HAL
open science

Autophagie et co-infection

Aude Lavedrine, Guénaëlle Lamiral, Aurore Rozières, Christophe Viret, Mathias Faure

To cite this version:

Aude Lavedrine, Guénaëlle Lamiral, Aurore Rozières, Christophe Viret, Mathias Faure. Autophagie et co-infection. Médecine/Sciences, 2023, 39 (1), pp.20-22. 10.1051/medsci/2022189 . hal-03955242

HAL Id: hal-03955242

https://hal.science/hal-03955242v1

Submitted on 24 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Autophagie et co-infection

« C'est double plaisir que de tromper le trompeur »*

Aude Lavedrine, Guénaëlle Lamiral, Aurore Rozières, Christophe Viret, Mathias Faure

Centre international de recherche en infectiologie (CIRI), Université de Lyon, Inserm U1111, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS UMR5308, École normale supérieure de Lyon, Lyon, France.
mathias.faure@inserm.fr

> Lors d'une infection par un agent pathogène, l'hôte met en place une réponse immunitaire afin de limiter la prolifération du micro-organisme jusqu'à l'éradiquer. À l'échelle de la cellule infectée, l'autophagie, connue pour son rôle dans l'homéostasie cellulaire [1] (➜), est l'un des premiers évènements cellulaires de la réponse anti-microbienne. En effet, ce processus, actif et fonctionnel dans toutes les cellules nucléées, permet à chacune d'elles de lutter de manière intrinsèque et autonome contre les micro-organismes intracellulaires, quelle que soit leur nature. Cependant, nombreux sont les agents pathogènes qui se sont adaptés pour échapper à l'autophagie, ou même pour l'utiliser à leur avantage [2, 3] (➜).

(➜) Voir l'Éditorial de P. Codogno, *m/s* n° 4, avril 2009, page 323

(➜) Voir les Synthèses de P. Lapaquette *et al.*, *m/s* n° 3, mars 2017, page 305, et P.E. Joubert *et al.*, *m/s* n° 1, janvier 2011, page 41

À cet égard, la conséquence de l'interaction d'un agent pathogène avec l'autophagie sur le devenir d'un second agent pathogène a fait l'objet d'une étude récente révélant l'influence que celle-ci exerce dans le cadre de co-infections [4].

L'autophagie, terme inventé en 1963 par Christian de Duve (prix Nobel en 1974) pour définir la dégradation de composants internes à la cellule par la voie du lysosome, fut très tôt supposée être un processus sélectif, sans que l'on ait compris cependant comment certains éléments sont spécifiquement reconnus puis dégradés par cette machinerie autophagique [5]. C'est l'entrée dans l'ère moléculaire de l'autophagie, grâce à la découverte par Yoshinori Ohsumi (prix Nobel en 2016) des gènes autophagiques *ATG,* qui permit la compréhension des rouages moléculaires de la formation des autophagosomes et des évènements permettant le ciblage sélectif concomitant de cargos cytosoliques destinés à la dégradation [5]. Cette sélectivité dépend de protéines appelées récepteurs autophagiques, capables de reconnaître spécifiquement un cargo (qui, dans le cadre d'une infection, peut être un micro-organisme pathogène entier, ou certains de ses composants) et de le cibler vers une vésicule en formation, qui s'allonge et se clôt pour séquestrer le cargo au sein d'une vacuole à double membrane néoformée : l'autophagosome. Ce dernier fusionne ensuite avec un lysosome pour former un autolysosome, au sein duquel le cargo est dégradé. La dégradation de micro-organismes intracellulaires par l'autophagie est appelée xénophagie.

Autophagie et simple infection

De nombreuses bactéries intracellulaires, comme *Salmonella enterica* Typhimurium, responsable de douleurs abdominales, de fièvre ou encore de diarrhée, peuvent être efficacement dégradées par autophagie [6]. À cette fin, ces bactéries, après avoir été détectées par la cellule, peuvent être marquées par des ubiquitines. Cette « étiquette » présente à la surface du micro-organisme pathogène dans le cytosol est alors reconnue par des récepteurs autophagiques, parmi lesquels SQSTM1 (séquestosome-1, ou protéine de liaison à l'ubiquitine p62), CALCOCO2 (*calcium binding and coiled-coil domain 2*), TAX1BP1 (*Tax1-binding protein 1*) ou encore optineurine, qui ciblent le micro-organisme vers la machinerie autophagique pour sa dégradation [7] (➜).

(➜) Voir la Nouvelle de P. Verlhac *et al.*, *m/s* n° 6-7, juin-juillet 2015, page 594

La xénophagie étant très efficace, nombreux sont les micro-organismes pathogènes qui ont développé des stratégies leur permettant d'échapper à l'autophagie, ou même de l'utiliser à leur avantage. Parmi eux, le virus de la rougeole (une maladie infectieuse transmissible par voie respiratoire) induit l'autophagie dans les cellules qu'il infecte, ce qui lui permet d'optimiser sa réplication. Ce virus induit l'autophagie *via* au moins trois voies successives et indépendantes [8]. Après sa liaison à son récepteur cellulaire, il induit une première vague d'autophagie précoce, mais transitoire [9]. Une seconde vague d'autophagie est cependant rapidement déclenchée à la suite de l'accumulation de protéines virales synthétisées lors de la réplication du virus [10]. Une autophagie active est alors maintenue dans la cellule infectée grâce à la formation par le virus de la rougeole de syncytiums, des cellules multinucléées résultant de la fusion de cellules infectées avec des cellules pas encore infectées [11]. Le maintien dans le temps d'une activité autophagique

* Morale de la fable de Jean de la Fontaine « *Le coq et le renard* » (livre II, fable 15).

m/s n° 1, vol. 39, janvier 2023
https://doi.org/10.1051/medsci/2022189

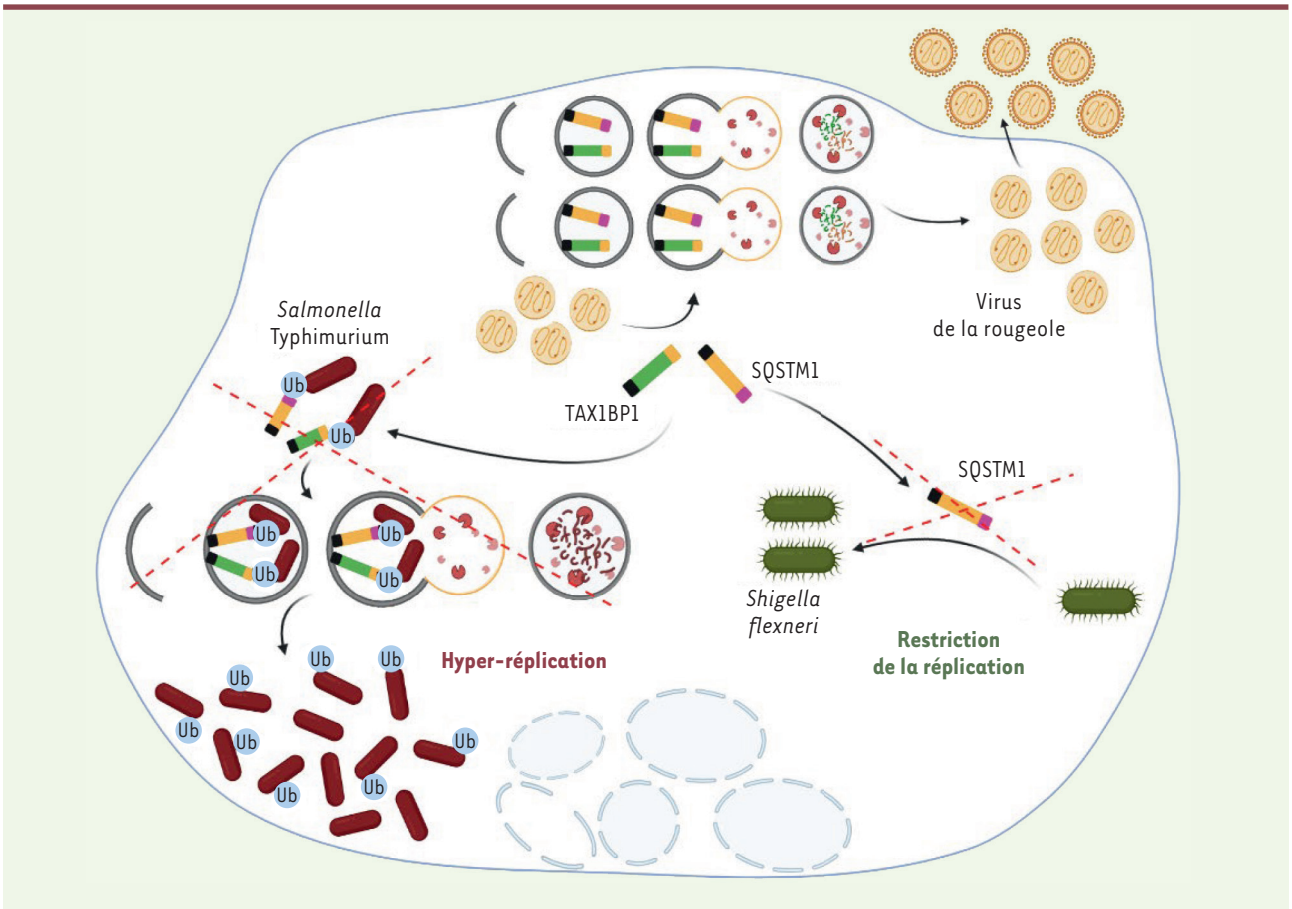

Figure 1. ***Place de l'autophagie induite par le virus de la rougeole lors d'une co-infection par* Salmonella enterica *Typhimurium et* Shigella flexneri.** L'infection par le virus de la rougeole induit l'autophagie, que le virus exploite afin d'optimiser sa réplication intracellulaire. Cette autophagie consomme les récepteurs autophagiques SQSTM1 et TAX1BP1, dont la baisse de concentration ne permet plus d'assurer le ciblage de la bactérie *Salmonella* Typhimurium vers la machinerie autophagique. La bactérie peut alors se répliquer massivement dans le syncytium. *Shigella flexneri*, quant à elle, utilise SQSTM1 pour optimiser sa réplication en condition de simple infection. Aussi, une co-infection avec le virus de la rougeole, qui dégrade SQSTM1, restreint la capacité de prolifération intracellulaire de la bactérie. Pour simplifier la figure, les bactéries *Salmonella* Typhimurium et *Shigella flexneri* sont représentées au sein de la même cellule co-infectée avec le virus de la rougeole, mais ces deux bactéries doivent être considérées indépendamment (voir texte). Ub : ubiquitine. Illustration créée à partir du logiciel Biorender.com.

intense permet au virus de la rougeole de prolonger la durée de vie de la cellule syncytiale, ce qui contribue à optimiser la réplication virale [11].

Autophagie et co-infection

Alors que l'infection par un agent pathogène est souvent associée à l'établissement d'infections secondaires, on sait peu de choses concernant l'impact d'un agent pathogène sur le devenir d'un second micro-organisme à l'échelle de la cellule, et encore moins concernant la place de l'autophagie en cas de co-infection. Aussi nous sommes nous posé la question de l'impact de l'induction de l'autophagie par le virus de la rougeole sur une infection secondaire par *Salmonella enterica* Typhimurium, deux agents pathogènes aux destins individuels opposés au regard de l'autophagie.

Étonnamment, bien que *Salmonella* Typhimurium soit une bactérie efficacement dégradée par autophagie [6], lorsque cette bactérie infecte des cellules préalablement infectées par le virus de la rougeole, au sein desquelles l'autophagie est intense et dégradative, elle se réplique très activement, ce qui indique qu'elle échappe à l'autophagie [4]. Cette hyper-réplication de la bactérie prend place spécifiquement dans le cytosol des syncytiums produits par le virus de la rougeole. En effet, malgré l'étiquetage de *Salmonella* Typhimurium par des ubiquitines dans le cytosol du syncytium, les bactéries ne sont pas ciblées vers les autophagosomes, ce qui suggère l'existence d'un défaut de l'étape intermédiaire impliquant les récepteurs autophagiques. L'analyse de ces derniers a permis de montrer que deux des récepteurs autophagiques impliqués dans la xénophagie dirigée contre *Salmonella*, SQSTM1 et

TAX1BP1, sont fortement « consommés » par l'autophagie induite par le virus de la rougeole [4]. Ainsi, la bactérie *Salmonella* Typhimurium, en infectant une cellule préalablement infectée par le virus de la rougeole, est-elle confrontée à un environnement intracellulaire moins apte à assurer son ciblage vers les autophagosomes en formation, ce qui facilite son échappement à l'autophagie et favorise sa réplication intracellulaire. En effet, la simple surexpression de l'un des récepteurs autophagiques dont la concentration est diminuée en condition de co-infection, SQSTM1 ou TAX1BP1, suffit à relocaliser *Salmonella* Typhimurium dans les autophagosomes et à contrôler sa réplication.

Cependant, de manière tout aussi étonnante, cet environnement ne bénéficie pas à toutes les bactéries sensibles à l'autophagie. Ainsi, à l'inverse de ce qu'on observe pour *Salmonella* Typhimurium, des cellules infectées par le virus de la rougeole contrôlent bien plus efficacement une autre bactérie à Gram négatif, *Shigella flexneri*. Il a été montré que pour optimiser sa réplication intracellulaire, *Shigella flexneri* utilise la protéine SQSTM1 [12]. Ainsi, alors que la diminution de la quantité de SQSTM1 associée à l'autophagie soutenue des cellules co-infectées par le virus de la rougeole favorise la réplication intracellulaire de *Salmonella* Typhimurium, elle compromet celle de *Shigella flexneri* (*Figure 1*).

Perspectives

Malgré des avancées majeures dans la compréhension de la relation entre autophagie et agents infectieux durant ces dernières années, notamment grâce à une meilleure définition du rôle des récepteurs autophagiques, de nombreuses questions demeurent, en particulier en contexte de co-infection. Dans le cadre de la rougeole, la manipulation de l'autophagie par le virus à l'échelle cellulaire contribue-t-elle à l'établissement d'infections bactériennes responsables des complications observées chez certaines personnes ? D'autres (ou tous les ?) contextes de co-infection influent-ils significativement sur le comportement infectieux d'agents pathogènes, à l'instar de l'infection par le virus de la rougeole ? La dégradation autophagique de composants autres que les récepteurs autophagiques contribue-t-elle à décider du devenir des agents co-infectants ? Au-delà d'une primo-infection, la modulation de l'autophagie induite par des stress ou des facteurs génétiques témoigne-t-elle d'autant de facteurs de susceptibilité à l'établissement d'infections responsables de complications ? Ainsi, des micro-organismes pathogènes infectant une cellule déjà corrompue par un « tiers » trouvent un environnement qui leur ouvre des possibilités dont ils peuvent tirer avantage. Comme dans la fable (II, 15) de Jean de La Fontaine, où un vieux coq feint de céder à Maître renard, n'est-ce pas *« double plaisir que de tromper le trompeur » ?* ◊

Autophagy in coinfection: *"It is double pleasure to deceive the deceiver"*

REMERCIEMENTS

Nos travaux de recherche sur l'autophagie sont subventionnés par la FRM, l'ANR et l'Association François Aupetit (AFA).

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Codogno P. L'autophagie, dégrader plus pour vivre plus… mais attention ! *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 323-4.
2. Lapaquette P, Nguyen HTT, Faure M. L'autophagie garante de l'immunité et de l'inflammation « Tout est bien, tout va bien, tout va pour le mieux qu'il soit possible ». *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 305-11.
3. Joubert PE, Pombo Grégoire I, Meiffren G, *et al.* Autophagie et pathogènes : « Bon appétit Messieurs ! ». *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 41-7.
4. Claviere M, Lavedrine A, Lamiral G, *et al.* Measles virus-imposed remodeling of the autophagy machinery determines the outcome of bacterial coinfection. *Autophagy* 2022 ; 1-15.
5. Kirkin V, McEwan DG, Novak I, *et al.* A role for ubiquitin in selective autophagy. *Mol Cell* 2009 ; 34 : 259-69.
6. Birmingham CL, Smith AC, Bakowski MA, *et al.* Autophagy controls *Salmonella* infection in response to damage to the *Salmonella*-containing vacuole. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 11374-83.
7. Verlhac P, Viret C, Faure M. NDP52, autophagie et pathogènes : « *Et le combat cessa faute de combattants* ». *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 594-7.
8. Rozières A, Viret C, Faure M. Autophagy in measles virus infection. *Viruses* 2017 ; 9.
9. Joubert P-E, Meiffren G, Grégoire IP, *et al.* Autophagy induction by the pathogen receptor CD46. *Cell Host Microbe* 2009 ; 6 : 354-66.
10. Grégoire IP, Richetta C, Meyniel-Schicklin L, *et al.* IRGM is a common target of RNA viruses that subvert the autophagy network. *PLoS Pathogens* 2011 ; 7 : e1002422.
11. Richetta C, Grégoire IP, Verlhac P, *et al.* Sustained autophagy contributes to measles virus infectivity. *PLoS Pathogens* 2013 ; 9 : e1003599.
12. Lobato-Márquez D, Krokowski S, Sirianni A, *et al.* A requirement for septins and the autophagy receptor p62 in the proliferation of intracellular *Shigella*. *Cytoskeleton (Hoboken)* 2019 ; 76 : 163-72.

Tarifs d'abonnement *m/s* - 2023

Abonnez-vous à *médecine/sciences*

> Grâce à *m/s*, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Abonnez-vous sur www.medecinesciences.org