme qui limite le développement de pathologies auto-immunes : tout défaut d'efferocytose induit en effet une augmentation par les cellules dendritiques de la présentation d'antigènes du soi portés par des corps apoptotiques, avec l'activation possible de lymphocytes B et de lymphocytes T auto-immuns. Chez des souris déficientes pour la LAP (absence de NOX2 ou de Rubicon), un syndrome de type lupus érythémateux disséminé se développe. C'est une maladie chronique inflammatoire et auto-immune caractérisée par la production d'autoanticorps, en particulier antinucléaires, qui détruisent les tissus sains [6, 36, 37] (→).

(→) Voir la Synthèse de S. Muller, m/s n° 11, novembre 2017, page 319

L'efferocytose se déroule en quatre étapes. La première est le recrutement des phagocytes par des signaux d'alerte de type « find me » qui sont libérés par des cellules mourantes. Ces signaux sont captés par des récepteurs présents sur les phagocytes qui migrent jusqu'au site de la cellule mourante afin de

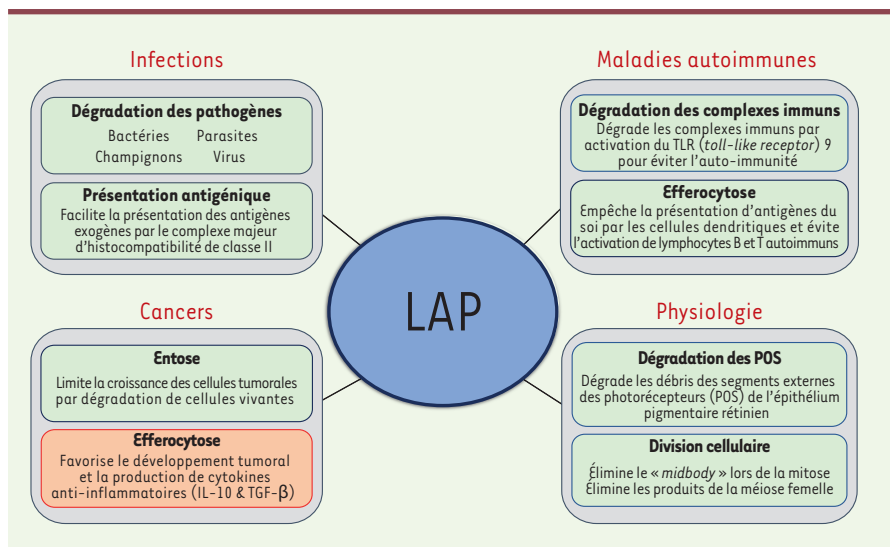


Figure 2. Rôles de la LAP dans la physiopathologie.

préparer la phagocytose. La seconde étape est la reconnaissance par la cellule phagocytaire de signaux de type « *eat me* » qui sont présents sur les cellules en apoptose. Le signal le mieux identifié et caractérisé est le signal constitué par la phosphatidylsérine. Ce lipide, présent dans la membrane plasmique interne des cellules saines, est activement transloqué vers la membrane externe lors de l'apoptose par un mécanisme qui dépend des caspases. L'engagement des récepteurs de la phosphatidylsérine exprimés par les phagocytes entraîne l'internalisation du corps cellulaire apoptotique puis sa dégradation après fusion avec les lysosomes [4, 36]. Même si l'efferocytose est définie comme un mécanisme « silencieux » au niveau immunologique, elle déclenche néanmoins la production de cytokines anti-inflammatoires (interleukine-10, TGF- β [*transforming growth factor β*]) et inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines. Des défauts de LAP ont été révélés dans les cellules myéloïdes présentes au sein de tumeurs. Ils altèrent les capacités de destruction des cellules tumorales mourantes mais freinent le développement tumoral en déclenchant des réponses *via* les IFN. Dans un contexte tumoral, l'efferocytose pourrait ainsi avoir une action pro-cancéreuse, en contrecarrant les réponses pro-inflammatoires [38].

L'entose : un cannibalisme cellulaire

D'autres mécanismes de suppression ont été décrits afin de maintenir l'homéostasie tissulaire, notamment l'entose, un processus dans lequel une cellule vivante englobe dans une vacuole une autre cellule vivante, la tue et la digère [46] (→).

Les cellules ainsi englobées sont vivantes puisqu'elles restent capables de se diviser, et ne présentent pas les marqueurs caractéristiques de l'apoptose. Si certaines peuvent s'échapper et être libérées dans le

(→) Voir la Nouvelle de A.A. Mailloux et al., m/s n° 3, mars 2008, page 246

milieu extérieur, la majorité de ces cellules sont pourtant destinées à disparaître [39]. L'entose est initiée par la formation de jonctions adhérentes entre les cellules, impliquant les protéines de la famille des cadhérines. Les vacuoles contenant les cellules internalisées sont recouvertes de LC3, ce qui permet leur fusion avec les lysosomes [40, 41]. Ces événements d'entose ont été documentés dans différents cancers, en particulier dans les tumeurs solides et dans les effusions pleurales de certains patients présentant des métastases. L'entose pourrait agir comme un suppresseur de tumeur en limitant la croissance des cellules tumorales.

Rôle de la LAP au-delà de l'immunité

Rôle de la LAP dans le cycle visuel

Les segments externes des photorécepteurs de la rétine subissent régulièrement des dommages dus au phénomène de photo-oxydation (une oxydation induite par la lumière). Pour maintenir la fonction visuelle, l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) élimine par la LAP les débris de segments externes ainsi produits, et les photorécepteurs se régénèrent [42] (→).

(→) Voir la Synthèse de B. Villarejo-Zori et al., m/s n° 11, novembre 2017, page 297

Comme les cellules apoptotiques, les segments externes des photorécepteurs altérés exposent à leur surface la phosphatidylsérine. Celle-ci se lie à la protéine adaptatrice MFG-E8 (*milk fat globule-EGF factor 8 protein* ou lactadhérine), puis est reconnue par les récepteurs phagocytaires CD36 et l'intégrine $\alpha v \beta 5$ (récepteur de la vitronectine), exprimés à la membrane des cellules de l'EPR, entraînant l'activation de la LAP [6, 43].

Rôle de la LAP dans la division cellulaire

Au cours de la division cellulaire, un pont intercellulaire se forme entre les deux cellules filles lors de la cytokinèse¹. Lors de l'abscission², ce pont est coupé symétriquement de part et d'autre de sa pièce centrale, appelée aussi *midbody*. Cette partie est ensuite dégradée par la LAP. Les Rab GTPases, en particulier Rab-5, Rab-7 et UNC-108, participent à ce processus et sont

¹ La cytokinèse est l'étape finale de la division cellulaire dans laquelle la cellule mère est physiquement divisée en deux cellules filles indépendantes.

² L'abscission consiste en la coupure du pont intercellulaire reliant les deux cellules filles à la suite de la contraction de l'anneau acto-myosique.



impliquées dans la maturation des LAPosomes [6, 44]. L'action de la LAP n'est donc pas restreinte aux phagocytes professionnels ou aux cellules épithéliales. Elle peut aussi être activée dans des cellules embryonnaires indifférenciées. Chez *Caenorhabditis elegans*, la LAP intervient ainsi dans l'élimination des produits de la méiose femelle [45].

Conclusion

La LAP est, comme la phagocytose, un mécanisme de l'immunité permettant la dégradation des cargos extérieurs dangereux pour la cellule. Elle partage également de nombreux points avec l'autophagie, et ces trois processus agissent de concert pour permettre la survie des cellules, des tissus et des organismes entiers dans un environnement stressant. Mais quelle est la raison de la co-existence de ces trois mécanismes ? Une hypothèse est que la cellule a ainsi acquis la capacité de s'adapter à différentes situations de danger, lui permettant de « choisir » la meilleure option à chaque événement. La redondance partielle de ces trois mécanismes lui permet également de continuer à se défendre et d'éliminer les composants potentiellement dangereux lorsque l'un des processus fait défaut. La présence de LC3 sur le LAPosome semble être un atout qui favorise sa fusion avec les lysosomes, et donc la maturation du phagosome, améliorant ainsi la production de peptides qui seront présentés dans le contexte du CMH-II aux lymphocytes, afin d'initier une réponse immunitaire adaptative.

Il reste de nombreuses zones d'ombre concernant tant le mécanisme de la LAP que son rôle précis dans l'homéostasie cellulaire et tissulaire. Il reste en particulier à définir la nature des signaux qui déclenchent le recrutement de LC3 à la membrane de certains phagosomes ainsi que le mécanisme par lequel celle-ci favorise leur maturation et le processus de dégradation. La participation des différentes ATG, en particulier LC3, aux mécanismes d'autophagie ou de LAP, les fonctions potentiellement différentes que ces processus présentent selon le type cellulaire, et leur impact sur la réponse inflammatoire, sont autant de questions qui nécessitent d'être posées.

La LAP apparaît être un processus majeur participant au maintien d'un état immunitaire « silencieux », non inflammatoire. Un défaut de LAP est en effet à l'origine de pathologies, dont des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires (Figure 2), pour lesquelles il n'existe que peu de traitements efficaces. Le progrès des connaissances dans ce domaine ouvrira vraisemblablement de nouvelles perspectives thérapeutiques pour ces maladies. ♦

SUMMARY

LAP (LC3-associated phagocytosis): phagocytosis or autophagy?

Phagocytosis and macroautophagy, named here autophagy, are two essential mechanisms of lysosomal degradation of diverse cargos into membrane structures. Both mechanisms are involved in immune regulation and cell survival. However, phagocytosis triggers degradation of extracellular material whereas autophagy engulfs only cytoplasmic elements. Furthermore, activation and maturation of these two processes are different. LAP (LC3-associated phagocytosis) is a form of

phagocytosis that uses components of the autophagy pathway. It can eliminate (i) pathogens, (ii) immune complexes, (iii) threatening neighbouring cells, dead or alive, and (iv) cell debris, such as POS (photoreceptor outer segment) and the midbody released at the end of mitosis. Cells have thus optimized their means of elimination of dangerous components by sharing some fundamental elements coming from the two main lysosomal degradation pathways. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Heckmann BL, Boada-Romero E, Cunha LD, et al. LC3-associated phagocytosis and inflammation. *J Mol Biol* 2017 ; 429 : 3561-76.
2. Heckmann BL, Green DR. LC3-associated phagocytosis at a glance. *J Cell Sci* 2019 ; 132.
3. Martinez J, Malireddi RK, Lu Q, et al. Molecular characterization of LC3-associated phagocytosis reveals distinct roles for Rubicon, NOX2 and autophagy proteins. *Nat Cell Biol* 2015 ; 17 : 893-906.
4. Martinez J, Almendinger J, Oberst A, et al. Microtubule-associated protein 1 light chain 3 alpha (LC3)-associated phagocytosis is required for the efficient clearance of dead cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 17396-401.
5. Sanjuan MA, Dillon CP, Tait SW, et al. Toll-like receptor signalling in macrophages links the autophagy pathway to phagocytosis. *Nature* 2007 ; 450 : 1253-7.
6. Fazeli G, Wehman AM. Safely removing cell debris with LC3-associated phagocytosis. *Biol cell* 2017 ; 109 : 355-63.
7. Romao S, Munz C. LC3-associated phagocytosis. *Autophagy* 2014 ; 10 : 526-8.
8. Lerena MC, Colombo MI. *Mycobacterium marinum* induces a marked LC3 recruitment to its containing phagosome that depends on a functional ESX-1 secretion system. *Cell Microbiol* 2011 ; 13 : 814-35.
9. Nicola AM, Albuquerque P, Martinez LR, et al. Macrophage autophagy in immunity to *Cryptococcus neoformans* and *Candida albicans*. *Infect Immun* 2012 ; 80 : 3065-76.
10. Brooks CR, Yeung MY, Brooks YS, et al. KIM-1-/TIM-1-mediated phagocytosis links ATG5-/ULK1-dependent clearance of apoptotic cells to antigen presentation. *EMBO J* 2015 ; 34 : 2441-64.
11. Vergne I, Lafont F, Espert L, et al. Autophagie, protéines ATG et maladies infectieuses. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 312-8.
12. Huang J, Brummel JH. Bacteria-autophagy interplay: a battle for survival. *Nat Rev Microbiol* 2014 ; 12 : 101-14.
13. Masud S, Prajsnar TK, Torraca V, et al. Macrophages target *Salmonella* by LC3-associated phagocytosis in a systemic infection model. *Autophagy* 2019 ; 1-17.
14. Yang CS, Lee JS, Rodgers M, et al. Autophagy protein Rubicon mediates phagocytic NADPH oxidase activation in response to microbial infection or TLR stimulation. *Cell Host Microbe* 2012 ; 11 : 264-76.
15. Gluschko A, Herb M, Wiegmann K, et al. The beta2 integrin Mac-1 induces protective LC3-associated phagocytosis of *Listeria monocytogenes*. *Cell Host Microbe* 2018 ; 23 : 324-37 e5.
16. Abnave P, Mottola G, Gimenez G, et al. Screening in planarians identifies MORN2 as a key component in LC3-associated phagocytosis and resistance to bacterial infection. *Cell Host Microbe* 2014 ; 16 : 338-50.
17. Koster S, Upadhyay S, Chandra P, et al. *Mycobacterium tuberculosis* is protected from NADPH oxidase and LC3-associated phagocytosis by the LCP protein CpsA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017 ; 114 : E8711-E820.
18. Hubber A, Kubori T, Coban C, et al. Bacterial secretion system skews the fate of Legionella-containing vacuoles towards LC3-associated phagocytosis. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 44795.

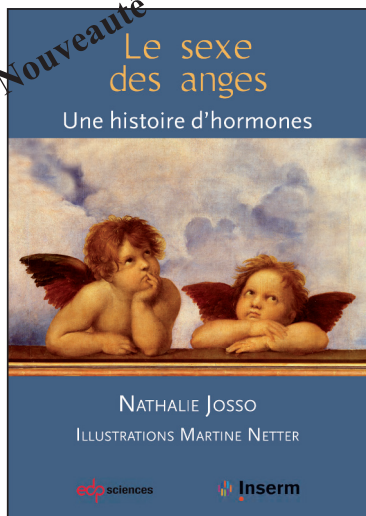
RÉFÉRENCES

- 19. Choy A, Dancourt J, Mugo B, *et al*. The Legionella effector RavZ inhibits host autophagy through irreversible Atg8 deconjugation. *Science* 2012 ; 338 : 1072-6.
- 20. Mitchell G, Cheng MI, Chen C, *et al*. *Listeria monocytogenes* triggers noncanonical autophagy upon phagocytosis, but avoids subsequent growth-restricting xenophagy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018 ; 115 : E210-E7.
- 21. Campbell-Valois FX, Sachse M, Sansonetti PJ, Parsot C. Escape of actively secreting *Shigella flexneri* from ATG8/LC3-positive vacuoles formed during cell-to-cell spread is facilitated by IcsB and VirA. *mBio* 2015 ; 6 : e02567-14.
- 22. Gong L, Cullinane M, Treerat P, *et al*. The Burkholderia pseudomallei type III secretion system and BopA are required for evasion of LC3-associated phagocytosis. *PLoS One* 2011 ; 6 : e17852.
- 23. Ligeon LA, Moreau K, Barois N, *et al*. Role of VAMP3 and VAMP7 in the commitment of Yersinia pseudotuberculosis to LC3-associated pathways involving single- or double-membrane vacuoles. *Autophagy* 2014 ; 10 : 1588-602.
- 24. Akoumianaki T, Chamilo G. DAPK1 keeps the peace in antifungal inflammation. *Cell Host Microbe* 2016 ; 20 : 695-7.
- 25. Duan Z, Chen Q, Du L, *et al*. Phagocytosis of *Candida albicans* inhibits autophagic flux in macrophages. *Oxid Med Cell Longev* 2018 ; 2018 : 4938649.
- 26. Andrianaki AM, Kyrmizi I, Thanopoulou K, *et al*. Iron restriction inside macrophages regulates pulmonary host defense against *Rhizopus* species. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 3333.
- 27. Selleck EM, Orchard RC, Lassen KG, *et al*. A noncanonical autophagy pathway restricts *Toxoplasma gondii* growth in a strain-specific manner in IFN-gamma-activated human cells. *mBio* 2015 ; 6 : e01157-15.
- 28. Boonhok R, Rachaphaew N, Duangmanee A, *et al*. LAP-like process as an immune mechanism downstream of IFN-gamma in control of the human malaria Plasmodium vivax liver stage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016 ; 113 : E3519-28.
- 29. Coppens I. How Toxoplasma and malaria parasites defy first, then exploit host autophagic and endocytic pathways for growth. *Curr Opin Microbiol* 2017 ; 40 : 32-9.
- 30. Crauwels P, Bohn R, Thomas M, *et al*. Apoptotic-like Leishmania exploit the host's autophagy machinery to reduce T-cell-mediated parasite elimination. *Autophagy* 2015 ; 11 : 285-97.
- 31. Matte C, Casgrain PA, Seguin O, *et al*. *Leishmania major* promastigotes evade LC3-associated phagocytosis through the action of GP63. *PLoS Pathog* 2016 ; 12 : e1005690.
- 32. Madjo U, Leymarie O, Fremont S, *et al*. LC3C contributes to Vpu-mediated antagonism of BST2/Tetherin restriction on HIV-1 release through a non-canonical autophagy pathway. *Cell Rep* 2016 ; 17 : 2221-33.
- 33. Wan Y, Cao W, Han T, *et al*. Inducible Rubicon facilitates viral replication by antagonizing interferon production. *Cell Mol Immunol* 2017 ; 14 : 607-20.
- 34. Munz C. Non-canonical functions of macroautophagy proteins during endocytosis by myeloid antigen presenting cells. *Front Immunol* 2018 ; 9 : 2765.

- 35. Henault J, Martinez J, Riggs JM, *et al*. Noncanonical autophagy is required for type I interferon secretion in response to DNA-immune complexes. *Immunity* 2012 ; 37 : 986-97.
- 36. Green DR, Oguin TH, Martinez J. The clearance of dying cells: table for two. *Cell Death Differ* 2016 ; 23 : 915-26.
- 37. Muller S. Autophagie, auto-immunité et maladies auto-immunes. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 319-27.
- 38. Cunha LD, Yang M, Carter R, *et al*. LC3-associated phagocytosis in myeloid cells promotes tumor immune tolerance. *Cell* 2018 ; 175 : 429-41 e16.
- 39. Overholtzer M, Mailleux AA, Mouneimne G, *et al*. A nonapoptotic cell death process, entosis, that occurs by cell-in-cell invasion. *Cell* 2007 ; 131 : 966-79.
- 40. Florey O, Kim SE, Sandoval CP, *et al*. Autophagy machinery mediates macroendocytic processing and entotic cell death by targeting single membranes. *Nat Cell Biol* 2011 ; 13 : 1335-43.
- 41. Florey O, Overholtzer M. Autophagy proteins in macroendocytic engulfment. *Trends Cell Biol* 2012 ; 22 : 374-80.
- 42. Villarejo-Zori B, Boya P. Autophagie et vision. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 297-304.
- 43. Kim JY, Zhao H, Martinez J, *et al*. Noncanonical autophagy promotes the visual cycle. *Cell* 2013 ; 154 : 365-76.
- 44. Fazeli G, Trinkwalder M, Irmisch L, Wehman AM. *C. elegans* midbodies are released, phagocytosed and undergo LC3-dependent degradation independent of macroautophagy. *J Cell Sci* 2016 ; 129 : 3721-31.
- 45. Fazeli G, Stetter M, Lisack JN, Wehman AM. *C. elegans* blastomeres clear the corpse of the second polar body by LC3-associated phagocytosis. *Cell Rep* 2018 ; 23 : 2070-82.
- 46. Mailleux AA, Overholtzer M, Brugge JS. L'entose, mort cellulaire par cannibalisme entre cellules tumorales. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 246-8.

TIRÉS À PART
M. Biard-Piechaczyk

Bon de commande à retourner à EDP Sciences, 17 avenue du Hoggar, 91944 Les Ulis Cedex
Tél. : 01 49 85 60 69 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : francois.flori@edpsciences.org



NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage

Le sexe des anges : 20 € + 3 € de port = 23 € TTC

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDP Sciences**

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | Signature :

Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | |