

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 84

**AUTOPHAGIE :
INFECTION, INFLAMMATION ET IMMUNITE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Sarah BELMADANI
Née le 06 Juin 1991 à Meknès

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Dérégulation – Infection – Macroautophagie – Pathologies.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

JUGES

Mme. M. CHADLI

Professeur de Microbiologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
عَلَيْهِ
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
---------------------------------	-----------------------

Pr. DAFIRI Rachida
Décembre 1989
Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Radiologie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAI ABDELAH*

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila

Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



(mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation Directeur ERSM
Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIQUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik

Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie

Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire



Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

**Enseignants Militaires*



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naïma
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

*A ma famille de sang et de cœur pour leur présence et
encouragements :*

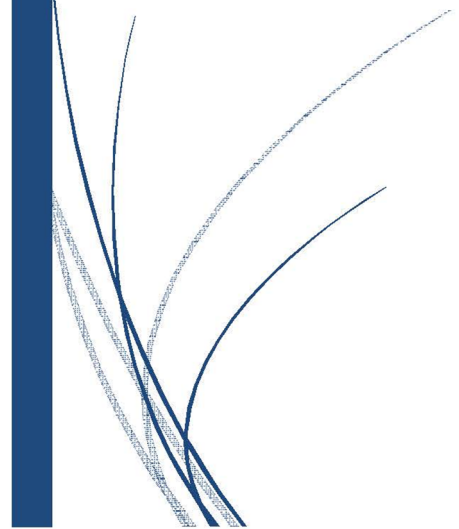
*A mes amis; vous ne m'avez rien apporté scientifiquement
mais tout apporté humainement parce que ça fait du bien
parfois de ne plus penser « science ».*

*A mes parents, et famille qui m'ont inculqué mes envies de
découverte et de réflexion, les plus importantes de toutes
selon moi.*

Merci à tous pour votre soutien.



Remerciements



A notre maître et Président de thèse

Monsieur le professeur Mimoun Zouhdi

Professeur de microbiologie

C'est avec une profonde gratitude et une joie immense que nous avons reçu votre acceptation de présider le jury de notre thèse en plaçant votre confiance en notre travail.

C'est un grand honneur que vous nous faites et nous en sommes très sensibles. Nous nous inclinons avec un grand respect devant vos qualités humaines, votre disponibilité et surtout devant vos compétences professionnelles. Veuillez agréer, l'expression de notre vive reconnaissance, ainsi que notre profonde et respectueuse considération.

A notre maître, Directeur de thèse et Rapporteur

Monsieur le professeur Yassine Sekhsokh

Professeur de microbiologie

A votre humanité s'ajoutent compétence, connaissance et humour.

Pour plusieurs générations d'étudiants votre nom est synonyme, Cher Maître, de simplicité, excellence et désir de mettre à la portée de vos disciples un enseignement simple, efficace et complet. Vous m'avez accordé un grand honneur en acceptant de diriger ce travail. J'ai trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a reçue en toutes circonstances. Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos obligations professionnelles.

Dès notre première entrevue, vos propos ont été encourageants, stimulants et il m'appartenait de ne pas vous décevoir.

Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A notre maître et juge de thèse

Madame le professeur Sakina El Hamzaoui

Professeur de microbiologie

C'est un grand honneur que vous me faites de participer à ce jury.

Je vous remercie pour votre intérêt marqué pour le sujet et au-delà, pour votre dynamisme remarquable et remarqué, je prenais un réel plaisir à assister à vos cours.

Votre rigueur, sens du devoir et humanisme font de vous un modèle d'éducateur.

Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et mon profond respect.

A notre maître et juge de thèse

Madame le professeur Saida Tellal

Professeur de biochimie

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Votre compétence incontestable et vos qualités humaines m'inspirent un profond respect. Permettez-moi de vous exprimer ma sincère gratitude.

A notre maître et juge de thèse

Madame le professeur Mariama Chadli

Professeur de microbiologie

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse.

Votre présence est un témoignage de l'intérêt que vous avez bien voulu porter au sujet de ce travail. Votre expertise et votre professionnalisme sont une valeur ajoutée pour ma thèse.

Soyez assurée Professeur de toute ma respectueuse reconnaissance.

A monsieur le docteur Omar Mernissi

Qui avec cette question récurrente « Quand est-ce que tu la soutiens cette thèse ? » Bien qu'angoissante en période fréquente de doutes m'a permis de ne jamais dévier de mon objectif final.

Votre soutien m'a permis d'aller au bout de ce travail que vous avez rendu possible.

J'ai trouvé en vous un mentor, une personne qui a su me guider dans l'acquisition de mes compétences, dans les décisions à prendre, dans l'éthique professionnelle, dans la façon d'être humaine dans un univers qui ne l'est pas toujours. Merci pour votre professionnalisme, votre humanité et pour votre patience.

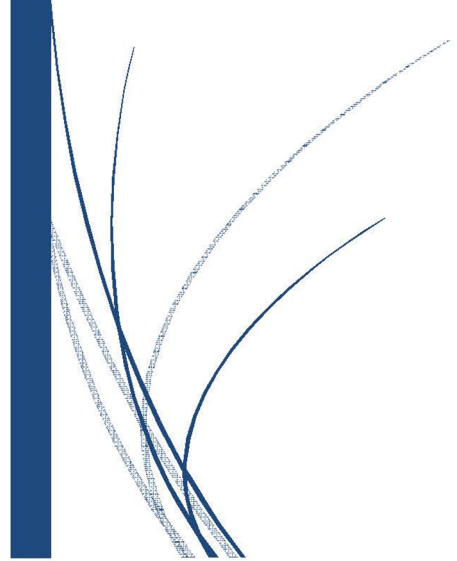
A madame le docteur Meriem Idrissi Oudghiri

Durant mes trois mois de stage j'ai eu l'occasion d'être associée à votre travail et d'acquérir de nouvelles connaissances et compétences. Celles-ci me seront fort précieuses pour la réalisation de mes projets à venir.

Ainsi, le temps, l'attention, l'intérêt que vous avez bien voulu me témoigner n'ont pas été perdus. Ils m'ont donné envie de persévérer dans ce métier pour lequel vous m'avez donné le plus grand respect.



Liste des abréviations



Liste des abréviations

ActA	: Actin assembly-inducing protein
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AgRP	: Agouti Related Protein
AIEC	: Adherent-Invasive Escherichia Coli
Alfy	: Autophagy-Liked FYVE
AMBRA1	: Activating Molecule in Beclin-1-Related Autophagy
AMP	: Adenosine Monophosphate
AMPc	: Adenosine Monophosphate cyclique
AMPK	: Adenosin Monophosphate-activated Protein Kinase
AP2	: Adaptor Protein 2
ARF6	: ADP-Ribosylation Factor 6
ARH	: Autosomal Recessive Hypcholesterolemia
ARN	: Acide ribonucléique
Arp2/3	: Actin Related Protein 2/3
ARPC	: Actin Related Protein 2/3 Complex componen
ATG	: Autophagy Related Genes
ATP	: Adénosine triphosphate
BARKOR	: Beclin 1 associated autophagy related key regulator
BCR	: B cell receptor
BH3	: Bcl-2 homology 3
BNIP3	: Bcl-2 interacting protein 3
BNIP3L	: Bcl-2 interacting protein 3-like
BT2-AMPc	: dibutyryl-AMPc
CDS	: Cytosolic DNA sensors
CMA	: Chaperone Mediated Autophagy

CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CLR	: Récepteurs lectine de type C
DAMP	: Motif moléculaire associé aux dégâts
DFCP1	: Double FYVE domain containing protein 1
DMEM	: Dulbecco's modified Eagle medium
DRAM1	: Damage-regulated autophagy modulator 1
ECD	: Evolutionarily conserved domain
EEA1	: Early endosome antigen 1
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
ELMO1	: Engulfment and cell motility protein 1
ERGIC	: ER-golgi intermediate compartment
ERK	: Extracellular signal-regulated kinases
ESCRT	: Endosomal Sorting Complex Required for Transport
FAK	: Focal adhesion kinase
FIP200	: Focal adhesion kinase-family interacting protein of 200 kDa
FLIP	: FLICE inhibitory protein
FOXO3	: Forkhead box class O3
GABARAP	: Gamma-AminoButyric Acid Receptor-Associated Protein
GAS	: Streptocoque de groupe A
GEF	: Guanine nucleotide exchange factor
GFP	: Green fluorescent protein
GRAF1	: GTPase regulator associated with FAK
GRK	: G protein-coupled receptor kinase
HBSS	: Hank's balanced salt solution
HCQ	: Hydroxychloroquine
HIF-1	: Hypoxia inducible factor-1

Hsc70	: Heat shock cognate protein of 70kDa
HSV	: Herpès simplex virus
HTT	: Huntingtine
HuD	: Human antigen D
HuR	: Human antigen R
IFN	: Intérféron
IGF-1	: Insulin-like growth factor 1
IKK	: Ikb kinases
IL	: Interleukine
IRGM	: immunity-related GTPase M
IRSp53	: Insulin receptor phosphotyrosine 53 kDa substrate
JNK	: c-Jun N-terminal kinase
LAMP-2A	: Lysosome-associated membrane protein type 2A
LAP	: LC3-associated phagocytosis
LC3	: Microtubule-associated protein 1- Light chain 3
LC3-PE	: Light Chain 3 - Phosphatidyl-Ethanolamine
LIM	: Lin-11, Isl-1, Mec-3
LIMK	: LIM kinase
LIR	: LC3 interacting region
LLC	: Leucémie lymphocytaire chronique
LLO	: Listeriolysine
LPA	: Lysophosphatidic acid
LRRK2	: Leucine-rich repeat kinase 2
MAM	: Mitochondria-Associated Membranes
MAMP	: Motif moléculaire associé aux microbes
MAPK	: Mitogen-activated protein kinase

mDia	: Mammalian Diaphanous
MEF	: Mouse embryonic fibroblast
MLCK	: Myosin light chain kinase
MLST8	: Mammalian lethal with sec-13 protein 8
MP	: Maladie de Parkinson
mSin1	: Mammalian stress-activated map-kinase interacting protein 1
MSL	: Maladies de surcharges lysosomales
MTOC	: MicroTubule Organization Center
mTORC1	: Mammalian target of rapamycin complex 1
MyD88	: Myeloid differentiation primary response 88
NBR1	: Neighbor of BRCA1 gene 1
NDP52	: Nuclear dot protein 52kDa
NDS	: Normal donkey serum
NF-κB	: Nuclear factor-kappa B
NFE2L2	: Nuclear factor erythroid-derived 2-like 2
NIX	: NIP3-like protein X
NLR	: NOD like receptors
NOD2	: Nucleotide-binding oligomerization domain-containing-2
Nrf2	: Nuclear factor-like 2
PACS2	: Phosphofurin acidic cluster sorting protein-2
PB1	: Phox and Bem1p
PE	: Phosphatidyléthanolamine
PI3K-I	: Phosphoinositide 3-kinase de classe I
PI3K-III	: Phosphoinositide 3-kinase de classe III
PI3P	: Phosphatidylinositol 3-phosphate
PI4P	: Phosphatidylinositol 4-phosphate

PI5P : Phosphatidylinositol 5-phosphate

PICALM : Phosphatidylinositol clathrin assembly lymphoid-myeloid leukemia

PIK3R4 : Phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 4

PIP2 : Phosphatidylinositol 4,5-biphosphate

PIP3 : Phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate

PKA/B : Protéine kinase A/B

POMC : Proopiomelanocortin

PRAS40 : Proline-rich Akt substrate 40kDa

Protor1/2 : Protein observed with rictor 1 and 2

PRR : Pattern recognition receptor

PS1 : Prénésiline

PTEN : Phosphatase and tensin homolog

PTX : Toxine pertussique

PYHIN : Pyrin HIN domain-containing

RAPTOR : Regulatory associated protein of mTOR

RE : Réticulum endoplasmique

Rheb : RAS homologue enriched in brain

Rictor : Rapamycin-insensitive companion of mTOR

RIG : Retinoic acide-inductible gene

RLR : RIG-I-Like receptors

ROS : Reactive Oxygen Species

RUBICON : Run domain protein as Beclin-1 interacting cystein-rich containing

SCV : Salmonella-containing vacuole

SOD1 : La superoxide dismutase [Cu-Zn]

SLA : Sclérose amyotrophique latérale

SLR : SQSTM1/p62 -like receptors

SNAP : Synaptosomal-associated protein

SNARE : Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor

SNP : Single-nucleotide polymorphism

SNX : Sorting nexin

SQSTM1 : Sequestosome 1

SSH1 : Protein phosphatase Slingshot homology 1

SVF : S rum de veau f etal

T6BP : TRAF6-binding protein

Tak1 : tgf- β -activated kinase 1

T1R1/T1R3 : Taste receptor type 1 members 1 and 3

TBC1D14 : Tre-2, Bub2p and Cdc16p 1 domain family member 14

TCR : T cell receptor

TCS1/2 : Tuberous sclerosis complex

Tecpr1 : Tectonin domain-containing protein

TEM : Transition  pith lio-m senchymateuse

TFEB : Transcription factor EB

TIRF : Total internal reflection fluorescence

TLR : Toll-like receptors

TOM-1 : Target of myb1

TRAF : TNF receptor associated factor

TRIF : TIR-domain-containing adapter-inducing interferon β

UII : Urotensine II

Ubp3 : Ubiquitin-processing protease 3

UCH-L1 : Ubiquitin carboxy terminal hydrolase L1

ULK : Uncoordinated 51-like Ser/Thr kinase

UPR : Unfolded Protein Response

UT : Urotensin II receptor

UVRAG : UV irradiation resistance-associated gene

VAMP : Vesicle associated membrane protein

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Vtib1b : Vesicle transport through interaction with t-SNAREs homolog 1B

Vps15 : Vacuolar protein sorting 15

Vps34 : Vacuolar protein sorting 34

WASP : Wiskott-Aldrich syndrome protein

WAVE : WASP-family verprolin-homologous protein

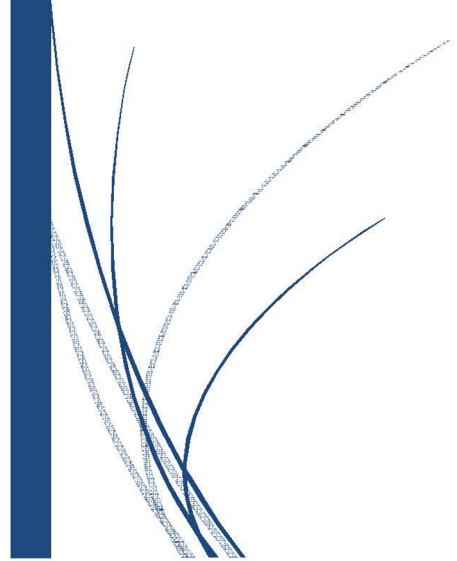
WIPI : WD-repeat protein interacting with phosphoinositides

WT : Wild type

ZF21 : Zinc finger FYVE-type containing protein 21



Liste des illustrations



Liste des figures

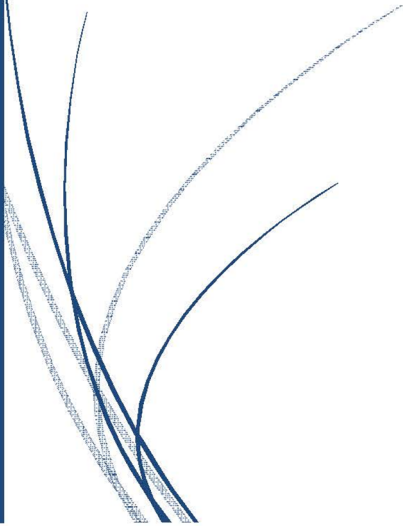
Figure 1: Dr De Duve à l'université Rockefeller en 1974	4
Figure 2: Dr Yoshinori Ohsumi et sa médaille du prix Nobel de médecine (2016)	5
Figure 3: Les trois formes d'autophagie.....	7
Figure 4: Les différents types d'autophagie sélective	13
Figure 5: Etapes de l'autophagie médiée par les chaperonnes	17
Figure 6: Les différentes sources de membrane des autophagosomes.....	20
Figure 7: Les complexes de nucléation (complexes PI3K de classe III)	23
Figure 8: Elongation du phagophore.....	26
Figure 9: Acteurs moléculaires de l'autophagie	28
Figure 10: Rôle du cytosquelette dans la dynamique de l'autophagie	31
Figure 11: Activation ou inhibition de l'autophagie.....	37
Figure 12: Imbrication du processus d'autophagie dans une multitude de voies physiologiques et physiopathologiques	38
Figure 13: Voies de signalisation de l'autophagie dans le cancer.	44
Figure 14: Rôle de l'autophagie dans l'obésité.	46
Figure 15: Interconnexion entre l'autophagie et l'apoptos.....	59
Figure 16: L'autophagie, une arme à double tranchant dans les cancers	60
Figure 17: Induction d'autophagie par détection de pathogènes intracellulaires.....	67
Figure 18: Xénophagie de <i>Salmonella typhimurium</i>	69
Figure 19: Phagocytose associée à LC3	76
Figure 20: Autophagie et TLR ; détection des pathogènes et inflammation	79
Figure 21: Modulation du signal pro-inflammatoire par l'autophagie	81
Figure 22: NOD1/2, détection des bactéries intracellulaires et xénophagie.....	83
Figure 23: Autophagie et inflamasome	88
Figure 24: Mécanismes de présentation antigénique.....	92

Liste des tableaux

Tableau I: Les différentes dénominations de la macroautophagie, en fonction de la nature des éléments dégradés.....	14
Tableau II: Relations entre altération de l'autophagie et maladies neurodégénératives .	49
Tableau III: Les maladies humaines associées à des défauts d'autophagie	55
Tableau IV: Liens entre autophagie et réponses immunitaires.	95



Sommaire



Introduction	1
Chapitre I: Autophagie	3
1. Historique et définition de l'autophagie	4
2. Différentes formes d'autophagie	6
2.1. Macroautophagie	8
2.1.1. Sélectivité du processus	8
2.1.1.1. La mitophagie	9
2.1.1.2. La ribophagie	10
2.1.1.3. La pexophagie	10
2.1.1.4. La réticulophagie	10
2.1.1.5. La lipophagie	11
2.1.1.6. L'aggréphagie	12
2.1.1.7. La xénophagie	14
2.2. La microautophagie	14
2.3. L'autophagie médiée par les chaperonnes	15
3. La machinerie moléculaire de l'autophagie	18
3.1. Origine des membranes de l'autophagosome	19
3.2. Initiation de l'autophagosome	21
3.3. Nucléation	22
3.4. Elongation	23
3.5. Maturation et dégradation	27
3.6. Rôle du cytosquelette	28
3.7. Autophagie non canonique	32
3.8. Régulation de l'autophagie	32
3.8.1. Régulation de l'activité du complexe mTORC1	33
3.8.2. Régulation du processus autophagique par mTORC1	34
3.8.3. Régulation post-transcriptionnelle du processus autophagique par les ARE-BP et les miARN	35
4. Fonctions de l'autophagie:	38

4.1. Rôles physiologiques	39
4.1.1. L'autophagie basale : contrôle qualité.....	39
4.1.2. Le Développement.....	40
4.1.3. Le vieillissement	40
4.1.4. L'autophagie : un processus de survie ou de mort cellulaire ?	41
4.1.5. Immunité.....	41
4.2. Rôles pathologiques :	42
4.2.1. Les maladies de surcharges lysosomales (MSL)	42
4.2.2. Autophagie et cancer	43
4.2.3. Le diabète et l'obésité.....	44
4.2.4. Les maladies auto-immunes	46
4.2.5. Les maladies neurodégénératives.....	48
4.2.6. Maladies cardiovasculaires.....	52
4.2.7. Les pathologies rénales.....	53
5. Rôle de l'autophagie dans l'équilibre entre la survie et la mort cellulaire.....	56
5.1. L'autophagie : un mécanisme de survie.....	56
5.2. L'autophagie en tant que mécanisme de mort cellulaire.....	57
5.3. Autophagie et apoptose : des mécanismes intimement liés	58
6. Autophagie et cancers	60
6.1. Rôle anti-tumoral de l'autophagie	61
6.2. Rôle pro-tumoral de l'autophagie.....	62
6.3. La modulation de l'autophagie pour améliorer les traitements contre le cancer.....	63
Chapitre II : Autophagie : immunité, inflammation et infection.	65
1. Autophagie et élimination des microorganismes	66
1.1. Xénophagie.....	66
1.1.1. Xénophagie et le <i>Streptocoque</i> du groupe A.....	67
1.1.2. Xénophagie et <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	68
1.1.3. Xénophagie et <i>Salmonella Typhimurium</i>	69
1.1.4. Xénophagie et <i>Shigella flexneri</i>	70

1.1.5. Xénophagie et <i>Listeria monocytogenes</i>	70
1.1.6. Xénophagie et <i>Staphylococcus aureus</i>	71
1.1.7. Xénophagie et Adherent-invasive <i>Escherichia coli</i>	71
1.1.8. Autres bactéries:.....	72
1.2. Autophagie et immunité	72
1.2.1. Rôle de l'autophagie dans l'immunité innée :.....	73
1.2.1.1. Xénophagie et SLRs.....	73
1.2.1.2. Autophagie et phagocytose.....	74
1.2.1.3. Autophagie et reconnaissance via les PRRs	77
2. Relation entre inflammation et autophagie.....	84
2.1. L'autophagie et l'inflammation liée aux mitochondries	85
2.2. L'autophagie et l'inflammasome	86
2.3. Cytokines et régulation de l'autophagie	89
3. Immunité adaptative.....	89
3.1. Autophagie et hématopoïèse	90
3.2. Effets sur la présentation d'antigènes	90
4. Rôle antiviral de l'autophagie	93
4.1. Virophagie : dégradation de composants viraux	93
4.2. Induction des réponses immunitaires.....	94
4.3. Inhibition de l'autophagie par les virus.....	95
4.3.1. Inhibition de l'initiation.....	96
4.3.2. Inhibition de la maturation	96
4.4. Rôle pro-viral de l'autophagie ou de protéines autophagiques	97
4.4.1. L'autophagie sert de plateforme de réplication.....	97
4.4.2. L'autophagie retarde la mort cellulaire	98
4.4.3. L'autophagie aide à l'assemblage et à la sortie des virus.....	99
4.4.4. L'autophagie module favorablement le métabolisme cellulaire.....	100
4.4.5. Autophagie et induction de la mort cellulaire	100
4.4.6. Autres rôles pro-viraux de l'autophagie	100

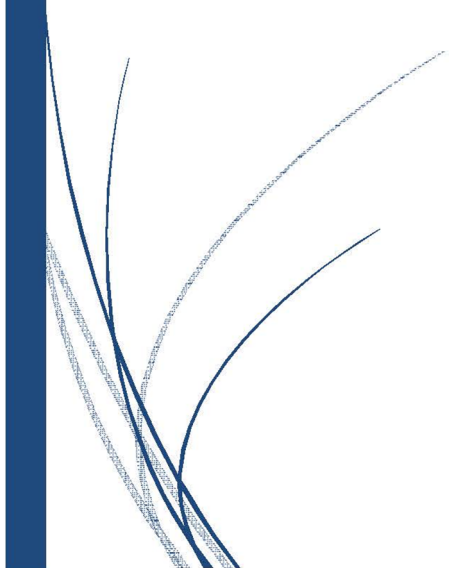
Conclusion102

Résumés

Références



Introduction

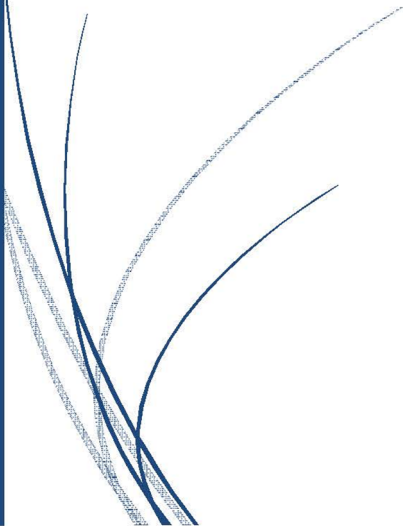


Afin d'assurer l'homéostasie, les cellules doivent maintenir un équilibre entre les voies métaboliques permettant la néosynthèse et la dégradation de macromolécules ou organites cellulaires. Il existe deux principaux mécanismes de dégradation : la dégradation médiée par le protéasome, et celle faisant intervenir les vacuoles lysosomales ou autophagie. Le terme «autophagie » a été proposé pour la première fois par le professeur Christian de Duve en **1966** pour désigner les mécanismes permettant à la cellule de dégrader son propre contenu cytoplasmique. Il s'agit d'un processus physiologique ubiquitaire, intervenant dans toutes les cellules eucaryotes, et permettant la prise en charge des macromolécules à longue durée de vie voire d'organites cellulaires entiers, contrairement à la voie du protéasome qui prend en charge des complexes plus petits. On sait aujourd'hui que l'autophagie joue un rôle majeur dans divers processus clés tels que le développement, le métabolisme énergétique (notamment en cas de carence nutritive), la réponse immunitaire, l'élimination de pathogènes, la différenciation cellulaire, la réparation et la survie cellulaire. De ce fait, l'autophagie est également impliquée dans de nombreuses pathologies comme les maladies neurodégénératives, infectieuses, cardiaques, métaboliques, pulmonaires, le vieillissement, mais aussi les cancers. On distingue à ce jour trois grands types d'autophagie : la micro-autophagie et l'autophagie médiée par des protéines chaperonnes (Chaperone Mediated Autophagy ou CMA), qui ne seront évoquées que brièvement, et la macro-autophagie à laquelle je me suis particulièrement intéressée au cours de cette thèse.

Par la suite, la machinerie moléculaire de l'autophagie, ses fonctions, son implication dans certaines pathologies, son rôle dans l'équilibre entre la survie et la mort cellulaire, sa relation avec le cancer, son implication dans les réponses immunitaires innées et adaptatives ainsi que ses relations étroites avec des agents infectieux seront décrits et détaillés afin de mieux comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires de ce processus.



Chapitre I: Autophagie



1. Historique et définition de l'autophagie

Le terme « autophagie » provient du grec « auto » voulant dire soi-même et « phagos » signifiant manger, désigne un processus qui consiste en une autodigestion des composants cellulaires en réponse à un stress environnemental comme la déprivation en acides-aminés, le stress du réticulum endoplasmique ou lors de certaines infections virales et bactériennes. Quels que soient les conditions dans lesquelles l'autophagie est induite, elle permet aussi bien le recyclage des éléments du cytoplasme (protéines à demi-vie longue, avec des anomalies conformationnelles ou encore des agrégats insolubles) que celui des organelles. Ce processus contribue au maintien de l'homéostasie cellulaire, protégeant ainsi les cellules des divers stress environnementaux grâce à la production d'énergie.

Le concept d'« autophagie » a été créé par le professeur Christian de Duve, qui reçut le prix Nobel de physiologie et de médecine en **1974** pour sa découverte des lysosomes et des péroxysomes.

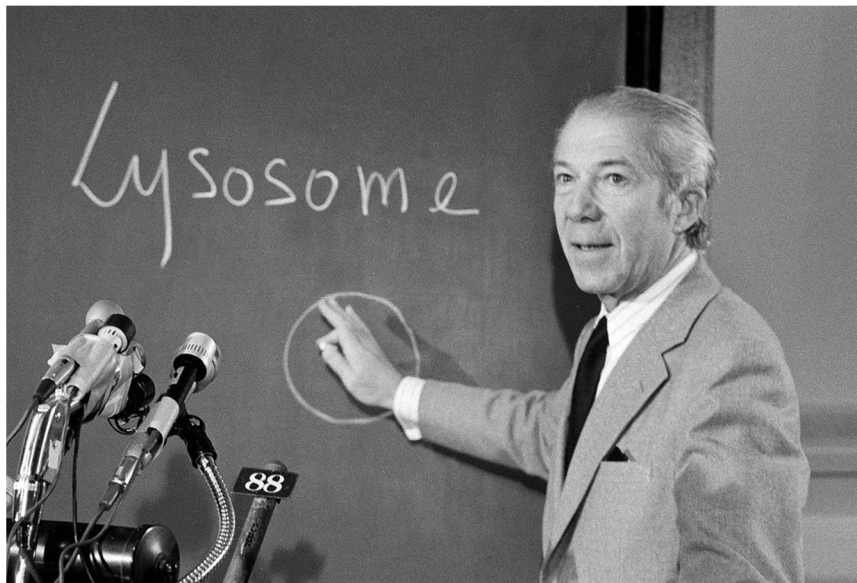


Figure 1: Dr De Duve à l'université Rockefeller en 1974 [1].

Son intérêt pour l'autophagie est né de sa rencontre en **1962** avec Keith Porter, pionnier de la microscopie électronique, lors de l'ouverture de son second laboratoire à la Rockefeller university. A cette époque, le Dr Porter examinait les modifications ultrastructurales induites lors de perfusions de foie avec du glucagon (hormone pancréatique hyper-glycémiante). Ces

travaux lui ont permis d'observer une augmentation du nombre, mais également un changement de localisation de zones denses aux électrons, **les lysosomes**. La taille anormalement importante de ces vésicules, ainsi que l'inclusion de mitochondries et de portions de cytoplasme en état de dégradation laissaient présager la présence d'un nouveau type de structure, l'**autophagosome** [2,3].

Dans les années **1990**, des travaux utilisant des techniques de microscopie ont permis à l'équipe du professeur Ohsumi de mettre en évidence l'existence de l'autophagie chez la levure *Saccharomyces cerevisiae* [4]. Grâce à l'utilisation du système de la levure et des criblages génétiques, les gènes ATG (Autophagy Related Genes) ont été découverts au début des années **90** [5,6]. La découverte de ces gènes a conduit à une explosion des études sur le fonctionnement de l'autophagie. Cette découverte a apporté une meilleure compréhension de la fonction physiologique et physiopathologique de ce processus [5,7]. Une quarantaine de ces gènes régulateurs de l'autophagie sont actuellement connus et les homologues des gènes ATG de la levure ont été identifiés chez les mammifères. Pour ses travaux sur l'autophagie, le Dr Yoshinori Ohsumi a reçu le prix Nobel de médecine (**2016**).



Figure 2: Dr Yoshinori Ohsumi et sa médaille du prix Nobel de médecine (2016) [8].

2. Différentes formes d'autophagie

Il existe trois formes définies d'autophagie : la macroautophagie, la microautophagie et l'autophagie médiée par des chaperonnes (CMA), lesquelles induisent toutes les trois la dégradation de composants cytosoliques dans le lysosome. Au cours de la macroautophagie, des portions du cytoplasme sont capturées et séquestrées par une double membrane d'isolation, ou phagophore, qui se referme pour former l'autophagosome. L'autophagosome va ensuite fusionner avec plusieurs compartiments endosomaux d'acidité croissante pour former un amphisome, qui mature en autolysosome après fusion lysosomale [9]. Dans la microautophagie, la cargaison cytoplasmique est directement capturée par le lysosome lui-même par invagination de sa membrane. Cette forme d'autophagie a été décrite dans les levures et les cellules de mammifères par l'observation de lysosomes multivésiculés, mais elle reste très peu étudiée [10]. Avec la macroautophagie, elle permettrait la destruction de larges structures comme des organelles entières. A l'inverse, la CMA diffère des autres formes d'autophagie et des voies de dégradation lysosomale en général car elle n'implique pas de trafic vésiculaire. Elle est impliquée dans la dégradation spécifique de protéines mal repliées prises en charge par des protéines chaperonnes. Un complexe se forme entre la protéine substrat, le complexe de protéines chaperonnes et un transporteur lysosomal, LAMP-2A (Lysosome-associated membrane protein type 2A), qui agit comme récepteur de translocation [11]. La CMA est décrite uniquement chez les mammifères [12].

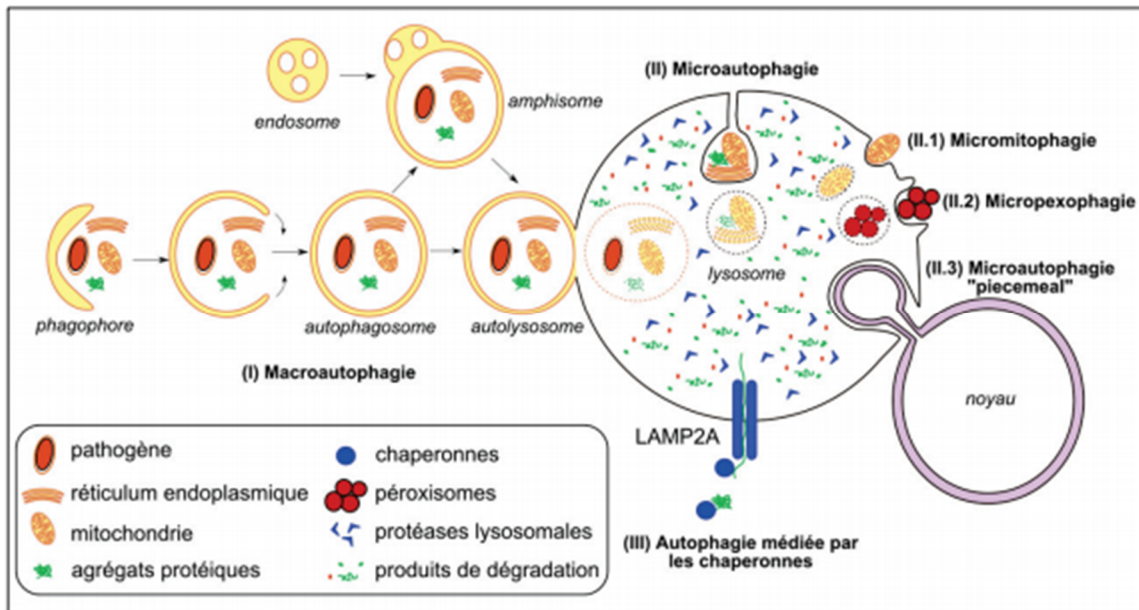


Figure 3: Les trois formes d'autophagie [13].

L'autophagie regroupe 3 mécanismes de dégradation intracellulaire dépendants du lysosome et hautement conservés chez les eucaryotes. (I) La macroautophagie nécessite la formation de vésicules intermédiaires, les autophagosomes, qui dégradent leur contenu en fusionnant avec le lysosome. Notons que les autophagosomes peuvent aussi fusionner avec des endosomes et former des amphisomes qui ensuite fusionneront avec les lysosomes. La macroautophagie permet de dégrader agrégats protéiques organites et pathogènes. (II) La microautophagie a lieu par invagination de la membrane du lysosome et permet une dégradation rapide de protéines mais aussi de nombreuses organites comme les mitochondries (II.1), les peroxyosomes (II.2) mais aussi des portions du noyau (II.3). (III) L'autophagie médiée par les chaperonnes ne permet que la dégradation de protéines et nécessite la reconnaissance de celles-ci par un complexe de chaperonnes pour aboutir à leur translocation dans la lumière du lysosome.

2.1. Macroautophagie

La macroautophagie, plus communément appelée autophagie, fut la première forme d'autophagie à être découverte et décrite. Une particularité de ce processus est notamment la formation de vésicules à double-membrane appelées autophagosomes, qui emprisonnent une partie du cytoplasme, fusionnent ensuite avec les lysosomes pour former un autolysosome (aussi appelé autophagolysosome). Le matériel séquestré est alors hydrolysé par les enzymes lysosomales, notamment par des hydrolases, puis libéré dans le cytoplasme suite à la dégradation de la membrane de l'autolysosome [14].

La macroautophagie se décompose en trois étapes :

Premièrement, lors de l'étape d'initiation, une membrane isolée appelée phagophore se forme dans le cytoplasme de la cellule.

Lors de l'élongation, chaque extrémité du phagophore s'allonge jusqu'à la fusion des deux extrémités formant une vésicule à double membrane appelée autophagosome dans laquelle des portions de cytoplasme sont séquestrées.

La dernière étape est la fusion de l'autophagosome avec des lysosomes. La structure ainsi formée est appelée autolysosome et permet la dégradation du contenu grâce aux enzymes lysosomales. Dans certains cas, les autophagosomes peuvent fusionner avec des endosomes, avant leur fusion avec les lysosomes, formant des structures appelées amphisomes.

2.1.1. Sélectivité du processus

Jusqu'à la fin des années **90**, une très grande attention a été portée au système ubiquitine-protéasome. Cependant, la découverte des gènes ATG de l'autophagie au milieu des années **1990** chez la levure *Saccharomyces cerevisiae* a permis d'accroître la recherche sur l'autophagie et a montré l'importance du rôle de ce processus dans le maintien de l'homéostasie cellulaire [5,7]. La macroautophagie peut soit séquestrer du cytoplasme de manière aléatoire, soit être dirigée spécifiquement contre des cargos à dégrader comme des agrégats protéiques, des organites en fin de vie ou encore des pathogènes intracellulaires. Dans ce dernier cas les cargos à dégrader sont reconnus par des protéines nommées récepteurs autophagiques qui ciblent alors ces cargos vers la machinerie autophagique.

Il est intéressant de noter que Christian De Duve avait également suggéré la possibilité « d'autophagie sélective » permettant la dégradation, spécifique et sélective, de certains éléments cellulaires. L'essor de ce champ d'investigation a donné naissance à de nombreuses publications, appuyant le fait que l'autophagie pouvait être sélective. En effet, il a été mis évidence par microscopie électronique des compartiments cytoplasmiques exclusifs dans les autophagosomes et des protéines intervenant dans l'orientation et la sélectivité de ce mécanisme. À partir de ces observations, différentes dénominations ont été données, précisant la nature des éléments dégradés : les processus de peroxyphagie, de ribophagie, de mitophagie, de glycophagie et de lipophagie ont été décrits [15]:

2.1.1.1. La mitophagie

La mitophagie désigne la dégradation sélective des mitochondries par autophagie.

Il s'agit d'un mécanisme critique dans la cellule afin de prévenir l'accumulation de mitochondries endommagées mais aussi de contrôler leur nombre dans les cellules. L'élimination de mitochondries fonctionnelles est aussi capitale durant certains processus de développement. Elle est, par exemple, très importante pour limiter la production d'espèces dérivées de l'oxygène, communément appelées ROS pour « Reactive Oxygen Species », par les mitochondries. De plus, les mitochondries sont des acteurs de la régulation de la mort cellulaire par le relargage de facteurs pro-apoptotiques tels que le cytochrome C et peut ainsi intervenir dans le contrôle de la mort cellulaire. Ils permettent également la β -oxydation des acides gras, la mitophagie intervient donc dans la régulation de l'homéostasie lipidique [16].

Lors de la fécondation, les mitochondries paternelles sont éliminées de manière à ce que seules les mitochondries maternelles soient transmises à la descendance. Des études ont montré que ces mitochondries paternelles pourraient être éliminées par mitophagie [17-19].

Par ailleurs, les hématies sont des cellules dépourvues de mitochondries et les premières démonstrations et descriptions de la mitophagie furent réalisées sur des réticulocytes. En effet au cours de leur maturation en hématies, les réticulocytes éliminent leurs mitochondries par mitophagie grâce au récepteur autophagique NIX (NIP3-like protein X), aussi appelé BNIP3L (Bcl-2 interacting protein 3-like) [20].

Etant donné le rôle central des mitochondries dans la physiologie cellulaire, la dérégulation de la mitophagie peut conduire au développement de pathologies telles que des cancers ou des maladies neurodégénératives [21].

2.1.1.2. La ribophagie

La ribophagie est la dégradation sélective des ribosomes par macroautophagie. Elle a été rapportée chez la levure *S. cerevisiae* [22]. Cette ribophagie est dépendante de deux protéines, Ubp3 (ubiquitin-processing protease 3), une protéine dé-ubiquitinase et son activateur, la protéine Bre5. Ces deux protéines sont requises pour la dégradation de la sous-unité 60S du ribosome en réponse à une privation de nutriments [22]. La ribophagie est importante pour le contrôle de la balance entre synthèse protéique et dégradation. Elle permet de limiter la synthèse protéique et la biogénèse des ribosomes, qui sont des processus très consommateurs d'énergie, lorsque la cellule se trouve en condition de carence [23].

2.1.1.3. La pexophagie

La pexophagie désigne la dégradation sélective des peroxysomes par macroautophagie [24]. Les peroxysomes sont des organites assurant la détoxification de la cellule en oxydant le dioxygène et le peroxyde d'hydrogène. Lors de la pexophagie, des peroxysomes individuels sont séquestrés dans des vésicules à double membrane appelées pexophagosomes qui fusionnent avec les lysosomes. La pexophagie peut être induite par des signaux qui répriment la biogénèse des peroxysomes. Par exemple, chez *S. cerevisiae*, la pexophagie peut être induite en remplaçant le milieu de culture contenant de l'oléate, qui induit la biogénèse des peroxysomes, par un milieu riche en glucose ou un milieu sans azote [25]. Chez l'homme, l'accumulation de peroxysomes a été observée dans des cellules vieillissantes [26]. Dans les cellules mammifères, la dégradation des peroxysomes par macroautophagie fait intervenir les récepteurs autophagiques p62 et NBR1 (Neighbor of BRCA1 gene 1) [27].

2.1.1.4. La réticulophagie

La réticulophagie est la dégradation du réticulum endoplasmique (RE) par macroautophagie. Le RE est l'un des organites majeurs de la cellule où il assure la synthèse des protéines et des lipides et leur contrôle qualité mais aussi l'homéostasie ionique de la

cellule. C'est donc un organite extrêmement surveillé et renouvelé et l'autophagie participe à ce renouvellement en capturant et dégradant des portions du reticulum. L'accumulation de protéines mal conformées conduit à un stress du RE et au déclenchement d'une réponse UPR (Unfolded Protein Response). Suite au déclenchement d'une réponse UPR, il a été observé une apparition de vésicules à double membrane de 300-700 nm de diamètre contenant des membranes du RE et permettant de limiter l'expansion du RE induit par la réponse UPR [28]. La réticulophagie permet donc de réduire la taille du RE pour un retour à une taille normale après l'induction d'un stress. De plus, ce mécanisme permet la dégradation de membranes du RE endommagées ou contenant des agrégats protéiques [29].

2.1.1.5. La lipophagie

Les triglycérides et le cholestérol sont stockés à l'intérieur de la cellule dans des organelles spécialisées nommées gouttelettes lipidiques. Afin de pouvoir utiliser ces lipides emprisonnés, les gouttelettes lipidiques doivent être dégradées. Cette fonction a été exclusivement attribuée aux lipases jusqu'à la découverte que la macroautophagie pouvait également dégrader les gouttelettes lipidiques. En effet, des petites gouttelettes lipidiques entières ou des portions de larges gouttelettes lipidiques peuvent être séquestrées à l'intérieur de vésicules à double membrane. Après fusion des autophagosomes avec les lysosomes, des acides gras libres, produits de la dégradation des triglycérides, sont générés et vont pouvoir être utilisés par la cellule. En particulier, les acides gras libres sont les substrats de la β -oxydation par les mitochondries pour la génération d'ATP (Adénosine triphosphate). La lipophagie a été décrite initialement dans les hépatocytes. L'inhibition de l'autophagie dans des hépatocytes en culture augmente le contenu en triglycérides, ainsi que le nombre et la taille des gouttelettes lipidiques et entraîne une diminution de la génération des acides gras libres conduisant à un défaut de β -oxydation dans les mitochondries [16]. Ceci démontre que la lipophagie intervient dans le métabolisme lipidique en participant à la mobilisation des lipides contenus dans les gouttelettes lipidiques. En permettant la libération de substrats pour la β -oxydation, la lipophagie contribue à la résistance contre la mort cellulaire induite par des mitochondries dysfonctionnelles. La lipophagie permet aussi de protéger les cellules contre l'accumulation toxique de lipides que l'on retrouve dans certaines pathologies telles que la

stéatose [30]. Ainsi, la lipophagie a été rapportée pour avoir un rôle dans différents processus physiologiques [31]. De manière intéressante, certains virus utilisent la lipophagie pour moduler le métabolisme lipidique afin d'augmenter leur réplication [32].

2.1.1.6. L'aggréphagie

Une des caractéristiques principales de la plupart des maladies neurodégénératives est l'accumulation dans les neurones d'agrégats de protéines. L'agrégation des protéines est un phénomène courant dans les cellules saines où environ un tiers des protéines nouvellement traduites adoptent une mauvaise conformation. L'ubiquitination de ces agrégats permet normalement leur élimination par le protéasome. Cependant, dans les cas pathologiques, ces agrégats ubiquitinés s'accumulent pour des raisons inconnues. Les agrégats étant en constante croissance, peuvent ainsi devenir trop imposants pour être dégradés par le protéasome et vont former des structures fibrillaires. Ces agrégats peuvent cependant être dégradés par autophagie grâce à leur reconnaissance par deux récepteurs autophagiques, SQSTM1 (Sequestosome 1) et NBR1 [33-35]. Ces récepteurs sont capables de se lier à l'ubiquitine accumulée sur les agrégats protéiques par leur domaine UBA (UBiquitin Associated). Ils peuvent aussi classiquement se lier à LC3/GABARAP (Microtubule-associated protein 1-light chain 3/ Gamma-AminoButyric Acid Receptor-Associated Protein) par leur domaine LIR (LC3 interacting region) et ainsi provoquer la formation d'autophagosomes autour de leurs substrats.

Il reste encore de nombreuses inconnues concernant notamment la régulation de l'aggréphagie et donc ses liens avec la physiopathologie des maladies neurodégénératives caractérisées par l'accumulation d'agrégats protéiques ; huntingtine pour la chorée de Huntington, alpha-synucléine pour la maladie d'Alzheimer et tau pour la maladie de Parkinson. Il n'est cependant pas encore établi si ces agrégats sont la cause ou la conséquence de la maladie. Il semblerait cependant que ces agrégats soient toxiques pour la cellule car ils modifient ou empêchent la fonction primaire de la protéine par exemple.

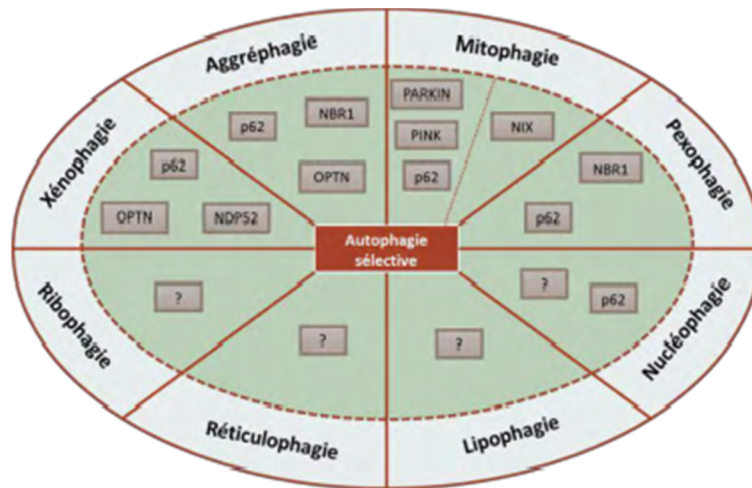


Figure 4: Les différents types d'autophagie sélective [36].

L'autophagie est impliquée dans la dégradation d'agrégats protéiques (aggréphagie), de mitochondries (mitophagie), de peroxyosomes (pexophagie), de portions de noyau (nucléophagie), de gouttelettes lipidiques (lipophagie), de portions de réticulum endoplasmique (réticulophagie), de ribosomes (ribophagie), et de pathogènes (xénophagie). Tous ces types d'autophagie sélectives sont médiées par des protéines adaptatrices particulières pouvant se fixer à la fois à la protéine LC3 et au cargo à dégrader. Les principales protéines adaptatrices connues à ce jour chez les mammifères pour les différents types d'autophagie sont ici représentées.

2.1.1.7. La xénophagie

La xénophagie est l'élimination sélective d'éléments « étrangers » à la cellule par macroautophagie. Cela concerne pour l'essentiel l'élimination de micro-organismes intracellulaires entiers ou parcellaires. Nous décrirons ce processus en détail ultérieurement.

Tableau I: Les différentes dénominations de la macroautophagie, en fonction de la nature des éléments dégradés.

Nom	Organites ou types de cellules	Organisme	Références
Pexophagie	Peroxisomes	Levures et mammifères	[37]
Mitophagie	Mitochondries	Levures et mammifères	[38]
Réticulophagie	Réticulum endoplasmique	Levures et mammifères	[39]
Ribophagie	Ribosomes	Levures	[22]
Xénophagie	Bactéries et virus	Mammifères et plantes	[40]
Aggréphagie	Agrégats protéiques	Levures, drosophile, nématode et mammifères	[41]

2.2. La microautophagie

La microautophagie est également un processus de dégradation lysosomal mais contrairement à la macroautophagie, il n'y a pas de transport du matériel à dégrader dans des vésicules intermédiaires [42]. En effet dans le cas de la microautophagie, c'est directement le lysosome (dans les cellules mammifères) ou la vacuole (dans les levures) qui séquestre les portions du cytoplasme par invagination. Les invaginations résultantes s'allongent et forment des tubes autophagiques. A leur extrémité se forment des vésicules, une scission s'opère, libérant ainsi les vésicules au sein de la lumière lysosomale. Dans certains cas, la microautophagie peut être sélective, toutefois ceci n'a été décrit que chez la levure [42]. Tout comme la macroautophagie, la microautophagie peut séquestrer des portions du cytoplasme de manière aléatoire ou sélective.

Il existe trois cibles possibles de la microautophagie sélective décrites chez la levure : Les peroxysomes avec la micropexophagie découverte à la fin des années 1990, des portions du noyau avec la microautophagie «piecemeal» et enfin les mitochondries avec la micromitophagie [43-45].

La preuve de l'existence de la microautophagie dans les cellules de mammifères a été apportée notamment grâce à l'observation de la morphologie des lysosomes par microscopie électronique combinée à la quantification de protéines à durée de vie longue [46]. Cependant, le mécanisme exact de ce processus reste très peu élucidé: la majorité des indications mécanistiques dont nous disposons actuellement proviennent d'études chez la levure et n'ont pas encore été confirmées chez les mammifères. La difficulté principale réside dans le fait qu'il n'existe aucune technique de détection spécifique de la microautophagie [47].

La microautophagie non-sélective a été surtout observée dans les cellules mammifères alors que les trois formes de microautophagie sélective ont été décrites uniquement chez les levures [42].

2.3. L'autophagie médiée par les chaperonnes

A ce jour uniquement décrite chez les eucaryotes, La découverte de la CMA a été faite en partie grâce à l'observation que des protéines cytosoliques sont dégradées par les lysosomes à des vitesses différentes [48]. La dégradation spécifique de protéines injectées dans des cellules en état de privation de nutriments a également contribué à la découverte de la CMA [49].

L'autophagie médiée par les chaperonnes est exclusivement sélective et permet par ailleurs la dégradation sélective de protéines portant un motif pentapeptidique particulier, qui, par interaction avec des protéines chaperonnes, sont amenées au lysosome afin d'être dégradées [50]. Le motif consensus porté par les protéines cibles de ce mécanisme est le motif KFERQ (Lysine-Phénylalanine-Acide glutamique-Arginine-Glutamine).

Cependant, des études montrent que ce sont les propriétés physiques des résidus qui importent pour leur reconnaissance par les chaperonnes, et non la séquence exacte, c'est pourquoi on parle également de motifs « KFERQ like » [51]. La reconnaissance de ces motifs a lieu dans le cytoplasme. Ces motifs sont reconnus spécifiquement par la protéine Hsc70 (Heat shock cognate protein of 70 KDa), une chaperonne exprimée constitutivement dans les cellules de mammifères. Ce complexe protéique va ensuite se fixer à la partie cytosolique de la protéine LAMP-2A (lysosome-associated membrane protein type 2A) ; issue de l'épissage

alternatif du gène Lamp2 ; au niveau de la membrane lysosomale [52]. LAMP-2A (un isoforme de LAMP2) est présente à la surface du lysosome sous forme de monomère et l'association de plusieurs monomères conduit à la formation d'un multi-complexe de LAMP-2 requis pour la translocation du substrat. L'existence de ce complexe est transitoire, il se dissocie juste après le passage du substrat à travers la membrane lysosomale, faisant de ce processus un système dynamique [53]. La protéine à dégrader va être dépliée puis transloquée dans la lumière du lysosome, pour y être dégradée.

De par sa capacité à éliminer sélectivement certaines protéines, la CMA prend part au «contrôle qualité » protéique, en permettant l'élimination de protéines mal conformées ou non fonctionnelles, comme par exemple après un stress oxydatif ce qui contribue à la régulation des niveaux intracellulaires de certaines enzymes et de facteurs de transcription [54]. Le rôle de la CMA est déterminant pour le recyclage des acides aminés après une période prolongée de carence nutritive, elle est graduellement activée après 8 à 10h de privation et peut persister à des niveaux d'activité maximale pendant 3 jours [55,56].

Cependant la régulation et l'adressage des protéines contenant le motif KFERQ vers la CMA reste encore mal connue. Il se peut que les protéines à dégrader changent de conformation et révèlent le motif normalement caché par le repliement de la chaîne d'acides aminés [11]. Une autre régulation pourrait impliquer des modifications post-traductionnelles des protéines ; il a été montré que l'acétylation et la phosphosrylation du motif KFERQ peut déclencher la dégradation des protéines concernées par CMA [57,58]. Cependant, un simple changement dans la fluidité de la membrane lysosomale peut affecter la mobilité des protéines la composant. Cela peut entraîner un dysfonctionnement dans la formation du complexe de translocation. L'activité de la CMA est directement liée à la concentration de LAMP2A présente dans la membrane. La quantité de LAMP2A peut être régulée par une augmentation de sa transcription, dans le cas de stress oxydatif, ou par la modulation de la quantité présente sur la membrane lysosomale.

Ce type d'autophagie favorise la présentation d'antigènes par les molécules de classe I et II du complexe majeur d'histocompatibilité. Des études plus récentes ont également démontré l'implication de la CMA dans des pathologies auto-immunes, comme le lupus

érythémateux [59]. D'autres travaux récents décrivent l'implication de la CMA dans le développement tumoral : il a été notamment montré que la CMA est augmentée dans différents types de cancers, et qu'elle participe à la survie des cellules malignes en permettant le maintien de leur métabolisme [57,60-62]. Une défaillance de ce type d'autophagie est à l'origine de nombreuses pathologies. Par exemple, dans la maladie de Parkinson, la protéine mutante l' α -synucléine, s'associe au lysosome sans être internalisée, ce qui l'accumule dans les corps de Lewy [63,64].

Enfin, il reste encore de nombreuses questions en suspens concernant le mécanisme de la CMA et sa régulation cependant son importance physiologique est déjà bien démontrée.

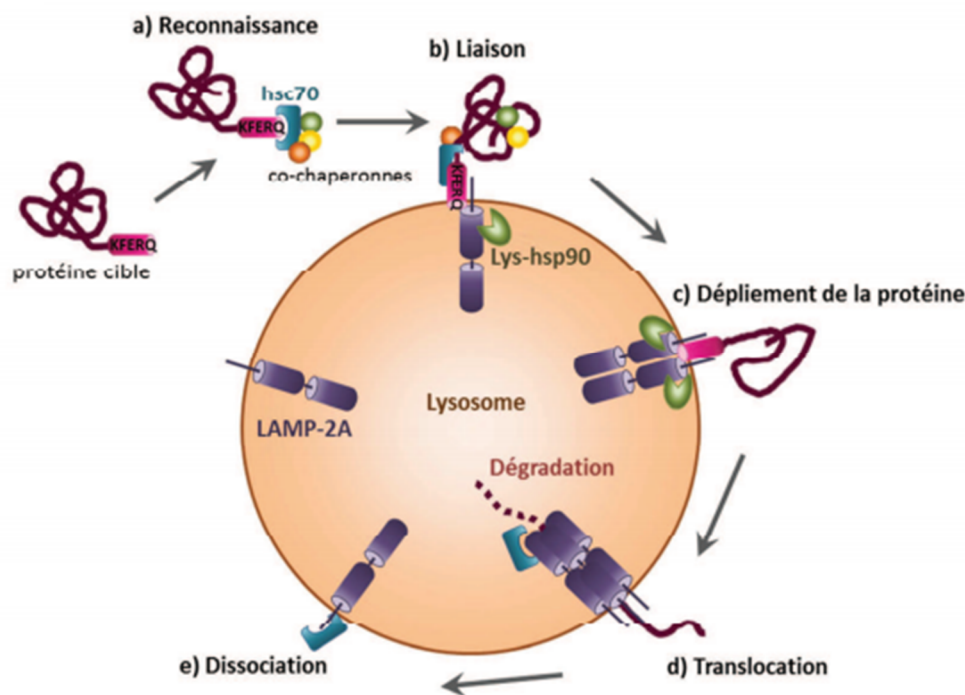


Figure 5: Etapes de l'autophagie médiée par les chaperonnes [65].

L'autophagie médiée par les chaperonnes se décompose en plusieurs étapes : a) la protéine chaperonne hsc70 reconnaît le motif KFERQ sur la protéine cible à dégrader, b) Le complexe protéine cible-hsc70 se lie à LAMP-2A sur la membrane du lysosome, c) la protéine cible est dépliée par hsc70 et LAMP-2A se multimérise. Lys-hsp90 contribue à la stabilisation de LAMP-2A lors de sa multimérisation, d) la protéine cible est transloquée dans la lumière du lysosome pour y être dégradée, e) le complexe de translocation est dissocié par hsc70 et LAMP-2A se retrouve sous forme de monomères.

3. La machinerie moléculaire de l'autophagie

La macroautophagie est la forme la plus étudiée d'autophagie et ne dérogeant pas à cette règle, le reste de ce manuscrit y est consacré. Le terme autophagie dans les paragraphes suivants ne désignera donc plus que la macroautophagie. De même, sauf mention contraire, nous ne mentionnerons plus ici que les mécanismes et protéines identifiées dans les cellules mammifères. Rappelons cependant que ces mécanismes et protéines sont extrêmement conservés entre les mammifères et la levure où ils furent généralement décrits en premier.

La dénomination des nombreux gènes identifiés pour être impliqués dans l'autophagie, devenant confuse au fil du temps et des études, a été uniformisée en 2003 sous le terme « ATG » [7]. Les protéines ATG sont recrutées dans le cytoplasme, elles s'associent de façon transitoire avec la membrane des autophagosomes. Une trentaine de gènes codant pour les protéines ATG ont été identifiés grâce à des criblages génétiques chez la levure. Dix-huit de ces ATG sont connues pour être recrutées lors de l'isolation de la membrane de l'autophagosome. De façon simplifiée, on peut subdiviser le processus de formation d'un autophagosome jusqu'à sa maturation en plusieurs étapes : la formation du complexe d'initiation, la formation du phagophore (membrane d'isolation) pendant la nucléation, l'élongation du phagophore et sa complétion permettant l'agrandissement de la double membrane, la formation de l'autophagosome refermé et l'étape finale de maturation, où l'autophagosome nouvellement formé va fusionner avec différents compartiments endosomaux et lysosomaux.

Les protéines ATG sont recrutées au niveau du site de formation de l'autophagosome pour former des complexes qui participent ensuite à toutes les étapes du processus autophagique.

La plupart des composants moléculaires impliqués dans l'autophagie ont été découverts dans le modèle *S. cerevisiae* [5,6]. Jusqu'à aujourd'hui, au moins 36 protéines ATG ont été caractérisées chez la levure ; parmi elles, 15 sont essentielles à la formation des autophagosomes.

Le fait que la plupart des ATGs identifiés chez la levure trouvèrent très vite leurs homologues chez l'homme et les mammifères en général, démontre une importante conservation de l'autophagie au cours de l'évolution.

3.1. Origine des membranes de l'autophagosome

Le processus autophagique démarre par la formation d'une double membrane appelée membrane d'isolation, ou phagophore. L'origine de cette membrane est aujourd'hui encore étudiée et débattue. Les premières observations montrèrent que le phagophore a une composition unique, il est notamment très pauvre en protéines [66]. Il semblerait que cette membrane ne soit pas synthétisée *de novo* mais provienne d'organites préexistants. Les données actuelles semblent soutenir ce dernier modèle mais un obstacle majeur dans l'identification d'un organite source est de le distinguer d'un organite simplement ciblé par l'autophagie. Malgré ces obstacles, le réticulum endoplasmique fut rapidement soupçonné comme étant une des sources de membrane donnant naissance au phagophore [67,68]. Depuis, il est admis que le RE et particulièrement des sous-domaines du réticulum appelés omégasomes sont la source principale de membranes pour l'autophagie [69,70].

En effet Axe et ses collaborateurs ont mis en évidence, lors de privation en acides aminés, la formation, à partir de la membrane du réticulum endoplasmique (RE), d'un compartiment riche en phosphatidylinositol 3-phosphate (PI3P), à proximité d'une vésicule contenant la phosphatidylinositol 3 Kinase de classe III (PI3K III) ou Vps34 (Vacuolar protein sorting 34). Ce compartiment dynamiquement lié au RE a été nommé « Omégasome » en raison de sa structure en Ω -like. Ce PI3P permet le recrutement de nombreuses protéines effectrices telles que DFCP1 (double FYVE domain-containing protein 1) ou les protéines de la famille WIPI (WD-repeat protein interacting with phosphoinositides) au niveau de l'omégasome. Celles-ci permettent la transduction du signal du PI3P ainsi que des réarrangements membranaires nécessaires à la formation de la vésicule [9, 71,72].

L'omégasome servirait à regrouper des protéines de la famille ATG (protéines de l'autophagie), pour former la membrane pré-autophagosomale appelée phagophore. Quand l'omégasome atteint sa taille maximale, le PI3P servirait à la définition du point de fusion du phagophore pour permettre la fermeture de la double membrane autophagosomale. A ce moment, l'autophagosome bourgeonne et peut aller fusionner avec le lysosome [73].

Il a également été démontré que les zones de contact entre le réticulum endoplasmique et les mitochondries étaient impliquées dans la formation de l'omégasome [74]. Il apparait désormais que d'autres sources membranaires fournissent également des lipides au phagophore. C'est notamment le cas des zones où se forment les vésicules sur le réticulum

endoplasmique (les « ER-exit sites »), de la zone intermédiaire entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de golgi dite ERGIC (ER-golgi intermediate compartment), de l'appareil de Golgi, les contacts mitochondrie-réticulum (MAM : Mitochondria-Associated Membranes), de la membrane plasmique et des endosomes en cours de recyclage [75-80]. De récentes études de microscopie électronique ont permis de visualiser ces zones de contact, et ont permis d'affirmer que le phagophore pouvait entrer en contact simultané avec plusieurs de ces organites [81,82].

De manière intéressante, il semblerait que suivant la nature du signal activateur de l'autophagie, le site d'assemblage des complexes d'initiation varie ; ainsi le réticulum semble être la source principale de membranes pour le phagophore en cas de manque de nutriments [69].

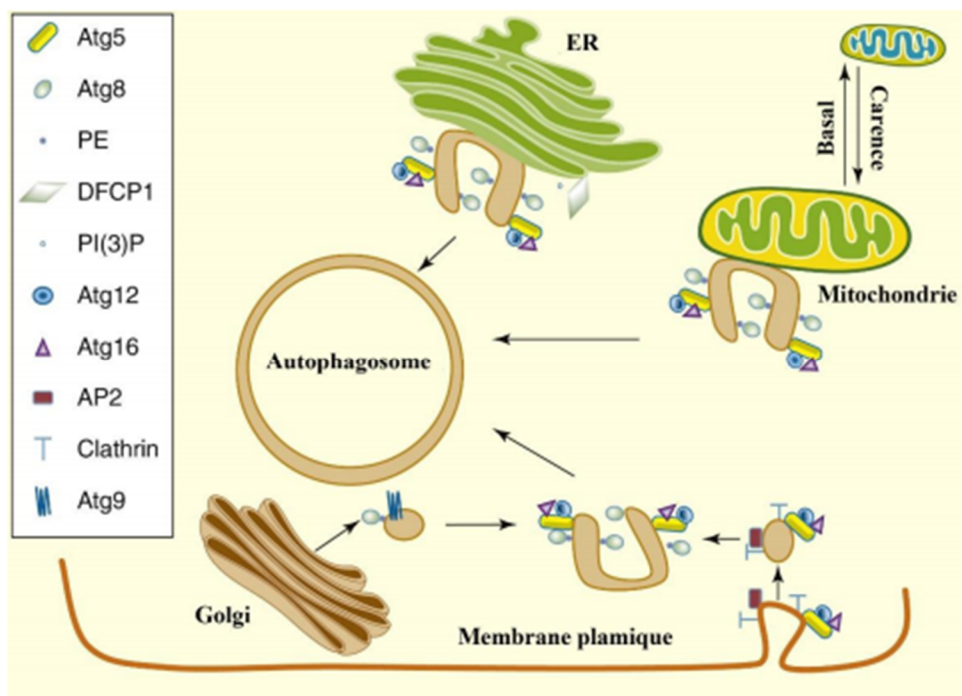


Figure 6: Les différentes sources de membrane des autophagosomes [83].

L'origine des membranes du phagophore est aujourd'hui sujette à débat. En effet, différentes études ont montré que l'émergence de ces dernières peut avoir pour origine le réticulum endoplasmique, la membrane nucléaire (non représenté dans cette figure), la mitochondrie, le golgi et la membrane plasmique.

Adaptée de (Rubinsztein *et al.*, 2012)

3.2. Initiation de l'autophagosome

La phase d'initiation du processus autophagique se caractérise par la formation dans le cytoplasme de la cellule d'une membrane d'isolation, également appelée phagophore, qui par la suite va entourer et enfermer les composants destinés à la dégradation. Cette étape est sous la dépendance du complexe ULK1 (Unc-51-like autophagy activating kinase 1) en coopération avec la PI3 kinase de classe III, Vps34 et la protéine adaptatrice Beclin-1.

Le complexe ULK1 est le premier complexe intervenant dans la régulation de l'autophagie. Il est composé de ULK1, une serine/théronine kinase, ainsi que de Atg13, Atg101 et FIP200 (FAK family kinase-interacting protein of 200 kDa). Dans certains cas, ULK1 peut être remplacé par ULK2, un homologue fonctionnellement redondant de cette kinase [84]. Au sein de ce complexe, ULK1, FIP200 et Atg101 sont liées directement à la protéine Atg13. Atg101 jouerait un rôle stabilisateur d'Atg13 alors que FIP200 aurait un rôle de support permettant de recruter d'autres protéines de la machinerie au niveau de l'autophagosome en formation après activation du complexe [85]. Le complexe ULK1-Atg13-FIP200-Atg101 est constitutivement formé dans le cytosol, indépendamment des conditions nutritionnelles.

Chez les mammifères, le complexe ULK1 est placé sous le contrôle de la voie mTOR (mammalian target of rapamycin). Brièvement, le complexe mTORC1 (Mammalian target of rapamycin complex 1) maintient le complexe ULK1 sous forme phosphorylée dans des conditions nutritionnelles normales. En cas de carence, la phosphorylation de ULK1 est levée, et l'autophagie est induite. ULK1 peut en parallèle être phosphorylé directement par l'AMPK (Adenosin Monophosphate-activated Protein Kinase) sur d'autres résidus [86,87].

Ces étapes de phosphorylations/déphosphorylations ont pour conséquence l'activation et la relocalisation du complexe ULK1 au niveau du site d'assemblage de l'autophagosome [86]. Celui-ci permet ainsi le recrutement de protéines nécessaires à la formation de l'autophagosome telles que LC3, AMBRA1 (Activating molecule in Beclin 1-regulated autophagy) ainsi que le complexe Atg12-Atg5-Atg16L de par l'activité kinase de ULK1 [88]. L'activation du complexe ULK1 permet également le recrutement et la phosphorylation de la protéine Beclin-1, ce qui entraîne l'activation du complexe PI3K de classe III (complexe permettant la nucléation), et donc la formation de l'autophagosome [89].

Chez les mammifères, ULK1 a un homologue proche, ULK2, mais leurs rôles relatifs ne sont pas clairement établis. Il semble qu'ULK1 et ULK2 soient tous deux impliqués dans l'induction de l'autophagie par la carence nutritionnelle. La formation des autophagosomes est inhibée uniquement en l'absence combinée d'ULK1 et ULK2.

3.3. Nucléation

L'étape de nucléation du phagophore nécessite plusieurs complexes protéiques qui semblent requérir 3 protéines en particulier : la Phosphatidylinositol 3 kinase de classe III ou Vps34 (Vacuolar protein sorting 34), Beclin 1 et la phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 4 (PIK3R4 ou Vps15). L'activité kinase de Vps34 permet la production de PI3P, requis pour la formation de l'autophagosome et les protéines Beclin 1 et Vps15 servent de régulateurs de cette activité [90]. Ces trois protéines peuvent être retrouvées associées à différents partenaires, et chaque association joue un rôle différent dans la régulation de l'étape de nucléation de l'autophagie.

Il est utile de mettre ici en avant le rôle central de la protéine Beclin 1. Cette protéine peut en effet interagir avec la protéine ATG14L (Atg14 like, aussi appelée BARKOR pour Beclin 1 associated autophagy related key regulator) pour former le premier complexe PI3K de classe III (Figure 5, Complexe 1) afin de permettre l'activation de Vps34 et ainsi la production de PI3P au niveau de l'omégasome [91,92]. Beclin 1 peut aussi interagir avec la protéine UVRAG (UV radiation resistance associated gene protein) qui entre en compétition avec ATG14L, puisque leur liaison sur Beclin 1 est mutuellement exclusive, et peut permettre la formation de deux sous-complexes distincts : 1) un complexe activateur de la formation de l'autophagosome lorsque UVRAG est associé à la protéine Bif-1 (Bax-interacting factor 1) figure 5 complexe 2a) ou 2) un complexe inhibant la maturation de l'autophagosome quand UVRAG s'associe à la protéine Rubicon (RUN domain and cysteine-rich domain containing Beclin 1-interacting protein)(Figure 5, complexe 2b)[93,94].

L'interactome de Beclin 1 est très étudié, et de nombreuses autres protéines peuvent s'y lier de façon transitoire [95]. On peut citer la protéine AMBRA1, un régulateur positif du complexe permettant sa relocalisation au niveau de l'omégasome de par son interaction avec ULK1, ou la protéine anti-apoptotique Bcl-2, un régulateur négatif du processus qui se lie à

Beclin 1 via son domaine BH3 (Bcl-2 homology 3) [95,96]. Tous ces partenaires additionnels permettent une modulation de l'activité autophagique plus fine.

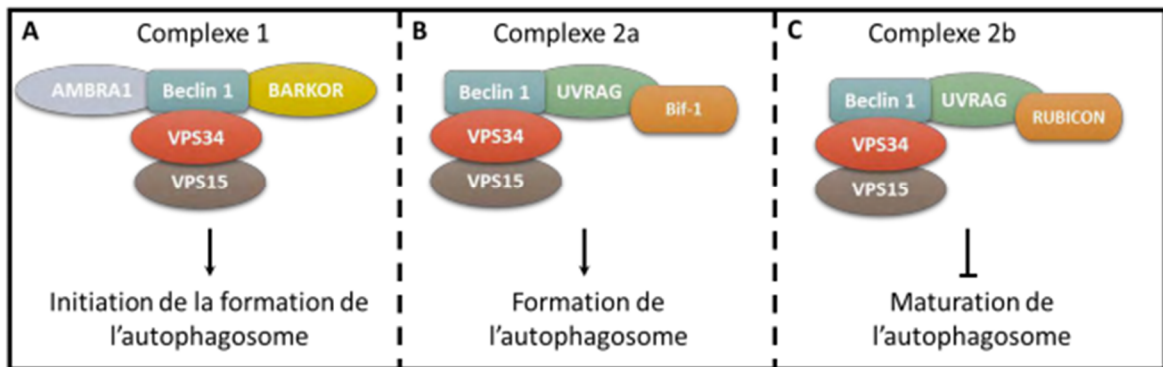


Figure 7: Complexes de nucléation (complexes PI3K de classe III) [97].

La protéine VPS34, une PI3kinase de classe III, porte l'activité catalytique de ce complexe. Cette activité peut être régulée par différents partenaires protéiques. (A) Le complexe 1 permet l'initiation de la formation de l'autophagosome, grâce à l'interaction avec les protéines **BARKOR** et **AMBRA1**. (B) Le complexe 2a induit l'autophagie via le recrutement de **UVRAG** et de **Bif-1**, permet la formation de l'autophagosome et promeut l'activité autophagique. (C) Le complexe 2b via l'interaction **UVRAG** et **Rubicon** bloque la maturation de l'autophagosome et joue un rôle d'inhibiteur de l'autophagie.

3.4. Elongation

Une fois le phagophore généré, la progression du processus autophagique requiert son allongement et son incurvation, autour du contenu cytoplasmique à séquestrer. En effet, ces deux événements sont essentiels à la formation de l'autophagosome. Cette étape d'élongation de la membrane est régulée par deux systèmes de conjugaison, interdépendants et analogues aux systèmes d'ubiquitination des protéines, appelés « Ubiquitin-like conjugaison system ». Le système d'ubiquitination est composé de trois classes de protéines, les enzymes activatrices E1, de conjugaison E2 et ubiquitines ligases E3. Dans le cas des systèmes de conjugaison de l'élongation, huit protéines de la famille ATG jouent le rôle des enzymes E1, E2 et E3 et permettent la formation de deux conjugués distincts : Atg12-Atg5 et LC3-PE (Light Chain 3 - Phosphatidyl-Ethanolamine).

La formation du premier de ces complexes commence par l'activation d'ATG12 par ATG7 (qui agit ici comme une enzyme E1), la protéine ATG12 est apparentée à l'ubiquitine. Cette activation, ATP-dépendante, entraîne le transfert d'ATG12 vers l'enzyme de type E2, ATG10 [97].

Enfin, la glycine C-Terminale d'ATG12 se lie, de façon covalente, à la lysine 149 de la protéine ATG5 libérant alors la protéine ATG10 afin de former le conjugué ATG12-ATG5 [98]. La protéine Atg16L s'associe ensuite, de manière non covalente, à celui-ci afin de former un complexe macromoléculaire d'approximativement 800 kDa (Atg12/Atg5/Atg16L) [99].

Notons qu'aucune enzyme ligase E3 ne semble intervenir dans ce système de conjugaison. Par ailleurs, le conjugué ATG12-ATG5 joue le rôle d'enzyme de type E3 pour le système de conjugaison ATG8/LC3-PE (présenté dans le paragraphe suivant). Ce complexe ATG12-ATG5-ATG16L se situe sur la membrane externe du phagophore en élongation et se dissocie dès la fermeture de l'autophagosome.

Dans ce second système, la protéine LC3 joue le rôle de l'ubiquitine. A l'inverse d'ATG12, celle-ci est initialement présente sous forme non mature appelée pro-LC3 et doit impérativement être maturée en LC3-I pour être ensuite activée.

En effet, LC3 est clivée au niveau de sa glycine 120 par ATG4 et forme ainsi la LC3-I cytosolique qui sera ensuite conjuguée à la phosphatidyléthanolamine (PE) par l'action conjuguée d'ATG7 (qui joue le rôle d'une enzyme E1) et d'ATG3 (qui joue le rôle d'une enzyme E2) donnant naissance au conjugué LC3-PE ou LC3II [100,101]. Il est intéressant de noter qu'il s'agit de l'unique système, décrit à ce jour, capable de conjuguer une protéine à un lipide. Contrairement au complexe ATG12-ATG5-ATG16, LC3-II se distribue de manière équitable entre les membranes externes et internes du phagophore. Cette forme de LC3 lipidée, appelée LC3-II, s'enchâsse dans la membrane du phagophore et joue un rôle crucial dans l'élongation mais également dans les formes sélectives d'autophagie. En effet, LC3-II intervient dans la fermeture des membranes et ne se dissocie pas après la formation complète de l'autophagosome.

L'activité de ces deux complexes de conjugaison est étroitement liée. En effet le complexe ATG12-ATG5-ATG16L est localisé au niveau de la membrane du phagophore et agit comme une enzyme E3 sur ATG3 et ainsi promeut la lipidation de LC3 [102].

Le système d'apport de lipide au phagophore reste encore peu connu, on suppose que cet apport est assuré par la seule protéine ATG transmembranaire : ATG9 [103]. Elle colocalise partiellement avec LC3, en revanche elle ne se retrouve pas sur les autophagosomes [104]. En effet, ATG9 est proposé comme un transporteur de lipides vers le site de formation des autophagosomes [9].

Il semblerait que les endosomes positifs pour ATG9 puissent fusionner avec des vésicules contenant ATG16L1 grâce à des protéines SNARE (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor), ce qui ensuite permettrait la croissance de l'autophagosome [80]. Cependant, il reste encore de nombreuses inconnues dans ce mécanisme. Ainsi, la présence de WIPI semble nécessaire pour les mouvements d'ATG9 mais aussi pour la fermeture de l'autophagosome après lipidation où ATG2A et ATG2B pourraient aussi intervenir [71,104, 106].

De même les étapes finales de l'élongation, avec notamment la fermeture de l'autophagosome, sont mal résolues. Cependant, l'activité d'ATG4 est de nouveau nécessaire pour dissocier LC3-II de la face externe de l'autophagosome, sans quoi des autophagosomes incomplets et non fermés s'accumulent dans la cellule [107]. Quant à la fermeture de l'autophagosome en elle-même, elle fut longtemps qualifiée à tort de fusion membranaire alors que le mécanisme s'apparente à la scission membranaire puisque le continuum entre la face externe et interne de la double-membrane est rompu lors de la fermeture [107].

Enfin, LC3 II, située sur la surface interne, sera dégradée lors de la fusion avec le lysosome. Ces caractéristiques font de LC3-II un marqueur de choix pour l'étude du flux autophagique [108]. L'altération d'un seul des acteurs impliqué dans le processus de conjugaison suffit à abolir la genèse de l'autophagosome, démontrant l'importance de ces deux complexes dans le processus d'autophagie.

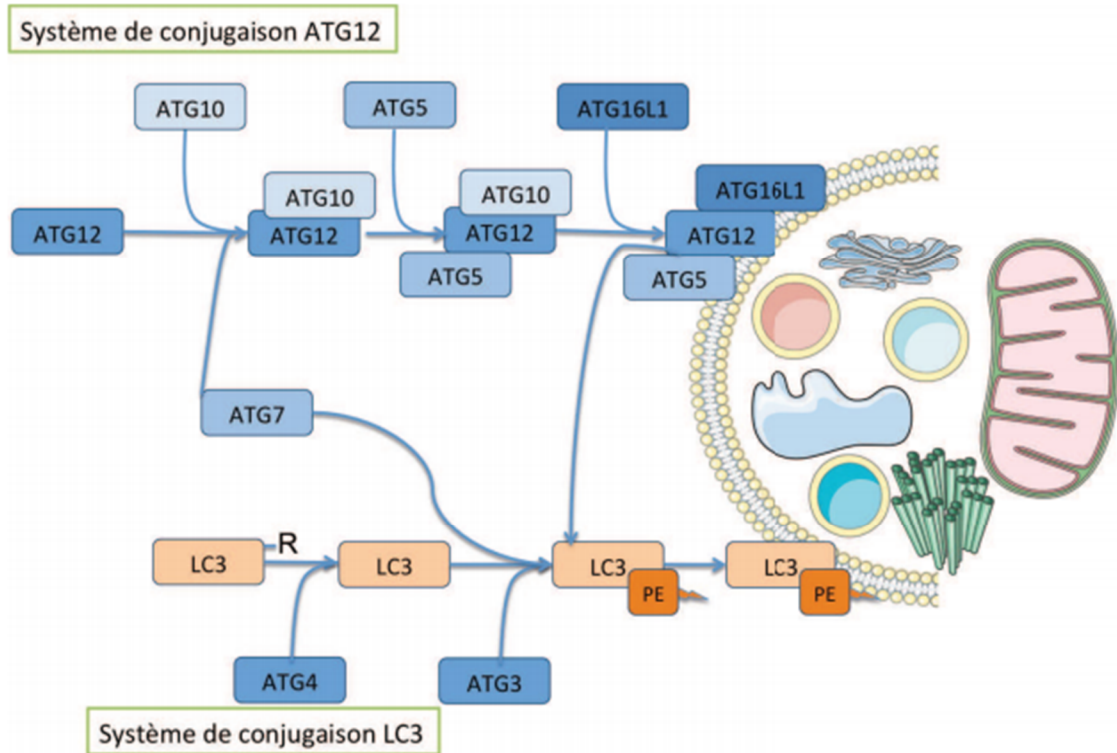


Figure 8: Elongation du phagosome [27].

La machinerie d'élongation est composée de deux systèmes de conjugaison, à savoir les systèmes ATG12 et LC3. Ils sont incorporés dans les membranes de l'autophagosome sous la forme d'un complexe ATG12-ATG5/ATG16L1 et sous forme lipidée pour LC3 après incorporation d'une phosphatidyléthanolamine (LC3-PE). La lipidation de LC3 est possible, suite au clivage via la protéine ATG4 et conjugaison à la PE grâce à ATG3. La conjugaison ATG12/ATG5 s'effectue grâce à l'action d'ATG10 avant liaison à ATG16L1. La formation des deux systèmes de conjugaison nécessite également l'activité de l'enzyme ATG7.
R-, Résidu d'arginine 117.

3.5. Maturation et dégradation

Une fois formés, les autophagosomes sont acheminés vers les lysosomes avec lesquels ils devront fusionner. Pour cela, ils empruntent le réseau de microtubules qu'ils remontent de façon bidirectionnelle, par l'intermédiaire d'une protéine leur servant de moteur moléculaire, la dynéine, jusqu'au centre organisateur des microtubules MTOC (MicroTubule Organization Center) une zone riche en lysosomes [110]. Les autophagosomes peuvent alors soit fusionner avec des endosomes pour former des amphisomes, soit fusionner directement avec des lysosomes pour former les autolysosomes. La fusion en elle-même fait intervenir de nombreux facteurs dont les protéines de la famille SNARE, la protéine Rab, ESCRT (Endosomal Sorting Complex Required for Transport), et LAMP (Lysosome-associated membrane protein) [111,114]. Suite à la fusion, les hydrolases lysosomales dégradent le matériel séquestré dans l'autolysosome ainsi que la membrane interne de ce dernier, ce qui permet ultérieurement le relargage d'acides aminés ainsi « recyclés » dans le cytoplasme. La dégradation du contenu de l'autophagosome requière la participation des hydrolases acides du lysosome, telles que :

- les lipases : elles génèrent des acides gras à partir de lipides.
- les protéases : elles dégradent les protéines en peptides, lysés ensuite par des peptidases en acides aminés.
- les nucléases : elles dégradent les acides nucléiques en nucléosides.

L'ensemble de ces produits de dégradation seront libérés dans le cytosol, grâce à des transporteurs lysosomaux, afin d'être réutilisés par la cellule [115]. La protéine LC3-II située sur la membrane interne de l'autophagosome sera dégradée, alors que la fraction se situant sur la membrane externe sera recyclée en LC3-I via un clivage de la PE par ATG4 [106,110-114, 116]. LC3-I pourra ainsi à nouveau servir à la formation d'un nouvel autophagosome. Durant ce processus, le pool de lysosomes fonctionnels doit constamment se renouveler, afin qu'une réserve de lysosomes « libres » soit toujours disponible. Ce renouvellement est médié par un processus appelé « autophagic lysosomal reformation ». Ce mécanisme implique la formation de structures tubulaires portant la protéine LAMP1, émanant des lysosomes et au bout desquelles on peut observer un bourgeonnement et la formation de nouvelles vésicules. Ces vésicules passent ensuite par des étapes de maturation et permettent la formation de nouveaux lysosomes fonctionnels. Ce processus est placé sous le contrôle de la voie mTOR [117,118].

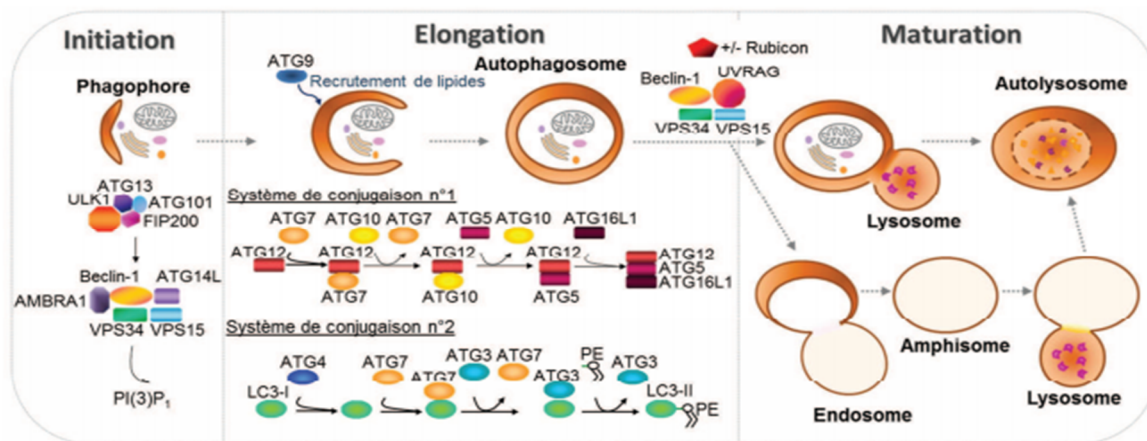


Figure 9: Acteurs moléculaires de l'autophagie [119].

Schéma récapitulatif des acteurs moléculaires intervenant dans les différentes étapes de l'autophagie.

3.6. Rôle du cytosquelette

Le cytosquelette participe à l'édification de l'architecture tridimensionnelle de la cellule, mais également au trafic, au mouvement et à la division cellulaires. Le cytosquelette est constitué de quatre composants majeurs: les filaments d'actine, les microtubules, les filaments intermédiaires et la septine intervenant tous à divers niveaux dans le mécanisme d'autophagie. Les microtubules sont constitués de dimères de tubuline α et β et sont des polymères polarisés. L'extrémité (-) est souvent rattachée au centrosome, tandis que l'extrémité (+) se trouve à la périphérie de la cellule. Les mouvements le long des microtubules sont assurés par des molécules moteurs appelés kinésine (transport vers la périphérie) et dynéine (transport vers le centrosome). De manière surprenante, les microtubules ne sont pas nécessaires à l'autophagie dans la levure. En revanche, dans les cellules mammifères ce sont des acteurs clés dans la formation des autophagosomes ainsi que dans leur fusion avec les lysosomes. De plus, ils favorisent la fusion de l'autophagosome et du lysosome. Il a été montré que dans des hépatocytes de rat, les microtubules permettent la fusion des vésicules autophagiques et d'endosomes [120]. Les microtubules ne sont pas

seulement impliqués dans l'initiation mais également dans la maturation et la fusion des autophagosomes avec les lysosomes [121]. En effet, les autophagosomes se forment de manière aléatoire dans les régions périphériques de la cellule, tandis que les endosomes tardifs et les lysosomes se trouvent dans la zone périnucléaire. Ainsi les autophagosomes se forment puis se déplacent le long des microtubules de manière bi-directionnelle pour fusionner efficacement avec ces vésicules [122].

Une étude a montré que le désassemblage des microtubules affecte la formation des autophagosomes [123]. La stabilisation des microtubules permet ainsi de promouvoir la maturation des autophagosomes en augmentant leur fusion avec les lysosomes [121]. De plus, l'absence de dynéine conduit à l'accumulation de LC3-II et une réduction de la dégradation d'agrégats protéiques [124]. De même, l'accumulation de lysosomes dans la région périnucléaire, qui est le résultat de l'abolition de l'expression de certaines kinésines, augmente la fusion avec les autophagosomes [125].

Les microtubules ne sont pas les seuls éléments du cytosquelette à intervenir dans l'autophagie. En effet, il a été récemment décrit que la myosine VI, qui est un moteur moléculaire se déplaçant le long des filaments d'actine, joue un rôle crucial dans la fusion des autophagosomes avec les lysosomes. De plus la myosine VI est également impliquée dans la maturation puisque l'inhibition de son expression conduit à l'accumulation d'autophagosomes [126]. Elle interagit avec Tom 1 (Target of myb1), qui appartient aux protéines ESCRT, liée aux endosomes. Ceci suggère une importance de myosine VI dans la fusion entre autophagosomes et endosomes. D'un autre côté, la myosine VI interagit avec les protéines optineurine, NDP52 (Nuclear dot protein 52kDa) et T6BP (TRAF6-binding protein). Ces trois protéines font partie des protéines appelées récepteurs autophagiques car elles possèdent toutes un site d'interaction avec la protéine LC3 appelé domaine LIR. Ces récepteurs autophagiques ont pour fonction principale de cibler des protéines vers la dégradation autophagique, notamment en reconnaissant des ubiquitinations sur les protéines à dégrader. Le site de liaison à la myosine VI sur les trois protéines optineurine, NDP52 (appelée aussi Calcoco2) et T6BP (appelée également TAX1BP1 ou Calcoco3) chevauche le site d'interaction avec les protéines ubiquitinées. Ainsi, ces protéines pourraient avoir une

fonction double. Premièrement, elles peuvent servir d'adaptateurs entre les protéines ubiquitinées et les membranes conjuguées à LC3 pour cibler ces protéines vers la dégradation.

Deuxièmement, elles peuvent se lier à LC3 sur la membrane externe des autophagosomes d'un côté, et à la myosine VI de l'autre, permettant ainsi un ciblage des autophagosomes vers les endosomes. La myosine VI pourrait permettre des mouvements sur les filaments d'actine afin de délivrer les autophagosomes au niveau des lysosomes et faciliter ainsi la maturation. Ainsi les travaux de Tumbarello et son équipe suggèrent une double fonction de ces (ou du moins certaines) protéines.

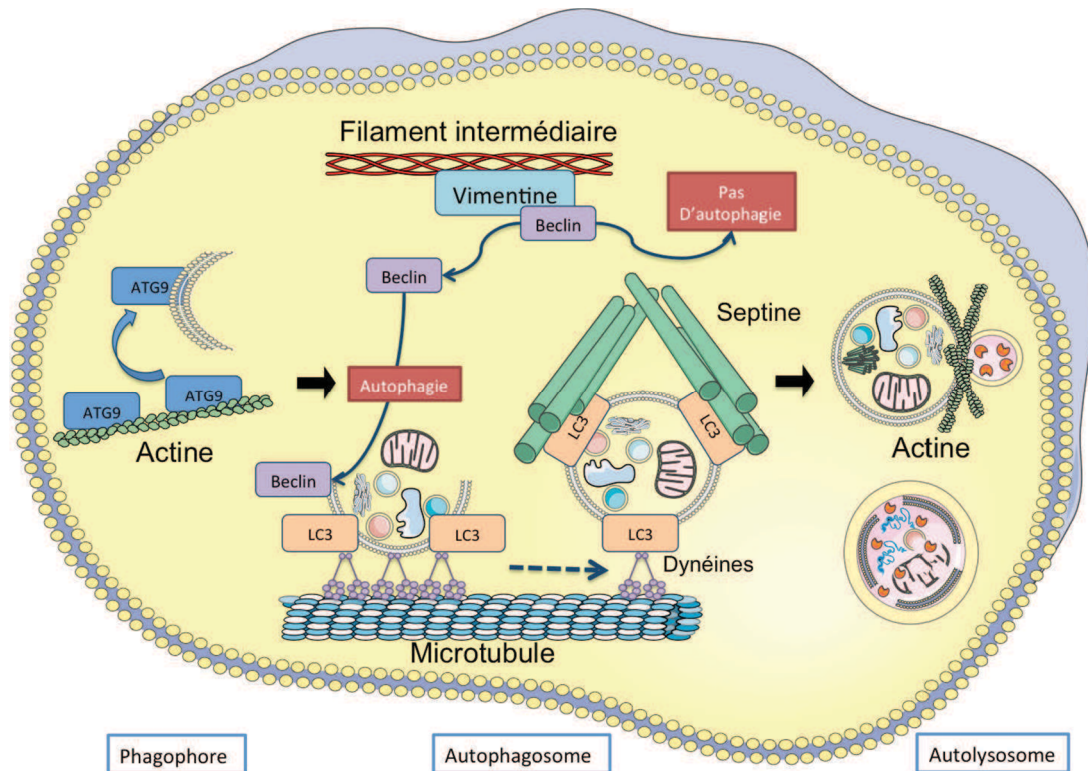


Figure 10: Rôle du cytosquelette dans la dynamique de l'autophagie [127].

Lors de l'initiation du phagophore, ATG9 est une protéine transmembranaire qui sert au recrutement de la membrane. La polymérisation de l'actine permet le mouvement de la protéine ATG9 vers le site d'assemblage du phagophore.

Lors de l'étape d'élongation, les microtubules et la dynéine dirigent l'autophagosome vers la zone où sont concentrés les lysosomes. C'est la protéine LC3 qui crée le lien entre les microtubules et l'autophagosome. De plus, pendant cette étape, la septine contrôle la taille et la structure de l'autophagosome. Elle permet également le recrutement des protéines autophagiques telles que LC3 afin de faciliter la formation de l'autophagosome. Au contraire, la phosphorylation de la protéine Beclin1 par la protéine kinase Akt peut promouvoir l'association de cette protéine avec la vimentine. Ce complexe inhibe le rôle pro-autophagique de la protéine Beclin1.

Lors de la maturation de l'autophagosome, dans le cas de l'autophagie sélective par l'ubiquitine, l'actine permet la fusion de l'autophagosome et des lysosomes.

3.7. Autophagie non canonique

Le processus canonique de formation de l'autophagosome et d'induction de l'autophagie fait intervenir les trois complexes majeurs présentés ci-dessus : le complexe ULK1, le complexe Beclin-Vps34-BARKOR ainsi que les systèmes de conjugaison ATG12-ATG5 et LC3-PE. Il est maintenant connu que des processus non-canoniques, indépendants de certains de ces complexes pouvaient être mis en place sous certaines circonstances, et entraîner la dégradation de substrats par autophagie [128]. Par exemple il existe une voie d'autophagie indépendante d'ATG5 et d'ATG7 où la formation des autophagosomes repose sur Rab9 [129]. Il existe également une autophagie dépendante d'ATG5 et ATG7 mais qui est Beclin-1 indépendante. Ce cas de figure se présente quand par exemple des cellules cancéreuses du cancer du sein sont exposées au resveratrol ou bien lors de l'exposition à l'hémolysine de la bactérie *S. aureus* [130]. Un autre exemple est l'induction d'une autophagie indépendante de Beclin-1 par l'acide oléique, un acide gras non saturé [131]. De plus, l'inhibition de l'expression d'un membre des protéines SNARE, appelé aSNAP induit un flux autophagique complet indépendamment de Beclin-1 [132]. Une autre étude a montré que le mécanisme principal d'élimination des mitochondries dans les réticulocytes est l'autophagie ULK1-dépendante mais d'ATG5-indépendante [133].

Enfin un rôle dans l'induction de l'autophagie par PI5P quand VPS34 est inhibé a récemment été découvert [134]. Ce lipide est assez mal connu pour le moment en raison de sa faible abondance. Dans ces travaux le rôle de PI5P dans la biogénèse des autophagosomes se substitue à celle de PI3P et pourrait expliquer des observations précédentes d'autophagie PI3P-indépendante [135]. Pour finir, une forme d'autophagie indépendante de l'étape d'initiation par ULK1 a été décrite en réponse à l'ammoniaque ou à une privation en glucose [136].

Ce type d'autophagie non canonique reste cependant peu décrit.

3.8. Régulation de l'autophagie

En raison de son importance dans le maintien de l'homéostasie intracellulaire, l'autophagie est présente à un niveau basal au sein de tous les types cellulaires. Néanmoins, le flux autophagique peut- être plus fortement induit, par exemple lors de la déprivation en nutriments : c'est donc un processus majeur de la réponse adaptative aux conditions de stress

[137-139]. Comme la plupart des systèmes de réponse aux stress, un excès comme un défaut d'autophagie peuvent tous deux s'avérer létaux. En raison de l'impact majeur de ce processus sur le destin cellulaire, chacune de ses étapes est très finement régulée :

- au niveau transcriptionnel, par différents facteurs de transcription tels que NFκB (Nuclear factor-kappa B), FOXO3 (Forkhead box class O3), STAT3 ou TFEB (Transcription factor EB) [140].

- au niveau post-transcriptionnel, par de nombreux miARN qui contrôlent à la fois la stabilité et le niveau de traduction de plusieurs cibles identifiées tout au long du processus autophagique. L'implication des protéines de liaison aux ARN, et notamment des ARE-BP, autres acteurs clés du contrôle de l'expression génique au niveau post-transcriptionnel, reste encore aujourd'hui mal connue.

- au niveau post-traductionnel, par phosphorylation ou ubiquitinylation de différents acteurs clés du processus autophagique.

Quel que soit le niveau de régulation considéré, il est capital de préciser que ces mécanismes de contrôles ne sont effectifs que suite à l'intégration de différents signaux, qui dans le cas de l'autophagie, convergent principalement (mais pas exclusivement) vers la voie mTOR et plus précisément le complexe mTORC1.

3.8.1. Régulation de l'activité du complexe mTORC1

mTOR est une sérine thréonine kinase appartenant à la famille des PI3K (Phosphoinositide 3 Kinase). Elle peut être incluse dans deux types de complexes : mTORC1 et mTORC2, qui diffèrent de par leur sensibilité à la rapamycine, leurs activateurs et leurs cibles. Outre la kinase mTOR, les deux complexes partagent d'autres protéines comme mLST8 (mammalian lethal with sec-13 protein 8) dont la fonction est encore inconnue, mais aussi Deptor (DEP domain containing mTOR interacting protein) un régulateur négatif de mTOR, et enfin le complexe Tti1/Tel2 servant de support et de stabilisateur à la formation des deux complexes. Les protéines Raptor (regulatory-associated protein of mammalian target of rapamycin), et PRAS40 (proline-rich Akt substrate 40kDa) sont propres au complexe mTORC1, tandis que rictor (rapamycin-insensitive companion of mTOR), mSin1 (mammalian stress-activated map-kinase interacting protein 1), et pitor1/2 (protein observed with rictor 1 and 2) sont quant à elles exclusives à mTORC2 [141]. Dans la suite de ce

manuscrit, je me focaliserai uniquement sur le complexe mTORC1 qui semble être le seul impliqué dans le contrôle de l'autophagie. Comme énoncé précédemment, le complexe mTORC1 permet d'intégrer les signaux cellulaires provenant de voies différentes : les voies énergétiques, la teneur en facteurs de croissance, en acides aminés, et en oxygène [142-145]. En fonction des besoins cellulaires, mTORC1 permet de réguler la balance entre les processus cellulaires anaboliques (synthèse protéique, lipidique) et les processus cataboliques, en particulier l'autophagie. L'intégration de la plupart de ces signaux fait intervenir le complexe TSC1/2 (tuberous sclerosis complex 1/2). Par exemple, la présence de facteurs de croissance dans le milieu, tels que l'Insulin Growth Factor 1 (IGF1), ou encore la teneur en ATP et en oxygène, maintiennent le complexe TSC1/2 inactif, respectivement par une activation des voies PI3K/Akt et MAPK (IGF1) ou l'inhibition de l'AMPK (ATP, oxygène). En conditions de stress, lorsque ces facteurs viennent à manquer, la répression sur le complexe TSC1/2 est levée. Ce complexe fonctionne alors comme une protéine activatrice de GTPase (GTPase-activating-protein, GAP) vis-à-vis de la protéine Rheb (Ras homolog enriched in brain) et stimule la conversion de GTP-Rheb en GDP-Rheb qui perd alors la capacité de se lier à mTORC1. Cette perte d'interaction avec Rheb inhibe alors l'activité kinase de mTORC1 ce qui active le flux autophagique [146-149].

Dans le cas d'une déprivation en acides aminés, l'activation du complexe TSC1/2 n'est pas requise pour inhiber mTOR: le complexe mTOR est dans ce cas de figure directement inactivé par une perte de l'interaction au niveau du lysosome avec le complexe regulator (dépendant des GTPases RAG), requis pour l'activation de Mtor [150-152]. En conclusion, l'aspect capital à retenir est que l'induction du flux autophagique résulte le plus souvent d'une levée de répression exercée par mTOR sur le processus autophagique.

3.8.2. Régulation du processus autophagique par mTORC1

En conditions nutritionnelles normales (en absence de carence), mTORC1 est actif et se lie à ULK1 via la protéine Raptor [153]. Cette liaison entraîne la phosphorylation d'ATG13, ainsi que de ULK1 au niveau du résidu sérine 757 (Ser757), ce qui maintient le complexe ULK1 sous forme inactive et inhibe l'initiation de l'autophagie [154]. mTORC1 peut également inhiber le processus autophagique en intervenant directement lors de l'étape de nucléation, par phosphorylation d'Atg14L (et inhibition subséquente de la kinase Vps34).

Lors d'une carence nutritionnelle, l'inactivation de mTORC1 permet la libération du complexe ULK1, ce qui provoque la perte des phosphorylations de Atg13 et de ULK1 (Ser757) mentionnées plus haut, et donc l'activation du complexe ULK1. Ce dernier peut alors s'autophosphoryler au niveau de sa sérine 467 mais aussi phosphoryler Atg13 et FIP200: le complexe ULK1 est ainsi relocalisé au niveau de l'omégasome et permet l'initiation de l'autophagie.

3.8.3. Régulation post-transcriptionnelle du processus autophagique par les ARE-BP et les miARN

Au cours de ces dernières années, de nombreuses études se sont intéressées à la régulation de l'autophagie au niveau post-transcriptionnel. Ces études ont notamment permis de mettre en évidence des liens étroits entre les miARN et certains acteurs clés de la machinerie autophagique. De façon intrigante, comme relevé par le Dr Lisa Frankel [154], de nombreux miARNs capables d'inhiber le processus autophagique, tels que miR-34a, miR-30a et miR-101, sont considérés comme suppresseurs de tumeur, ce qui suggère une dépendance de certaines tumeurs vis-à-vis du processus autophagique. De manière générale, il semble même que le réseau des miARN joue, dans sa globalité, un rôle important dans l'autophagie, comme démontré dans un modèle de leucémie lymphocytaire chronique (LLC) où l'invalidation de DICER (un facteur nécessaire à la biogenèse des miARN) inhibe l'autophagie et conduit les cellules à la mort [155].

miR-34a, est un miARN connu pour cibler les transcrits ATG9A et ATG4B, et ainsi inhiber l'autophagie. Pourtant, selon les contextes cellulaires, ce miARN semble jouer un rôle ambivalent vis-à-vis de l'autophagie : en effet, une autre cible de ce miARN est l'ARNm Bcl-2 qui est lui-même un régulateur négatif de l'autophagie [156,157]. Ainsi, comme cela a été rapporté dans d'autres modèles cellulaires, miR-34a peut également, en ciblant Bcl-2, lever la répression exercée par cette protéine sur l'autophagie et favoriser ce processus cellulaire. Le rôle des protéines de liaison à l'ARN dans la régulation du processus autophagique demeure à ce jour plus mystérieux. Parmi les quelques exemples documentés, on peut notamment citer le rôle joué par les protéines de la famille ELAV/Hu qui apparaissent comme des régulateurs positifs de la stabilité et de la traduction d'ARNm impliqués dans l'autophagie. L'ARE-BP HuR a par exemple été décrite comme pouvant stabiliser le transcrit p62 dans la lignée

cellulaire ARPE-19. Une autre protéine de la même famille, Human antigen D (HuD), est capable d'interagir avec l'ARNm ATG5 dans les cellules pancréatiques β , et de favoriser ainsi sa traduction et le processus autophagique en général [158]. L'implication des protéines de liaisons aux ARN pourrait également constituer un aspect majeur de la « RNAutophagy », un processus récemment dévoilé de dégradation sélective de certains ARN par autophagie [159]. Le nouveau champ d'investigation ouvert par le rôle des ARE-BP dans la régulation de l'autophagie reste cependant largement inexploré, et des études ultérieures seront nécessaires afin d'appréhender pleinement cet aspect.

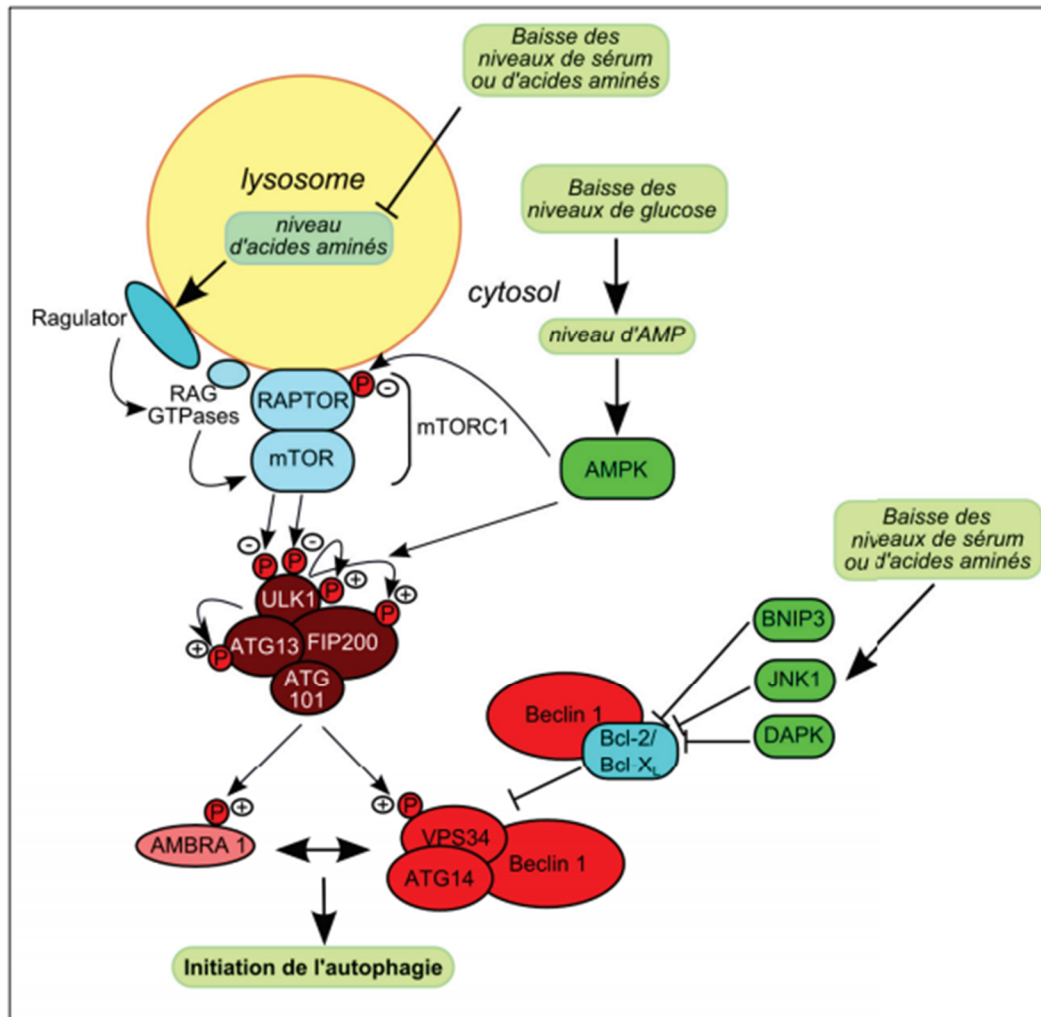


Figure 11: Activation ou inhibition de l'autophagie [160].

De nombreux signaux intra ou extracellulaires peuvent moduler l'autophagie et ce en agissant sur les deux complexes de l'initiation, ULK et Beclin 1. Parmi ces signaux, les plus importants sont ceux liés aux niveaux de nutriments disponibles : sérum, acides aminés et glucose. Ces signaux sont intégrés soit dans le cytosol par l'intermédiaire du complexe AMPK ou au niveau de la membrane du lysosome par le complexe mTORC1. Le complexe mTORC1 inhibe l'initiation en phosphorylant ULK1 sur de nombreux sites ce qui inhibe son activité kinase. A l'inverse, AMPK active l'initiation de deux façons : en phosphorylant la sous-unité RAPTOR du complexe mTORC1 ou en phosphorylant deux sites sur ULK1 qui activent son activité kinase. Enfin, l'association de Beclin 1 avec le reste de son complexe est modulée par sa libération de Bcl-2/Bcl-XL via l'implication de plusieurs protéines comme BNIP3, JNK1 et DAPK. Note : les + et les - indiquent l'activité activatrice ou inhibitrice des événements de phosphorylation sur les protéines phosphorylées.

4. Fonctions de l'autophagie:

L'autophagie joue un rôle important dans le maintien de l'homéostasie cellulaire en raison de sa fonction de contrôle qualité du cytoplasme. Elle est aussi impliquée dans l'adaptation et la survie des cellules soumises à des conditions de stress, notamment métaboliques. Outre ces fonctions physiologiques, le processus autophagique et son dérèglement sont impliqués dans un grand nombre de pathologies.

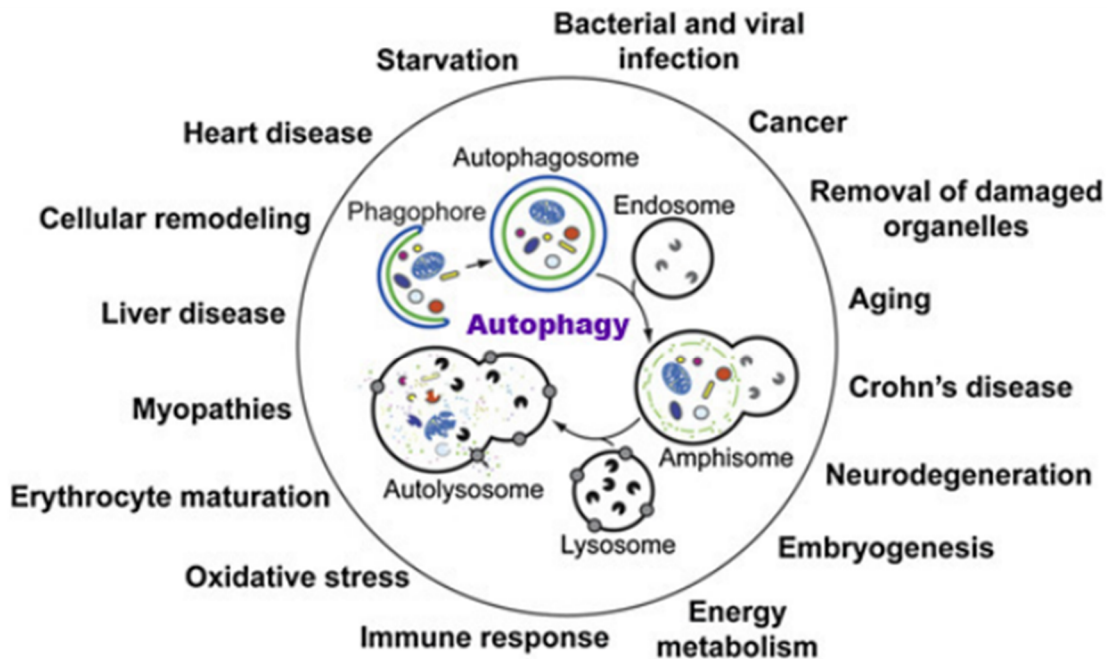


Figure 12: Imbrication du processus d'autophagie dans une multitude de voies physiologiques et physiopathologiques [161].

Un grand nombre de travaux a mis en lumière l'implication de l'autophagie dans des fonctions physiologiques et des altérations physiopathologiques. En effet, des perturbations du processus ont été décrites dans le cadre de pathologies neurodégénératives, des phénomènes de tumorigenèse, par exemple.

4.1. Rôles physiologiques

4.1.1. L'autophagie basale : contrôle qualité

L'induction de l'autophagie suite à une carence en nutriments est l'une des caractéristiques les plus étudiées du processus. Elle peut être stimulée en situation de stress, comme un changement du volume cellulaire, une carence des acides aminés, un stress oxydatif et des signaux hormonaux [162]. Toutefois, dans des conditions riches en nutriments, l'autophagie est toujours active à un niveau basal. Le rôle de cette autophagie constitutive ne serait pas de préserver le statut énergétique de la cellule puisque celui-ci ne semble pas être affecté par une inhibition de l'autophagie tant que des nutriments sont encore disponibles [163]. Sa fonction serait plutôt de maintenir l'homéostasie cellulaire pas le biais de la dégradation d'agrégats protéiques ou d'organites non fonctionnels qui sont toxiques pour la cellule. La dégradation des protéines et de matériels cytoplasmiques par l'autolysosome génère des acides gras et des acides aminés qui seront réutilisés pour produire de nouvelles protéines, maintenir le niveau d'ATP et augmenter la survie cellulaire [164]. Lors de la naissance, l'autophagie s'active permettant au nouveau-né de subvenir à ses besoins, suite à la rupture de l'approvisionnement placentaire [165]. Des modèles murins d'inhibition de l'autophagie basale par délétion des gènes ATG5 ou ATG7 ont permis d'en élucider le rôle. En effet, il a été démontré que des protéines ubiquitinylées, des corps d'inclusion et des organites atypiques s'accumulent dans les cellules murines ayant subi une délétion des gènes autophagiques [166,167]. Ce contrôle de la qualité du cytoplasme est indispensable au bon fonctionnement des organismes. Une délétion des gènes autophagiques, au niveau du foie, entraîne une hépatomégalie et une insuffisance hépatique, tandis que leur délétion dans les cellules neurales s'accompagne d'une neurodégénérescence et de déficits moteurs. Au niveau des muscles squelettiques, l'inhibition de l'autophagie engendre une atrophie et une faiblesse musculaire qui récapitulent les caractéristiques morphologiques des myopathies [168]. L'extinction de l'autophagie dans les cellules β -pancréatiques conduit à une diminution de leur prolifération ainsi qu'à une augmentation de l'apoptose. La perte en cellules β -pancréatiques qui en découle se traduit alors par une intolérance au glucose due à une sécrétion insuffisante d'insuline [169].

4.1.2. Le Développement

Les principaux travaux ayant mis en évidence l'importance de l'autophagie au cours du développement sont ceux issus du laboratoire du Dr. Noburu Mizushima. Ainsi, il a été déterminé que chez les mammifères, l'autophagie est primordiale lors de la transition de l'ovocyte en embryon mais également pour la survie des nouveaux nés lors des premières heures après la naissance [165,170].

Plusieurs études montrent l'implication de l'autophagie dans le développement, qui est un mécanisme indispensable tout au long de la vie d'un organisme. Chez les mammifères, l'autophagie est primordiale pour le développement pré-implantatoire, lors de l'embryogénèse, notamment lors de la transition de l'ovocyte en embryon et dans le développement neural, du cœur ou du foie, la survie au cours d'une carence néonatale, et la différenciation cellulaire lors de l'érythropoïèse, de la lymphopoïèse et de l'adipogenèse. En fonction des gènes de l'autophagie invalidés. Chez la souris, la mutation du gène ATG6/Beclin1 entraîne une létalité embryonnaire précoce [171].

4.1.3. Le vieillissement

L'autophagie participe à la lutte contre le vieillissement par son action d'élimination des protéines et structures endommagées comme les mitochondries et les radicaux libres oxygénés [172]. Il est généralement admis que la dégradation des protéines chez la quasi-totalité des organismes vivants diminue avec l'âge. Cette baisse a pour conséquence l'accumulation progressive de protéines et de structures cellulaires altérées [173]. Cependant, des observations expérimentales suggèrent que l'âge peut avoir des effets importants sur la macroautophagie et la CMA. En effet, avec l'âge, il y a une diminution progressive des protéines de l'autophagie comme LAMP2a. Cette baisse réduit la maturation des autophagosomes, ce qui a pour conséquence une accumulation de protéines et d'organites endommagés dans le cytoplasme des cellules âgées. Une sorte de compensation se met en place et passe par l'augmentation des protéines chaperonnes intervenant dans la CMA. Toutefois, à un âge avancé, la compensation n'est plus possible [174-176]. La surexpression de LAMP2a dans le foie de souris âgées permet de restaurer la CMA ainsi que la macroautophagie et d'accroître la survie [177]. L'espérance de vie peut être prolongée par

limitation de l'apport calorique ou par des agents pharmacologiques qui miment cet effet. Cependant, Madéo et son équipe ont rapporté que les différentes manipulations pharmacologiques, génétiques ou nutritionnelles qui entraînent une extension de la durée de vie stimulent le plus souvent l'autophagie, et que ce flux autophagique contribuerait à l'extension de la longévité [178]. Ceci suggère donc que l'autophagie est nécessaire et serait même, dans certains cas, suffisante pour accroître la longévité.

4.1.4. L'autophagie : un processus de survie ou de mort cellulaire ?

A côté de son rôle dans le maintien de l'homéostasie et le métabolisme cellulaire, l'autophagie peut aussi contribuer à la mort cellulaire. C'est la mort autophagique ou la mort cellulaire programmée de type II [179,180]. Shen et Codogno ont proposé une définition précise de la mort autophagique, qui se caractérise par 1) l'absence d'implication de l'apoptose, 2) l'augmentation du flux autophagique et 3) le fait que l'inactivation de l'autophagie permet de prévenir la mort cellulaire [181]. Le rôle physiologique de la mort cellulaire autophagique a été principalement décrit chez les eucaryotes inférieurs et les invertébrés comme *Drosophila melanogaster* et *Dictyostelium discoideum* [182]. Chez les mammifères, la mort autophagique a été seulement observée dans des cultures cellulaires in vitro. En effet, dans un modèle animal, la privation en insuline déclenche une mort autophagique dans des cellules souches neuronales [183]. L'autophagie pourrait agir comme un mécanisme de mort cellulaire dépendant de l'espèce, du type cellulaire et de la nature du stimulus. L'autophagie peut également conduire à la mort cellulaire par apoptose ou elle peut fonctionner en tant que partenaire avec l'apoptose ayant pour but commun la mort de la cellule. La fonction protectrice de l'autophagie se fait, dans de nombreuses circonstances, par modulation négative de l'apoptose. La signalisation apoptotique, à son tour, sert à inhiber l'autophagie. Bien que les mécanismes de cross-talk entre autophagie et apoptose ne sont pas encore entièrement compris, il existe des médiateurs communs comme Beclin1 et Bcl-2 / Bcl-xL [184-187].

4.1.5. Immunité

Puisque l'autophagie est un mécanisme de « ménage » important qui répond rapidement à des contraintes environnementales, il n'est pas surprenant que l'autophagie joue un rôle clé

dans l'immunité. Les grands rôles immunologiques de l'autophagie concernent aussi bien l'immunité innée qu'adaptative et se manifestent souvent dans les maladies inflammatoires. Les effets immunitaires de l'autophagie chevauchent partiellement ses rôles dans le métabolisme et le contrôle de la qualité cytoplasmique [188]. L'autophagie joue directement un rôle dans l'immunité innée en éliminant des agents pathogènes par xénophagie [40,189]. Elle est capable d'éliminer certaines bactéries comme *Streptococcus pyogenes* ou *Staphylococcus aureus* [163]. L'immunité adaptative peut être modifiée par l'autophagie. Elle participe à la production de peptides antigéniques microbiens ou endogènes via les lysosomes et favorise leur prise en charge par les complexes majeurs d'histocompatibilité de classe I et II (CMH-I et CMH-II) [190]. Par exemple, l'antigène nucléaire 1 du virus d'Epstein-Barr EBNA1 est reconnu par la machinerie autophagique. Cet antigène est ensuite présenté par le CMH-II à la surface des lymphocytes T CD4+ [191]. Il a été montré que l'inhibition de l'autophagie diminue la présentation antigénique aux molécules du CMH de classe II [192]. Des études génétiques récentes ont identifié trois gènes impliqués dans l'autophagie, qui sont associés à la maladie de Crohn, une maladie intestinale inflammatoire chronique [193]. Il s'agit d'IRGM (immunity-related GTPase M), de NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing-2), et d'ATG16L. Ces protéines ont également été décrites pour avoir un rôle dans l'induction de l'autophagie en réponse à des agents pathogènes. Il a, par exemple, été montré qu'IRGM joue un rôle dans l'élimination de mycobactéries par stimulation de l'autophagie.

4.2. Rôles pathologiques :

L'autophagie intervient dans plusieurs types de pathologies. Elle peut avoir un rôle protecteur dans certaines pathologies ou son dysfonctionnement peut être impliqué dans d'autres. L'autophagie pourrait donc constituer une cible thérapeutique intéressante [194].

4.2.1. Les maladies de surcharges lysosomales (MSL)

Ces pathologies sont associées à un dysfonctionnement du lysosome qui ne remplit plus sa fonction d'hydrolyse. Ces pathologies sont majoritairement autosomales récessives mais certaines sont liées à l'X. La prévalence de ces pathologies est de 1 cas pour 5000 naissances, bien qu'il existe des disparités géographiques et ethniques notamment dans le cas des céréoïdes-lipofuscinoses neuronales. A ce jour, plus de 50 formes différentes de MSL ont été

identifiées. Elles sont caractérisées par des altérations de l'activité d'une enzyme, d'un activateur ou d'un transporteur lysosomal qui conduisent à l'accumulation d'un substrat devenant toxique pour les cellules. Parmi les MSL les plus connues, peuvent être citées la maladie de Gaucher, la maladie de Pompe ou encore celle de Niemann-Pick [195].

4.2.2. Autophagie et cancer

L'un des premiers travaux à mettre en évidence l'implication des gènes de l'autophagie dans la suppression tumorale a été réalisée par Liang et son équipe sur Beclin 1 [196]. Ce gène est retrouvé muté dans de nombreux cancers (cancer des poumons, des ovaires, du sein ou encore de la prostate). Ils ont montré qu'une expression ectopique de ce gène a pour conséquence, outre l'induction de l'autophagie, une baisse de la prolifération des cellules cancéreuses *in vitro* et une réduction des masses tumorales *in vivo* [196]. D'autres gènes codant des protéines impliquées dans l'autophagie ont été décrits comme suppresseurs de tumeurs : ATG5, UVRAG, Bif-1 ou encore ATG4c [197-202]. Différents régulateurs du processus ont été décrits comme étant modifiés au cours de la tumorigénèse. De nombreux oncogènes comme PTEN (Phosphatase and tensin homolog), TSC1 et TSC2 activent Mtor [203-205]. Un autre régulateur de l'autophagie est le suppresseur de tumeur p53 [206-207]. La suppression des gènes de l'autophagie comme Beclin 1, ATG5, ou ATG7 favorise l'apparition des tumeurs [208]. Cependant, l'autophagie peut contribuer à la survie des cellules tumorales. Il a été montré que l'autophagie joue un rôle protecteur car elle inhibe la croissance des tumeurs [209]. Le mécanisme exact de ce rôle n'est pas bien connu. Il semble que l'élimination d'organites endommagés et des substrats protéiques toxiques par l'autophagie favorise la croissance tumorale. De plus, une de protéines adaptatrices spécifiques de l'autophagie, la protéine p62 a une activité pro-tumorale [194,209]. Il a par exemple, été montré récemment que l'autophagie a un double rôle dans le cancer buccal [210]. L'autophagie inhibe l'initiation de la tumeur en dégradant les organites endommagés qui s'accumulent. Inversement, lors de la progression du cancer avancé, l'autophagie rend les cellules cancéreuses résistantes à des agents thérapeutiques. L'inhibition de l'autophagie par des modulateurs pharmacologiques induit la mort des cellules cancéreuses par apoptose.

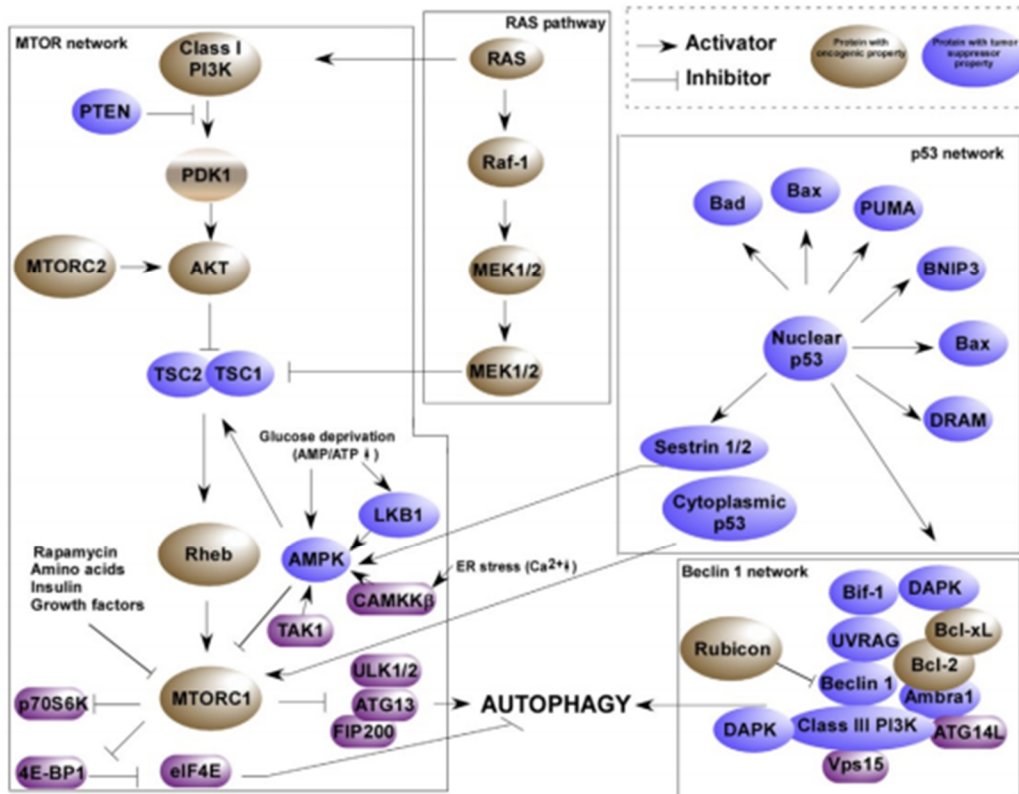


Figure 13: Voies de signalisation de l'autophagie dans le cancer [211].

En marron figurent les protéines aux propriétés oncogéniques et en bleu, les protéines aux propriétés suppressives de tumeurs [211].

4.2.3. Le diabète et l'obésité

Récemment, plusieurs travaux ont montré une implication de l'autophagie dans la régulation de la prise alimentaire, dans le développement du tissu adipeux, dans l'accumulation de graisse hépatique ou encore dans l'insulino-résistance [212]. Une inhibition de l'autophagie dans l'hypothalamus par inhibition de l'expression d'ATG7 induit chez la souris une augmentation de la prise alimentaire et une prise de poids importante aboutissant à une obésité et un diabète de type 2 [213]. D'autres études se sont attachées à déterminer quelles populations de neurones hypothalamiques pouvaient induire ce dérèglement. Les neurones du noyau infundibulaire et en particulier les neurones exprimant l'AgRP (agouti related protein), induisent une diminution de la prise alimentaire associée à une baisse du

poids des animaux lorsque leur autophagie est inhibée [214]. De plus, l'inhibition de l'autophagie dans les neurones POMC (Proopiomelanocortin), une autre population de neurones du noyau infundibulaire, induit une adiposité, une altération de la lipolyse périphérique et une intolérance au glucose [215]. Au niveau du tissu adipeux, une inhibition de l'autophagie aurait un effet bénéfique, en diminuant l'accumulation de triglycérides et en favorisant la formation de tissu adipeux brun au détriment du tissu adipeux blanc [16,217]. Le niveau autophagique des hépatocytes est diminué dans le contexte de l'obésité. Ceci peut être expliqué par (1) une suractivation de mTOR due à une concentration élevée d'acides aminés observée chez des souris modèles de l'obésité (2) l'hyperinsulinémie participant également à l'inhibition de l'autophagie par la voie Akt/PKB (Protein Kinase B) et (3) l'obésité induisant une activation des protéases calciumdépendantes telle que la calpaïne 2 qui diminue l'expression d'ATG7 et par conséquent le flux autophagique [31, 217, 218]. De plus, certaines études suggèrent que le stress réticulaire observé à la fois dans l'obésité, le diabète de type 2 et l'insulino-résistance, serait le dénominateur commun de ces pathologies [219]. L'autophagie participe au maintien de l'homéostasie du RE. Une perturbation de l'autophagie dans le contexte de l'obésité favoriserait le stress réticulaire, inhiberait la sécrétion d'insuline et augmenterait la mort des cellules β pancréatiques [218]. L'inflammation dans ce type de pathologie est également impliquée, en particulier l'IL-1 β puisque cette cytokine est un inducteur de l'autophagie, sa production étant également régulée par l'autophagie [220].

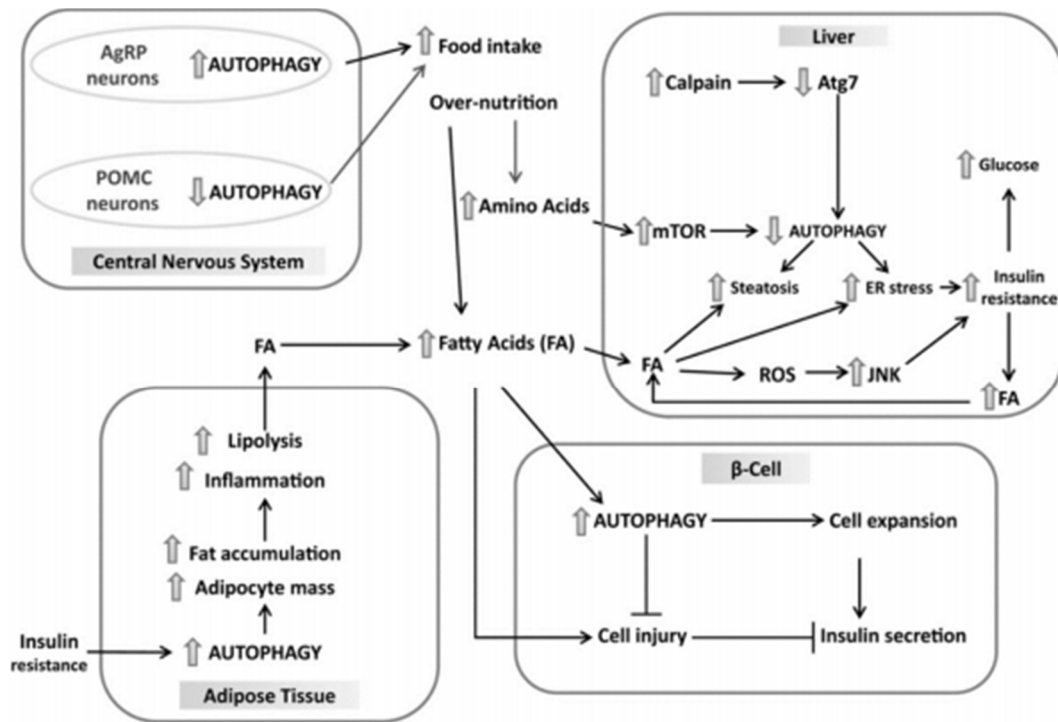


Figure 14: Rôle de l'autophagie dans l'obésité [221].

4.2.4. Les maladies auto-immunes

- Le psoriasis : l'autophagie semble également impliquée dans le cadre de différentes formes du psoriasis, en particulier dans la régulation de la réaction inflammatoire. La protéine Atg16L1 joue un rôle important dans l'immunité en régulant la présentation antigénique et la sécrétion de cytokines. Une étude sur 299 patients atteints de psoriasis vulgaris ainsi que 241 patients sains a permis de découvrir 6 SNPs (single-nucleotide polymorphism) dans le gène d'ATG16L1 retrouvés chez les patients atteints [222]. Dans la forme de psoriasis arthritique, l'expression d'ATG16L1 est altérée dans les cellules dendritiques [223].
- Le lupus érythémateux : Une étude sur des lymphocytes T humains, issus de patients atteints de lupus, et de deux modèles murins de cette pathologie, a permis de mettre en évidence une atteinte autophagique de ces cellules [224]. Celles-ci présentaient une

accumulation d'autophagosomes et des mitochondries de grande taille [225]. L'autophagie dans ces lymphocytes T semble suractivée. En effet, la modulation pharmacologique par l'utilisation de la rapamycine, d'hydroxychloroquine, ou encore du peptide P140 permet de restaurer une autophagie normale dans ces cellules [226-228]. Deux SNP proches du gène d'ATG5 ont été identifiés comme étant des marqueurs du développement de lupus [229,230].

- La sclérose en plaques (SEP) est caractérisée par la démyélinisation des neurones par les lymphocytes T. L'augmentation de l'expression d'ATG5 dans les cellules sanguines de souris modèles pour la SEP, laisse suggérer une forte induction de l'autophagie des cellules immunitaires qui seraient alors suractivées [231]. Les souris KO pour IRGM1 (régulateur positif de l'autophagie en cas d'infection, et permet la survie des lymphocytes) étaient résistantes à l'induction d'une SEP par injection en sous-cutané de myéline [232].
- L'arthrite rhumatoïde est caractérisée par une forte concentration de la cytokine TNF- α qui active la différenciation des ostéoclastes et induit l'autophagie dans ces cellules favorisant ainsi la dégradation de l'os. Une étude a montré que l'inhibition de l'expression de TNF- α dans les monocytes permettait de prévenir la dégradation de l'os et la multiplication des ostéoclastes [233].
- La maladie de Crohn touche les cellules de Paneth au niveau de l'intestin. Deux mutations génétiques au niveau du gène d'ATG16L1 (SNP rs 2241880) et d'IRGM1 (SNP rs 10065172) ont été découvertes et permettent de lier l'autophagie à cette maladie inflammatoire chronique [234]. A ce jour, la fonction exacte de la mutation d'ATG16L1 dans cette maladie n'est pas clairement définie. Néanmoins, il semble qu'elle bloquerait la sécrétion de granules par les cellules de Paneth [235]. Une disparition des jonctions serrées entre les cellules de l'épithélium intestinal permet le passage de prolongements des cellules dendritiques, qui au contact de l'environnement bactérien de l'intestin, déclenche une réaction inflammatoire qui devient incontrôlée [236]. Ce phénomène est

renforcé par le fait que ces cellules dendritiques tolérogéniques ne parviennent pas à produire des lymphocytes T régulateurs [237].

4.2.5. Les maladies neurodégénératives

De nombreuses pathologies neurodégénératives sont associées à une atteinte du système autophagique. Une altération de l'autophagie entraîne des effets néfastes sur le cerveau. Des modèles de souris dont l'autophagie est inhibée spécifiquement dans le cerveau ont été créés en bloquant l'expression d'ATG5, d'ATG7 ou de FIP200 via l'utilisation d'un système Cre/Lox associé au promoteur spécifique de la nestine du SNC. Les résultats ont ainsi montré une neurodégénérescence ainsi que l'accumulation d'inclusions de protéines ubiquitinylées contenant p62 [166,238].

Tableau II: Relations entre altération de l'autophagie et maladies neurodégénératives [239].

	Neurodegenerative disease	Proposed autophagy defect
Substrate sequestration and autophagosome formation	Parkinson's disease	Rab1A-mediated Atg9 mislocation
	Huntington's disease	Mutant huntingtin-mediated aggregation of beclin-1 or mTOR; impaired engagement of cargo by autophagosomal membrane
	Lafora's disease	Decreased autophagosome formation via mTOR upregulation
Substrate recognition, selective autophagy	Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	<i>SQSTM1</i> (p62) mutations
	Inclusion body myopathy, Paget's disease of the bone and frontotemporal dementia (IBMPFD)	<i>VCP</i> (p97) mutations lead to decreased autophagosome maturation and mitophagy
	Parkinson's disease	<i>PINK</i> and <i>parkin</i> mutations lead to impaired mitophagy; <i>LRRK2</i> mutations lead to decreased CMA; mutation or duplication of synuclein-encoding genes leads to decreased CMA
	Spinocerebellar ataxia (SCA) type 3 (Machado-Joseph disease)	Mutations of ataxin-3 (<i>SCA3/MJD1</i>) impair <i>Parkin</i> ubiquitination and mitophagy
Autophagosome-lysosome-endosome fusion	Lower motor neuron disease	Dynactin (<i>DCTN1</i>) mutations lead to impaired autophagosome and lysosome transport
	ALS	Dynactin mutations; mutant ALS2-mediated Rab5 suppression
	Perry's syndrome	Dynactin mutations impede autophagosome transport
	Spinal and bulbar muscular atrophy	Mutations in dynein motor complex components (for example, <i>DYNC1H1</i>)
	Charcot-Marie Tooth type 2 (CMT2)	<i>RAB7</i> mutation leads to impaired amphisome formation
	CMT20	Mutations in dynein (<i>SYN1H1</i>) impair retrograde transport
Frontotemporal dementia	<i>CHMP2B</i> mutation leads to impaired amphisome formation	
Lysosomal digestion	Alzheimer's disease	Presenilin 1 (<i>PSEN1</i>) mutations cause a deficiency in vATPase, leading to increased lysosome pH; ApoE4 variant or Aβ leads to increased LMP; <i>APP</i> mutations or duplications, increased cholesterol or the ApoE4 variant lead to activation of Rab5 or Rab7 activation and substrate overload in lysosomes
	Parkinson's disease	Duplications or mutations of synuclein genes or <i>ATP13A2</i> mutation lead to lysosome pH elevation and hydrolase inhibition; MPTP treatment leads to increased LMP; β-glucosidase (<i>GBA</i>) mutation leads to decreased lysosomal hydrolytic activity
Lysosomal storage disorders	Neuronal ceroid lipofuscinoses (NCLs)	<i>CLN3</i> mutation leads to decreased autolysosome maturation; cathepsin D mutation leads to decreased proteolysis
	Niemann-Pick type C (NPC)	<i>NPC1</i> mutation leads to decreased proteolysis from stored lipid
	Mucopolipidosis type IV	<i>Mcoln1</i> (<i>TRPML1</i>) mutations lead to a lysosomal pH elevation
	Osteopetrosis	vATPase A3 subunit gene (<i>TOIRG1</i>) mutation leads to a lysosomal pH elevation; <i>PLEKHM1</i> mutation leads to maturation of endosomes and amphisomes; <i>CICN7</i> mutation leads to altered Cl ⁻ /H ⁺ exchange, which impairs autophagosome clearance
	GM1 gangliosidosis	Lysosomal β-galactosidase (<i>GLB1</i>) mutations
	Mucopolysaccharidosis IIIA	Lysosomal sulfamidase (<i>SGSH</i>) mutations lead to defective autophagosome-lysosome fusion
	Multiple sulfatase deficiency	Hypomorphic mutations in sulfatase modifying factor 1 (<i>SUMF1</i>) lead to defective autophagosome-lysosome fusion
	Gaucher's disease	β-glucosidase (<i>GBA</i>) mutation leads to decreased lysosomal hydrolysis
'Pathological' autophagy induction	Hypoxic ischemic brain injury	Increased signaling through mTOR
	6-hydroxydopamine toxicity	Increased signaling through mTOR
	Methyl-4-phenylpyridium (MPP+)	Excessive mitophagy through ERK signaling

La plupart des maladies neurodégénératives présentent des anomalies fonctionnelles des différents types d'autophagie et à différentes étapes de la macroautophagie. Parmi ces maladies, nous décrirons brièvement les désordres autophagiques des maladies d'Alzheimer, d'Huntington, de la sclérose latérale et la maladie de Parkinson.

- La maladie d'Alzheimer se caractérise par une perte neuronale associée à l'accumulation extracellulaire de peptides β -amyloïdes. Elle se caractérise également par l'accumulation intracellulaire de la protéine tau sous forme phosphorylée. Dans cette maladie, il y a une accumulation précoce de vacuoles autophagiques immatures dans les neurones atteints, due au blocage de la maturation des autophagosomes, ce qui favorise la dégénérescence [240]. Il a été montré que la protéine PS1 (prénésiline) est impliquée dans le trafic d'une certaine catégorie de protéines membranaires et qu'elle pourrait intervenir dans le turn-over de certaines protéines (télencéphaline) par un mécanisme d'autophagie [241]. De façon plus générale, l'activité de la PS1 est requise pour la maturation des vésicules autophagiques. Chez la souris, Beclin 1 protège contre la pathologie amyloïde et à l'inverse sa perte la potentialise [242-244]. Il existe des preuves que la stimulation de l'autophagie dans les neurones est capable de les protéger des effets toxiques du peptide β -amyloïde [245]. La protéine tau endogène est dégradée normalement par la CMA [246]. Ses formes pathologiques (hyperphosphorylées, clivées et/ou agrégées) sont dégradées par macroautophagie [246-248]. Dans des modèles animaux de tauopathie, l'induction de l'autophagie permet la dégradation de cette protéine, ce qui semble avoir un effet neuroprotecteur [247].
- La maladie de Parkinson (MP) est caractérisée par une triade symptomatique associant rigidité, akinésie et tremblements au repos. Les formes familiales de la MP sont associées à des mutations retrouvées à ce jour dans 6 gènes dont celui codant pour l' α -synucléine, une protéine accumulée dans des inclusions appelées corps de Lewy. En condition non pathologique, cette protéine sous sa forme non mutée, est dégradée par la voie UPS et en particulier par l'autophagie CMA sous le contrôle des chaperonnes. Néanmoins, lorsqu'elle est mutée, la CMA est inhibée, la macroautophagie prenant

alors le relais pour éliminer cette protéine [50]. Les mutations des gènes UCH-L1 (Ubiquitin carboxy terminal hydrolase L1) et LRRK2 (Leucine-rich repeat kinase 2) conduisent à un blocage de la CMA, inhibant la dégradation de l' α -synucléine [249-250]. Les mutations des protéines PINK1 (PTEN-induced putative kinase 1) et parkine sont également associées à des formes familiales de la MP. Ces deux protéines interviennent dans la régulation de la mitophagie qui est altérée lorsque ces protéines sont mutées, et conduisant à une accumulation de radicaux libres oxygénés [251-253]. Enfin, des mutations de DJ-1 (ou PARK7 : parkinson protein 7) participeraient de concert avec PINK1 et Parkine dans le dérèglement de l'autophagie notamment par l'intermédiaire du stress oxydatif [254]. Cependant, à ce jour les fonctions de DJ-1 restent à être déterminées [255].

- La maladie de Huntington est caractérisée par l'accumulation d'une protéine, la huntingtine (HTT), provoquant une neurodégénérescence associée à des troubles moteurs et cognitifs. Il s'agit d'une maladie génétique rare causée par la présence d'environ 37 répétitions du trinuécléotide CAG dans le gène codant la HTT. Dans des modèles cellulaires murins et des cerveaux de patients en postmortem, il a été mis en évidence une séquestration de mTOR et de Beclin-1 par les agrégats de htt induisant un défaut d'induction de l'autophagie [256-257]. La diminution de l'expression de Beclin-1 avec l'avancée en âge participe au défaut d'induction autophagique [258]. Une étude a montré qu'un traitement par la rapamycine stimulait le flux autophagique permettant l'élimination des agrégats de HTT [259]. La HTT pourrait également être dégradée par la CMA, cette voie protéolytique étant favorisée au début de la maladie, afin de compenser l'altération des autres systèmes de dégradation [260]. Néanmoins, à ce jour, l'implication de l'autophagie dans cette pathologie est encore mal définie.
- La sclérose amyotrophique latérale (SLA) est caractérisée par une neurodégénérescence des motoneurones aboutissant à une paralysie progressive. L'autophagie participerait à la progression de cette maladie, des travaux ayant montré une accumulation d'autophagosomes dans les neurones de la moelle épinière de patients atteints de la SLA

[261]. De plus, dans un modèle murin de la SLA, il apparaît que l'autophagie est fortement induite dans la moelle épinière à un stade pré-symptomatique puis semble être altérée dès les premiers stades de la maladie [262-263]. L'expression d'un mutant de SOD1 (superoxyde dismutase) qui se retrouve accumulé dans la SLA, provoque une inhibition du transport axonal régulé par la dynéine et la dynactine, favorisant ainsi l'accumulation d'autophagosomes [264]. De plus, les mutations du gène DCTN1 codant pour la dynactine participe également au défaut de transport des autophagosome favorisant leur accumulation [266]. Il a été par ailleurs montré que l'augmentation de la dégradation de SOD1 (La superoxyde dismutase [Cu-Zn]) permettait d'améliorer la clairance des autophagosomes des motoneurones [267].

4.2.6. Maladies cardiovasculaires

L'autophagie basale joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie cardiaque. La croissance des cellules musculaires cardiaques est associée avec des changements cellulaires afin de permettre la formation de nouveaux cardiomyocytes. L'autophagie a un rôle important dans certaines pathologies cardiaques comme les cardiomyopathies, l'hypertrophie cardiaque et au cours de l'ischémie/reperfusion. Elle peut être protectrice ou délétère vis-à-vis de pathologies cardiaques. Elle joue également un rôle important dans la protection des cardiomyocytes contre le stress protéotoxique [268]. L'autophagie défectueuse est responsable de la maladie de Danon (lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase), une cardiomyopathie. L'autophagie est inhibée chez les souris atteintes de cette maladie car déficientes en LAMP2. Elles souffrent de sévères dysfonctionnements cardiaques [270]. De plus, l'induction de l'autophagie pourrait être une forme d'adaptation afin de limiter l'hypertrophie cardiaque. La déficience en ATG5 dans les cellules cardiaques de souris provoque à l'âge adulte une hypertrophie cardiaque associée à une dilatation du ventricule gauche et à un dysfonctionnement de l'activité contractile associée à l'accumulation de protéines ubiquitinées et d'agrégations de mitochondries altérées [270]. L'autophagie joue aussi un rôle essentiel dans la prévention des maladies cardiaques car elle permet la différenciation des cardiomyocytes [271]. Au cours de l'ischémie, l'apport en nutriments et en oxygène au myocarde est limité, ce qui va déclencher l'autophagie afin de recycler les acides

aminés et les acides gras nécessaires pour maintenir le niveau énergétique [272]. Dans ce contexte, l'induction de l'autophagie semble être protectrice car elle fournit les besoins métaboliques et elle élimine les mitochondries endommagées qui peuvent libérer des ROS [273]. Toutefois, au cours de la reperfusion après une ischémie lorsque l'oxygène et les nutriments sont restaurés au tissu précédemment ischémique, l'autophagie est suractivée de manière indépendante de l'AMPK et probablement via Beclin 1. Quand elle dépasse un seuil critique, la dégradation excessive de protéines et organites peut endommager le myocarde ce qui contribue à l'apparition et la progression de pathologies telles que l'insuffisance cardiaque [274-275].

4.2.7. Les pathologies rénales

L'implication du processus autophagique en physiologie rénale est assez peu étudiée et elle commence simplement à émerger en pathologie rénale. Huber et ses collaborateurs ont récemment recensé les dernières données concernant le rôle de l'autophagie dans le développement de pathologies rénales, notamment glomérulaires et tubulaires [276]. Premièrement, les podocytes, qui sont des cellules épithéliales viscérales composant une partie du glomérule, jouent un rôle essentiel dans le maintien de la barrière de filtration glomérulaire. Ce sont des cellules hautement différenciées ayant une capacité de prolifération limitée. Les lésions podocytaires peuvent entraîner des glomérulopathies. Elles vont produire une glomérulosclérose, qui est, à terme, associée à une insuffisance rénale terminale. La survie des podocytes dépend donc de leur capacité à faire face au stress. L'autophagie pourrait jouer un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie et des fonctions de ces cellules. Il a été mis en évidence dans des modèles de souris transgéniques exprimant la GFP-LC3, que de nombreux autophagosomes étaient présents dans les podocytes à un niveau basal, ce qui suggère une importante activité autophagique dans ces cellules [277]. D'autres travaux ont montré qu'une délétion du gène ATG5 dans les podocytes entraîne une accumulation de mitochondries endommagées et d'agrégats protéiques ubiquitinés signifiant que l'élimination des produits à dégrader dépend de l'autophagie [277]. De plus, dans ces mêmes modèles expérimentaux animaux d'inactivation de l'autophagie dans lesquels une glomérulonéphrite, se caractérisant par une protéinurie, a été induite, l'autophagie semble jouer un rôle protecteur

et anti-protéinurique [277]. Deuxièmement, les cellules tubulaires proximales rénales sont impliquées dans le processus de réabsorption des électrolytes. Ces cellules consomment une grande quantité d'énergie fournie par les mitochondries pour la réabsorption mais également pour la dégradation de protéines telles que l'albumine et les protéines plasmatiques de bas poids moléculaire. Le maintien de l'homéostasie mitochondriale est donc primordial à leur bon fonctionnement et se fait notamment par l'autophagie. En effet, dans un modèle de souris spécifiquement déficientes pour le gène ATG5 dans les cellules tubulaires rénales, il a été observé une accumulation massive de mitochondries endommagées et d'agrégats protéiques entraînant une hypertrophie des tubules proximaux voire une destruction des cellules qui n'est pas retrouvée chez les souris wild-type [278]. L'élimination de ces organites et macromolécules empêche la perméabilisation de la membrane interne mitochondriale et par conséquent inhibe l'apoptose, et évite la production d'ERO (espèces réactives de l'oxygène) [279]. Les tubules rénaux sont la cible d'agressions ischémiques et toxiques. Il a été montré que les lésions dues à l'IR (l'insuffisance rénale) sont plus sévères chez les souris déficientes en autophagie que chez les souris wild-type suggérant le rôle protecteur de l'autophagie vis-à-vis des agressions ischémiques [280]. De même, Periyasamy-Thandanvan et ses collaborateurs ont mis en évidence, dans un modèle de cellules tubulaires proximales rénales et Takahashi et son équipe dans un modèle de souris transgéniques déficientes pour le gène ATG5, que l'autophagie permet d'améliorer la survie cellulaire lors d'une exposition au cisplatine, une molécule utilisée dans les traitements anti-cancéreux et induisant une insuffisance rénale aiguë [281-282]. Au sein du laboratoire, il a été montré, au cours des dernières années, que l'autophagie protège les cellules tubulaires rénales humaines de la toxicité induite par la CsA, un puissant immunosuppresseur utilisé en transplantation. Il a aussi été mis en évidence que le stress du RE, induit par la CsA, active l'autophagie et que cette dernière participerait à la protection contre le stress du RE et à la survie cellulaire [283]. L'autophagie joue donc un rôle majeur dans le maintien de l'intégrité du parenchyme rénal dans des conditions physiologiques mais son implication en pathologie rénale n'est pas encore totalement caractérisée [284]. Une meilleure connaissance du rôle de l'autophagie en néphrologie, et plus précisément dans l'évolution de la néphropathie d'allogreffe, est nécessaire, compte tenu des perspectives thérapeutiques possibles.

Tableau III: Les maladies humaines associées à des défauts d'autophagie [285].

	Pathologies	Gènes mutés	Etape de l'autophagie affectée	Caractéristiques associées
CANCERS	CANCERS DU SEIN, PROSTATE...	Beclin1	Formation de l'autophagosome	La délétion monoallélique de Beclin 1 est un facteur de risque qui est associé un mauvais pronostic dans le cancer du sein, de l'ovaire, de la prostate et dans les cancers colorectaux
	CANCER COLORECTAUX	UVRAG	Maturation de l'autophagosome	La délétion ou mutation d'UVRAG est reportée dans le cas des cancers colorectaux
MALADIES NEURO-DEGENERATRICES	MALADIE DE PARKINSON	PARKIN	Mitophagie	Leurs mutations sont associées à des maladies autosomiques récessives ou à des formes précoces de la Maladie de Parkinson
		PINK1		
		X	Défaut de l'Autophagie Médiée par les protéines Chaperonnes	
	MALADIE D'ALZHEIMER	X	Défaut de l'Autophagie Médiée par les protéines Chaperonnes	
MALADIES MYO-DEGENERATIVES	MALADIE DE DANON	LAMP-2A	Défaut de fusion entre les autophagosomes et les lysosomes	
MALADIES INFLAMMATOIRES	ASTHME	ATG5	Formation de l'autophagosome	Les polymorphismes génétiques d'Atg5 sont associés à l'asthme et augmentent le risque de développer un lupus érythémateux
	LUPUS ERYTHEMATEUX			La mutation T300A est un facteur de risque associé à la maladie de Crohn.
	MALADIE DE CROHN	ATG16L1		

Ces dernières années, plusieurs études ont démontré que les gènes ATG sont mutés dans différentes pathologies telles que les cancers, les maladies neurodégénératives ou encore lors de maladies inflammatoires chroniques. Les gènes ATG ou les gènes impliqués dans le processus autophagique qui ont été identifiés comme mutés dans ces pathologies sont représentés dans ce tableau.

5. Rôle de l'autophagie dans l'équilibre entre la survie et la mort cellulaire

L'autophagie joue un rôle important dans nombreuses grandes fonctions cellulaires comme la différenciation, le développement, le vieillissement, l'immunité et régule la balance entre la survie et la mort cellulaire.

5.1. L'autophagie : un mécanisme de survie

Au niveau cellulaire, l'autophagie est essentielle au maintien de l'homéostasie: elle assure le contrôle qualité de la cellule en éliminant les organelles abîmés ou surnuméraires et permet de maintenir le pool d'acides aminés et la production d'énergie pendant les carences nutritionnelles. En cas de stress, la cellule induit donc l'autophagie pour favoriser sa survie et éviter l'apoptose en dégradant certains de ses régulateurs [286,287].

L'un des mécanismes les mieux décrits, par lequel l'autophagie inhibe l'apoptose, est la mitophagie [288]. La mitochondrie est au cœur de la signalisation de l'apoptose: elle libère entre autres des protéines activatrices des caspases comme le cytochrome c. Les mitochondries endommagées sont particulièrement susceptibles d'activer l'apoptose, mais la mitophagie permet de limiter le phénomène. Ces mitochondries endommagées ont une diminution de leur potentiel membranaire, ce qui est synonyme, soit d'un problème dans la chaîne respiratoire mitochondriale, soit de la perméabilisation de la membrane interne de la mitochondrie. Ce changement de potentiel induit l'accumulation de PINK1, et l'ubiquitination de certaines protéines présentes à la membrane de la mitochondrie (comme VDAC1, MFN1 et 2) par la E3 ligase PARKIN. Les organelles endommagées vont ainsi être ciblées par des récepteurs autophagiques et amenées à l'autophagosome [289].

L'autophagie peut aussi empêcher la mort de certaines cellules en dégradant sélectivement certaines protéines pro-apoptotiques afin de réduire leur abondance dans le cytosol, comme la caspase 8 [290]. On peut aussi signaler la dégradation de p62 comme un mécanisme pour protéger la cellule de la mort [291]. En effet, p62, quand elle est surexprimée, entraîne la production de ROS qui peuvent mener à la mort cellulaire.

5.2. L'autophagie en tant que mécanisme de mort cellulaire

Même si l'autophagie reste un processus qui permet aux cellules de survivre en conditions de stress, il a été proposé que, dans certains cas, l'autophagie représente une forme alternative de mort cellulaire (aussi appelée « mort cellulaire de type 2 »). Des observations morphologiques réalisées au microscope électronique ont en effet montré que la mort cellulaire pouvait s'accompagner d'un grand nombre d'autophagosomes et des autres marqueurs caractéristiques de l'autophagie. Il faut néanmoins être prudent avec ces observations car l'induction d'autophagie dans ces cellules peut au contraire résulter d'une tentative de la cellule pour survivre et non pas d'une mort cellulaire autophagique. Il faut donc bien différencier la mort « par » autophagie de la mort « avec » autophagie [181,292].

L'autophagie peut effectivement être une forme de mort cellulaire dans les situations où l'apoptose est inhibée. Il faut pour cela que la mort de la cellule remplisse plusieurs critères :

(1) elle doit se faire sans activation des caspases, (2) on doit observer une induction d'autophagie, et (3) elle doit être bloquée en présence d'inhibiteurs pharmacologiques de l'autophagie [181]. Par exemple, des cellules délétées du gène BAX (une des protéines majeures de régulation de l'apoptose), et qui ne peuvent donc pas induire d'apoptose, peuvent quand même mourir en réponse à différents stimuli : cette mort est d'ailleurs dépendante de certains ATGs, car l'inhibition de ATG5 et Beclin-1 est suffisante pour permettre la survie de ces cellules [293]. On sait aussi que quand les caspases sont inhibées par des drogues, cela induit l'autophagie et la mort cellulaire. Cette inhibition des caspases conduit en fait à la dégradation par autophagie sélective de la catalase, qui est une enzyme du peroxyosome. La cellule n'est alors plus détoxifiée, ce qui cause une accumulation de ROS qui finit par tuer la cellule [294]. Ces situations restent très rares et ne correspondent pas à la réalité physiologique de la cellule : les cellules utilisent peut être cette voie de mort cellulaire en l'absence d'autres options. Les processus impliqués dans cette mort cellulaire dite dépendante de l'autophagie ne sont pas très clairs, mais les exemples de la littérature suggèrent que, dans la plupart des cas, un facteur de survie dont l'absence conduirait à l'apoptose, serait dégradé par autophagie [294-295]. La mort autophagique joue aussi un rôle important dans le remodelage tissulaire au cours de développement ainsi que dans les cellules cancéreuses [296].

5.3. Autophagie et apoptose : des mécanismes intimement liés

De façon intéressante, de plus en plus de travaux montrent que l'autophagie et l'apoptose sont des processus étroitement liés. En effet, l'autophagie peut être indépendante de l'apoptose, l'inhiber ou au contraire être nécessaire à son induction. Cependant, les voies de signalisation responsables de ces connexions ne sont pas claires.

Un lien moléculaire entre ces deux processus provient de l'interaction entre la protéine autophagique Beclin-1 et les protéines de la famille de Bcl-2. Cette interaction pourrait jouer un rôle de « rhéostat » entre autophagie et apoptose et ainsi déterminer le devenir de la cellule. On sait déjà que l'interaction Beclin-1/Bcl-2 peut inhiber l'autophagie, mais elle aurait aussi un rôle sur l'apoptose. En effet, Beclin-1 possède un domaine BH3, qui lui permet de se lier aux protéines de la famille de Bcl-2. En se liant à son récepteur, le domaine BH3 de Beclin-1 peut, au choix, inhiber les protéines Bcl-2 et Bcl-xl qui sont anti-apoptotiques, ou activer les protéines BAX et BAD, qui sont pro-apoptotiques. Beclin-1 peut donc à son tour réguler l'apoptose [297]. La protéine DAPK, qui est un suppresseur de tumeur, est elle aussi capable de contrôler aussi bien l'apoptose que l'autophagie via le rhéostat Beclin-1/Bcl-2, en réponse à divers signaux de stress comme un stress du RE. Elle agit en phosphorylant Beclin-1 dans son domaine BH3, ce qui entraîne sa dissociation de Bcl-2 et donc l'induction de l'autophagie.

Au cours de l'apoptose, les caspases activées peuvent cliver leurs substrats, parmi lesquels Beclin-1. Cela a pour conséquence de perturber et d'empêcher les fonctions de Beclin-1 dans la machinerie moléculaire de l'autophagie. Le fragment de Beclin-1 ainsi généré transloque à la mitochondrie où il va favoriser la libération de facteurs pro-apoptotiques [187]. Plusieurs autres ATGs (ATG5, ATG4, PI3K) sont aussi la cible des caspases [298,299].

Des travaux ont montré que la protéine anti-apoptotique FLIP peut aussi inhiber l'autophagie. C'est une protéine connue pour pouvoir se lier aux caspases initiateuses 8 et 10 et ainsi inhiber leur recrutement aux récepteurs de mort et leur activation. Il a été montré que FLIP peut aussi entrer en compétition avec ATG3 pour la liaison avec ATG8. En empêchant le système de conjugaison d'être efficace, FLIP (FLICE inhibitory protein) empêche l'élongation des autophagosomes et donc inhibe l'autophagie [300].

P53 est un facteur de transcription connu, qui régule la mort cellulaire programmée : il est activé dans de nombreuses conditions (comme des dégâts à l'ADN, ou une hypoxie). Il permet d'induire l'apoptose en favorisant la transcription des membres pro-apoptotiques de la famille de Bcl-2 et d'autres protéines effectrices essentielles. P53 peut aussi induire l'autophagie en inhibant mTOR (par différentes voies) et en activant la transcription du gène DRAM1 (damage-regulated autophagy modulator 1) dont le produit est une protéine lysosomale qui stimule l'autophagie [206]. La protéine p53 localisée dans le noyau est un facteur de transcription qui active l'autophagie mais le rôle de p53 semble plus ambigu puisque, localisé dans le cytoplasme, il réprime l'autophagie [301].

Les autophagosomes, indépendamment du flux, peuvent aussi servir de plateforme d'activation aux caspases, et par là même jouer un rôle dans la mort de la cellule [302].

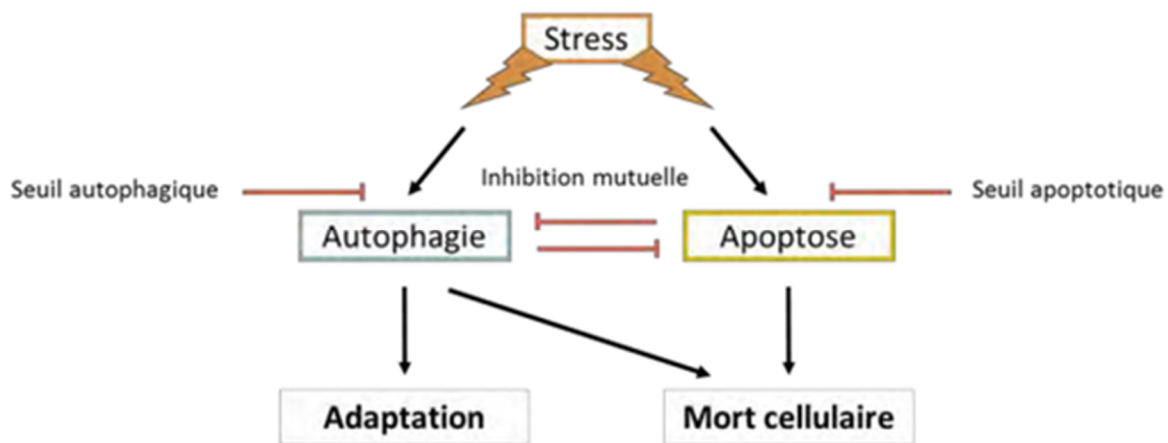


Figure 15: Interconnexion entre l'autophagie et l'apoptose [303].

De nombreux stress peuvent induire soit de l'apoptose soit de l'autophagie, en fonction de seuils de sensibilité (à déterminer). L'induction exclusive de l'un ou l'autre de ces processus peut s'expliquer par le fait que l'apoptose et l'autophagie s'inhibent mutuellement (notamment au niveau de l'interaction entre Beclin 1 et Bcl-2). L'induction parallèle de ces deux processus a cependant également été démontrée. Il est aujourd'hui admis que l'apoptose conduit à une mort cellulaire massive et irréversible, alors que l'autophagie permet l'adaptation des cellules et leur survie face à un stress. Néanmoins, un rôle cytotoxique de l'autophagie a également été démontré dans plusieurs modèles.

6. Autophagie et cancers

Généraliser le rôle de l'autophagie dans les cancers est très compliqué, puisque ce rôle diffère selon les contextes : ce processus cellulaire peut en effet aussi bien avoir un rôle pro-tumoral que suppresseur de tumeur. L'autophagie peut ainsi être mise en place par les cellules tumorales pour disposer d'une autre source d'énergie ce qui favorise leur survie et leur prolifération. A contrario, elle peut également être un mécanisme de suppression tumorale par exemple favorisant la mort cellulaire.

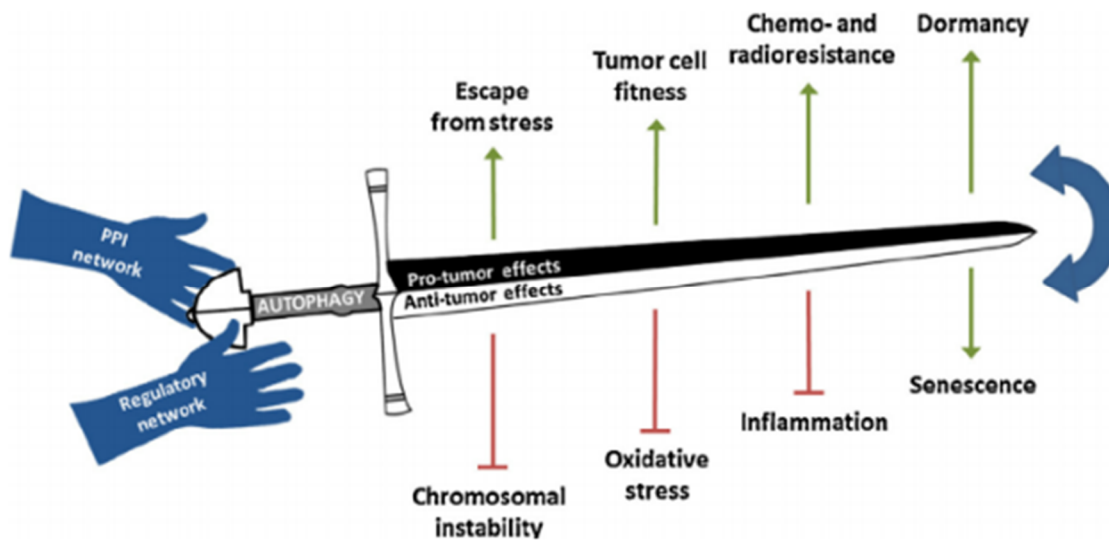


Figure 16: L'autophagie, une arme à double tranchant dans les cancers [305].

L'autophagie peut promouvoir la tumorigenèse par plusieurs mécanismes incluant : la résistance aux stress, notamment la carence en nutriments, la résistance aux thérapies anti-cancéreuses et promouvoir l'entrée en dormance de cellules malignes. L'autophagie peut aussi exercer des fonctions anti-tumorales par plusieurs mécanismes : la préservation de la stabilité génomique, diminuer le stress oxydatif, inhiber les processus inflammatoires et induire la mort cellulaire ou la sénescence.

6.1. Rôle anti-tumoral de l'autophagie

De nombreux travaux ont permis de mettre en lumière un rôle oncosuppresseur de l'autophagie. Les premières observations suspectant un rôle de l'autophagie dans le cancer montrent que les cellules cancéreuses présentent, en général, une capacité autophagique plus réduite que les cellules normales [305]. Cette relation est également soulignée par les travaux de Huang son équipe indiquant que, dans les tumeurs astrocytaires, l'activité autophagique est inversement proportionnelle au grade tumoral [306]. Ces données corrélatives sont renforcées par des travaux menés sur la protéine Beclin-1 [196]. Des délétions mono-alléliques du gène Beclin-1 sont fréquentes dans différents cancers humains, tels que les cancers du sein, de l'ovaire et de la prostate (40 à 75 % des cas).

Sa surexpression dans des lignées cellulaires humaines de carcinome mammaire restaure leur capacité autophagique et inhibe leur pouvoir tumorigène. Chez la Souris, l'inactivation monoallélique du gène Beclin-1 conduit au développement spontané de tumeurs dans de nombreux organes [196]. L'ensemble de ces travaux suggère donc que la Beclin-1 est un gène oncosuppresseur, agissant par un mécanisme d'haplo-insuffisance. Les travaux de Takamura et son équipe indiquent que l'inactivation du gène codant l'ATG7 dans le foie de Souris C57 augmente le développement spontané d'adénomes hépatiques. Ces hépatocytes, déficients en autophagie, présentent une accumulation de la protéine p62, de mitochondries altérées, un stress oxydant ainsi que des dommages à l'ADN [307]. Enfin, il est intéressant de noter qu'en accord avec ces résultats, d'autres produits de gènes oncosupresseurs se sont révélés être pro-autophagiques. Parmi eux, nous pouvons citer les protéines de la voie de signalisation PI3K/mTOR, telles que PTEN, TSC1 et TSC2 [308].

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer le rôle antitumoral de l'autophagie. L'un de ces mécanismes est la prévention des dommages induits à l'ADN. Il a ainsi été démontré que, dans les conditions de stress métabolique, l'inhibition de l'autophagie accroît le niveau d'espèces réactives de l'oxygène ainsi que les dommages à l'ADN, ce qui se traduit par une accélération de la croissance tumorale [291]. Dans des cellules possédant un défaut d'apoptose, l'autophagie induite par un stress métabolique peut protéger de la mort nécrotique, et de la réponse inflammatoire qui en résulte. Or, l'inflammation chronique dans les tumeurs est à l'origine d'une libération de cytokines qui favorise la progression tumorale. Ainsi, en empêchant la nécrose, l'autophagie protégerait de l'inflammation et de la progression tumorale [309].

Les travaux récents de Lee et son équipe suggèrent que l'effet oncosuppresseur de l'autophagie pourrait également être relayé par une régulation de la vascularisation tumorale [310]. Ainsi, les cellules endothéliales issues de souris invalidées pour l'un des allèles du gène Beclin-1 (animaux Beclin-1+/-), présentent des activités de migration, prolifération et tubulogénèse accrues. Ces auteurs observent également une vascularisation plus dense au sein des tumeurs implantées dans des souris Beclin-1+/- par rapport à celles implantées dans des souris sauvages. Il apparaît donc qu'une réduction de l'activité autophagique des cellules endothéliales pourrait favoriser la néoangiogenèse et de ce fait, stimuler la croissance tumorale. Les données de la littérature indiquent donc que l'autophagie pourrait inhiber l'initiation tumorale en limitant les processus d'inflammation, d'instabilité génomique et les dommages tissulaires. Il est alors envisageable qu'une stimulation de l'activité autophagique puisse prévenir le cancer dans certains contextes. En accord avec cette notion, il a été proposé que les effets bénéfiques de la restriction calorique et l'activité physique sur la longévité et la prévention du cancer pourraient être attribués à l'autophagie [168, 311,312]. De plus, le traitement des patients à la metformine, un activateur de la voie de l'AMPK stimulant l'autophagie, est associé à une réduction du risque d'apparition de différents types de cancers [313].

6.2. Rôle pro-tumoral de l'autophagie

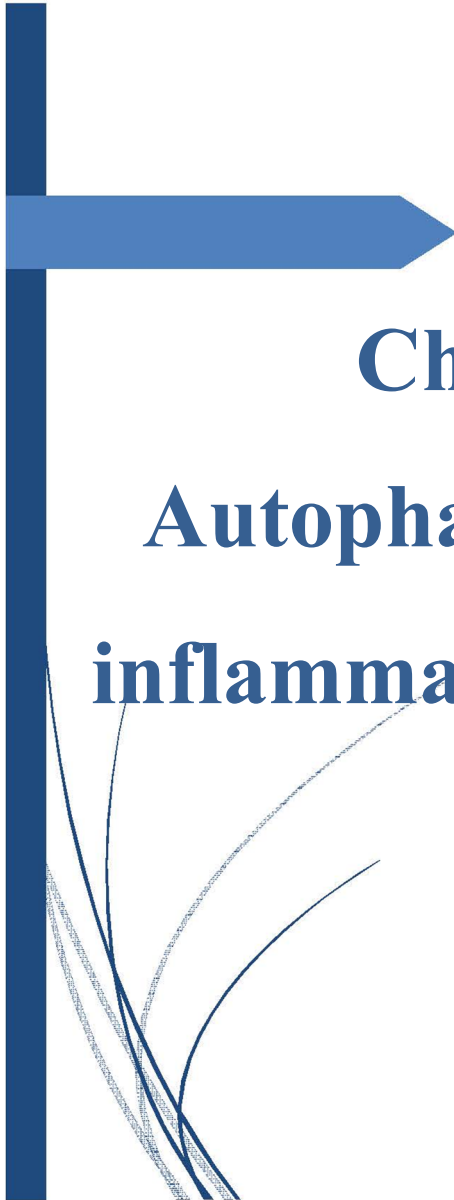
Bien que les nombreuses études résumées dans le paragraphe précédent plaident en faveur d'un rôle oncosuppresseur de l'autophagie, d'autres travaux montrent que l'autophagie pourrait participer à la progression tumorale. C'est notamment le cas des tumeurs solides, au sein desquelles les cellules sont exposées à un stress métabolique, du fait de la faible vascularisation qui limite l'apport en nutriments et en oxygène. Dans ce contexte, les cellules cancéreuses dépendraient alors du processus autophagique afin de faire face à leurs besoins métaboliques et maintenir leur homéostasie énergétique. En accord avec cette hypothèse, l'activité autophagique est accrue dans les régions hypoxiques de certaines tumeurs et l'inactivation de gène codant la Beclin-1 accélère la mort cellulaire dans ces régions [309, 314]. L'autophagie est également élevée dans des cellules transformées par l'oncogène Ras, et participe à leur survie et leurs propriétés pro-tumorales [315]. Ainsi, un défaut d'autophagie dans ces cellules, et l'accumulation de mitochondries endommagées qui en

résulte, pourraient limiter la tumorigenèse en détériorant le stock de mitochondries fonctionnelles [261]. L'ensemble de ces données indique que l'autophagie joue un double rôle au cours de la progression tumorale. De façon simplifiée, il est concevable qu'elle permette de limiter les étapes initiales de la tumorigenèse en limitant la prolifération cellulaire et les dommages à l'ADN. Dans les étapes plus tardives de la progression tumorale, l'autophagie pourrait favoriser la survie des cellules carencées en nutriments et oxygène, situées dans les régions centrales de la tumeur.

6.3. La modulation de l'autophagie pour améliorer les traitements contre le cancer

Ces relations entre la tumorigenèse et l'autophagie sont à prendre en considération dans le contexte des thérapies anticancéreuses. Qu'ils soient déjà utilisés en clinique ou encore au stade expérimental, de nombreux traitements anticancéreux induisent l'autophagie au sein des cellules cancéreuses. C'est par exemple le cas du tamoxifène, de la rapamycine, du témozolomide ou encore des radiations ionisantes [316,317]. Cette induction du processus autophagique semble être une forme de cytoprotection mise en place par les cellules tumorales pour résister aux différentes thérapies. Il n'est alors pas surprenant que la combinaison des thérapies actuelles avec une inhibition de l'autophagie soit en train d'émerger en tant que stratégie prometteuse contre les cancers résistants. Plusieurs approches sont alors proposées pour inhiber l'autophagie : 1) inhiber la dégradation du cargo au niveau du lysosome 2) inhiber les composants essentiels de la machinerie autophagique. L'approche la plus avancée pour inhiber l'autophagie dans le contexte d'une thérapie anticancéreuse repose sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine (HCQ), un dérivé moins toxique de la chloroquine. A ce jour, plusieurs essais cliniques de phase I ou II ont été réalisés. Il en ressort qu'à des doses suffisamment basses pour ne pas être toxiques, l'inhibition du flux autophagique chez les patients n'est pas systématique, soulignant la nécessité de développer des analogues plus puissants, mais moins toxiques. Cependant, même à ces faibles doses, la combinaison de l'HCQ à certaines thérapies classiques s'est révélée être étonnamment efficace chez des patients souffrant de mélanome, de carcinome rénal, de cancer du côlon ou de myélome, suggérant que certains sous-types de cancers seraient plus sensibles à ce genre de stratégie [318-320]. Afin d'approfondir ce concept, des dérivés plus puissant de l'HCQ, tel

que le Lys05, sont actuellement en cours de développement [321]. Les approches initiales, visant la machinerie autophagique, ciblent essentiellement les enzymes qui régissent la formation de l'autophagosome. Des inhibiteurs spécifiques de la kinase Vps34, incluse dans le complexe PI3K-III, ont récemment été développés, et sont capables de ralentir la prolifération des cellules tumorales et d'induire leur mort [322,323]. Les protéines ULK1 et ULK2 sont également des cibles potentielles pour lesquels des inhibiteurs sont actuellement en phase de développement [324,325].



Chapitre II:

Autophagie: immunité, inflammation et infection.

L'autophagie joue un rôle dans l'homéostasie cellulaire en dégradant des macromolécules en condition de stress énergétique. Elle permet d'éliminer les agrégats protéiques toxiques pour la cellule et les organelles non-fonctionnelles. Nous savons aujourd'hui, en plus, que l'autophagie joue un rôle primordial dans plusieurs mécanismes et voies de signalisation de l'immunité innée et adaptative. Ainsi l'autophagie intervient dans la destruction des microorganismes, dans la régulation de l'inflammation et elle module l'immunité adaptative par son impact sur la présentation antigénique, et sur l'homéostasie des lymphocytes.

1. Autophagie et élimination des microorganismes

1.1. Xénophagie

La première observation de l'induction de l'autophagie en condition d'infection a été publiée en 1984. Aujourd'hui, il est clair que l'autophagie joue un rôle crucial dans l'élimination directe des pathogènes [326,327]. La réponse de l'autophagie contre les pathogènes intracellulaires (bactéries, virus, champignons, parasites) se nomme xénophagie.

Dans le cas d'infections bactériennes, les bactéries entières peuvent être séquestrées dans des autophagosomes et être ciblées vers la dégradation. Plusieurs bactéries ont été décrites pour être dégradées par xénophagie dont le *Streptocoque* de groupe A, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri* et *Listeria monocytogenes*. A l'inverse, la dégradation de particules virales entières par autophagie ne semble pas être un mécanisme très fréquent de lutte contre les infections virales. L'autophagie semble être plus adaptée à la dégradation de composants viraux individuels tels que des protéines virales nécessaires au cycle de réplication du virus.

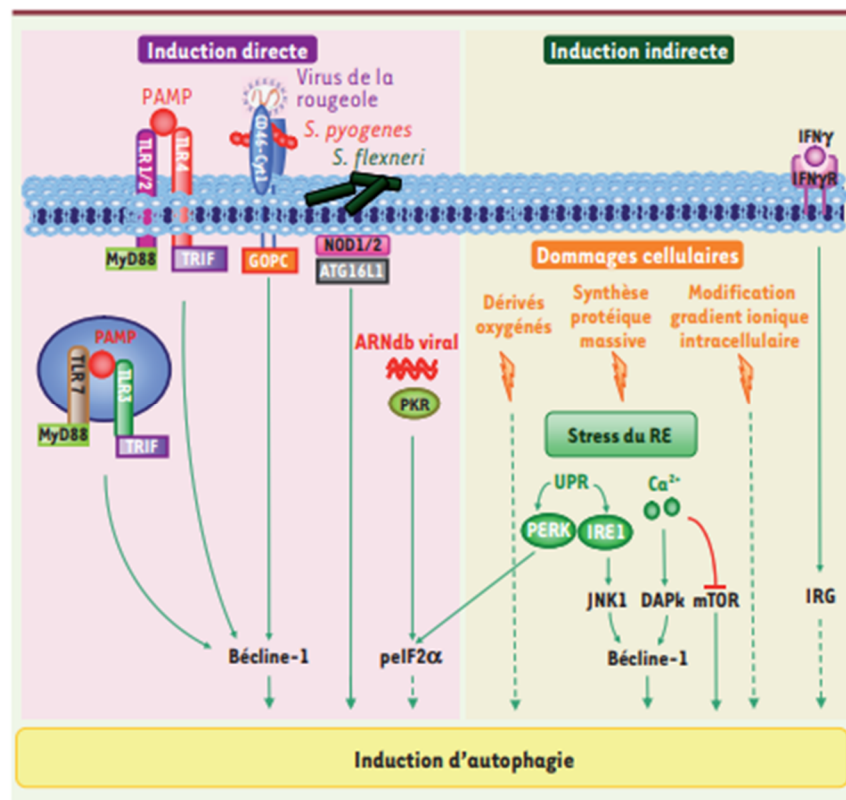


Figure 17: Induction d'autophagie par détection de pathogènes intracellulaires [328].

1.1.1. Xénophagie et le Streptocoque du groupe A

La première souche bactérienne pour laquelle l'élimination par xénophagie a été démontrée est *Streptococcus pyogenes*, connu aussi sous le nom Streptocoque de groupe A (GAS) [327]. Cette bactérie de Gram positif entre dans les cellules par endocytose. Au début de l'infection elle est contenue dans des endosomes. Une heure après l'infection, GAS s'échappe des endosomes en sécrétant la streptolysine O qui forme des pores dans la membrane endosomale. Il a été montré que l'exposition de GAS dans le cytoplasme induit la xénophagie dans des cellules HeLa qui semble être ATG5-dépendante puisque les fibroblastes embryonnaires murins (MEF) ou les cellules souches embryonnaires murines déficientes pour ce gène sont incapables de dégrader GAS [327].

Une étude a montré que GAS, qui utilise CD46 comme récepteur d'entrée, comme le fait le virus de la rougeole, est sensible à une autophagie induite par l'engagement de ce

récepteur [329]. Aussi, l'autophagie induite par CD46 aurait pour but de retarder la réplication de la bactérie tandis que celle induite suite à l'exposition de la bactérie au cytosol est dégradative. De manière intéressante les protéines Rab7 (qui participe à la formation des endosomes), Rab23 (qui régule le transport vésiculaire) et Rab9A (impliquée dans la fusion des autophagosomes et lysosomes) colocalisent avec les autophagosomes qui contiennent des GAS [330,331]. Comme Rab9A et Rab23 ne sont pas impliquées dans l'autophagie canonique induite par la carence en nutriments, ces observations indiqueraient que ces protéines auraient un rôle spécifiquement dans la xénophagie [332].

En revanche, une étude récente a montré que le sérotype M1T1 de GAS est capable de synthétiser une protéase qui peut dégrader les récepteurs autophagiques p62, NBR1 et NDP52, ce qui lui permet d'échapper à l'autophagie et de se répliquer dans le cytosol [333].

1.1.2. Xénophagie et *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis infecte les macrophages alvéolaires par phagocytose et peut y résider pendant des années en formant des granulomes (état de latence). *M. tuberculosis* survit dans les macrophages grâce à sa capacité d'inhiber la maturation des phagosomes et leur fusion avec des lysosomes. Cependant, divers stimuli tels que la privation de nutriments, des ligands de TLR (Toll-like receptors), sont capables d'induire une autophagie qui favorise la maturation des phagosomes et conduit à la dégradation de la bactérie. Il a été montré chez la souris que l'IFN- γ induit l'autophagie par l'intermédiaire de la protéine IRGM1 (LRG-47). L'homologue humain IRGM (immunity-related GTPase) semble également avoir un rôle dans l'induction d'autophagie permettant le contrôle de l'infection par *Mycobacterium tuberculosis* dans les macrophages humains en favorisant la maturation des phagosomes [334]. De plus, il a été décrit que l'ADN de *Mycobacterium tuberculosis* peut être reconnu par la protéine STING (stimulator of IFN genes), ce qui promeut l'ubiquitination de la bactérie et son ciblage vers la dégradation autophagique via les récepteurs autophagiques p62 et NDP52. Cependant, *Mycobacterium tuberculosis* a développé des mécanismes pour échapper à la xénophagie notamment en inhibant le flux autophagique [335].

1.1.3. Xénophagie et *Salmonella Typhimurium*

Salmonella typhimurium est une bactérie qui peut se répliquer en dehors ou à l'intérieur des cellules. A l'intérieur des cellules, elle est enfermée dans une vésicule appelée SCV (Salmonella-containing vacuole) qui fournit à la bactérie une niche de réplication. Le système de sécrétion de la bactérie lui permet de former un pore dans la membrane de la SCV afin qu'elle puisse s'échapper dans le cytosol et avoir accès aux nutriments [336]. Elle y est ensuite ubiquitinée et est reconnue dès lors par les récepteurs autophagiques p62, Optineurine et NDP52 [337-339]. L'activation de la kinase TBK1 phosphoryle Optineurine ce qui augmente son affinité pour LC3 et par conséquent l'efficacité de recrutement de la machinerie autophagique sur la bactérie [338]. De manière intéressante, quand la vacuole qui contient la bactérie est endommagée, c'est le récepteur à sucres Galectine 8 qui cible l'ensemble vacuole-bactérie et recrute NDP52, indépendamment de l'ubiquitine [337,340].

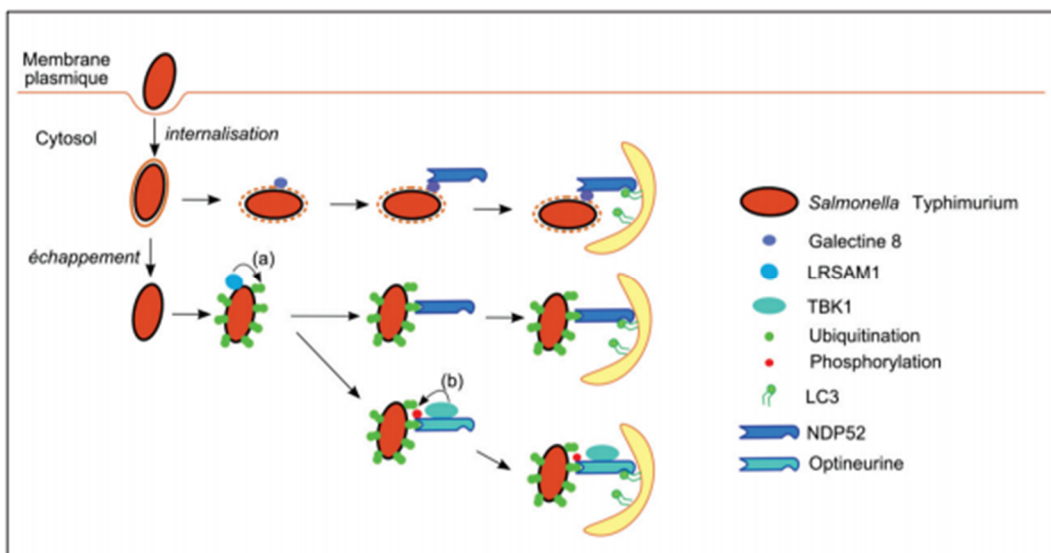


Figure 18: Xénophagie de *Salmonella typhimurium* [341].

Après l'internalisation de *Salmonella Typhimurium*, deux mécanismes distincts permettent sa xénophagie. Pour les bactéries résidant dans une vésicule d'internalisation endommagées, ces dommages sont détectés par la Galectine 8 qui recrute NDP52. NDP52 recrute ensuite LC3C via son domaine CLIR ce qui permet la formation d'un autophagosome autour de la bactérie. En cas d'échappement de la bactérie dans le cytosol de la cellule, celle-ci va être ubiquitinée par l'E3 ligase LRSAM1 (a). Ces chaînes d'ubiquitine sont ensuite reconnues par NDP52 ou Optineurine et comme précédemment l'activité kinase de TBK1 permet d'augmenter l'affinité d'Optineurine pour l'ubiquitine (b).

1.1.4. Xénophagie et *Shigella flexneri*

Shigella est une bactérie invasive qui se réplique à l'intérieur des cellules. *Shigella* est à la fois capable d'échapper à l'autophagie, en sécrétant des facteurs tels que IcsB, et d'induire ce processus. En effet, la protéine VirG intervenant dans la motilité, induit l'autophagie en interagissant avec ATG5. De plus, après l'invasion des cellules épithéliales, la rupture des membranes des vacuoles contenant *Shigella* entraîne des signaux menant à l'ubiquitination de protéines associées à ces membranes, au recrutement de p62, TRAF6 et LC3 pour une dégradation autophagique [342]. Il a été décrit que les septines, un composant du cytosquelette, sont recrutées avec les protéines autophagiques et forme une « cage » permettant d'emprisonner *Shigella flexneri* dans le cytosol, ce qui limite la dissémination bactérienne. De plus, p62 et NDP52 ciblent *Shigella* vers une autophagie dépendante des septines [343]. Par ailleurs, une autre étude indique que la protéine Tecpr1 (Tectonin domain-containing protein) joue un rôle dans la xénophagie de *Shigella* en interagissant avec ATG5 [345].

1.1.5. Xénophagie et *Listeria monocytogenes*

Listeria monocytogenes est une bactérie intracellulaire qui rentre dans la cellule par phagocytose et s'échappe du phagosome grâce à la sécrétion de la listeriolysine (LLO) qui est une hémolysine formant des pores. L'autophagie joue un rôle important dans le contrôle de l'infection par *L. monocytogenes*. En effet, la bactérie se réplique de manière plus importante dans des fibroblastes embryonnaires de souris déficients pour la protéine ATG5 que dans des cellules normales compétentes pour l'autophagie [336]. Le facteur de virulence LLO est un facteur clé dans l'induction d'autophagie [336]. Chez l'homme et la souris, les protéines NOD1 et ATG16L sont recrutées à la membrane des vacuoles contenant *L. monocytogenes* [345]. Afin d'échapper à la xénophagie, *L. monocytogenes* a développé des moyens d'inhiber ce processus grâce à différents composants bactériens. La protéine ActA (Actin assembly-inducing protein) de *Listeria monocytogenes*, impliquée dans la motilité, contribue à l'échappement de l'autophagie en recrutant les complexes cellulaires Arp2/3 et Ena/VASP qui rendent la bactérie « invisible » pour l'autophagie cellulaire [346]. De plus, une autre protéine de surface nommée InlK agit de manière similaire à ActA pour promouvoir l'échappement à l'autophagie [347].

1.1.6. Xénophagie et *Staphylococcus aureus*

Comme nous l'avons vu à plusieurs reprises, l'autophagie peut protéger l'organisme par la dégradation de microorganismes intracellulaires. Il existe aussi un autre mécanisme de protection qui est d'induire la tolérance envers l'agent pathogène, protégeant ainsi des dommages causés par celui-ci ou par une réponse immunitaire trop violente. Des travaux très récents montrent que l'autophagie protège de l'infection par *Staphylococcus aureus*.

S. aureus est une bactérie à Gram positif qui induit de nombreuses pathologies responsables d'une forte mortalité et morbidité. Curieusement, chez des souris mutantes hypomorphes pour ATG16L1 ou déficientes pour LC3B, l'infection par *S. aureus* induit une plus forte mortalité que chez les souris WT, sans augmentation de la charge bactérienne [348]. Ces résultats indiquent que l'autophagie a un effet protecteur lors de l'infection par *S. aureus*. Le facteur de virulence α -toxine, sécrétée par *S. aureus* provoque la rupture des tissus et notamment les membranes épithéliales et endothéliales lors du contact avec son récepteur cellulaire. Une possible explication du rôle protecteur de l'autophagie lors de l'infection par *S. aureus* est l'observation que ce récepteur est plus fortement exprimé chez les souris hypomorphes pour ATG16L1. Ainsi l'autophagie serait responsable du recyclage de ce récepteur et de son maintien à des niveaux permettant une certaine résistance à la toxine et aux dommages tissulaires provoqués par l'infection.

1.1.7. Xénophagie et Adherent-invasive *Escherichia coli*

Adherent-invasive *E. coli* (AIEC) est une souche pathogène qui se retrouve en quantité anormalement élevée dans les muqueuses de l'iléon des patients souffrant de la Maladie de Crohn [349]. La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique du tube digestif pour laquelle aucun traitement curatif n'existe et qui nécessite des chirurgies invasives pour exciser les tissus enflammés. La pathogénèse de cette maladie n'est pas encore clairement élucidée, en revanche de nombreux travaux suggèrent une implication de la dérégulation de l'autophagie comme un des facteurs déclencheurs possibles [350-352]. L'infection par AIEC peut être prise en charge par l'autophagie qui contrôle la réplication des bactéries intracellulaires [353]. A l'inverse, la dérégulation de l'expression de gènes impliqués dans la régulation de l'autophagie tels que ATG16L1 ou IRGM conduisent à une prolifération

anormale d'AIEC dans des cellules épithéliales et des macrophages [350, 353,354]. De même, un défaut d'expression du facteur de transcription inductible par l'hypoxie HIF-1, provoque un défaut de maturation des autophagosomes et donne lieu à une prolifération anormale d'AIEC [355].

1.1.8. Autres bactéries:

Certaines bactéries ont développé des stratégies d'échappement ou de détournement de l'autophagie. Nous donnerons quelques exemples dans ce paragraphe. Il existe des bactéries capables d'inhiber l'induction de l'autophagie. Pour exemple, *Legionella pneumophila* secrète un effecteur capable de cliver la liaison entre LC3 et PE et qui cible de préférence les membranes fortement incurvées, inhibant ainsi la formation d'autophagosomes [356,357]. Un autre moyen d'échapper à la dégradation par autophagie est d'inhiber la maturation, comme le fait la bactérie de la cavité buccale *Porphyromonas gingivalis*. Les autophagosomes qui la renferment, ne colocalisent en effet jamais avec des marqueurs des endosomes tardifs ou des lysosomes [358].

Enfin, certaines bactéries comme par exemple *Coxiella burnetti* induisent l'autophagie afin de former des niches répliquatives au sein de vésicules portant des marqueurs autophagiques [359]. De manière surprenante, quand l'autophagie est induite par une carence en nutriments ou par la Rapamycine, la bactérie est capable d'infecter plus de cellules, plus de vacuoles contenant la bactérie sont formées et sa multiplication est augmentée [360].

1.2. Autophagie et immunité

L'immunité innée est une réponse rapide des cellules lorsque l'intégrité de l'organisme est menacée. Les cellules phagocytaires éliminent des éléments délétères ; les cellules infectées produisent des interférons antiviraux de type I (IFN-I) protégeant les cellules voisines ; la réponse inflammatoire (via l'activation du facteur de transcription NF- κ B ou de l'inflammasome) recrute des cellules et des composants solubles protecteurs aux sites altérés. L'immunité adaptative, qui concerne les lymphocytes B et T exprimant un récepteur issu d'un mécanisme de recombinaison génique (respectivement le BCR [B cell receptor] et le TCR [T cell receptor]), est initiée afin de parfaire la réponse innée. Le BCR reconnaît des antigènes natifs, le TCR des peptides présentés par le complexe majeur

d'histocompatibilité (CMH). Les peptides présentés par les molécules du CMH de classe I (présentes sur toutes les cellules nucléées) donnent un premier signal aux lymphocytes T CD8 (cytotoxiques), indispensable à leur activation. Ceux présentés par les molécules de classe II (exprimées sur les cellules présentatrices d'antigènes et les cellules épithéliales thymiques) donnent un premier signal aux lymphocytes T CD4 (auxiliaires ou helper).

La mémoire de l'immunité adaptative protège l'organisme face à de nouvelles expositions à des éléments déjà rencontrés. L'autophagie, qui est elle-même une réponse cellulaire contre des altérations cytosoliques, joue un rôle majeur dans l'immunité. Il est dès lors peu surprenant que des dysfonctionnements de ce processus mènent à des pathologies liées à des défauts ou des excès d'immunité.

1.2.1. Rôle de l'autophagie dans l'immunité innée :

La xénophagie correspond à la capture d'un micro-organisme à l'intérieur de la double membrane formant l'autophagosome. De nombreuses espèces bactériennes (*Mycobacterium*, *Shigella*, *Salmonella*), virales (le virus d'Herpes HSV-1, le virus de la mosaïque du tabac, le VIH, le virus Sindbis) et parasites (*Toxoplasma Gondii*) sont dégradées sélectivement par les autophagosomes. Ce mécanisme d'autophagie fait intervenir les récepteurs/adaptateurs de cargos de la famille de p62 (SLR – SQSTM1/p62-like receptor) ainsi que la reconnaissance des pathogènes par des PRR.

1.2.1.1. Xénophagie et SLRs

La dégradation des pathogènes présents dans le cytoplasme implique leur détection par des PRR cytoplasmiques et leur fixation par divers SLR. Trois récepteurs SLR impliqués dans l'autophagie sélective semblent importants pour la reconnaissance de bactéries intracellulaires : p62, NDP52 et l'optineurine.

L'élimination sélective par l'autophagie n'est pas restreinte aux pathogènes. Elle concerne également des agrégats protéiques et des organelles endommagées qui sont reconnues et capturées par les protéines adaptatrices de l'autophagie [361]. Cette famille d'adaptateurs nommées « Sequestosome 1/p62-Like Receptors » (SLR), possèdent un domaine de liaison LIR avec la protéine LC3 et reconnaissent les cibles ubiquitinylées. La surface des microorganismes peut dans certaines conditions être ubiquitinylée. Dans ce cas, le

domaine de liaison à l'ubiquitine contenu dans les SLRs permet de créer un lien avec la machinerie autophagique grâce à son domaine LIR [362]. Les microorganismes ubiquitinylés peuvent alors être adressés vers les autolysosomes où ils seront dégradés [363].

La protéine p62 peut cibler *Shigella flexneri* après ubiquitinylation de la surface de la vacuole qui la contient. Une fois que la bactérie est internalisée, elle perce la membrane de la vacuole la contenant ; c'est à ce moment que la membrane endommagée de la vacuole est ubiquitinylée. La membrane polyubiquitinylée contenant *Shigella* interagit avec la protéine autophagique p62. Ainsi, celle-ci recrute la protéine LC3 facilitant la dégradation de la bactérie via l'autophagie [339,364].

D'autres adaptateurs sont capables de reconnaître des bactéries ubiquitinylées, telles que NDP52 [365]. NDP52 est l'adaptateur qui est utilisé pour la reconnaissance de la bactérie *Salmonella enterica*. Suivant le même processus que la bactérie précédente, la vésicule qui contient *Salmonella* est percée, puis ubiquitinylée pour enfin être détectée par la protéine autophagique LC3 grâce à NDP52. Lors d'une infection par *Salmonella* de cellules invalidées pour NDP52, la croissance bactérienne est accélérée.

Les données de la littérature concernant la xénophagie de particules virales sont moins abondantes. Les virus HSV-1517, VIH et Sindbis sont retrouvés dans des autophagosomes et dégradés [366-368]. En outre, la capsid du virus sindbis est reconnue par p62 de façon indépendante de l'ubiquitine [369].

1.2.1.2. Autophagie et phagocytose

Les macrophages et les polynucléaires neutrophiles éliminent les bactéries extracellulaires entre autres par phagocytose. Cette endocytose spécialisée permet l'internalisation de particules, débris cellulaires, cellules apoptotiques et pathogènes [370]. Le contenu d'un phagosome peut être dégradé par la fusion du phagosome avec des endosomes tardifs ou des lysosomes. LC3 peut être recrutée par le phagosome [371]. La phagocytose faisant intervenir la protéine LC3 est nommée LAP (LC3-associated phagocytosis). La LAP dépend d'une forte activité de la PI3K et d'un recrutement initial de Beclin1 au niveau du phagosome. Par la suite, la protéine LC3 peut se lier au phagosome et favoriser son

acidification par fusion avec les lysosomes. La localisation de la protéine LC3 sur la membrane du phagosome a été documentée par des études protéomiques afin de déterminer la composition de la membrane du phagosome [372]. Le recrutement de la protéine LC3 peut-être induit par les TLRs. Dans ce cas, sa localisation à la membrane du phagosome ne dépend pas de l'induction de l'autophagie canonique. Cependant, il est difficile de déterminer si le recrutement du LC3 se fait directement à la surface du phagosome ou par fusion rapide avec les autophagosomes [373]. La confirmation en TEM (Transition épithélio-mésenchymateuse) de l'absence de double membrane sur les vésicules positives est donc une condition nécessaire (mais non suffisante) pour pouvoir parler de LAP. A l'heure actuelle, les mécanismes exacts qui décrivent la LAP ne sont pas bien connus. Son induction fait intervenir la voie PI3K mais contrairement à l'autophagie canonique, les protéines ULK1 et FIP200 de la voie ULK ne semblent pas nécessaires [374]. Des études sont nécessaires pour caractériser finement les mécanismes moléculaires de la LAP et son rôle dans la dégradation des pathogènes comme *Burkholderia*, *Mycobacterium* ou *Salmonella* ainsi que les cellules apoptotiques et nécrotiques [375].

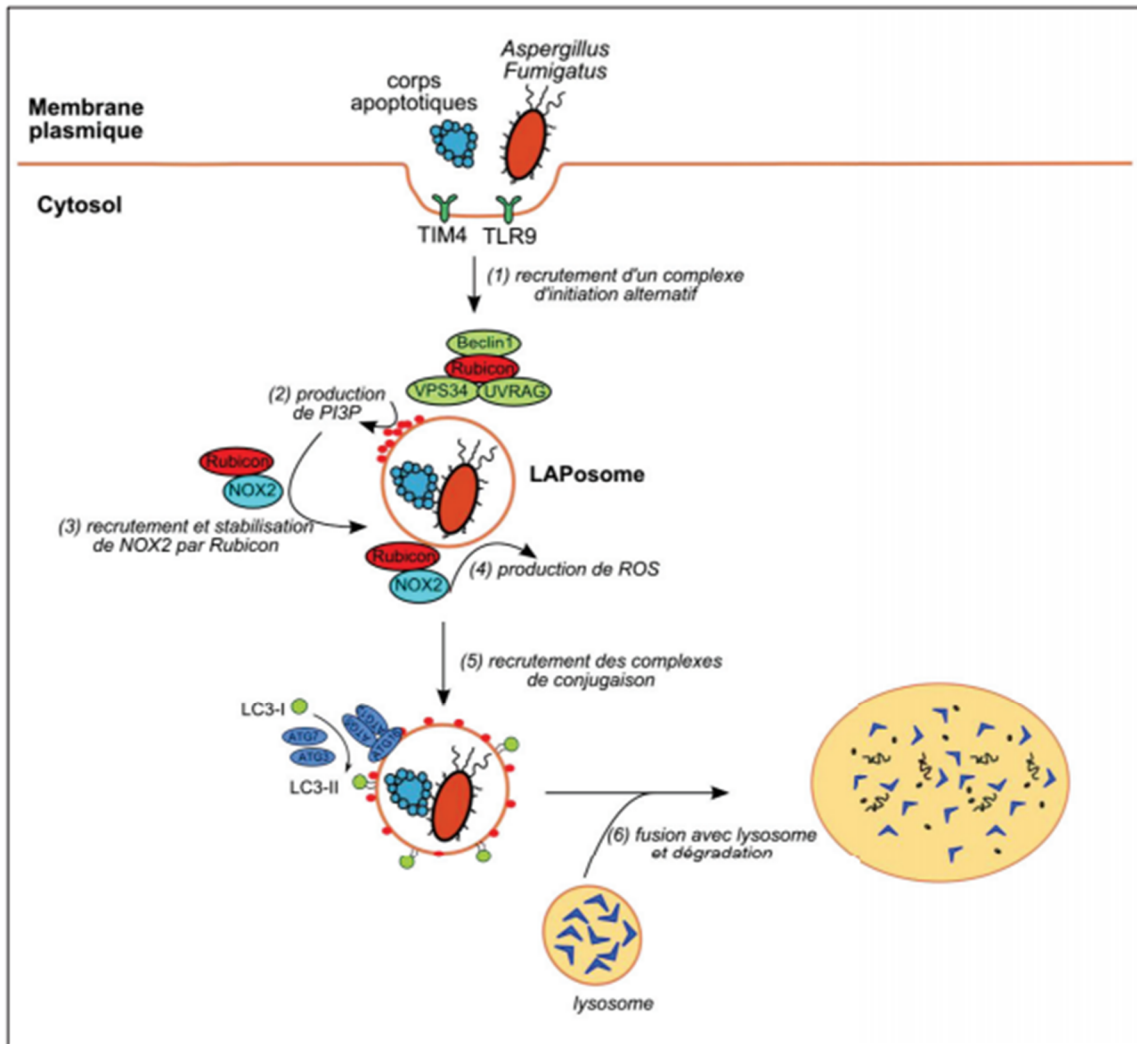


Figure 19: Phagocytose associée à LC3 [376].

L'engagement de TIM4 ou de TLR9 à la surface des cellules phagocytaires par des corps apoptotiques ou *Aspergillus fumigatus* déclenche la phagocytose associée à LC3. (1) Le LAP est initié par la formation d'un complexe d'initiation contenant Beclin 1, UVRAG, VPS34 et Rubicon. (2) Ce complexe d'initiation va produire à la membrane du LAPosome des PI3P. (3) Cette production de PI3P permet le recrutement et la stabilisation de NOX2 par Rubicon à la membrane du LAPosome. (4) NOX2 va produire des espèces réactives de l'oxygène (ROS) ce qui permet le recrutement des complexes de conjugaison (5). Enfin, la conjugaison de LC3 à la membrane du LAPosome permet la fusion avec les lysosomes (6) et la dégradation du contenu.

1.2.1.3. Autophagie et reconnaissance via les PRRs

Tous les organismes métazoaires possèdent des récepteurs appelés PRRs (Pattern recognition receptor) codés par l'information génétique germinale [377]. Ces PRRs reconnaissent des signaux de danger d'origine microbienne (MAMP) ou endogènes (DAMP). Ils permettent d'initier la dégradation des pathogènes par l'induction de la phagocytose, par la production de molécules antimicrobiennes, ou par l'initiation du processus inflammatoire. Ces récepteurs permettent de détecter une menace liée à l'infection et/ou au dommage tissulaire par reconnaissance d'un nombre fini, quoique très diversifié, de structures moléculaires [378]. Les PRRs sont exprimés à la fois sur les cellules immunitaires et non immunitaires. Ils reconnaissent des composants de la paroi ou de la membrane des bactéries, champignons et parasites mais aussi des acides nucléiques ou des composants intracellulaires libérés lors de dommages cellulaires. Chez les vertébrés, les cellules du SI inné jouent un rôle prépondérant dans la reconnaissance des signaux de danger. Leur activation permet de contribuer directement à l'élimination des microorganismes, à la réparation tissulaire et à l'activation de l'immunité adaptative chez les vertébrés [379]. L'activation des PRRs mène à une réponse inflammatoire dont le profil est largement orienté par la nature de l'agent infectieux.

On classe de manière courante les PRRs en trois catégories.

La première inclut les protéines transmembranaires, telles que les TLRs, les récepteurs lectine de type C (CLR) et les « cytosolic DNA sensors » (CDS) [380]. Le second groupe est composé de protéines cytosoliques, telles que les « nucleotide oligomerization domain receptors » (NOD)-like receptors (NLR), retinoic acid-inducible gene (RIG)-I-like receptors (RLR) et les membres de la famille pyrin, HIN domain-containing (PYHIN) [381]. La plupart des PRRs active les mécanismes de défense par sollicitation de trois facteurs de transcription très conservés tout au long de l'évolution à savoir les facteurs NF- κ b, AP1 et IRF. La famille des NLRs comprend de plus des protéines formant un complexe appelé *inflammasome*. Ce complexe active la caspase 1 nécessaire à la maturation des cytokines pro-inflammatoires l'IL-1 β et IL-18 [382]. La production des précurseurs de l'IL-1 β et de l'IL-18 nécessite également l'activation de NF- κ b.

1.2.1.3.1. Autophagie et TLRs

Les TLRs reconnaissent des ligands microbiens ou endogènes variés. Les TLRs sont historiquement la première classe de PRR à avoir été intimement liée à l'autophagie [383]. L'autophagie est induite par certains signaux TLR [383-385]. L'activation des voies TLR est impliquée dans de nombreux mécanismes antimicrobiens comme la production de cytokines inflammatoires, la maturation des DC ou encore le burst oxydatif dans les neutrophiles [386]. Des TLR peuvent également induire l'autophagie. En effet, l'activation du TLR4 par le LPS dans des lignées macrophagiques induit fortement l'autophagie [387]. Cette induction permet le ciblage des bactéries *Mycobacterium* présentes dans la vacuole vers les autophagosomes. Les ARNs et l'ARNss (retrouvés dans les génomes viraux) activent respectivement les voies TLR3 et 7 qui induisent aussi l'autophagie [388,389]. La voie de transduction impliquée dans l'activation de l'autophagie dépendante des TLR fait intervenir les protéines adaptatrices TRIF529 (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon β) et MyD88 [388,389]. MyD88 et TRIF permettent le recrutement de Beclin 1 dans le complexe de signalisation du TLR4 et inhibent son interaction avec Bcl-2, activant ainsi l'autophagie [390]. Cette inhibition serait indirecte et passerait par l'ubiquitination de Beclin 1 dépendante de TRAF6 (TNF receptor associated factor 6) qui agit en aval de MyD88 et TRIF dans la signalisation TLR532. TRAF6 active également ULK1 et contrôle ainsi les deux voies principales qui régulent l'autophagie [391]. Dans les macrophages, une étude récente montre par ailleurs que la stimulation du TLR4 avec du LPS ou *Escherichia Coli* induit la transcription de p62 médiée par MyD88, TRIF, TRAF6 et Nrf2 (Nuclear factor-like 2) et conduit à la formation d'ALIS dégradés par autophagie. En conclusion, l'activation des voies TLR induit l'autophagie. Pourtant le rôle des TLRs dans le ciblage et la dégradation de pathogènes par xénophagie reste à confirmer.

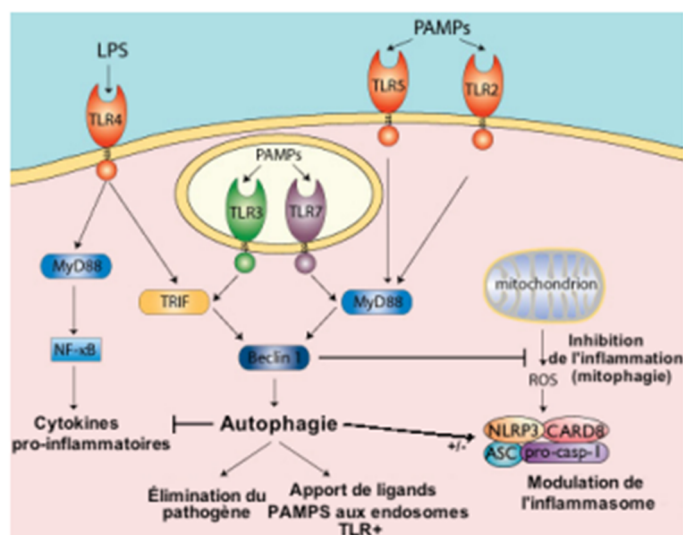


Figure 20: Autophagie et TLR ; détection des pathogènes et inflammation [392].

1.2.1.3.2. L'autophagie et les RLRs

La détection de virus à ARN dans le cytosol est souvent due à la reconnaissance de leur génome par les senseurs de la famille des RLR (RIG-I Like Receptor) tel que RIG-I (Retinoic acid-Inducible Gene 1) [380]. Une fois activés, ces senseurs activent la voie de signalisation conduisant à la production d'interférons de type I (IFN- α et IFN- β). La délétion des protéines ATG5 et ATG7 induit une production aberrante d'IFN-I durant l'infection par le virus de la stomatite vésiculaire. A l'inverse, la surexpression d'ATG5 et d'ATG7 entraîne une diminution de la réponse IFN-I [394]. En effet, le complexe ATG5-ATG12 régule négativement la production d'IFN de type I en interagissant directement RIG-I [394]. Ces résultats suggèrent que certaines protéines ATG peuvent réguler négativement la réponse antivirale induite par les RLRs.

1.2.1.3.3. Autophagie et signalisation des TLRs et des RLRs: lien avec les I κ B kinases

Plusieurs voies de signalisation, telles que la voie des TLRs et des RLRs, importantes dans l'immunité innée, impliquent les membres de la famille des I κ B kinases (IKK). Elles sont divisées en deux grandes familles: les premières, canoniques, telles que IKK α et IKK β ; les secondes, kinases proches de la famille des I κ B, telles que IKK ϵ et TBK-1, un régulateur clé

de la réponse IFN de type I lors d'infection virale. Cette famille de kinase peut induire l'autophagie [338]. Dans ce cas, TBK1 phosphoryle l'optineurine, analogue de NEMO (IKKg, qui sert de plateforme pour le complexe canonique d'IKK). L'optineurine phosphorylée qui joue un rôle de SLR via son domaine d'interaction LIR avec la protéine LC3, facilite la dégradation de pathogènes tels que *Salmonella* [338]. Les kinases IKK, IKK α et IKK β sont décrites comme participant à la voie classique d'induction de l'autophagie lors de carence en acides aminés [395,396]. Cette activation est indépendante de NF- κ B [395,396]. Elles engagent plusieurs voies de signalisation.

La première est la déplétion de la protéine p53 cytosolique, décrite comme inhibant l'autophagie [396].

La deuxième voie consiste en l'activation de l'AMPk qui est associée aux voies de signalisation IKK, probablement via l'activation de « TGF- β -activated Kinase 1 » (TAK1). On sait en effet que TAK1 peut activer l'AMPK [397], pouvant à son tour activer ULK1 [398]. En parallèle, le complexe mTOR1 est inhibé via raptor et TSC2.

La troisième voie est l'implication d'IKK dans l'activation de la voie JNK-1. Même si le mécanisme n'est pas encore totalement décrit JNK serait capable de phosphoryler Bcl-2 et de rendre disponible la protéine autophagique Beclin 1 pour initier l'autophagie [399]. Ainsi les liens entre autophagie et PRR sont à nouveau soulignés par les régulations via les protéines IKK.

- Autres senseurs:

La détection d'ADN cytosolique est également associée à l'autophagie. La protéine cGAS est capable de détecter l'ADN cytosolique et active l'axe de signalisation STING-TBK1-IRF3 conduisant à la production d'IFN-I [400]. Le rôle de la voie cGAS-STING dans l'induction de l'autophagie durant l'infection virale a récemment été démontré. cGAS interagit avec la Beclin1, cette interaction permet de limiter la réponse IFN pendant l'infection du HSV-1 et permet également d'induire l'autophagie afin d'éliminer le virus [118]. Une autre étude a démontré que la détection de *M.tuberculosis* par cGAS permettait l'ubiquitylation de la bactérie et sa dégradation par la xénophagie induite par P62 et NDP52 [401]. En effet, en l'absence de STING, la bactérie n'est plus reconnue par les protéines adaptatrices et donc n'est plus dégradée par l'autophagie.

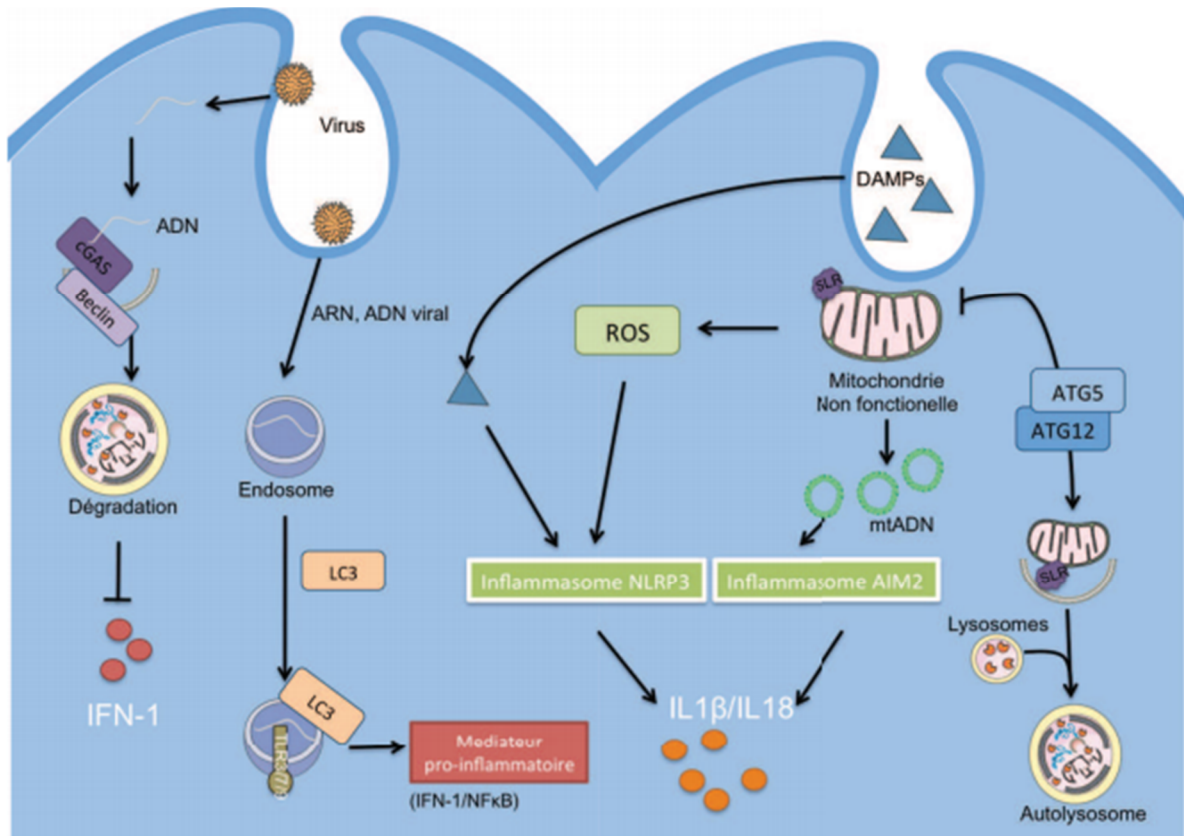


Figure 21: Modulation du signal pro-inflammatoire par l'autophagie [402].

L'interaction directe entre cGAS et Beclin1 permet la suppression de la sécrétion de cGAMP et de ce fait, la production d'IFN lors d'une infection virale ainsi que la dégradation du pathogène cytosolique par l'autophagie. La machinerie autophagique favorise la délivrance des PAMPs aux TLRs endosomaux. L'activation de l'inflammasome est régulée par l'autophagie. L'autophagie, via ATG5–ATG12 permet la régulation de l'inflammasome en dégradant les mitochondries non fonctionnelles, qui relarguent une grande quantité de ROS et de mtADN.

1.2.1.3.4. Autophagie et NLR

Les récepteurs NOD qui reconnaissent des composants de la paroi des cellules bactériennes dans le cytosol, jouent un rôle important dans l'induction de l'autophagie. Plusieurs études ont montré que NOD1 et NOD2 activent l'autophagie en réponse à l'invasion bactérienne par reconnaissance de leurs ligands [345,403]. Dans les cellules fibroblastiques MEF, NOD2 recrute ATG16L1 à la membrane plasmique au niveau de la zone d'entrée de la bactérie. Cela facilite le trafic de la bactérie vers les autophagosomes et leur fusion avec les lysosomes. La dégradation de la bactérie est alors induite ainsi que la présentation d'antigènes bactériens via le CMH II par les DCS [345,403]. Dans ce processus, les protéines autophagiques telles qu'ATG5, ATG7, ATG16L1 et le récepteur qui interagit avec la sérine-thréonine kinase 2 (RIPK2), permettant la signalisation par NOD2, sont requis [403]. Les senseurs bactériens nod1 et nod2 intracellulaires interagissent directement avec ATG16L1, favorisant à terme la dégradation des bactéries. Atg16L1 permet également de réguler l'inflammation induite par l'engagement des récepteurs NOD. Une étude récente démontre qu'ATG16L1 diminue la réponse inflammatoire induite par les senseurs NOD et ce, de manière indépendante de l'autophagie [404]. ATG16L1 bloque l'activation de RIP2 en limitant sa polyubiquitinylation et en diminuant son incorporation dans le complexe de signalisation de NOD. Ce processus apparaît comme étant spécifique d'ATG16L1 étant donné que la délétion d'ATG5 et d'ATG9A n'affecte pas la réponse NOD, suggérant un mécanisme non-autophagique. L'importance de la régulation de l'inflammation et de la réponse antibactérienne par NOD2 et ATG16L1 est reflétée par les fortes associations entre des polymorphismes sur ces deux gènes et la maladie de Crohn. L'autophagie régule également l'activité d'autres membres de la famille des NLRs, pouvant former l'inflammasome.

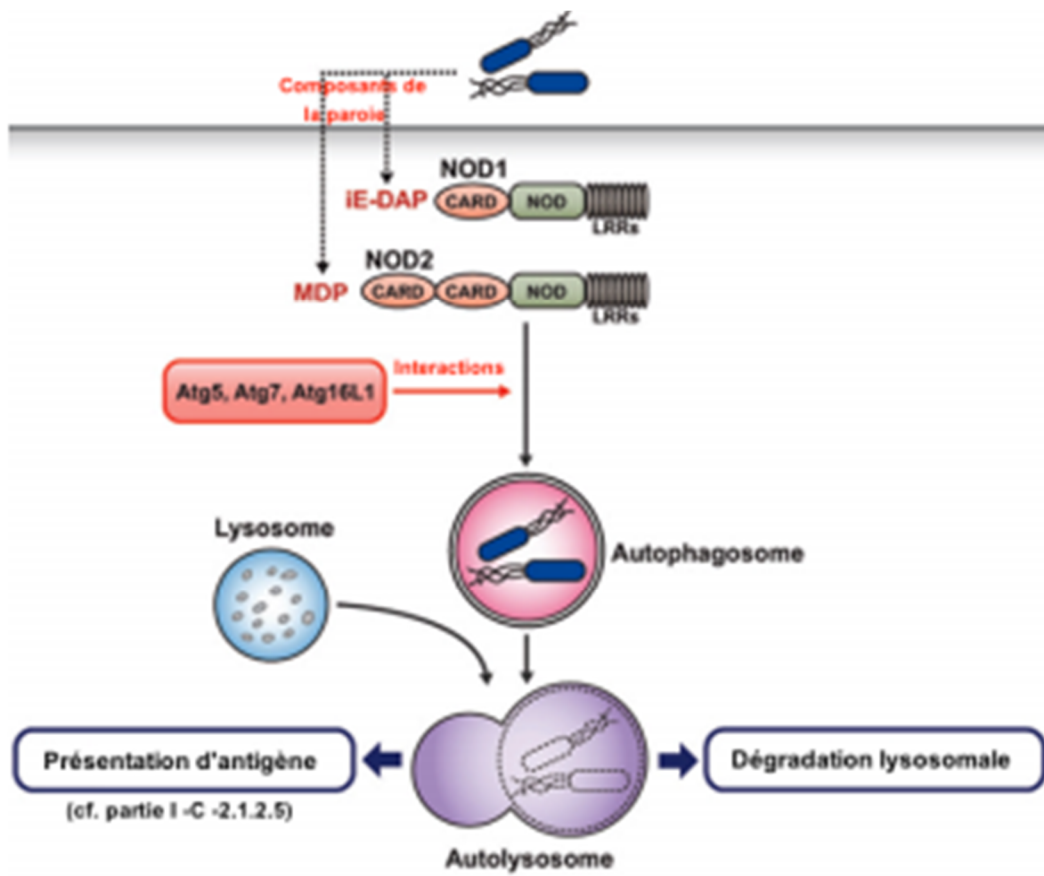


Figure 22: NOD1/2, détection des bactéries intracellulaires et xénophagie [405].

2. Relation entre inflammation et autophagie

L'inflammation est un processus physiologique partagé par tous les eucaryotes supérieurs. Cet état résulte de plusieurs signaux de stress, seuls ou combinés. Premièrement, une perturbation de la composition de la flore commensale peut engendrer une inflammation des tissus. Des dommages tissulaires mécaniques seuls peuvent entraîner une inflammation par la sécrétion de signaux de danger. Dans certains cas, des microorganismes peuvent pénétrer au niveau du site de lésion et participer au phénomène inflammatoire. Dans tous les cas, l'inflammation a pour but de permettre l'entrée dans les tissus de cellules du SI, de les activer et de favoriser la réponse immune adaptative afin de réparer les tissus lésés à la fin du processus. L'inflammation est induite par des cytokines, en réponse à des signaux microbiens, MAMP ou à des signaux de danger codés par le génome du soi, DAMP pouvant être constitués de composants intracellulaires libérés dans le milieu extracellulaire. Le stress oxydatif induit par les ROS intra ou extracellulaires est également un stimulant potentiel de l'inflammation. La réponse immunitaire induite lors de l'inflammation doit être contrôlée et stoppée à la fin de la réaction. Sans cela, il peut se mettre en place une inflammation chronique qui mène à un excès de mort cellulaire et de dommages tissulaires, amplifiant encore le phénomène inflammatoire. L'inflammation est donc régulée par un spectre large de phénomènes allant du stress métabolique, au contrôle et à l'élimination de pathogènes, à la réponse immunitaire et à l'homéostasie tissulaire.

L'autophagie est décrite comme un mécanisme catabolique impliqué dans la réponse au stress métabolique. Il est maintenant de plus en plus clair que le mécanisme autophagique est impliqué dans d'autres réponses au stress comme par exemple l'hypoxie, la réponse à la production de ROS, la réponse au défaut de synthèse des protéines pouvant être lié au stress du RE, la réponse au stress génotoxique et à la reconnaissance et l'élimination des pathogènes [405-408]. Toutes ces réponses sont des acteurs du processus inflammatoire et sont impliquées dans la réponse immunitaire.

2.1. L'autophagie et l'inflammation liée aux mitochondries

L'autophagie régule probablement l'inflammation de manière ancestrale. En effet, comme il a été détaillé plus haut, en plus de sa fonction de senseur du stress énergétique, elle permet l'élimination de pathogènes, en particulier intracellulaires. Comme également évoqué précédemment, la xénophagie permet de séquestrer des pathogènes afin de les diriger vers la dégradation lysosomale [409]. L'autophagie est induite dans ce cas par le stress métabolique résultant de l'invasion du pathogène ou par la reconnaissance des MAMPs par les PRRs. L'autophagie permet alors la réduction du phénomène d'inflammation en éliminant le pathogène.

La mitochondrie est issue d'une protéobactérie ancestrale qui s'est adaptée à une vie intracellulaire eucaryote. Il apparaît possible qu'au cours de l'évolution, l'autophagie, initialement dédiée à la dégradation des pathogènes invasifs, permette encore chez les eucaryotes l'élimination des mitochondries, devenues organelles symbiotiques. Dans la régulation de l'inflammation, le maintien d'une population de mitochondries fonctionnelles est fondamental. Premièrement, l'autophagie limite la production de ROS par les mitochondries endommagées [19]. Deuxièmement, comme souligné précédemment, la dégradation des mitochondries entraîne la dégradation conjointe de certains PRR qui sont associés à la membrane de celle-ci, comme RIG-I et MDA5. D'ailleurs, l'inhibition de l'autophagie mène à une hyper réactivité face aux ARN double brin en terme de sécrétion d'IFN-I [394]. L'autophagie est également nécessaire à la reconnaissance de l'ADN cytosolique. Dans certaines circonstances, l'ADN mitochondrial peut être libéré dans le cytosol, stimulant les PRRs appelés CDs, notamment dans les macrophages [410]. Dans cette publication, il est rapporté qu'un senseur d'ADN encore non identifié mène à l'activation de l'inflammasome par la protéine 3 contenant le domaine NACHT, LRR et PYD (NALP3). Il s'en suit une production des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et IL-18. Une autre étude rapporte une contribution du TLR9 dans ce phénomène [411].

A ce jour, nous pouvons suspecter l'inflammasome AIM comme étant impliqué dans la reconnaissance d'ADN cytosolique. Un rôle non-autophagique des protéines ATGS régule également l'inflammation en réponse aux ADN cytosoliques. Saitoh montre dans son étude

que la perte d'expression de la protéine ATG9, mais non de la protéine ATG7, améliore l'assemblage de STING lors de son induction par de l'ADN double brin, ce qui mène à une activation aberrante de l'immunité innée [412]. Une étude plus récente a montré que lors d'une infection virale par le virus de la grippe, NOD2 contrôle la dégradation des mitochondries endommagées par l'autophagie, limitant ainsi l'activation de l'inflammasome NLRP3 [413].

2.2. L'autophagie et l'inflammasome

Au-delà de son rôle dans la réponse inflammatoire liée à l'accumulation de mitochondries endommagées, l'autophagie régule directement la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, spécialement dans les cellules phagocytaires. L'une des premières preuves expérimentales de ce rôle a été apportée par Saitoh et ses collègues [414]. Ils montrent que des macrophages déficients en protéine ATG16L1 sécrètent une grande quantité d'IL-1 β après stimulation par les TLRs. Ils démontrent que cette dérégulation de la sécrétion cytokinique est liée à une forte activité de l'inflammasome.

L'inflammasome est un complexe protéique dans lesquelles des membres de la famille des NLRs servent de protéines senseurs. L'inflammasome participe à l'immunité innée en permettant la maturation de la pro-IL-1 β et de la pro-IL-18 en cytokines actives, grâce à l'activation de la caspase-1. L'un des mécanismes régulant négativement l'activation de l'inflammasome passe par la dégradation de la pro-IL1 β en réponse à une stimulation par des TLRs. Plus précisément, il a été montré que la pro-IL-1 β est séquestrée dans des vésicules positives pour la protéine LC3 lors d'une stimulation par le TLR4 [414]. De plus, la quantité de pro-IL-1 β est diminuée lors d'une stimulation de l'autophagie par de la rapamycine. Ceci suggère que lors d'une stimulation par les TLRs, la pro-IL-1 β est dégradée par l'autophagie, permettant de réduire la quantité de cette interleukine en absence de stimulation du NLR. Le groupe de Kehrl a quant à lui, démontré que l'assemblage de l'inflammasome résulte d'ubiquitinations.

De ce fait, l'inflammasome peut être directement dégradé après liaison de la protéine autophagique p62 [415]. Les sécrétions d'IL-1 β et d'IL-18 sont alors limitées. On sait de plus que l'activité d'ATG16L1 peut agir indirectement sur l'action de l'IL-1 β . Dans ce cas, ATG1 contrôle la quantité de TRAF6 via p62, diminuant l'expression du récepteur à l'IL-1 β [416]. Comme mentionné précédemment, l'autophagie limite également l'activité de l'inflammasome indirectement en dégradant les mitochondries non fonctionnelles qui produisent des ROS [413,417].

Certains NLRs pouvant faire partie des inflammasomes, servent à l'inverse à réguler de manière négative l'autophagie. NLRC4, NLRP3, NLRP4 et NLRP10 possèdent un domaine d'interaction avec la protéine Beclin1. Lors de l'invasion de la bactérie GAS, NLRP4, normalement associée avec la protéine Beclin1, recrute le phagosome contenant la GAS, tout en se dissociant de la protéine Beclin1 [418]. Cette dernière peut participer à l'initiation de l'autophagie. De plus, NLRP4 peut interagir avec le complexe de protéine vacuolaire de classe C, ce qui résulte en l'inhibition de la maturation d'un autophagosome ou d'un endosome [419]. Ces études nous indiquent qu'une balance fine co-régule l'activation des NLRs liée aux inflammasomes et à l'autophagie.

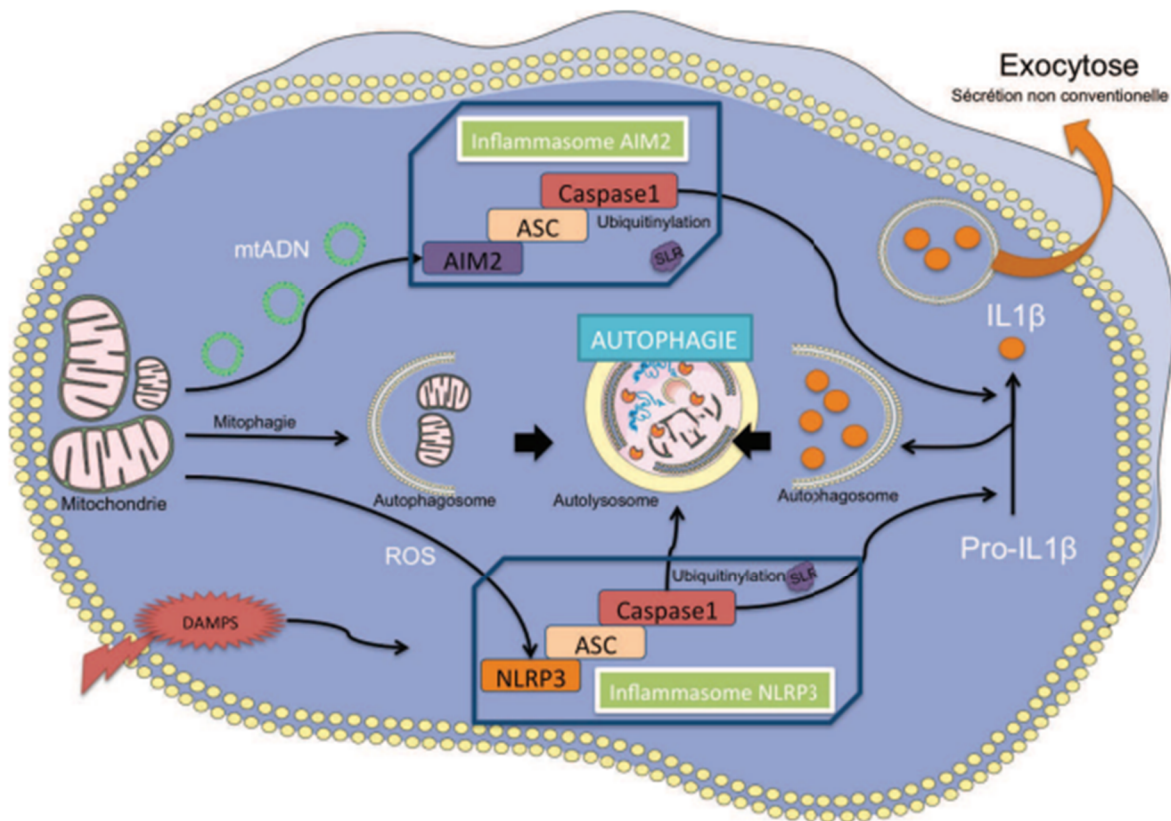


Figure 23: Autophagie et inflammasome [420].

L'inflammasome est une plateforme activée en réponse aux DAMPs ou aux PAMPs. L'autophagie joue un rôle double dans le processus pro-inflammatoire basé sur la régulation de l'activation de l'inflammasome et sur la sécrétion des cytokines induites. La stimulation de l'inflammasome permet l'activation de la caspase 1 et de la sécrétion de la cytokine IL-1 β . L'inflammasome AIM2 peut être activé par la présence d'ADN microbien ou mitochondrial intracellulaire alors que l'inflammasome NALP3 peut être activé par divers DAMPs dont des ROS. L'autophagie régule de façon négative l'inflammasome NLRP3 par la dégradation directe de ses composants. L'autophagie inhibe l'activation des inflammasomes NLRP3 et AIM en dégradant les mitochondries non fonctionnelles contribuant à l'activation de l'inflammasome. L'IL-1 β néosynthétisée peut également être dégradée par l'autophagie. Enfin, la machinerie autophagique intervient dans la sécrétion non-conventionnelle des cytokines induites par l'inflammasome telles que l'IL-1 β .

mtADN, ADN mitochondrial ; SLRs, « Sequestosome 1/p62 Like Receptors »

2.3. Cytokines et régulation de l'autophagie

L'autophagie est induite par de nombreuses cytokines, comme l'IFN- α le TNF α , l'IL-1 α et β , comme montré principalement dans les macrophages. De plus, l'IL-6 est capable d'activer l'autophagie dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) et le TGF β dans des lignées cellulaires d'hépatocarcinome. L'induction de l'autophagie par le TNF α a été démontrée comme dépendante de la génération de ROS et de la voie de signalisation de JNK et ERK. L'induction de l'autophagie par l'IFN γ chez la souris est quant à elle dépendante de la protéine « immunity-related GTPase family m protein» (IRGM) [326]. Il est à noter qu'à la différence de la souris, l'expression d'IRGM chez l'homme est indépendante de la quantité d'IFN γ . A l'inverse, l'IL-4 et l'IL-13 sont des cytokines qui inhibent l'autophagie, dans ce cas, l'inhibition de l'autophagie est dépendante de la voie de signalisation STAT6 et akt qui activera mTOR. L'IL-10 enfin inhibe l'autophagie par les voies de signalisation STAT3 et Akt [421].

L'autophagie peut également exercer un impact sur la sécrétion de cytokines. Comme décrit précédemment, l'autophagie permet de réguler de façon négative la sécrétion des cytokines dépendantes de l'inflammasome, IL-1B et IL-18. L'autophagie peut aussi inhiber la sécrétion de l'IL-1 α dans les DCs et les macrophages [422]. L'IL-1 α est synthétisée sous une pro-forme dans le cytoplasme, puis clivée par la protéase calpaïne avant d'être sécrétée par la cellule. Il a été montré dans un modèle de souris déficiente pour l'autophagie spécifiquement dans les cellules myéloïdes, que les macrophages sécrétaient un taux important d'IL-1 α . La dégradation de la pro-IL-1 α par la calpaïne est induite par la génération de ROS, elle-même consécutive de l'augmentation du nombre de mitochondries non fonctionnelles dans les cellules sans autophagie [423]. A l'opposé, l'autophagie permet une régulation positive de la transcription et la sécrétion de TNF α , IL-8 et IL-6 [422].

3. Immunité adaptative

L'autophagie contribue également à l'équilibre d'une réponse immunitaire adaptative et mémoire. Elle régule en effet l'homéostasie lymphocytaire ou encore la présentation antigénique.

3.1. Autophagie et hématopoïèse

L'autophagie influence le développement, la sélection, la maturation, l'homéostasie, ainsi que la polarisation des lymphocytes T. En effet l'autophagie a un effet cytoprotecteur sur les cellules souches hématopoïétiques [424]. De plus des défauts dans l'autophagie modélisés par des délétions conditionnelles d'ATG7 dans les cellules souches hématopoïétiques perturbent l'équilibre entre les cellules progénitrices myéloïdes et lymphoïdes [425]. L'autophagie participe également à la sélection positive dans le thymus [426]. Elle a aussi un rôle dans la maturation des lymphocytes T, grâce à la mitophagie [427]. L'autophagie influence aussi leur polarisation. Par exemple une réponse de type TH17 est induite préférentiellement lors de la maintenance prolongée des synapses immunologiques entre des lymphocytes T et des cellules dendritiques déficientes pour l'autophagie [428].

L'autophagie est également importante pour la survie des lymphocytes B mémoires. Enfin, l'absence d'autophagie dans les lymphocytes B plasmocytaires induit une sécrétion d'anticorps anormale [429].

3.2. Effets sur la présentation d'antigènes

La présentation d'antigènes est l'un des piliers de l'immunité adaptative. L'induction de la réponse adaptative nécessite la présentation de peptides dérivés de microorganismes infectieux sur les molécules des complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH) de classe I ou II. Le CMH de classe I (CMH-I) est exprimé sur toutes les cellules et présente des peptides aux cellules T CD8⁺ cytotoxiques. Le CMH de classe II (CMH-II) est exprimé à la surface des cellules présentatrices d'antigène tels que les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages, les lymphocytes b mais aussi sur des cellules épithéliales du thymus. Le CMH-II présente des peptides aux lymphocytes T CD4⁺ auxiliaires, dont l'activation après la reconnaissance du complexe CMH-II/peptide active des réponses de l'immunité adaptative.

Le CMH-I présente des peptides issus de la dégradation de protéines contenus dans le cytoplasme (protéines du soi ou bien de microorganismes pathogènes). Ces protéines dites «endogènes » sont dégradées par le protéasome, puis sont transportées dans le réticulum

endoplasmique. Elles sont alors chargées sur le CMH-I puis exportées à la membrane plasmique en association avec ce dernier.

A l'inverse, le CMH-II présente généralement des peptides dérivés de protéines « exogènes », c'est-à-dire qui sont internalisés par la cellule par phagocytose ou endocytose. Les phagosomes et les endosomes fusionnent avec des lysosomes, ce qui permet la dégradation des protéines en peptides. Ces vésicules contenant les fragments de protéines exogènes fusionnent avec des vésicules riches en molécules CMH-II ce qui donne lieu à la formation de complexes CMH-II/peptide. Ces complexes sont ensuite exportés à la membrane plasmique soit par fusion directe entre la vésicule qui les contient, soit par le biais des exosomes.

Il existe également des voies de présentation croisée de chargement de peptides exogènes sur le CMH-I ou bien des peptides endogènes sur le CMH-II.

L'autophagie contribue à la présentation constitutive de peptides du « soi » dans le contexte CMH II par l'épithélium thymique et par les cellules présentatrices de l'antigène [426,430-434]. Dans ce dernier cas, les antigènes concernés sont essentiellement cytosoliques et nucléaires. L'autophagie contribue aussi à la présentation de peptides dérivés de microorganismes intracellulaires [435,436].

Ainsi, l'antigène EBNA1 du virus Epstein-Barr peut être présenté dans le contexte CMH II via un apprêtement qui implique l'autophagie canonique [191]. Chez la souris, des cellules dendritiques dépourvues d'ATG5 perdent leur capacité à activer les cellules T CD4 *in vivo* en réponse au virus HSV-1 [437]. En l'occurrence, ATG5 joue un rôle dans des phénomènes non canoniques qui contribuent à la maturation des phagosomes. La promotion de la présentation antigénique dans le contexte CMH II peut également être liée à la réponse cellulaire au stress. Ceci a été observé dans le cas du vaccin contre la fièvre jaune. Après vaccination, la réponse T CD4 est réduite si les souris sont déficientes pour le facteur GCN2 qui est un détecteur de carence en aminoacides et un inducteur d'adaptation au stress. GCN2 active l'autophagie dans les cellules dendritiques en réponse à la surconsommation des aminoacides imposée par la réplication virale et promeut la présentation de peptides viraux dans le contexte CMH II [438].

La présentation antigénique dans le contexte CMH I peut aussi bénéficier de processus autophagiques. Par exemple, dans le cas de présentation d'antigènes exogènes acquis par endocytose/phagocytose (présentation CMH I croisée), il a été montré que la présentation d'antigènes de l'influenza-A par les cellules dendritiques est significativement améliorée si les cellules infectées qui sont prises en charge sont en état de forte autophagie [439]. La réponse T CD8 et la présentation croisée par les cellules dendritiques étant aussi réduites chez les souris déficientes pour le facteur GCN2, il est vraisemblable que l'autophagie associée à la réponse au stress contribue également à la présentation de peptides du virus de la fièvre jaune dans le contexte CMH I [438].

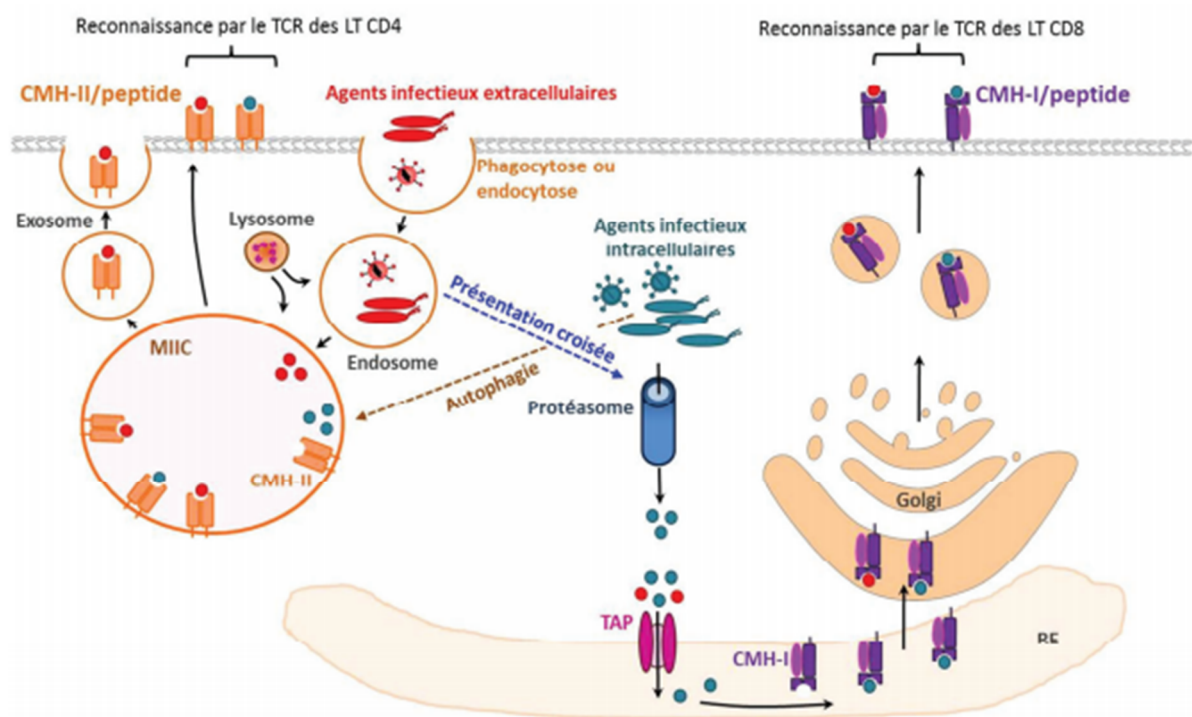


Figure 24: Mécanismes de présentation antigénique [440].

4. Rôle antiviral de l'autophagie

4.1. Virophagie : dégradation de composants viraux

Nous avons vu que de nombreux types bactériens sont dégradés par autophagie dans un processus qui s'appelle xénophagie. Cependant l'autophagie semble ne pas être adaptée à l'élimination de virus complets. En effet il existe très peu d'exemples de ce cas de figure, et ce dans un contexte particulier. Par exemple le HSV-1 mutant pour le facteur de virulence ICP34.5 se retrouve emprisonné dans des autophagosomes de macrophages murins [441]. Le virus sauvage en revanche inhibe l'autophagie, ce qui indique qu'il n'est pas dégradé par autophagie.

Dans un modèle d'exposition au génome d'HCV d'hépatocytes murins, la virophagie est induite par la synthèse d'IFN- β . Dans ce cas, la protéine non-structurale NS3 de l'HCV est dégradée. Cependant, l'IFN- α , synthétisé plus tardivement, induit l'autophagie mais inhibe la fusion des autophagosomes avec les lysosomes. Seule la fusion entre les autophagosomes et les endosomes est assurée, ce qui délivre des éléments viraux aux TLRs et amplifie la réponse IFN-I [442].

Lors de l'infection par le virus du Chikungunya (ChikV) et le virus Sindbis (SINV) les capsides virales sont reconnues par le récepteur autophagique p62 et dégradées [443]. Cette dégradation a comme effet de protéger les cellules infectées d'une accumulation toxique de capsides.

Dans le cas de l'infection par le VIH-1, le virus induit l'autophagie rapidement après l'infection de lymphocytes T CD4+ suite aux interactions entre les glycoprotéines virales d'enveloppe et les récepteurs cellulaires. Cette autophagie dégrade sélectivement la protéine transactivatrice Tat suite à sa reconnaissance par p62 [444]. La reconnaissance de Tat par p62 est indépendante de l'ubiquitine.

Cependant cet effet antiviral est rapidement contourné par le virus. Une autre étude a montré la colocalisation entre la protéine Gag du virus VIH-1 et GFP-LC3 dans des macrophages humains. Les auteurs ont également observé des particules virales dans des structures à double membrane qui pourraient être des autophagosomes en microscopie

électronique à transmission [445]. Cependant dans cette étude les auteurs montrent que le virus inhibe la maturation des autophagosomes par l'interaction de la protéine non-structurale Nef avec Beclin-1. En outre le virus est également connu pour inhiber l'autophagie dans les cellules dendritiques et les lymphocytes T CD4+ infectés, ce qui indique que la dégradation du VIH ou ses composants reste un phénomène marginal [367,446].

Un exemple récent de rôle antiviral de l'autophagie est l'infection par le virus de l'encéphalite japonaise. En effet dans des cellules MEF déficientes pour ATG7, le virus se réplique de manière sensiblement plus efficace, bien que les cellules soient plus susceptibles à la mort induite par le virus [447]. Cependant le rôle de l'autophagie n'est pas clair dans ce cas précis. En effet bien que le complexe de réplication du virus colocalise avec LC3 endogène aucune colocalisation n'a été observée avec la construction GFP-LC3. En outre les structures LC3-positives qui colocalisent avec le complexe de réplication ne présentent pas de marqueurs endosomaux ou lysosomaux, suggérant que dans ce cas LC3 aurait une fonction indépendante de l'autophagie. Ainsi l'effet inhibiteur de l'autophagie sur la réplication de ce virus n'est pas lié à la virophagie du complexe de réplication et reste à être déterminé.

Ces exemples montrent que l'effet antiviral de l'autophagie serait opéré plutôt par la dégradation de composants viraux comme c'est le cas du virus du Chikungunya et du virus Sindbis [443,448]. Cependant, dans le cas de ces virus la dégradation des capsides virales respectives pourrait en fin de compte être bénéfique pour les virus *in vitro* puisqu'elle prévient la mort cellulaire due à leur forte accumulation.

4.2. Induction des réponses immunitaires

Comme il a déjà été évoqué, l'autophagie et l'immunité sont intimement liées. Dans le tableau ci-dessous sont résumées certaines des réponses immunitaires provoquées par l'induction de l'autophagie suite aux infections virales.

Tableau IV: Liens entre autophagie et réponses immunitaires.

Virus	Réponse immunitaire induite	Référence
Virus du Chikungunya	Dégradation de la capsid	[443]
Virus de Sindbis	Dégradation de la capsid	[448]
Virus de la Stomatite Vésiculaire (VSV)	Reconnaissance par TLR-7 Production d'IFN-I dans les pDC murines	[449]
Virus de l'immunodéficienc humaine (VIH)	Reconnaissance par TLR-7 Production d'IFN-I dans les pDC humaines Dégradation du transactivateur Tat après reconnaissance par p62	[450] [444]
Virus Epstein Barr	Production d'IFN- α dans les pDC humaines	[451]
Virus respiratoire Syncytial	Production d'IFN- β dans les cellules dendritiques murines	[452]
Virus de l'herpès simple 1 (HSV-1)	L'autophagie augmente la maturation des phagosomes contenant HSV-1 et permet la présentation d'antigène sur CMH-II L'autophagie permet la présentation d'antigènes sur CMH-I	[437] [453]

4.3. Inhibition de l'autophagie par les virus

Lors des infections, les virus subissent constamment une pression de sélection qui promeut la formation de mutations leur permettant de s'adapter à leur hôte, notamment en échappant à ses mécanismes de défense tels que l'autophagie. Les virus peuvent inhiber les étapes d'induction de l'autophagie ou bien les étapes de maturation des autophagosomes.

4.3.1. Inhibition de l'initiation

Plusieurs virus échappent à l'action antivirale de l'autophagie en inhibant sa mise en place. Par exemple certains virus expriment des protéines semblables à la protéine Bcl-2 qui inhibe l'autophagie dans ses étapes initiales grâce à son interaction avec Beclin-1. Les virus HHV8 (human herpesvirus 8) et HV-68 (herpesvirus murin) expriment des protéines homologues à Bcl-2 [454].

Un autre virus qui inhibe l'initiation de l'autophagie est le virus herpès simplex 1 (HSV-1) qui effectue cette inhibition par plusieurs mécanismes. Très tôt dans le cycle viral, le virus exprime la protéine ICP34.5 qui inhibe l'autophagie en interagissant avec Beclin-1 d'une part, et en déphosphorylant le facteur d'initiation eIF2 α de la traduction d'autre part [455]. De plus, il a été récemment montré qu'une autre protéine, US11, inhibe l'initiation de l'autophagie également [456]. Cette protéine interagit avec la PKR, ce qui empêche son activation et l'induction de l'autophagie. La synthèse de cette protéine requiert la réplication de l'ADN viral, ce qui signifie que son action sur l'autophagie survient lors des étapes tardives du cycle viral. Le fait que le virus emploie deux stratégies différentes pour inhiber l'induction de l'autophagie et ce à des moments différents de son cycle viral, souligne l'importance de cette inhibition pour le virus.

Un autre virus inhibant l'initiation de l'autophagie est le cytomégalovirus humain (HCMV). Très rapidement après l'infection, le virus induit l'autophagie mais le rôle de cette induction n'est pas encore élucidé. Cependant, après l'expression de protéines virales la protéine TRS1 bloque l'autophagie *via* sa liaison avec Beclin-1 [458].

Récemment, l'inhibition de l'autophagie par le VIH-1 dans des lymphocytes T CD4+ a été décrite pour impliquer la protéine virale Vif après son interaction avec LC3B [446].

4.3.2. Inhibition de la maturation

Certains virus induisent les étapes initiales du processus autophagique, tout en inhibant les phases de maturation. Tel est le cas par exemple du virus VIH-1. En effet après une induction des phases initiales de l'autophagie par sa protéine fusogénique Env, VIH-1 bloque la maturation des autophagosomes grâce à l'interaction de la protéine non structurale Nef avec

Beclin-1 perturbant ainsi les fonctions du complexe Beclin-1-VPS34-UVRAG [368]. De manière intéressante, Nef agit également sur le reste du processus autophagique. En effet une fois que l'infection productive est établie, Nef contribue à la phosphorylation du facteur de transcription TFEB qui reste alors séquestré dans le cytosol, ce qui limite la transcription de gènes autophagiques [458].

Le virus de la grippe A inhibe également la maturation en ciblant Beclin-1 et en perturbant le complexe avec UVRAG grâce à sa protéine de matrice M2 [459].

Le Coxsackievirus B3 promeut la formation d'autophagosomes mais inhibe leur maturation également. Enfin le poliovirus induit l'autophagie grâce à l'action commune de ses protéines non structurales 3A et 2BC. En revanche la protéine 3A bloque le transport des autophagosomes le long des microtubules en se liant à la dynéine, ce qui les empêche de se retrouver à proximité des lysosomes [460].

4.4. Rôle pro-viral de l'autophagie ou de protéines autophagiques

En plus des mécanismes d'échappement à l'autophagie certains virus ont développé des stratégies pour tirer profit des moyens de défense déployés par les cellules cibles. Ainsi certains virus ont évolué afin de pouvoir détourner l'autophagie à leur avantage. Plusieurs virus sont capables de se multiplier de manière plus efficace quand l'autophagie est fonctionnelle. Nous allons donner ici quelques exemples de virus qui détournent l'autophagie à leur avantage.

4.4.1. L'autophagie sert de plateforme de réplication

Certains virus notamment ceux à ARN de polarité positive sont connus pour se répliquer au niveau des membranes intracellulaires. Ce mécanisme facilite la production du virus car les complexes de réplication se retrouvent concentrés au même endroit. Ainsi certains virus semblent utiliser les membranes des autophagosomes comme de telles plateformes de réplication. Le premier virus identifié à exploiter l'autophagie de telle manière est le poliovirus. Ce virus se réplique sur des structures à double membrane. De plus, la protéine non structurale 3A du virus en plus de travailler de concert avec 2BC pour lipider LC3-I en LC3-II, colocalise avec LC3. En outre, la stimulation de l'autophagie augmente la

réplication de ce virus [461]. D'autres virus utilisant les autophagosomes comme plateforme de réplication sont le Coxsackievirus B3 [462], ainsi que l'entérovirus 71 et le FMDV [463]. Le virus de la Dengue induit l'autophagie lors de sa réplication et des ARN double brin ainsi que la protéine non structurale NS1 colocalisent avec LC3, suggérant que ses complexes de réplication se trouvent au niveau des autophagosomes [464].

4.4.2. L'autophagie retarde la mort cellulaire

Les virus peuvent également tirer profit de l'autophagie quand elle prolonge la survie des cellules infectées. Tel est le cas par exemple du virus du Chikungunya et du virus Sindbis pour lesquels, l'induction de l'autophagie lors de l'infection permet la dégradation des capsides virales toxiques pour la cellule [443, 448,465].

Un autre exemple est le virus de la grippe A qui synthétise des facteurs pro-apoptotiques. Sur la base d'observations que l'inhibition de l'autophagie induit davantage l'apoptose lors de l'infection par ce virus, les auteurs proposent l'hypothèse que l'autophagie permet de diminuer son effet cytopathique [459]. Il est intéressant de préciser que le virus de la grippe A bloque la fusion entre les autophagosomes et les lysosomes grâce à la protéine de matrice M2. Par conséquent le flux autophagique qu'il induit est incomplet. Ceci suggère que l'autophagie promeut la survie cellulaire et que le virus peut réguler ce processus en bloquant la maturation des autophagosomes.

En revanche, le virus de l'encéphalite japonaise (JEV) quant à lui induit un flux autophagique complet qui augmente sa capacité de se répliquer et protège les cellules de la mort cellulaire. En effet l'inhibition de l'autophagie lors de l'infection par JEV active les caspases et mène à la mort cellulaire [466]. En revanche l'induction de cette autophagie limite la production de particules virales [447]. Ceci suggère que JEV manipule l'autophagie afin d'atteindre un équilibre entre survie cellulaire et multiplication optimale.

Enfin, le parvovirus B19 induit spécifiquement la mitophagie afin de prévenir les signaux apoptotiques que les mitochondries émettent [467].

4.4.3. L'autophagie aide à l'assemblage et à la sortie des virus

L'autophagie peut avoir un effet pro-viral en assistant l'assemblage des virions. Par exemple le virus VIH-1 est capable d'induire et de contrôler l'autophagie pour se répliquer de façon optimale. En effet l'autophagie induite par VIH-1 permet le clivage du précurseur de Gag (polyprotéine). Au contraire, l'inhibition de l'autophagie diminue la quantité d'un des produits de ce clivage, la protéine p24. Ainsi l'autophagie favorise la production de particules virales. Cette action ainsi que la capacité du virus d'inhiber la maturation des autophagosomes afin d'éviter sa dégradation permettent une multiplication optimale [368]. Le virus de l'hépatite B est un autre virus qui nécessite l'autophagie pour accomplir son assemblage. En effet la protéine SHB de ce virus induit l'autophagie afin de promouvoir l'acquisition d'une enveloppe virale par le virus [468]. Enfin l'autophagie est requise par le virus de la Dengue pour sa maturation. L'inhibition de l'autophagie donne lieu à la production de nombreuses particules non infectieuses [469].

L'autophagie peut également promouvoir la propagation des virus en promouvant l'exocytose non lytique. Un virus qui utilise potentiellement l'autophagie pour quitter la cellule infectée par ce biais-là est le Coxsackievirus B. En effet il est libéré à l'extérieur des cellules au sein de «microvésicules extracellulaires» sur lesquelles la forme lipidée de LC3, LC3-II est retrouvée préférentiellement, suggérant un rôle pour l'autophagie dans ce type de sortie [470].

Enfin la protéine de Matrice 2 (M2) du virus de la grippe interagit avec LC3 *via* un domaine LIR, ce qui favorise le bourgeonnement du virus et assure la stabilité du virus [471]. En effet lors du bourgeonnement LC3 est relocalisé à la membrane plasmique où il interagit avec la queue cytoplasmique de M2. Ainsi M2, en plus d'inhiber la maturation des autophagosomes, détourne l'autophagie afin d'assurer une sortie efficace de la cellule infectée.

4.4.4. L'autophagie module favorablement le métabolisme cellulaire

Certains virus comme le virus de la Dengue sont capables de modifier le métabolisme cellulaire afin de promouvoir leur propre réplication. Le virus de la Dengue induit une autophagie qui dégrade les gouttelettes lipidiques (lipophagie), ce qui permet la libération d'acides gras et leur conversion ultérieure en ATP au sein des mitochondries. L'ATP est utilisé par le virus lors de la réplication [32]. L'inhibition de l'autophagie ou encore de la β -oxydation qui permet la synthèse d'ATP réduit considérablement l'efficacité de réplication du virus. En revanche dans le cas de cellules déficientes pour l'autophagie, l'apport exogène d'acides gras permet au virus de se répliquer avec la même efficacité.

4.4.5. Autophagie et induction de la mort cellulaire

Le VIH-1 est connu comme capable d'induire l'apoptose. En effet les cellules dendritiques infectées par le VIH-1 induisent l'apoptose dans des lymphocytes T CD4+ infectés ou non par un mécanisme impliquant les ligands TRAIL et FasL [472]. Ce phénomène pourrait expliquer la baisse drastique du nombre de lymphocytes T CD4+ caractéristique de la maladie du SIDA. De manière intéressante, une autre étude a montré que l'autophagie pourrait aussi jouer un rôle dans l'induction de l'apoptose [473]. Les glycoprotéines d'enveloppe gp41 et gp120 exprimées à la surface des cellules infectées induisent l'autophagie dans les cellules voisines non infectées *via* un processus impliquant le récepteur CXCR4 et la fusion des membranes cellulaires. Cette autophagie est nécessaire à la mort par apoptose de ces cellules qui à son tour contribue probablement aussi à l'immunodéficience. En revanche, dans les cellules infectées l'induction de l'autophagie est rapidement inhibée ce qui souligne la capacité du virus à échapper à l'activité antivirale de l'autophagie [367,368].

4.4.6. Autres rôles pro-viraux de l'autophagie

Une étude récente sur le virus du Chikungunya a révélé des rôles distincts pour les deux récepteurs autophagiques p62 et NDP52 [443]. Nous avons déjà évoqué que p62 reconnaît la capsid virale et la cible pour dégradation autophagique. NDP52 quant à elle reconnaît la protéine non-structurale nsP2. Cette interaction régulerait positivement la réplication de

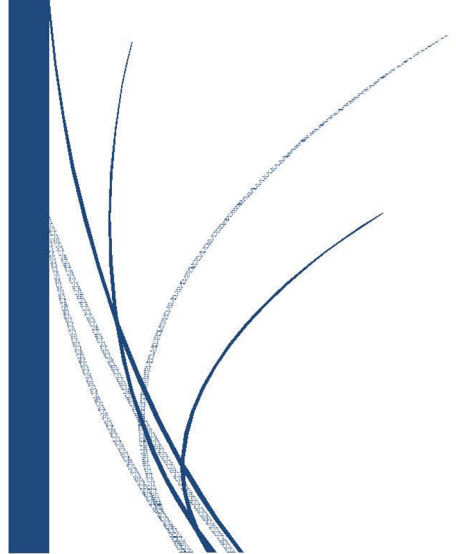
l'ARN viral. De plus elle prévient la mort cellulaire induite par nsP2. Enfin, cette interaction est spécifique à NDP52 humaine et expliquerait la permissivité accrue des cellules humaines par rapport aux cellules murines par exemple.

Comme nous l'avons déjà décrit, l'autophagie peut inhiber la voie NF- κ B en dégradant des composants de cette voie [474]. Cette stratégie est utilisée par le Cytomégalo virus humain qui induit la dégradation autophagique de NEMO, empêchant ainsi la signalisation NF- κ B [475].

Certains virus utilisent la capacité de l'autophagie à inhiber la réponse IFN-I à leur avantage. En effet le virus de l'hépatite C (HCV) induit l'autophagie en déclenchant la réponse UPR [476]. L'infection par le virus VSV induit également l'autophagie par l'interaction entre ATG5/ATG12 et la protéine mitochondriale TUFM [477]. TUFM est capable d'interagir également avec un régulateur négatif d'IPS-1, ce qui séquestre ce dernier à la membrane mitochondriale et l'empêche de remplir ses fonctions de signalisation. Ainsi TUFM induit l'autophagie et inhibe la réponse IFN-I en même temps. Cependant, dans ce cas précis il reste à déterminer si l'induction de l'autophagie inhibe directement la production d'IFN-I. Enfin, une étude a permis l'identification de la protéine IRGM comme responsable de l'induction de l'autophagie suite à l'infection par le virus de la rougeole [478]. Comme IRGM peut être localisée au niveau des mitochondries, une hypothèse à explorer serait que son ciblage pourrait permettre de contrôler les réponses IFN-I également [479].



Conclusion



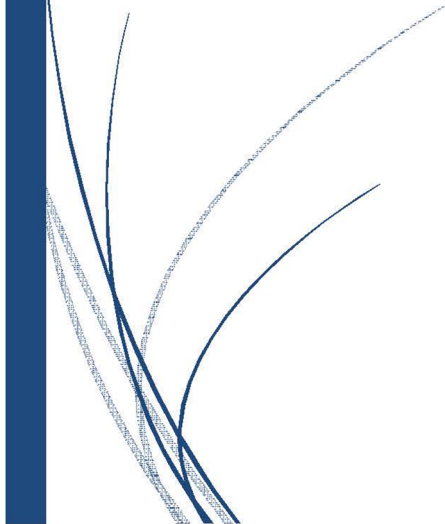
L'autophagie est apparue au cours de ces dernières années comme un phénomène fondamental de l'homéostasie cellulaire et de l'organisme dont la dérégulation est associée à de nombreuses pathologies. Le mécanisme de l'autophagie demeure encore très mal compris à ce jour. Grâce au travail de nombreuses équipes de recherche, des premières réponses ont été apportées, tout en laissant entrevoir un mécanisme d'une extrême complexité ce qui relance continuellement les chercheurs sur de nouvelles pistes d'étude. Ainsi l'autophagie est devenue un enjeu majeur de recherche fondamentale en biologie, physiologie et immunologie et pour la découverte de nouvelles pistes thérapeutiques. Parmi les maladies concernées on peut citer notamment les maladies neurodégénératives, les cancers, le diabète de type II, l'obésité et les maladies infectieuses.

Par ailleurs, l'autophagie est un mécanisme essentiel de l'homéostasie à l'échelle cellulaire ; l'immunité est un processus fondamental de l'homéostasie à l'échelle de l'organisme. La régulation de l'un par l'autre fait régulièrement l'objet de démonstrations scientifiques et l'on peut rester optimiste sur les découvertes futures contribuant à renforcer nos connaissances sur les mécanismes de régulation sous-jacents. Nous pouvons également être optimiste sur le potentiel à moduler/ réparer des défaillances autophagiques afin de rétablir des équilibres immunitaires satisfaisants dans le cadre notamment d'immunopathologies chroniques. Mais le chemin est encore long, l'immunité étant une réponse complexe, intégrée et dynamique : l'étude et la manipulation possible de l'autophagie dans ces réponses doit donc s'intégrer dans cette dynamique.

Néanmoins, à l'autre bout de l'éventail des recherches sur l'autophagie se trouve la nécessité d'identifier des biomarqueurs de l'activité autophagique pour apprécier la nécessité et l'efficacité de sa modulation en réponse à des traitements. Comme souvent en physiologie ou en médecine, un organisme modèle apporte des réponses biologiques fondamentales et projette ce mécanisme vers la recherche de thérapies innovantes. L'autophagie n'échappe pas à cette règle, c'est sans aucun doute ce qui a guidé l'Institut Karolinska et l'Académie Royale des Sciences de Suède dans l'attribution du prix Nobel au Dr Yoshinori Ohsumi.



Résumés



Résumé

Titre : Autophagie : Infection, inflammation et immunité

Auteur : BELMADANI Sarah

Mots clés : Macroautophagie, dérégulation, pathologies, infection

L'autophagie est un processus de dégradation lysosomale très conservé dans les cellules eucaryotes et qui est essentiel au maintien de l'homéostasie cellulaire. Ce processus occupe une place centrale dans de nombreuses fonctions physiologiques et sa dérégulation est associée à plusieurs pathologies. Aussi, l'étude de l'autophagie suscite un intérêt majeur qui n'a cessé de s'accroître au cours de ces dernières années.

L'autophagie joue également un rôle prépondérant en contexte infectieux. En effet, elle permet de lutter contre des microorganismes pathogènes intracellulaires en permettant leur dégradation. De plus, l'autophagie participe à l'activation de réponses immunitaires innées et adaptatives. L'implication de l'autophagie dans les infections virales est cependant complexe. En effet, de nombreux virus ont développé des stratégies pour inhiber, utiliser voire détourner l'autophagie à leur propre bénéfice. Ainsi, l'autophagie peut exercer aussi bien des fonctions antivirales que provirales.

En conclusion, l'autophagie, que ce soit à l'état basal ou lorsqu'elle est induite par un stress, est manifestement importante dans le maintien de la vie en permettant l'homéostasie énergétique et nutritive, la clairance des protéines altérées et donc toxiques et capables d'induire dégénérescence tissulaire, instabilité génomique, cancer et vieillissement.

Abstract

Title : Autophagy : Infection, inflammation and immunity

Author : BELMADANI Sarah

Key words : Macroautophagy, deregulation, pathologies, infection

Autophagy is a highly conserved lysosomal degradation process in eukaryotic cells that is essential for maintaining cellular homeostasis. This process occupies a central place in many physiological functions and its deregulation is associated with several pathologies. Also, the study of autophagy is attracting major interest, which has increased steadily in recent years.

Autophagy also plays a major role in an infectious context. Indeed, it allows to fight against intracellular pathogenic microorganisms by allowing their degradation. In addition, autophagy participates in the activation of innate and adaptive immune responses. The involvement of autophagy in viral infections, however, is complex. In fact many viruses have developed strategies to inhibit, use or even divert autophagy for their own benefit. Thus, autophagy can perform both antiviral and proviral functions.

In conclusion, autophagy, whether in the basal state or when induced by stress, is obviously important in maintaining life by allowing energy and nutrient homeostasis, and clearance of altered proteins and therefore toxic agents capable of inducing tissue degeneration, genomic instability, cancer and aging.

ملخص

العنوان : البلعمة الذاتية : تعفن ، التهاب و مناعة

من طرف : بلمدني سارة

الكلمات الأساسية : البلعمة الذاتية ، اختلال ، أمراض ، عدوى.

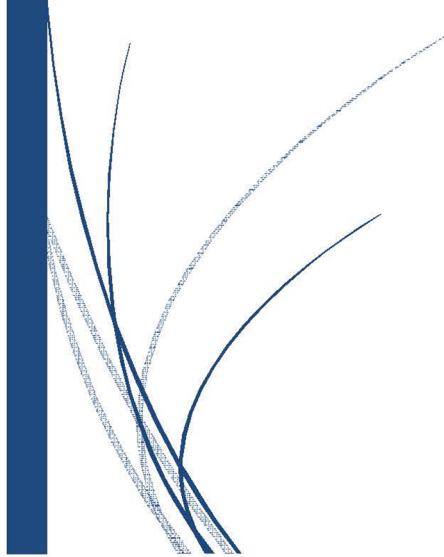
البلعمة الذاتية هي عملية تحلل ليزوزومية شديدة الحفظ في الخلايا حقيقية النواة ، وهي ضرورية للحفاظ على التوازن الخلوي. تحتل هذه العملية مكاناً مركزياً في العديد من الوظائف الفسيولوجية ، ويرتبط اختلالها بالعديد من الأمراض. أيضاً ، فإن دراسة البلعمة الذاتية تجذب اهتماماً كبيراً ، والتي زادت بشكل أكبر في السنوات الأخيرة.

وتلعب البلعمة الذاتية أيضاً دوراً رئيسياً في السياق المرض ، في الواقع ، إنها تقوم بمواجهة الكائنات الحية الدقيقة المسببة للأمراض داخل الخلايا من خلال تسهيل عملية انحلالها. بالإضافة إلى ذلك ، تشارك البلعمة الذاتية في تفعيل الاستجابات المناعية الفطرية والتكيفية. ومع ذلك ، فإن تورط البلعمة الذاتية في الالتهابات الفيروسية أمر معقد. في الواقع ، وضعت العديد من الفيروسات استراتيجيات لتثبيط أو استخدام أو حتى تحويل البلعمة الذاتية لصالحها. وهكذا ، يمكن أن تؤدي البلعمة الذاتية وظائف كل من الفيروسات و طلائع الفيروسات.

في الختام ، من الواضح أن البلعمة الذاتية ، سواء في الحالة القاعدية أو عندما يسببها الإجهاد ، مهمة في الحفاظ على الحياة من خلال السماح باستتباب الطاقة والمغذيات وإزالة البروتينات المعدلة ، وبالتالي العوامل السامة القادرة على تحفيز انحلال الأنسجة ، وعدم الاستقرار الجينومي ، السرطان ، والشيخوخة.



Références



- [1]. Ashford TP, Porter KR. Cytoplasmic components in hepatic cell lysosomes. *J Cell Biol.* 1962;12:198-202.
- [2]. Deter RL, De Duve C. Influence of glucagon, an inducer of cellular autophagy, on some physical properties of rat liver lysosomes. *J Cell Biol.* 1964;33:437-49.
- [3]. Liebowitz, M. (n.d.). Dr. Christian de Duve at the Rockefeller University in 1974. [image] Available at: <https://www.nytimes.com/2013/05/07/us/christian-de-duve-nobel-winning-biochemist-dies-at-95.html>.
- [4]. Takeshige K, Baba M, Tsuboi S, Noda T, Ohsumi Y. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction. *J Cell Biol.* 1992;119:301–11.
- [5]. Tsukada M, Ohsumi Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett.* 1993;333:169–74.
- [6]. Thumm M, Egner R, Koch B, Schlumpberger M, Straub M, Veenhuis M, et al. Isolation of autophagocytosis mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett.* 1994;349:275–80.
- [7]. Klionsky DJ, Cregg JM, Dunn WA, Emr SD, Sakai Y, Sandoval IV, et al. A unified nomenclature for yeast autophagy-related genes. *Dev. Cell.* 2003;5:539–45.
- [8]. Mahmoud, A. (2016). Yoshinori Ohsumi showing his Nobel Medal. [image] Available at: https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2016/ohsumiphoto.html.
- [9]. Lamb CA, Yoshimori T, Tooze SA. The autophagosome: origins unknown, biogenesis complex. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2013;14(12):759–74.
- [10]. Mijaljica D, Prescott M, Devenish RJ. Microautophagy in mammalian cells: Revisiting a 40-year-old conundrum. *Autophagy.* 2011;7(7):673–82.
- [11]. Kaushik S, Cuervo AM. Chaperone-mediated autophagy: a unique way to enter the lysosome world. *Trends Cell Biol.* 2012;22(8):407–17.
- [12]. Okamoto K. "Organellophagy: eliminating cellular building blocks via selective autophagy." *J Cell Biol.* 2014;205(4):435-45.
- [13]. Verlhac P. Rôle des récepteurs autophagiques dans la maturation des autophagosomes. THESE Sci : L'Université Claude Bernard Lyon 1. 2016;19.

- [14]. Xie Z, Klionsky DJ. Autophagosome formation: core machinery and adaptations. *Nat. Cell Biol.* 2007;9:1102–9.
- [15]. Fimia GM, Corazzari M, Antonoli M, Piacentini M. Ambra 1 at the crossroad between autophagy and cell death. *Oncogene.* 2013;32:3311-8.
- [16]. Singh R, Kaushik S, Wang Y, Xiang Y, Novak I, Komatsu M, et al. Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature.* 2009;458:1131-5.
- [17]. Al Rawi S, Louvet–ValléeS, Djeddi A, Sachse M, Culetto, E., Hajjar, et al. Postfertilization autophagy of sperm organelles prevents paternal mitochondrial DNA transmission. *Science.* 2011;334:1144–7.
- [18]. Sato M, Sato K. Degradation of paternal mitochondria by fertilization-triggered autophagy in *C. elegans* embryos. *Science.* 2011;334:1141-4.
- [19]. Zhou Q, Li H, Xue D. Elimination of paternal mitochondria through the lysosomal degradation pathway in *C. elegans*. *Cell Res.* 2011;21:1662-9.
- [20]. Schweers RL, Zhang J, Randall MS, Loyd MR, Li W, Dorsey FC, et al. NIX is required for programmed mitochondrial clearance during reticulocyte maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(49):19500-5
- [21]. Ding WX, Yin XM. Mitophagy : mechanisms, pathophysical roles, and analysis. *Biol Chem.* 2012 Jul;393(7):547-64.
- [22]. Kraft C, Deplazes A, Sohrmann M, Peter M. Mature ribosomes are selectively degraded upon starvation by an autophagy pathway requiring the Ubp3p/Bre5p ubiquitin protease. *Nat Cell Biol.* 2008 May;10(5):602–10.
- [23]. Beau I, Esclatine A, Codogno P. Lost to translation : when autophagy targets mature ribosomes. *Trends in Cell Biology.* 2008;18:311-4.
- [24]. Manjithaya R, Nazarko TY, Farré JC, Subramani S. Molecular mechanism and physiological role of pexophagy. *FEBS Lett.* 2010;584:1367–73.
- [25]. Hutchins MU, Veenhuis M, Klionsky DJ. Peroxisome degradation in *Saccharomyces cerevisiae* is dependant on machinery of macroautophagy and Cvt pathway. *J Cell Sci.* 1999;112(22):4079-87.
- [26]. Legakis JE, Koepke JI, Jedeszko C, Barlaskar F, Terlecky LJ, Edwards HJ, et al. Peroxisome senescence in human fibroblasts. *Mol Biol Cell.* 2002;13:4243-55.

- [27]. Deosaran E, Larsen KB, Hua R, Sargent G, Wang Y, Kim S, et al. NBR1 acts as an autophagy receptor for peroxisomes. *J Cell Sci.* 2013 Feb ;126(4):939-52.
- [28]. Bernales S, McDonald KL, Walter P. Autophagy counterbalances endoplasmic reticulum expansion during the unfolded protein response. *PLoS Biol.* 2006 Nov 28;4(12):e423.
- [29]. Bernales S, Schuck S, Walter P. ER-phagy : selective autophagy of the endoplasmic reticulum. *Autophagy.* 2007;3:285-7.
- [30]. Ding WX, Li M, Chen X, Ni HM, Lin CW, Lu B, et al. Autophagy reduces acute ethanol-induced hepatotoxicity and steatosis in mice. *Gastroenterology.* 2010;139: 1740-52.
- [31]. Liu K, Czaja MJ. Regulation of lipid stores and metabolism by lipophagy. *Cell Death Differ.* 2009;16:956-65.
- [32]. Heaton NS, Randall G. Dengue Virus-induced autophagy regulates lipid metabolism. *Cell Host Microbe.* 2010;8:422-32.
- [33]. Bjørkøy G, Lamark T, Brech A, Outzen H, Perander M, Overvatn A, et al. p62/SQSTM1 forms protein aggregates degraded by autophagy and has a protective effect on huntingtin-induced cell death. *J Cell Biol.* 2005;171:603-14.
- [34]. Pankiv S, Clausen TH, Lamark T, Brech A, Bruun JA, Outzen H, et al. p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy. *J Biol Chem.* 2007;282:24131-45.
- [35]. Kirkin V, Lamark T, Sou YS, Bjørkøy G, Nunn JL, Bruun JA, et al. A role for NBR1 in autophagosomal degradation of ubiquitinated substrates. *Mol Cell.* 2009;33:505-16.
- [36]. Frentzel J. Rôle et régulation de l'autophagie dans les Lymphomes Anaplasiques à Grandes Cellules ALK positifs. THESE Sci. Université Toulouse 3 Paul Sabatier. 2016; 109.
- [37]. Farre JC, Manjithaya R, Mathewson RD, Subramani S. PpAtg 30 Tags Peroxisomes for Turnover by Selective Autophagy. *Dev Cell.* 2008 Mar;14(3):365-76.
- [38]. Kim I, Rodriguez-Enriquez S, Lemasters JJ. Selective degradation of mitochondria by mitophagy. *Arch Biochem Biophys.* 2007 Jun 15;462(2):245-53.

- [39]. Hamasaki M, Noda T, Baba M, Ohsumi Y. Starvation triggers the delivery of the endoplasmic reticulum to the vacuole via autophagy in yeast. *Traffic*. 2005 Jan;6(1):56-65.
- [40]. Levine B. Eating oneself and uninvited guests : autophagy-related pathways in cellular defense. *Cell*. 2005 Jan 28;120(2):159-62.
- [41]. Øverbye A, Fengsrud M, Seglen PO. Proteomic analysis of membrane-associated proteins from rat liver autophagosomes. *Autophagy*. 2007 Jul-Aug;3(4):300-22.
- [42]. Li WW, Li J, Bao JK. Microautophagy : lesser-known self-eating. *Cell Mol Life Sci*. 2012 Apr;69(7):1125-36.
- [43]. Sakai Y, Yurimoto H, Matsuo H, Kato N. Regulation of peroxisomal proteins and organelle proliferation by multiple carbon sources in the methylotrophic yeast, *Candida boidinii*. *Yeast*. 1998 Sep 30;14(13):1175-87.
- [44]. Roberts P, Moshitch-Moshkovitz S, Kvam E, O'Toole E, Winey M, Goldfarb DS. Piecemeal microautophagy of nucleus in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Biol Cell*. 2003 Jan;14(1):129-41.
- [45]. Kiššova I, Salin B, Schaeffer J, Bhatia S, Manon S, Camougrand N. Selective and non-selective autophagic degradation of mitochondria in yeast. *Autophagy*. 2007;3(4):329–336.
- [46]. Mortimore GE, Hutson NJ, Surmacz CA. Quantitative correlation between proteolysis and macro- and microautophagy in mouse hepatocytes during starvation and refeeding. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983 Apr;80(8):2179–83.
- [47]. Mijaljica D, Prescott M, Devenish RJ. Microautophagy in mammalian cells: Revisiting a 40-year-old conundrum. *Autophagy*. 2011;7:673–82.
- [48]. Dice JF, Walker CD, Byrne B, Cardiel A. General characteristics of protein degradation in diabetes and starvation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1978;75:2093-7.
- [49]. Neff N, Bourret L, Miao P, Dice JF. Degradation of proteins microinjected into IMR-90 human diploid fibroblasts. *J Cell Biol* 1981;91:184–94.
- [50]. Cuervo AM, Wong E. Chaperone-mediated autophagy: roles in disease and aging. *Cell Res*. 2014;24:92-104.

- [51]. Dice JF. Peptide sequences that target cytosolic proteins for lysosomal proteolysis. *Trends Biochem.Sci.* 1990;15:305-9.
- [52]. Cuervo AM, Dice JF. A Receptor for the Selective Uptake and Degradation of Proteins by Lysosomes. *Science.* 1996 Jul 26;273(5274):501-3.
- [53]. Bandyopadhyay U, Kaushik S, Varticovski L, Cuervo AM. The chaperonemediated autophagy receptor organizes in dynamic protein complexes at the lysosomal membrane. *Mol Cell Biol.* 2008;28:5747-63.
- [54]. Kiffin R, Christian C, Knecht E, Cuervo AM. Activation of chaperone-mediated autophagy during oxidative stress. *Mol Biol Cell.* 2004;15:4829–40.
- [55]. Cuervo AM, Knecht E, Terlecky SR, Dice JF. Activation of a selective pathway of lysosomal proteolysis in rat liver by prolonged starvation. *Am J Physiol.* 1995;269:1200–8.
- [56]. Massey AC, Kaushik S, Sovak G, Kiffin R, Cuervo AM. Consequences of the selective blockage of chaperone-mediated autophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:5805-10.
- [57]. Lv L, Li D, Zhao D, Lin R, Chu Y, Zhang H, et al. Acetylation targets the M2 isoform of pyruvate kinase for degradation through chaperone-mediated autophagy and promotes tumor growth. *Mol. Cell.* 2011;42:719–30.
- [58]. Thompson LM, Aiken CT, Kaltenbach LS, Agrawal N, Illes K, Khoshnan A, et al. IKK phosphorylates Huntingtin and targets it for degradation by the proteasome and lysosome. *J Cell Biol.* 2009;187:1083–99.
- [59]. Wang F, Muller S. Manipulating autophagic processes in autoimmune diseases: a special focus on modulating chaperone-mediated autophagy, an emerging therapeutic target. *Front Immunol.* 2015;6:252.
- [60]. Zhou J, Yang J, Fan X, Hu S, Zhou F, Dong J, et al. Chaperone-mediated autophagy regulates proliferation by targeting RND3 in gastric cancer. *Autophagy.* 2016;12:515–28.
- [61]. Kon M, Kiffin R, Koga H, Chapochnick J, Macian F, Varticovski L, et al. Chaperone-mediated autophagy is required for tumor growth. *Sci Transl Med.* 2011 Nov 16;3(109):109ra117.

- [62]. Saha T. LAMP2A overexpression in breast tumors promotes cancer cell survival via chaperone-mediated autophagy. *Autophagy*. 2012;8:1643–56.
- [63]. Alvarez-Erviti L, Rodriguez-Oroz MC, Cooper JM, Caballero C, Ferrer I, Obeso JA, et al. Chaperone-mediated autophagy markers in Parkinson disease brains. *Arch Neurol*. 2010;67:1464–72.
- [64]. Cuervo AM, Stefanis L, Fredenburg R, Lansbury PT, Sulzer D. Impaired degradation of mutant alpha-synuclein by chaperone-mediated autophagy. *Science*. 2004;305:1292–5.
- [65]. Richetta C. Etude du rôle de l'autophagie dans l'infection par le virus de la rougeole : mécanismes d'induction et conséquences sur le cycle viral. THESE Sci. L'université Claude Bernard Lyon 1:2016;60.
- [66]. Réz G, Meldolesi J. Freeze-acture of drug-induced autophagocytosis in the mouse exocrine pancreas. *Lab Invest*. 1980;43:269-77.
- [67]. Dunn WA. Autophagy and related mechanisms of lysosome-mediated protein degradation. *Trends Cell Biol*. 1994;4:139-43.
- [68]. Kovács AL, Réz G, Pálfia Z, Kovács J. Autophagy in the epithelial cells of murine seminal vesicle in vitro. Formation of large sheets of nascent isolation membranes, sequestration of the nucleus and inhibition by wortmannin and 3-ethyladenine. *Cell Tissue Res*. 2000 Nov;302(2):253-61.
- [69]. Hayashi-Nishino M, Fujita N, Noda T, Yamaguchi A, Yoshimori T, Yamamoto A. A subdomain of the endoplasmic reticulum forms a cradle for autophagosome formation. *Nat Cell Biol*. 2009;11:1433-7.
- [70]. Ylä-Anttila P, Vihinen H, Jokitalo E, Eskelinen EL. 3D tomography reveals connections between the phagophore and endoplasmic reticulum. *Autophagy*. 2009;5:1180-5.
- [71]. Proikas-Cezanne T, Takacs Z, Dönnies P, Kohlbacher O. WIPI proteins: essential PtdIns3P effectors at the nascent autophagosome. *J Cell Sci*. 2015 Jan 15;128(2):207-17
- [72]. Carlsson SR, Simonsen A. Membrane dynamics in autophagosome biogenesis. *J Cell Sci*. 2015;128:193–205.

- [73]. Axe EL, Walker SA, Manifava M, Chandra P, Roderick HL, Habermann A, 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.
- [74]. Böckler S, Westermann B. ER-mitochondria contacts as sites of mitophagosome formation. *Autophagy.* 2014;10:1346–7.
- [75]. Graef M, Friedman JR, Graham C, Babu M, Nunnari J. ER exit sites are physical and functional core autophagosome biogenesis components. *Mol Biol Cell.* 2013;24:2918–31.
- [76]. Appenzeller-Herzog C, Hauri HP. The ER-Golgi intermediate compartment (ERGIC): in search of its identity and function. *J Cell Sci.* 2006 Jun 1;119(Pt 11):2173-83.
- [77]. Van der Vaart A, Griffith J, Reggiori F. Exit from the Golgi Is Required for the Expansion of the Autophagosomal Phagophore in Yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Biol Cell.* 2010;21:2270–84.
- [78]. Hailey DW, Rambold AS, Satpute-Krishnan P, Mitra K, Sougrat R, Kim PK, et al. Mitochondria supply membranes for autophagosome biogenesis during starvation. *Cell.* 2010 May 14;141(4):656-67.
- [79]. Ravikumar B, Moreau K, Jahreiss L, Puri C, Rubinsztein DC. Plasma membrane contributes to the formation of pre-autophagosomal structures. *Nat Cell Biol.* 2010;12:747–57.
- [80]. Puri C, Renna M, Bento CF, Moreau K, Rubinsztein DC. Diverse autophagosome membrane sources coalesce in recycling endosomes. *Cell.* 2013;154:1285–99.
- [81]. Biazik, J, Ylä-Anttila P, Vihinen H, Jokitalo E, Eskelinen EL. Ultrastructural relationship of the phagophore with surrounding organelles. *Autophagy.* 2015;11:439–51.
- [82]. Karanasios E, Walker SA, Okkenhaug H, Manifava M, Hummel E, Zimmermann H, et al. Autophagy initiation by ULK complex assembly on ER tubulovesicular regions marked by ATG9 vesicles. *Nat Commun.* 2016 Aug 11;7:12420.

- [83]. Levy J. Etude du rôle de l'autophagie dans la cancérogenèse intestinale. THESE Sci. Université Paris-Sud. 2014;99.89.
- [84]. Lee EJ, Tournier C. The requirement of uncoordinated 51-like kinase 1 (ULK1) and ULK2 in the regulation of autophagy. *Autophagy*. 2011;7:689–95.
- [85]. Wong PM, Puente C, Ganley IG, Jiang X. The ULK1 complex: sensing nutrient signals for autophagy activation. *Autophagy*. 2013;9:124–37.
- [86]. Ganley IG, Lam du H, Wang J, Ding X, Chen S, Jiang X. ULK1.ATG13.FIP200 complex mediates mTOR signaling and is essential for autophagy. *J Biol Chem*. 2009 May 1;284(18):12297-305.
- [87]. Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol*. 2011;13:132–41.
- [88]. Noda NN, Fujioka Y. Atg1 family kinases in autophagy initiation. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72:3083–96.
- [89]. Russell RC, Tian Y, Yuan H, Park HW, Chang YY, Kim J, et al. ULK1 induces autophagy by phosphorylating Beclin-1 and activating VPS34 lipid kinase. *Nat Cell Biol*. 2013 Jul;15(7):741-50.
- [90]. Burman C, Ktistakis NT. Regulation of autophagy by phosphatidylinositol 3-phosphate. *FEBS Lett*. 2010;584:1302–12.
- [91]. Sun Q, Fan W, Chen K, et al. Identification of Barkor as a mammalian autophagy-specific factor for Beclin 1 and class III phosphatidylinositol 3-kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2008;105(49):19211– 19216
- [92]. Matsunaga K, Saitoh T, Tabata K, et al. Two Beclin 1-binding proteins, Atg14L and Rubicon, reciprocally regulate autophagy at different stages. *Nat. Cell Biol*. 2009;11(4):385–396.
- [93]. Itakura E, Kishi C, Inoue K, Mizushima N. Beclin 1 forms two distinct phosphatidylinositol 3-kinase complexes with mammalian Atg14 and UVRAG. *Mol Biol Cell*. 2008;19:5360–72.
- [94]. Takahashi Y, Coppola D, Matsushita N, Cualing HD, Sun M, Sato Y, et al. Bif-1 interacts with Beclin 1 through UVRAG and regulates autophagy and tumorigenesis. *Nat Cell Biol*. 2007 Oct;9(10):1142-51.

- [95]. Morris DH, Yip CK, Shi Y, Chait BT, Wang QJ. BECLIN 1-VPS34 COMPLEX ARCHITECTURE: UNDERSTANDING THE NUTS AND BOLTS OF THERAPEUTIC TARGETS. *Front Biol (Beijing)*. 2015;10:398–426.
- [96]. Pattingre S, Tassa A, Qu X, Garuti R, Liang XH, Mizushima N, et al. Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy. *Cell*. 2005 Sep 23;122(6):927-39.
- [97]. Tanida I, Tanida-Miyake E, Ueno T, Kominami E. The human homolog of *Saccharomyces cerevisiae* Apg7p is a Protein-activating enzyme for multiple substrates including human Apg12p, GATE-16, GABARAP, and MAP-LC3. *J Biol Chem*. 2001 Jan 19;276(3):1701-6.
- [98]. Mizushima N1, Noda T, Yoshimori T, Tanaka Y, Ishii T, George MD, et al. A protein conjugation system essential for autophagy. *Nature*. 1998 Sep 24;395(6700):395-8.
- [99]. Mizushima N, Kuma A, Kobayashi Y, Yamamoto A, Matsubae M, Takao T, et al. Mouse Apg16L, a novel WD-repeat protein, targets to the autophagic isolation membrane with the Apg12-Apg5 conjugate. *J Cell Sci*. 2003 May 1;116(Pt 9):1679-88.
- [100]. Tanida I, Ueno T, Kominami E. Human light chain 3/MAP1LC3B is cleaved at its carboxyl-terminal Met121 to expose Gly120 for lipidation and targeting to autophagosomal membranes. *J Biol Chem*. 2004 Nov 12;279(46):47704-10.
- [101]. Ichimura Y, Kirisako T, Takao T, Satomi Y, Shimonishi Y, Ishihara N, et al. A ubiquitin-like system mediates protein lipidation. *Nature*. 2000 Nov 23;408(6811):488-92.
- [102]. Sakoh-Nakatogawa M, Matoba K, Asai E, Kirisako H, Ishii J, Noda NN, et al. Atg12-Atg5 conjugate enhances E2 activity of Atg3 by rearranging its catalytic site. *Nat Struct Mol Biol*. 2013 Apr;20(4):433-9.
- [103]. Papinski D, Schuschnig M, Reiter W, Wilhelm L, Barnes CA, Maiolica A, et al. Early steps in autophagy depend on direct phosphorylation of Atg9 by the Atg1 kinase. *Mol Cell*. 2014 Feb 6;53(3):471-83.

- [104]. Orsi A, Razi M, Dooley HC, Robinson D, Weston AE, Collinson LM, et al. Dynamic and transient interactions of Atg9 with autophagosomes, but not membrane integration, are required for autophagy. *Mol Biol Cell*. 2012 May;23(10):1860-73.
- [105]. Reggiori F, Tucker KA, Stromhaug PE, Klionsky DJ. The Atg1-Atg13 complex regulates Atg9 and Atg23 retrieval transport from the pre-autophagosomal structure. *Dev Cell*. 2004 Jan;6(1):79-90.
- [106]. Yu ZQ, Ni T, Hong B, Wang HY, Jiang FJ, Zou S, et al. Dual roles of Atg8-PE deconjugation by Atg4 in autophagy. *Autophagy*. 2012 Jun;8(6):883-92.
- [107]. Knorr RL, Lipowsky R, Dimova R. Autophagosome closure requires membrane scission. *Autophagy*. 2015 Nov; 11(11): 2134–2137.
- [108]. Klionsky DJ, Abdalla FC, Abeliovich H, Abraham RT, Acevedo-Arozena A, Adeli K, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. *Autophagy*. 2012 Apr;8(4):445-544.
- [109]. Johan A. Implication de la macroautophagie des lymphocytes dans la réponse humorale normale et pathologique. THESE Sci. L'Université de Strasbourg ;2015:27.
- [110]. Jahreiss L, Menzies FM, Rubinsztein DC. The itinerary of autophagosomes: from peripheral formation to kiss-and-run fusion with lysosomes. *Traffic*. 2008 Apr;9(4):574-87.
- [111]. Hyttinen JMT, Niittykoski M, Salminen A, Kaarniranta K. Maturation of autophagosomes and endosomes: a key role for Rab7. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013;1833(3):503–10.
- [112]. Metcalf D, Isaacs AM. The role of ESCRT proteins in fusion events involving lysosomes, endosomes and autophagosomes: Figure 1. *Biochem. Soc. Trans*. 2010;38(6):1469–73.
- [113]. Moreau K, Renna M, Rubinsztein DC. Connections between SNAREs and autophagy. *Trends Biochem. Sci*. 2013;38(2):57–63.
- [114]. Eskelinen E-L, Illert AL, Tanaka Y, et al. Role of LAMP-2 in Lysosome Biogenesis and Autophagy. *Mol. Biol. Cell*. 2002;13(9):3355–68.

- [115]. Teter SA, Eggerton KP, Scott SV, Kim J, Fischer AM, Klionsky DJ. Degradation of lipid vesicles in the yeast vacuole requires function of Cvt17, a putative lipase. *J Biol Chem.* 2001 Jan 19;276(3):2083-7.
- [116]. Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, Abedin MJ, Abeliovich H, Acevedo Arozena A, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy.* 2016;12(1):1-222.
- [117]. Gewirtz DA. The Four Faces of Autophagy: Implications for Cancer Therapy. *Cancer Res.* 2014;74(3):647–651.
- [118]. LIANG C, yang yongfei. MicroRNAs : An Emerging Player In Autophagy. *Sci. Res.* 2014.
- [119]. Richetta C. Etude du rôle de l'autophagie dans l'infection par le virus de la rougeole: mécanismes d'induction et conséquences sur le cycle viral. THESE Sci. L'université Claude Bernard Lyon 1:2016;65.
- [120]. Köchl R, Hu XW, Chan EY, Tooze SA. Microtubules facilitate autophagosome formation and fusion of autophagosomes with endosomes. *Traffic.* 2006 Feb;7(2):129-45.
- [121]. Yu QC, Marzella L. Modification of lysosomal proteolysis in mouse liver with taxol. *Am J Pathol.* 1986 Mar;122(3):553-61.
- [122]. Kimura S1, Noda T, Yoshimori T. Dynein-dependent movement of autophagosomes mediates efficient encounters with lysosomes. *Cell Struct Funct.* 2008;33(1):109-22.
- [123]. Fass E, Shvets E, Degani I, Hirschberg K, Elazar Z. Microtubules support production of starvation-induced autophagosomes but not their targeting and fusion with lysosomes. *J Biol Chem.* 2006 Nov 24;281(47):36303-16.
- [124]. Ravikumar B, Acevedo-Arozena A, Imarisio S, Berger Z, Vacher C, O'Kane CJ, et al. Dynein mutations impair autophagic clearance of aggregate-prone proteins. *Nat Genet.* 2005 Jul;37(7):771-6.
- [125]. Korolchuk VI, Saiki S, Lichtenberg M, Siddiqi FH, Roberts EA, Imarisio S, et al. Lysosomal positioning coordinates cellular nutrient responses. *Nat Cell Biol.* 2011 Apr;13(4):453-60.

- [126]. David A. Tumbarello, Bennett J. Waxse, Susan D. Arden, Nicholas A. Bright, John Kendrick-Jones, Folma Buss1. Autophagy-receptors link myosin VI to autophagosomes to mediate Tom1-dependent autophagosome maturation and fusion with the lysosome. *Nat Cell Biol.* 2012 Oct; 14(10): 1024–1035.
- [127]. Johan A. Implication de la macroautophagie des lymphocytes dans la réponse humorale normale et pathologique. THESE Sci. L'Université de Strasbourg;2015:35.
- [128]. Codogno P, Mehrpour M, Proikas-Cezanne T. Canonical and non-canonical autophagy: variations on a common theme of self-eating? *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011 Dec 14;13(1):7-12.
- [129]. Nishida Y1, Arakawa S, Fujitani K, Yamaguchi H, Mizuta T, Kanaseki T. Discovery of Atg5/Atg7-independent alternative macroautophagy. *Nature.* 2009 Oct 1;461(7264):654-8.
- [130]. Mestre MB, Fader CM, Sola C, Colombo MI. Alpha-hemolysin is required for the activation of the autophagic pathway in *Staphylococcus aureus*-infected cells. *Autophagy.* 2010 Jan;6(1):110-25.
- [131]. Mireia Niso-Santan, Shoaib Ahmad Malik, Federico Pietrocola, José Manuel Bravo-San Pedro, Guillermo Mariño, Valentina Cianfanelli, et al. Unsaturated fatty acids induce non-canonical autophagy. *EMBO J.* 2015 Apr 15; 34(8): 1025–41.
- [132]. Naydenov NG, Harris G, Morales V, Ivanov AI. Loss of a membrane trafficking protein α SNAP induces non-canonical autophagy in human epithelia. *Cell Cycle.* 2012 Dec 15;11(24):4613-25.
- [133]. Honda S, Arakawa S, Nishida Y, Yamaguchi H, Ishii E, Shimizu S. Ulk1-mediated Atg5-independent macroautophagy mediates elimination of mitochondria from embryonic reticulocytes. *Nat Commun.* 2014 Jun 4;5:4004.
- [134]. Vicinanza M, Korolchuk VI, Ashkenazi A, Puri C, Menzies FM, Clarke JH, et al. PI(5)P regulates autophagosome biogenesis. *Mol Cell.* 2015 Jan 22;57(2):219-34.
- [135]. Zhou X, Wang L, Hasegawa H, Amin P, Han BX, Kaneko S, He Y, Wang F. Deletion of PIK3C3/Vps34 in sensory neurons causes rapid neurodegeneration by disrupting the endosomal but not the autophagic pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 May 18;107(20):9424-9.

- [136]. Cheong H, Lindsten T, Wu J, Lu C, Thompson CB. Ammonia-induced autophagy is independent of ULK1/ULK2 kinases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Jul 5;108(27):11121-6.
- [137]. Lin W, Kuang H. Oxidative stress induces autophagy in response to multiple noxious stimuli in retinal ganglion cells. *Autophagy*. 2014;10(10):1692–1701.
- [138]. Kroemer G, Mariño G, Levine B. Autophagy and the Integrated Stress Response. *Mol. Cell*. 2010;40(2):280–293.
- [139]. Huang Z, Zhou L, Chen Z, Nice EC, Huang C. Stress management by autophagy: Implications for chemoresistance. *Int. J. Cancer*. 2016;139(1):23–32.
- [140]. Füllgrabe J, Klionsky DJ, Joseph B. The return of the nucleus: transcriptional and epigenetic control of autophagy. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2013;15(1):65–74.
- [141]. Laplante M, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth Control and Disease. *Cell*. 2012;149(2):274–293.
- [142]. Sengupta S, Peterson TR, Sabatini DM. Regulation of the mTOR Complex 1 Pathway by Nutrients, Growth Factors, and Stress. *Mol. Cell*. 2010;40(2):310–322.
- [143]. Giaccia AJ, Simon MC, Johnson R. The biology of hypoxia: the role of oxygen sensing in development, normal function, and disease. *Genes {&} Dev*. 2004;18(18):2183–2194.
- [144]. Dennis PB, Jaeschke A, Saitoh M, et al. Mammalian TOR: A Homeostatic ATP Sensor. *Science (80-)*. 2001;294(5544):1102–1105.
- [145]. Kim E. Mechanisms of amino acid sensing in mTOR signaling pathway. *Nutr. Res. Pract*. 2009;3(1):64.
- [146]. Inoki K, Zhu T, Guan K-L. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell*. 2003;115(5):577–590.
- [147]. Inoki K, Li Y, Zhu T, Wu J, Guan K-L. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nat. Cell Biol*. 2002;4(9):648–657.
- [148]. Gwinn DM, Shackelford DB, Egan DF, et al. AMPK Phosphorylation of Raptor Mediates a Metabolic Checkpoint. *Mol. Cell*. 2008;30(2):214–226.

- [149]. Brugarolas J, Lei K, Hurley RL, et al. Regulation of mTOR function in response to hypoxia by REDD1 and the TSC1/TSC2 tumor suppressor complex. *Genes & Dev.* 2004;18(23):2893–2904.
- [150]. Nobukuni T, Joaquin M, Rocco M, et al. Amino acids mediate mTOR/raptor signaling through activation of class 3 phosphatidylinositol 3OH-kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2005;102(40):14238–14243.
- [151]. Smith EM, Finn SG, Tee AR, Browne GJ, Proud CG. The Tuberous Sclerosis Protein TSC2 Is Not Required for the Regulation of the Mammalian Target of Rapamycin by Amino Acids and Certain Cellular Stresses. *J. Biol. Chem.* 2005;280(19):18717–18727.
- [152]. Sancak Y, Bar-Peled L, Zoncu R, et al. Ragulator-Rag Complex Targets mTORC1 to the Lysosomal Surface and Is Necessary for Its Activation by Amino Acids. *Cell.* 2010;141(2):290–303.
- [153]. Hosokawa N, Hara T, Kaizuka T, et al. Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1- Atg13-FIP200 complex required for autophagy. *Mol. Biol. Cell.* 2009;20(7):1981–91.
- [154]. Frankel LB, Lund AH. MicroRNA regulation of autophagy. *Carcinogenesis.* 2012;33(11):2018–25.
- [155]. Kovaleva V, Mora R, Park YJ, et al. miRNA-130a Targets ATG2B and DICER1 to Inhibit Autophagy and Trigger Killing of Chronic Lymphocytic Leukemia Cells. *Cancer Res.* 2012;72(7):1763–72.
- [156]. Li L, Yuan L, Luo J, et al. MiR-34a inhibits proliferation and migration of breast cancer through down-regulation of Bcl-2 and SIRT1. *Clin. Exp. Med.* 2013;13(2):109–17.
- [157]. Yang F, Li Q, Gong Z, et al. MicroRNA-34a Targets Bcl-2 and Sensitizes Human Hepatocellular Carcinoma Cells to Sorafenib Treatment. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2013;13(1):77–86.
- [158]. Frankel LB, Lubas M, Lund AH. Emerging connections between RNA and autophagy. *Autophagy.* 2017;13(1):3–23.

- [159]. Guo H, Chitiprolu M, Gagnon D, et al. Autophagy supports genomic stability by degrading retrotransposon RNA. *Nat. Commun.* 2014;5:5276.
- [160]. Verlhac P. Rôle des récepteurs autophagiques dans la maturation des autophagosomes. THESE Sci : L'Université Claude Bernard Lyon 1.2016;31.
- [161]. Soussi H. Obésité et méta-inflammation: rôle du système lysosomal-autophagique et des protéines associées. THESE Sci. UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE ;2016:60.
- [162]. Meijer AJ, Codogno P. Regulation and role of autophagy in mammalian cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004 Dec;36(12):2445-62.
- [163]. Deretic V, Levine B. Autophagy, immunity, and microbial adaptations. *Cell Host Microbe.* 2009 Jun 18;5(6):527-49.
- [164]. Levine B, Yuan J. Autophagy in cell death: an innocent convict?; *J Clin Invest.* 2005 Oct;115(10):2679-88.
- [165]. Kuma A, Hatano M, Matsui M, Yamamoto A, Nakaya H, Yoshimori T. The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature.* 2004 Dec 23;432(7020):1032-6.
- [166]. Hara T, Nakamura K, Matsui M, Yamamoto A, Nakahara Y, Suzuki-Migishima R, et al. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature.* 2006 Jun 15;441(7095):885-9.
- [167]. Komatsu M, Waguri S, Ueno T, Iwata J, Murata S, Tanida I, et al. Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice. *J Cell Biol.* 2005 May 9;169(3):425-34.
- [168]. Masiero E, Agatea L, Mammucari C, Blaauw B, Loro E, Komatsu M, et al. Autophagy is required to maintain muscle mass. *Cell Metab.* 2009 Dec;10(6):507-15.
- [169]. Jung HS, Chung KW, Won Kim J, Kim J, Komatsu M, Tanaka K, et al. Loss of autophagy diminishes pancreatic beta cell mass and function with resultant hyperglycemia. *Cell Metab.* 2008 Oct;8(4):318-24.
- [170]. Tsukamoto S, Kuma A, Murakami M, Kishi C, Yamamoto A, Mizushima N. Autophagy is essential for preimplantation development of mouse embryos. *Science.* 2008 Jul 4;321(5885):117-20.

- [171]. Yue Z, Jin S, Yang C, Levine AJ, Heintz N. Beclin 1, an autophagy gene essential for early embryonic development, is a haploinsufficient tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Dec 9;100(25):15077-82.
- [172]. Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell*. 2004 Apr;6(4):463-77.
- [173]. Ward WF. Protein degradation in the aging organism. *Prog Mol Subcell Biol*. 2002;29:35-42.
- [174]. Cuervo AM, Dice JF. Age-related decline in chaperone-mediated autophagy. *J Biol Chem*. 2000 Oct 6;275(40):31505-13.
- [175]. Donati A, Cavallini G, Paradiso C, Vittorini S, Pollera M, Gori Z, et al. Age-related changes in the autophagic proteolysis of rat isolated liver cells: effects of antiaging dietary restrictions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Sep;56(9):B375-83.
- [176]. Terman A, Gustafsson B, Brunk UT. Autophagy, organelles and ageing. *J Pathol*. 2007 Jan;211(2):134-43.
- [177]. Zhang C, Cuervo AM. Restoration of chaperone-mediated autophagy in aging liver improves cellular maintenance and hepatic function. *Nat Med*. 2008 Sep;14(9):959-65.
- [178]. Madeo F, Zimmermann A, Maiuri MC, Kroemer G. Essential role for autophagy in life span extension. *J Clin Invest*. 2015 Jan;125(1):85-93.
- [179]. Clarke PG. Developmental cell death: morphological diversity and multiple mechanisms. *Anat Embryol (Berl)*. 1990;181(3):195-213.
- [180]. Kroemer G, Galluzzi L, Vandenabeele P, Abrams J, Alnemri ES, Baehrecke EH, et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ*. 2009 Jan;16(1):3-11.
- [181]. Shen HM, Codogno P. Autophagic cell death: Loch Ness monster or endangered species? *Autophagy*. 2011 May;7(5):457-65.
- [182]. Denton D, Shrivage B, Simin R, Mills K, Berry DL, Baehrecke EH, et al. Autophagy, not apoptosis, is essential for midgut cell death in *Drosophila*. *Curr Biol*. 2009 Nov 3;19(20):1741-6.

- [183]. Yu SW, Baek SH, Brennan RT, Bradley CJ, Park SK, Lee YS, et al. Autophagic death of adult hippocampal neural stem cells following insulin withdrawal. *Stem Cells*. 2008 Oct;26(10):2602-10.
- [184]. Pattingre S, Tassa A, Qu X, Garuti R, Liang XH, Mizushima N, et al. Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy. *Cell*. 2005 Sep 23;122(6):927-39.
- [185]. Cho DH, Jo YK, Hwang JJ, Lee YM, Roh SA, Kim JC. Caspase-mediated cleavage of ATG6/Beclin-1 links apoptosis to autophagy in HeLa cells. *Cancer Lett*. 2009 Feb 8;274(1):95-100.
- [186]. Luo S, Rubinsztein DC. Apoptosis blocks Beclin 1-dependent autophagosome synthesis: an effect rescued by Bcl-xL. *Cell Death Differ*. 2010 Feb;17(2):268-77.
- [187]. Wirawan E, Vande Walle L, Kersse K, Cornelis S, Claerhout S, Vanoverberghe I, et al. Caspase-mediated cleavage of Beclin-1 inactivates Beclin-1-induced autophagy and enhances apoptosis by promoting the release of proapoptotic factors from mitochondria. *Cell Death Dis*. 2010;1:e18.
- [188]. Deretic V, Kimura T, Timmins G, Moseley P, Chauhan S, Mandell M. Immunologic manifestations of autophagy. *J Clin Invest*. 2015 Jan;125(1):75-84.
- [189]. Sumpter R Jr, Levine B. Autophagy and innate immunity: triggering, targeting and tuning. *Semin Cell Dev Biol*. 2010 Sep;21(7):699-711.
- [190]. Schmid D, Münz C. Innate and adaptive immunity through autophagy. *Immunity*. 2007 Jul;27(1):11-21.
- [191]. Paludan C, Schmid D, Landthaler M, Vockerodt M, Kube D, Tuschl T, et al. Endogenous MHC class II processing of a viral nuclear antigen after autophagy. *Science*. 2005 Jan 28;307(5709):593-6.
- [192]. Levine B, Deretic V. Unveiling the roles of autophagy in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2007 Oct;7(10):767-77.
- [193]. Gomes LC, Dikic I. Autophagy in antimicrobial immunity. *Mol Cell*. 2014 Apr 24;54(2):224-33.

- [194]. Rubinsztein DC, Codogno P, Levine B. Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2012 Sep;11(9):709-30.
- [195]. Boustany RM. Lysosomal storage diseases--the horizon expands. *Nat Rev Neurol*. 2013 Oct;9(10):583-98.
- [196]. Liang XH, Jackson S, Seaman M, Brown K, Kempkes B, Hibshoosh H, et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature*. 1999 Dec 9;402(6762):672-6.
- [197]. Iqbal J, Kucuk C, Deleeuw RJ, Srivastava G, Tam W, Geng H, et al. Genomic analyses reveal global functional alterations that promote tumor growth and novel tumor suppressor genes in natural killer-cell malignancies. *Leukemia*. 2009 Jun;23(6):1139-51.
- [198]. Ionov Y, Nowak N, Perucho M, Markowitz S, Cowell JK. Manipulation of nonsense mediated decay identifies gene mutations in colon cancer Cells with microsatellite instability. *Oncogene*. 2004 Jan 22;23(3):639-45.
- [199]. Liang C, Feng P, Ku B, Dotan I, Canaani D, Oh BH, et al. Autophagic and tumour suppressor activity of a novel Beclin1-binding protein UVRAG. *Nat Cell Biol*. 2006 Jul;8(7):688-99.
- [200]. Kim KW, Hwang M, Moretti L, Jaboin JJ, Cha YI, Lu B. Autophagy upregulation by inhibitors of caspase-3 and mTOR enhances radiotherapy in a mouse model of lung cancer. *Autophagy*. 2008 Jul;4(5):659-68.
- [201]. Coppola D, Oliveri C, Sayegh Z, Boulware D, Takahashi Y, Pow-Sang J, et al. Bax-interacting factor-1 expression in prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2008 Sep;6(2):117-21.
- [202]. Mariño G, Salvador-Montoliu N, Fueyo A, Knecht E, Mizushima N, López-Otín C. Tissue-specific autophagy alterations and increased tumorigenesis in mice deficient in Atg4C/autophagin-3. *J Biol Chem*. 2007 Jun 22;282(25):18573-83.
- [203]. Arico S, Petiot A, Bauvy C, Dubbelhuis PF, Meijer AJ, Codogno P, et al. The tumor suppressor PTEN positively regulates macroautophagy by inhibiting the

phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway. *J Biol Chem*. 2001 Sep 21;276(38):35243-6.

- [204]. Lu Z, Luo RZ, Lu Y, Zhang X, Yu Q, Khare S, et al. The tumor suppressor gene ARHI regulates autophagy and tumor dormancy in human ovarian cancer cells. *J Clin Invest*. 2008 Dec;118(12):3917-29.
- [205]. Yecies JL, Manning BD. mTOR links oncogenic signaling to tumor cell metabolism. *J Mol Med (Berl)*. 2011 Mar;89(3):221-8.
- [206]. Crighton D, Wilkinson S, O'Prey J, Syed N, Smith P, Harrison PR, et al. DRAM, a p53-induced modulator of autophagy, is critical for apoptosis. *Cell*. 2006 Jul 14;126(1):121-34.
- [207]. Budanov AV, Karin M. p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling. *Cell*. 2008 Aug 8;134(3):451-60.
- [208]. Morselli E, Galluzzi L, Kepp O, Vicencio JM, Criollo A, Maiuri MC et al. Anti- and pro-tumor functions of autophagy. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Sep;1793(9):1524-32.
- [209]. White E. Deconvoluting the context-dependent role for autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2012 Apr 26;12(6):401-10.
- [210]. Patil S, Rao RS, Raj AT. Dual Role of Autophagy in Oral Cancer. *J Int Oral Health*. 2015 Jun; 7(6): i-ii.
- [211]. François A. Relation entre l'autophagie et l'inflammation dans le contexte de la neurodégénérescence de type Alzheimer. THESE Pharm. L'UNIVERSITE DE POITIERS ;2014.59.
- [212]. Lavallard VJ, Meijer AJ, Codogno P, Gual P. Autophagy, signaling and obesity. *Pharmacol Res*. 2012 Dec;66(6):513-25
- [213]. Meng Q, Cai D. Defective Hypothalamic Autophagy Directs the Central Pathogenesis of Obesity via the I κ B Kinase β (IKK β)/NF- κ B Pathway. *J Biol Chem*. 2011 Sep 16; 286(37): 32324–32332.
- [214]. Kaushik S, Rodriguez-Navarro JA, Arias E, Kiffin R, Sahu S, Schwartz GJ, et al. Autophagy in hypothalamic AgRP neurons regulates food intake and energy balance. *Cell Metab*. 2011 Aug 3;14(2):173-83.

- [215]. Kaushik S, Arias E, Kwon H, Lopez NM, Athonvarangkul D, Sahu S, et al. Loss of autophagy in hypothalamic POMC neurons impairs lipolysis. *EMBO Rep.* 2012 Mar 1;13(3):258-65.
- [216]. Zhang Y, Goldman S, Baerga R, Zhao Y, Komatsu M, Jin S. Adipose-specific deletion of autophagy-related gene 7 (*atg7*) in mice reveals a role in adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Nov 24;106(47):19860-5
- [217]. Tremblay F, Marette A. Amino acid and insulin signaling via the mTOR/p70 S6 kinase pathway. A negative feedback mechanism leading to insulin resistance in skeletal muscle cells. *J Biol Chem.* 2001 Oct 12;276(41):38052-60.
- [218]. Yang J, Chi Y, Burkhardt BR, Guan Y, Wolf BA. Leucine metabolism in regulation of insulin secretion from pancreatic beta cells. *Nutr Rev.* 2010 May;68(5):270-9.
- [219]. Codogno P, Meijer AJ. Autophagy: a potential link between obesity and insulin resistance. *Cell Metab.* 2010 Jun 9;11(6):449-51.
- [220]. Tack CJ, Stienstra R, Joosten LA, Netea MG. Inflammation links excess fat to insulin resistance: the role of the interleukin-1 family. *Immunol Rev.* 2012 Sep;249(1):239-52.
- [221]. François A. Relation entre l'autophagie et l'inflammation dans le contexte de la neurodégénérescence de type Alzheimer. THESE Pharm. L'UNIVERSITE DE POITIERS ;2014:77.
- [222]. Douroudis K, Kingo K, Silm H, Reimann E, Traks T, Vasar E, et al. The CD226 Gly307Ser gene polymorphism is associated with severity of psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2010 May;58(2):160-1.
- [223]. Wenink MH, Santegoets KCM, Bon LV, Butcher J, Van Den Berg WB, PLCM van Riel, et al. Macrophage dysfunction in Psoriatic Arthritis. *J Transl Med.* 2011; 9(Suppl 2): P59.
- [224]. Gros F, Arnold J, Page N, Décossas M, Korganow AS, Martin T, et al. Macroautophagy is deregulated in murine and human lupus T lymphocytes. *Autophagy.* 2012 Jul 1;8(7):1113-23.
- [225]. Caza TN, Talaber G, Perl A. Metabolic regulation of organelle homeostasis in lupus T cells. *Clin Immunol.* 2012 Sep;144(3):200-13.

- [226]. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):20-8.
- [227]. Perl AE, Kasner MT, Tsai DE, Vogl DT, Loren AW, Schuster SJ, et al. A phase I study of the mammalian target of rapamycin inhibitor sirolimus and MEC chemotherapy in relapsed and refractory acute myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res.* 2009 Nov 1;15(21):6732-9.
- [228]. Page N, Gros F, Schall N, Décossas M, Bagnard D, Briand JP, Muller S. HSC70 blockade by the therapeutic peptide P140 affects autophagic processes and endogenous MHCII presentation in murine lupus. *Ann Rheum Dis.* 2011 May;70(5):837-43.
- [229]. Gateva V, Sandling JK, Hom G, Taylor KE, Chung SA, Sun X, et al. A large-scale replication study identifies TNIP1, PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1 and IL10 as risk loci for systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2009 Nov;41(11):1228-33.
- [230]. Orozco G, Eyre S, Hinks A, Bowes J, Morgan AW, Wilson AG, et al. Study of the common genetic background for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):463-8.
- [231]. Alirezaei M, Fox HS, Flynn CT, Moore CS, Hebb AL, Frausto RF, et al. Elevated ATG5 expression in autoimmune demyelination and multiple sclerosis. *Autophagy.* 2009 Feb;5(2):152-8.
- [232]. Xu H, Wu ZY, Fang F, Guo L, Chen D, Chen JX, et al. Genetic deficiency of Irgm1 (LRG-47) suppresses induction of experimental autoimmune encephalomyelitis by promoting apoptosis of activated CD4⁺ T cells. *FASEB J.* 2010 May;24(5):1583-92
- [233]. Lin NY, Beyer C, Giessel A, Kireva T, Scholtysek C, Uderhardt S, et al. Autophagy regulates TNF α -mediated joint destruction in experimental arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013 May;72(5):761-8.
- [234]. Zhao H, Yang Y, Lu Y, Mort M, Cooper DN, Zuo Z, et al. Quantitative mapping of genetic similarity in human heritable diseases by shared mutations. *Hum Mutat.* 2018 Feb;39(2):292-301.

- [235]. Cadwell K, Liu JY, Brown SL, Miyoshi H, Loh J, Lennerz JK, et al. A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature*. 2008 Nov 13;456(7219):259-63.
- [236]. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012 Nov 3;380(9853):1590-605.
- [237]. Iliev ID, Spadoni I, Mileti E, Matteoli G, Sonzogni A, Sampietro GM, Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells. *Gut*. 2009 Nov;58(11):1481-9.
- [238]. Komatsu M, Waguri S, Chiba T, Murata S, Iwata J, Tanida I, et al. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. *Nature*. 2006 Jun 15;441(7095):880-4.
- [239]. François A. Relation entre l'autophagie et l'inflammation dans le contexte de la neurodégénérescence de type Alzheimer. THESE Pharm. L'UNIVERSITE DE POITIERS ;2014:79.
- [240]. Meijer AJ, Autophagy research: lessons from metabolism. *Autophagy*. 2009 Jan;5(1):3-5.
- [241]. Esselens C1, Oorschot V, Baert V, Raemaekers T, Spittaels K, Serneels L, et al. Presenilin 1 mediates the turnover of telencephalin in hippocampal neurons via an autophagic degradative pathway. *J Cell Biol*. 2004 Sep 27;166(7):1041-54.
- [242]. Lee JA, Gao FB. Regulation of Abeta pathology by beclin 1: a protective role for autophagy? *J Clin Invest*. 2008 Jun;118(6):2015-8.
- [243]. Pickford F, Masliah E, Britschgi M, Lucin K, Narasimhan R, Jaeger PA, et al. The autophagy-related protein beclin 1 shows reduced expression in early Alzheimer disease and regulates amyloid beta accumulation in mice. *J Clin Invest*. 2008 Jun;118(6):2190-9.
- [244]. Jaeger PA, Pickford F, Sun CH, Lucin KM, Masliah E, Wyss-Coray T. Regulation of amyloid precursor protein processing by the Beclin 1 complex. *PLoS One*. 2010 Jun 15;5(6):e11102.
- [245]. Hung SY, Huang WP, Liou HC, Fu WM. Autophagy protects neuron from Abeta-induced cytotoxicity. *Autophagy*. 2009 May;5(4):502-10.

- [246]. Wang Y, Martinez-Vicente M, Krüger U, Kaushik S, Wong E, Mandelkow EM, et al. Tau fragmentation, aggregation and clearance: the dual role of lysosomal processing. *Hum Mol Genet.* 2009 Nov 1;18(21):4153-70.
- [247]. Berger Z, Ravikumar B, Menzies FM, Oroz LG, Underwood BR, Pangalos MN, et al. Rapamycin alleviates toxicity of different aggregate-prone proteins. *Hum Mol Genet.* 2006 Feb 1;15(3):433-42.
- [248]. Dolan PJ, Johnson GV. A caspase cleaved form of tau is preferentially degraded through the autophagy pathway. *J Biol Chem.* 2010 Jul 16;285(29):21978-87.
- [249]. Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, Bougnères P, Schmidt M, Kalle CV, et al. Lentiviral hematopoietic cell gene therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. *Methods Enzymol.* 2012;507:187-98.
- [250]. Orenstein SJ, Kuo SH, Tasset I, Arias E, Koga H, Fernandez-Carasa I, et al. Interplay of LRRK2 with chaperone-mediated autophagy. *Nat Neurosci.* 2013 Apr;16(4):394-406.
- [251]. Dagda RK, Cherra SJ 3rd, Kulich SM, Tandon A, Park D, Chu CT. Loss of PINK1 function promotes mitophagy through effects on oxidative stress and mitochondrial fission. *J Biol Chem.* 2009 May 15;284(20):13843-55.
- [252]. Rakovic A, Grünewald A, Voges L, Hofmann S, Orolicki S, Lohmann K. PINK1-Interacting Proteins: Proteomic Analysis of Overexpressed PINK1. *Parkinsons Dis.* 2011; 2011: 153979.
- [253]. Vives-Bauza C, Zhou C, Huang Y, Cui M, de Vries RL, Kim J, et al. PINK1-dependent recruitment of Parkin to mitochondria in mitophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Jan 5;107(1):378-83.
- [254]. Thomas KJ, McCoy MK, Blackinton J, Beilina A, van der Brug M, Sandebring A, et al. DJ-1 acts in parallel to the PINK1/parkin pathway to control mitochondrial function and autophagy. *Hum Mol Genet.* 2011 Jan 1;20(1):40-50.
- [255]. Trempe JF, Fon EA. Structure and Function of Parkin, PINK1, and DJ-1, the Three Musketeers of Neuroprotection. *Front Neurol.* 2013 Apr 19;4:38.

- [256]. Ravikumar B, Vacher C, Berger Z, Davies JE, Luo S, Oroz LG. Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease. *Nat Genet.* 2004 Jun;36(6):585-95.
- [257]. Shibata M, Lu T, Furuya T, Degterev A, Mizushima N, Yoshimori T, et al. Regulation of intracellular accumulation of mutant Huntingtin by Beclin 1. *J Biol Chem.* 2006 May 19;281(20):14474-85.
- [258]. Tan CC, Yu JT, Tan MS, Jiang T, Zhu XC, Tan L. Autophagy in aging and neurodegenerative diseases: implications for pathogenesis and therapy. *Neurobiol Aging.* 2014 May;35(5):941-57.
- [259]. Roscic A, Baldo B, Crochemore C, Marcellin D, Paganetti P. Induction of autophagy with catalytic mTOR inhibitors reduces huntingtin aggregates in a neuronal cell model. *J Neurochem.* 2011 Oct;119(2):398-407.
- [260]. Koga H, Martinez-Vicente M, Arias E, Kaushik S, Sulzer D, Cuervo AM. Constitutive upregulation of chaperone-mediated autophagy in Huntington's disease. *J Neurosci.* 2011 Dec 14; 31(50): 18492–18505.
- [261]. Guo J, Zhou M, Yang M, Zhu C, He L. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Sep 7;(9):CD008554.
- [262]. Li J, Ni M, Lee B, Barron E, Hinton DR, Lee AS. The unfolded protein response regulator GRP78/BiP is required for endoplasmic reticulum integrity and stress-induced autophagy in mammalian cells. *Cell Death Differ.* 2008 Sep;15(9):1460-71.
- [263]. Liu J, Xia H, Kim M, Xu L, Li Y, Zhang L, et al. Beclin1 controls the levels of p53 by regulating the deubiquitination activity of USP10 and USP13. *Cell.* 2011 Sep 30;147(1):223-34.
- [264]. Meissner F, Molawi K, Zychlinsky A. Mutant superoxide dismutase 1-induced IL-1beta accelerates ALS pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Jul 20;107(29):13046-50.
- [265]. Ikenaka K, Kawai K, Katsuno M, Huang Z, Jiang YM, Iguchi Y, et al. dnc-1/dynactin 1 knockdown disrupts transport of autophagosomes and induces motor neuron degeneration. *PLoS One.* 2013;8(2):e54511.

- [266]. Moughamian AJ, Holzbaur ELF. 23 – Cytoplasmic Dynein Dysfunction and Neurodegenerative Disease. *Dyneins (Second Edition) Dynein Mechanics, Dysfunction, and Disease* 2018;286–315.
- [267]. Crippa V, Sau D, Rusmini P, Boncoraglio A, Onesto E, Bolzoni E, et al. The small heat shock protein B8 (HspB8) promotes autophagic removal of misfolded proteins involved in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Hum Mol Genet.* 2010 Sep 1;19(17):3440-56.
- [268]. Wang C, Wang X. The interplay between autophagy and the ubiquitin-proteasome system in cardiac proteotoxicity. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Feb;1852(2):188-94.
- [269]. Saftig P, Tanaka Y, Lüllmann-Rauch R, von Figura K. Disease model: LAMP-2 enlightens Danon disease. *Trends Mol Med.* 2001 Jan;7(1):37-9.
- [270]. Nakai A, Yamaguchi O, Takeda T, Higuchi Y, Hikoso S, Taniike M, et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress. *Nat Med.* 2007 May;13(5):619-24. Epub 2007 Apr 22.
- [271]. Zhang J, Liu J, Huang Y, Chang JY, Liu L, McKeehan WL, et al. FRS2 α -mediated FGF signals suppress premature differentiation of cardiac stem cells through regulating autophagy activity. *Circ Res.* 2012 Feb 17;110(4):e29-39.
- [272]. Nair S, Ren J. Autophagy and cardiovascular aging. Lesson learned from rapamycin. *Cell Cycle.* 2012 Jun 1; 11(11): 2092–9.
- [273]. Zhang H, Bosch-Marce M, Shimoda LA, Tan YS, Baek JH, Wesley JB, et al. Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia. *J Biol Chem.* 2008 Apr 18;283(16):10892-903.
- [274]. Rothermel BA, Hill JA. Autophagy in load-induced heart disease. *Circ Res.* 2008 Dec 5;103(12):1363-9.
- [275]. Gottlieb RA, Mentzer RM. Autophagy during cardiac stress: joys and frustrations of autophagy. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:45-59.
- [276]. Huber TB, Edelstein CL, Hartleben B, Inoki K, Jiang M, Koya D, et al. Emerging role of autophagy in kidney function, diseases and aging. *Autophagy.* 2012 Jul 1;8(7):1009-31.

- [277]. Hartleben B, Gödel M, Meyer-Schwesinger C, Liu S, Ulrich T, Köbler S, et al. Autophagy influences glomerular disease susceptibility and maintains podocyte homeostasis in aging mice. *J Clin Invest*. 2010 Apr;120(4):1084-96.
- [278]. Kimura T, Takabatake Y, Takahashi A, Kaimori JY, Matsui I, Namba T, et al. Autophagy protects the proximal tubule from degeneration and acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol*. 2011 May;22(5):902-13.
- [279]. Isaka Y, Kimura T, Takabatake Y. The protective role of autophagy against aging and acute ischemic injury in kidney proximal tubular cells. *Autophagy*. 2011 Sep;7(9):1085-7. Epub 2011 Sep 1.
- [280]. Jiang M, Liu K, Luo J, Dong Z. Autophagy is a renoprotective mechanism during in vitro hypoxia and in vivo ischemia-reperfusion injury. *Am J Pathol*. 2010 Mar;176(3):1181-92.
- [281]. Periyasamy-Thandavan S, Jiang M, Wei Q, Smith R, Yin XM, Dong Z. Autophagy is cytoprotective during cisplatin injury of renal proximal tubular cells. *Kidney Int*. 2008 Sep;74(5):631-40.
- [282]. Takahashi A, Kimura T, Takabatake Y, Namba T, Kaimori J, Kitamura H, et al. Autophagy guards against cisplatin-induced acute kidney injury. *Am J Pathol*. 2012 Feb;180(2):517-25.
- [283]. Pallet N, Bouvier N, Legendre C, Gilleron J, Codogno P, Beaune P, et al. Autophagy protects renal tubular cells against cyclosporine toxicity. *Autophagy*. 2008 Aug;4(6):783-91. Epub 2008 Jun 20.
- [284]. Weide T, Huber TB. Implications of autophagy for glomerular aging and disease. *Cell Tissue Res*. 2011 Mar;343(3):467-73.
- [285]. Obba S. Caractérisation et implication de l'autophagie au cours de la différenciation macrophagique des monocytes. Application à la Leucémie Myéломonocytaire Chronique. THESE Sci. Université Nice Sophia-Antipolis, Faculté des Sciences;2015:58.
- [286]. Gordy C, He YW. The crosstalk between autophagy and apoptosis: where does this lead? *Protein Cell*. 2012 Jan;3(1):17-27.

- [287]. Rubinstein AD, Kimchi A. Life in the balance - a mechanistic view of the crosstalk between autophagy and apoptosis. *J Cell Sci.* 2012 Nov 15;125(Pt 22):5259-68.
- [288]. Mariño G, Niso-Santano M, Baehrecke EH, Kroemer G. Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014 Feb;15(2):81-94.
- [289]. Youle RJ, Narendra DP. Mechanisms of mitophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011 Jan;12(1):9-14.
- [290]. Hou W, Han J, Lu C, Goldstein LA, Rabinowich H. Autophagic degradation of active caspase-8: a crosstalk mechanism between autophagy and apoptosis. *Autophagy.* 2010 Oct;6(7):891-900.
- [291]. Mathew R, Kongara S, Beaudoin B, Karp CM, Bray K, Degenhardt K, et al. Autophagy suppresses tumor progression by limiting chromosomal instability. *Genes Dev.* 2007 Jun 1; 21(11): 1367–1381.
- [292]. Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, Alnemri ES, Baehrecke EH, Blagosklonny MV et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ.* 2012 Jan;19(1):107-20.
- [293]. Shimizu S, Kanaseki T, Mizushima N, Mizuta T, Arakawa-Kobayashi S, Thompson CB, et al. Role of Bcl-2 family proteins in a non-apoptotic programmed cell death dependent on autophagy genes. *Nat Cell Biol.* 2004 Dec;6(12):1221-8.
- [294]. Yu L, Wan F, Dutta S, Welsh S, Liu Z, Freundt E, et al. Autophagic programmed cell death by selective catalase degradation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Mar 28; 103(13): 4952–7.
- [295]. Nezis IP, Shrivage BV, Sagona AP, Lamark T, Bjørkøy G, Johansen T, et al. Autophagic degradation of dBruce controls DNA fragmentation in nurse cells during late *Drosophila melanogaster* oogenesis. *J Cell Biol.* 2010 Aug 23;190(4):523-31
- [296]. Baehrecke EH. Autophagic programmed cell death in *Drosophila*. *Cell Death Differ.* 2003 Sep;10(9):940-5.
- [297]. Galonek HL, Hardwick JM. Upgrading the BCL-2 network. *Nat Cell Biol.* 2006 Dec;8(12):1317-9.

- [298]. Betin VM, Lane JD. Caspase cleavage of Atg4D stimulates GABARAP-L1 processing and triggers mitochondrial targeting and apoptosis. *J Cell Sci.* 2009 Jul 15;122(Pt 14):2554-66.
- [299]. Yousefi S, Perozzo R, Schmid I, Ziemiecki A, Schaffner T, Scapozza L, et al. Calpain-mediated cleavage of Atg5 switches autophagy to apoptosis. *Nat Cell Biol.* 2006 Oct;8(10):1124-32.
- [300]. Lee JS, Li Q, Lee JY, Lee SH, Jeong JH, Lee HR, et al. FLIP-mediated autophagy regulation in cell death control. *Nat Cell Biol.* 2009 Nov;11(11):1355-62.
- [301]. Tasdemir E, Chiara Maiuri M, Morselli E, Criollo A, D'Amelio M, Djavaheri-Mergny M, et al. A dual role of p53 in the control of autophagy. *Autophagy.* 2008 Aug;4(6):810-4.
- [302]. Young MM, Takahashi Y, Khan O, Park S, Hori T, Yun J, et al. Autophagosomal membrane serves as platform for intracellular death-inducing signaling complex (iDISC)-mediated caspase-8 activation and apoptosis. *J Biol Chem.* 2012 Apr 6;287(15):12455-68.
- [303]. Frentzel J. Rôle et régulation de l'autophagie dans les Lymphomes Anaplasiques à Grandes Cellules ALK positifs. THESE Sci. Université Toulouse 3 Paul Sabatier. 2016;161.
- [304]. Torossian A. Contrôle de l'expression de Bcl-2 dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules par la protéine HuR en réponse au crizotinib : Impact sur l'apoptose et l'autophagie. THESE Sci. 2017,86.
- [305]. Schwarze PE, Seglen PO. Reduced autophagic activity, improved protein balance and enhanced in vitro survival of hepatocytes isolated from carcinogen-treated rats. *Exp Cell Res.* 1985 Mar;157(1):15-28.
- [306]. Huang X, Bai HM, Chen L, Li B, Lu YC. Reduced expression of LC3B-II and Beclin 1 in glioblastoma multiforme indicates a down-regulated autophagic capacity that relates to the progression of astrocytic tumors. *J Clin Neurosci.* 2010 Dec;17(12):1515-9.

- [307]. Takamura A, Komatsu M, Hara T, Sakamoto A, Kishi C, Waguri S, et al. Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors. *Genes Dev.* 2011 Apr 15;25(8):795-800.
- [308]. Lorin S, Codogno P, Djavaheri-Mergny M. L'autophagie, un nouveau concept en cancérologie. *Bull. Cancer.* 2008;95:43–50.
- [309]. Degenhardt K, Mathew R, Beaudoin B, Bray K, Anderson D, Chen G, et al. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis. *Cancer Cell.* 2006 Jul;10(1):51-64.
- [310]. Lee SJ, Kim HP, Jin Y, Choi AM, Ryter SW. Beclin 1 deficiency is associated with increased hypoxia-induced angiogenesis. *Autophagy.* 2011 Aug;7(8):829-39.
- [311]. Blagosklonny MV. Linking calorie restriction to longevity through sirtuins and autophagy: any role for TOR. *Cell Death Dis.* 2010;1:e12.
- [312]. He C, Bassik MC, Moresi V, Sun K, Wei Y, Zou Z, et al. Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis. *Nature.* 2012 Jan 18;481(7382):511-5.
- [313]. Malek M, Aghili R, Emami Z, Khamseh ME. Risk of cancer in diabetes: the effect of metformin. *ISRN Endocrinol.* 2013 Sep 24;2013:636927.
- [314]. Karantza-Wadsworth V, Patel S, Kravchuk O, Chen G, Mathew R, Jin S, White E. Autophagy mitigates metabolic stress and genome damage in mammary tumorigenesis. *Genes Dev.* 2007 Jul 1;21(13):1621-35.
- [315]. Lock R1, Roy S, Kenific CM, Su JS, Salas E, Ronen SM, et al. Autophagy facilitates glycolysis during Ras-mediated oncogenic transformation. *Mol Biol Cell.* 2011 Jan 15;22(2):165-78.
- [316]. Kondo Y, Kanzawa T, Sawaya R, Kondo S. The role of autophagy in cancer development and response to therapy. *Nat Rev Cancer.* 2005 Sep;5(9):726-34.
- [317]. Sui X, Chen R, Wang Z, Huang Z, Kong N, Zhang M, et al. Autophagy and chemotherapy resistance: a promising therapeutic target for cancer treatment. *Cell Death Dis.* 2013 Oct 10;4:e838.
- [318]. Mahalingam D, Mita M, Sarantopoulos J, Wood L, Amaravadi RK, Davis LE, et al. Combined autophagy and HDAC inhibition: a phase I safety, tolerability,

pharmacokinetic, and pharmacodynamic analysis of hydroxychloroquine in combination with the HDAC inhibitor vorinostat in patients with advanced solid tumors. *Autophagy*. 2014 Aug;10(8):1403-14.

- [319]. Rebecca VW, Amaravadi RK. Emerging strategies to effectively target autophagy in cancer. *Oncogene*. 2016 Jan 7;35(1):1-11.
- [320]. Vogl DT, Stadtmayer EA, Tan KS, Heitjan DF, Davis LE, Pontiggia L, et al. Combined autophagy and proteasome inhibition: a phase 1 trial of hydroxychloroquine and bortezomib in patients with relapsed/refractory myeloma. *Autophagy*. 2014 Aug;10(8):1380-90.
- [321]. McAfee Q, Zhang Z, Samanta A, Levi SM, Ma XH, Piao S, et al. Autophagy inhibitor Lys05 has single-agent antitumor activity and reproduces the phenotype of a genetic autophagy deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 May 22;109(21):8253-8.
- [322]. Pasquier B, El-Ahmad Y, Filoche-Rommé B, Dureuil C, Fassy F, Abecassis PY, et al. Discovery of (2S)-8-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-1-(3-methyl-2-oxobutyl)-2-(trifluoromethyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-6-one: a novel potent and selective inhibitor of Vps34 for the treatment of solid tumors. *J Med Chem*. 2015 Jan 8;58(1):376-400.
- [323]. Ronan B, Flamand O, Vescovi L, Dureuil C, Durand L, Fassy F, et al. A highly potent and selective Vps34 inhibitor alters vesicle trafficking and autophagy. *Nat Chem Biol*. 2014 Dec;10(12):1013-9.
- [324]. Egan DF, Chun MG, Vamos M, Zou H, Rong J, Miller CJ, et al. Small Molecule Inhibition of the Autophagy Kinase ULK1 and Identification of ULK1 Substrates. *Mol Cell*. 2015 Jul 16;59(2):285-97.
- [325]. Petherick KJ, Conway OJ, Mpamhanga C, Osborne SA, Kamal A, et al. Pharmacological inhibition of ULK1 kinase blocks mammalian target of rapamycin (mTOR)-dependent autophagy. *J Biol Chem*. 2015 May 1;290(18):11376-83.
- [326]. Gutierrez MG, Master SS, Singh SB, Taylor GA, Colombo MI, Deretic V. Autophagy is a defense mechanism inhibiting BCG and Mycobacterium tuberculosis survival in infected macrophages. *Cell*. 2004 Dec 17;119(6):753-66.

- [327]. Nakagawa I, Amano A, Mizushima N, Yamamoto A, Yamaguchi H, Kamimoto T, et al. Autophagy defends cells against invading group A Streptococcus. *Science*. 2004 Nov 5;306(5698):1037-40.
- [328]. Moreau P. Étude des interactions entre infection à ostreid herpesvirus 1, immunité, autophagie et pesticides chez l'huître creuse, *Crassostrea gigas*. THESE Sci. Université de La Rochelle. Ecole doctorale Gay Lussac. 2014,74.
- [329]. Joubert PE, Meiffren G, Grégoire IP, Pontini G, Richetta C, Flacher M, et al. Autophagy induction by the pathogen receptor CD46. *Cell Host Microbe*. 2009 Oct 22;6(4):354-66.
- [330]. Nozawa T, Aikawa C, Goda A, Maruyama F, Hamada S, Nakagawa I. The small GTPases Rab9A and Rab23 function at distinct steps in autophagy during Group A Streptococcus infection. *Cell Microbiol*. 2012 Aug;14(8):1149-65.
- [331]. Sakurai A, Maruyama F, Funao J, Nozawa T, Aikawa C, Okahashi N, et al. Specific behavior of intracellular *Streptococcus pyogenes* that has undergone autophagic degradation is associated with bacterial streptolysin O and host small G proteins Rab5 and Rab7. *J Biol Chem*. 2010 Jul 16;285(29):22666-75.
- [332]. Huang J, Brumell JH. Bacteria-autophagy interplay: a battle for survival. *Nat Rev Microbiol*. 2014 Feb;12(2):101-14.
- [333]. Barnett TC, Liebl D, Seymour LM, Gillen CM, Lim JY, Larock CN, et al. The globally disseminated MIT1 clone of group A Streptococcus evades autophagy for intracellular replication. *Cell Host Microbe*. 2013 Dec 11;14(6):675-82.
- [334]. Singh SB, Davis AS, Taylor GA, Deretic V. Human IRGM induces autophagy to eliminate intracellular mycobacteria. *Science*. 2006 Sep 8;313(5792):1438-41.
- [335]. Romagnoli A, Etna MP, Giacomini E, Pardini M, Remoli ME, Corazzari M, et al. ESX-1 dependent impairment of autophagic flux by *Mycobacterium tuberculosis* in human dendritic cells. *Autophagy*. 2012 Sep;8(9):1357-70.
- [336]. Birmingham CL, Smith AC, Bakowski MA, Yoshimori T, Brumell JH. Autophagy controls Salmonella infection in response to damage to the Salmonella-containing vacuole. *J Biol Chem*. 2006 Apr 21;281(16):11374-83.

- [337]. Thurston TL, Ryzhakov G, Bloor S, von Muhlinen N, Randow F. The TBK1 adaptor and autophagy receptor NDP52 restricts the proliferation of ubiquitin-coated bacteria. *Nat Immunol.* 2009 Nov;10(11):1215-21.
- [338]. Wild P, Farhan H, McEwan DG, Wagner S, Rogov VV, Brady NR, et al. Phosphorylation of the autophagy receptor optineurin restricts Salmonella growth. *Science.* 2011 Jul 8;333(6039):228-33.
- [339]. Zheng YT, Shahnazari S, Brech A, Lamark T, Johansen T, Brumell JH. The adaptor protein p62/SQSTM1 targets invading bacteria to the autophagy pathway. *J Immunol.* 2009 Nov 1;183(9):5909-16.
- [340]. Verlhac P, Grégoire IP, Azocar O, Petkova DS, Baguet J, Viret C, et al. Autophagy receptor NDP52 regulates pathogen-containing autophagosome maturation. *Cell Host Microbe.* 2015 Apr 8;17(4):515-25.
- [341]. Verlhac P. Rôle des récepteurs autophagiques dans la maturation des autophagosomes. THESE Sci : L'Université Claude Bernard Lyon 1. 2016;52.
- [342]. Dupont N, Jiang S, Pilli M, Ornatowski W, Bhattacharya D, Deretic V. Autophagy-based unconventional secretory pathway for extracellular delivery of IL-1 β . *EMBO J.* 2011 Nov 8;30(23):4701-11.
- [343]. Mostowy S, Sancho-Shimizu V, Hamon MA, Simeone R, Brosch R, Johansen T, et al. p62 and NDP52 proteins target intracytosolic Shigella and Listeria to different autophagy pathways. *J Biol Chem.* 2011 Jul 29;286(30):26987-95.
- [344]. Ogawa M, Yoshimori T, Suzuki T, Sagara H, Mizushima N, Sasakawa C. Escape of intracellular Shigella from autophagy. *Science.* 2005 Feb 4;307(5710):727-31.
- [345]. Travassos LH, Carneiro LA, Ramjeet M, Hussey S, Kim YG, Magalhães JG, et al. Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry. *Nat Immunol.* 2010 Jan;11(1):55-62.
- [346]. Yoshikawa Y, Ogawa M, Hain T, Yoshida M, Fukumatsu M, Kim M, et al. Listeria monocytogenes ActA-mediated escape from autophagic recognition. *Nat Cell Biol.* 2009 Oct;11(10):1233-40.

- [347]. Dortet L, Mostowy S, Samba-Louaka A, Gouin E, Nahori MA, Wiemer EA, et al. Recruitment of the major vault protein by InlK: a *Listeria monocytogenes* strategy to avoid autophagy. *PLoS Pathog.* 2011 Aug;7(8):e1002168.
- [348]. Maurer K, Reyes-Robles T, Alonzo F, Durbin J, Torres VJ, Cadwell K. Autophagy mediates tolerance to *Staphylococcus aureus* alpha-toxin. *Cell Host Microbe.* 2015 Apr 8;17(4):429-40.
- [349]. Darfeuille-Michaud A, Neut C, Barnich N, Lederman E, Di Martino P, Desreumaux P, et al. Presence of adherent *Escherichia coli* strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1998 Dec;115(6):1405-13.
- [350]. Brest P, Lapaquette P, Souidi M, Lebrigand K, Cesaro A, Vouret-Craviari V, et al. A synonymous variant in IRGM alters a binding site for miR-196 and causes deregulation of IRGM-dependent xenophagy in Crohn's disease. *Nat Genet.* 2011 Mar;43(3):242-5.
- [351]. Cadwell K, Patel KK, Komatsu M, Virgin HW 4th, Stappenbeck TS. A common role for Atg16L1, Atg5 and Atg7 in small intestinal Paneth cells and Crohn disease. *Autophagy.* 2009 Feb;5(2):250-2.
- [352]. Netea-Maier RT, Plantinga TS, van de Veerdonk FL, Smit JW, Netea MG. Modulation of inflammation by autophagy: Consequences for human disease. *Autophagy.* 2016;12(2):245-60.
- [353]. Lapaquette P, Bringer MA, Darfeuille-Michaud A. Defects in autophagy favour adherent-invasive *Escherichia coli* persistence within macrophages leading to increased pro-inflammatory response. *Cell Microbiol.* 2012 Jun;14(6):791-807.
- [354]. Lapaquette P, Glasser AL, Huett A, Xavier RJ, Darfeuille-Michaud A. Crohn's disease-associated adherent-invasive *E. coli* are selectively favoured by impaired autophagy to replicate intracellularly. *Cell Microbiol.* 2010 Jan;12(1):99-113.
- [355]. Mimouna S, Bazin M, Mograbi B, Darfeuille-Michaud A, Brest P, Hofman P, et al. HIF1A regulates xenophagic degradation of adherent and invasive *Escherichia coli* (AIEC). *Autophagy.* 2014;10(12):2333-45.

- [356]. Choy A, Dancourt J, Mugo B, O'Connor TJ, Isberg RR, Melia TJ. The Legionella effector RavZ inhibits host autophagy through irreversible Atg8 deconjugation. *Science*. 2012 Nov 23;338(6110):1072-6.
- [357]. Horenkamp FA, Kauffman KJ, Kohler LJ, Sherwood RK, Krueger KP, Shteyn V, et al. The Legionella Anti-autophagy Effector RavZ Targets the Autophagosome via PI3P- and Curvature-Sensing Motifs. *Dev Cell*. 2015 Sep 14;34(5):569-76.
- [358]. Dorn BR, Dunn WA Jr, Progulske-Fox A. Porphyromonas gingivalis traffics to autophagosomes in human coronary artery endothelial cells. *Infect Immun*. 2001 Sep;69(9):5698-708.
- [359]. Berón W, Gutierrez MG, Rabinovitch M, Colombo MI. Coxiella burnetii localizes in a Rab7-labeled compartment with autophagic characteristics. *Infect Immun*. 2002 Oct;70(10):5816-21.
- [360]. Beare PA, Gilk SD, Larson CL, Hill J, M. Stead C, Omsland A. Dot/Icm Type IVB Secretion System Requirements for Coxiella burnetii Growth in Human Macrophages. *mBio*. 2011 Jul-Aug; 2(4): e00175-11.
- [361]. Kraft C, Peter M, Hofmann K. Selective autophagy: ubiquitin-mediated recognition and beyond. *Nat Cell Biol*. 2010 Sep;12(9):836-41.
- [362]. Deretic V. Autophagy as an innate immunity paradigm: expanding the scope and repertoire of pattern recognition receptors. *Curr Opin Immunol*. 2012 Feb;24(1):21-31.
- [363]. Deretic V, Saitoh T, Akira S. Autophagy in infection, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013 Oct;13(10):722-37.
- [364]. Mostowy S, Sancho-Shimizu V, Hamon MA, Simeone R, Brosch R, Johansen T, et al. p62 and NDP52 proteins target intracytosolic Shigella and Listeria to different autophagy pathways. *J Biol Chem*. 2011 Jul 29;286(30):26987-95.
- [365]. Ivanov S, Roy CR. NDP52: the missing link between ubiquitinated bacteria and autophagy. *Nat Immunol*. 2009 Nov;10(11):1137-9.
- [366]. Tallóczy Z, Virgin HW, Levine B. PKR-Dependent Autophagic Degradation of Herpes Simplex Virus Type 1. *Autophagy*.2006;2(March):24–29.

- [367]. Blanchet FP, Moris A, Nikolic DS, et al. Human Immunodeficiency Virus-1 Inhibition of Immunoamphisomes in Dendritic Cells Impairs Early Innate and Adaptive Immune Responses. *Immunity*. 2010;32(5):654–69.
- [368]. Kyei GB, Dinkins C, Davis AS, et al. Autophagy pathway intersects with HIV-1 biosynthesis and regulates viral yields in macrophages. *J Cell Biol*. 2009;186(2):255–268.
- [369]. Orvedahl A, MacPherson S, Sumpter Jr. R, et al. Autophagy protects against Sindbis virus infection of the central nervous system. *Cell Host Microbe*. 2010;7(2):115–127.
- [370]. Sarantis H, Grinstein S. Subversion of phagocytosis for pathogen survival. *Cell Host Microbe*. 2012 Oct 18;12(4):419-31.
- [371]. [371]. Gong L, Devenish RJ, Prescott M. Autophagy as a macrophage response to bacterial infection. *IUBMB Life*. 2012 Sep;64(9):740-7.
- [372]. Shui W, Sheu L, Liu J, Smart B, Petzold CJ, Hsieh TY, et al. Membrane proteomics of phagosomes suggests a connection to autophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Nov 4;105(44):16952-7.
- [373]. Lai S, Devenish RJ. LC3-Associated Phagocytosis (LAP): Connections with Host Autophagy. *Cells*. 2012;1(4):396–408.
- [374]. Martinez J, Almendinger J. Microtubule-associated protein 1 light chain 3 alpha (LC3)-associated phagocytosis is required for the efficient clearance of dead cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2011;108.
- [375]. Martinez J, Almendinger J, Oberst A, Ness R, Dillon CP, Fitzgerald P, 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 U S A*. 2011 Oct 18;108(42):17396-401.
- [376]. Verlhac P. Rôle des récepteurs autophagiques dans la maturation des autophagosomes. *THESE Sci : L'Université Claude Bernard Lyon 1*. 2016;64.
- [377]. Janeway CA Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1989;54 Pt 1:1-13.
- [378]. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol*. 2004 Feb;40(12):845-59.

- [379]. Joffre O, Nolte MA, Spörri R, Reis e Sousa C. Inflammatory signals in dendritic cell activation and the induction of adaptive immunity. *Immunol Rev.* 2009 Jan;227(1):234-47.
- [380]. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell.* 2010 Mar 19;140(6):805-20.
- [381]. Cerboni S, Gentili M, Manel N. Diversity of pathogen sensors in dendritic cells. *Adv Immunol.* 2013;120:211-37.
- [382]. Franchi L, Muñoz-Planillo R, Núñez G. Sensing and reacting to microbes through the inflammasomes. *Nat Immunol.* 2012 Mar 19;13(4):325-32.
- [383]. Deretic V. Autophagy in immunity and cell-autonomous defense against intracellular microbes. *Immunol Rev.* 2011 Mar;240(1):92-104.
- [384]. Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature.* 2011 Jan 20;469(7330):323-35.
- [385]. Saitoh T, Akira S. Regulation of innate immune responses by autophagy-related proteins. *J Cell Biol.* 2010 Jun 14;189(6):925-35.
- [386]. Remer K a, Brcic M, Jungi TW. Toll-like receptor-4 is involved in eliciting an LPS-induced oxidative burst in neutrophils. *Immunol.Lett.* 2003;85(1):75–80.
- [387]. Xu Y, Jagannath C, Liu X-D, et al. Toll-like receptor 4 is a sensor for autophagy associated with innate immunity. *Immunity.*2007;27(1):135–44.
- [388]. Delgado MA, Elmaoued RA, Davis AS, Kyei G, Deretic V. Toll-like receptors control autophagy. *EMBO J.* 2008;27(7):1110–1121.
- [389]. Shi C-SS, Kehrl JH. MyD88 and Trif target Beclin 1 to trigger autophagy in macrophages. *J Biol Chem.* 2008;283(48):33175–33182.
- [390]. Pattingre S, Tassa A, Qu X, et al. Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy. *Cell.* 2005;122(6):927–39.
- [391]. Nazio F, Strappazon F, Antonioli M, et al. mTOR inhibits autophagy by controlling ULK1 ubiquitylation, self-association and function through AMBRA1 and TRAF6. *Nat. Cell Biol.* 2013;15(4):406–16.

- [392]. Coulon PG. Interactions VIH/autophagie dans les cellules dendritiques : de la réplication à la présentation des antigènes. THESE Sci. Université Pierre et Marie Curie.2014;45.
- [393]. Jounai N, Takeshita F, Kobiyama K, Sawano A, Miyawaki A, Xin KQ, et al. The Atg5 Atg12 conjugate associates with innate antiviral immune responses. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Aug 28;104(35):14050-5.
- [394]. William C. Comb, Patricia Cogswell, Raquel Sitcheran, and Albert S. Baldwin. IKK-Dependent, NF- κ B-Independent Control of Autophagic Gene Expression. Oncogene. 2011 Apr 7; 30(14): 1727–1732.
- [395]. Alfredo Criollo, Laura Senovilla, Hélène Authier, Maria Chiara Maiuri, Eugenia Morselli,Ilio Vitale, et al. The IKK complex contributes to the induction of autophagy. EMBO J. 2010 Feb 3; 29(3): 619–631.
- [396]. Herrero-Martín G, H oyer-Hansen M, García-García C, Fumarola C, Farkas T, López-Rivas A,et al. TAK1 activates AMPK-dependent cytoprotective autophagy in TRAIL-treated epithelial cells. EMBO J. 2009 Mar 18;28(6):677-85.
- [397]. Egan DF, Shackelford DB, Mihaylova MM, Gelino S, Kohnz RA, Mair W, et al. Phosphorylation of ULK1 (hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy. Science. 2011 Jan 28;331(6016):456-61.
- [398]. He C, Levine B. The Beclin 1 interactome. Curr Opin Cell Biol. 2010 Apr;22(2):140-9.
- [399]. Ma Z, Damania B. The cGAS-STING Defense Pathway and Its Counteraction by Viruses. Cell Host Microbe. 2016 Feb 10;19(2):150-8.
- [400]. Watson RO, Manzanillo PS, Cox JS. Extracellular M. tuberculosis DNA targets bacteria for autophagy by activating the host DNA-sensing pathway. Cell. 2012 Aug 17;150(4):803-15.
- [401]. Johan A. Implication de la macroautophagie des lymphocytes dans la réponse humorale normale et pathologique. THESE Sci. L'Université de Strasbourg;2015:66.
- [402]. Cooney R, Baker J, Brain O, Danis B, Pichulik T, Allan P, et al. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. Nat Med. 2010 Jan;16(1):90-7.

- [403]. Sorbara MT, Ellison LK, Ramjeet M, Travassos LH, Jones NL, Girardin SE, et al. The protein ATG16L1 suppresses inflammatory cytokines induced by the intracellular sensors Nod1 and Nod2 in an autophagy-independent manner. *Immunity*. 2013 Nov 14;39(5):858-73.
- [404]. Goda N, Kanai M. Hypoxia-inducible factors and their roles in energy metabolism. *Int J Hematol*. 2012 May;95(5):457-63.
- [405]. Deegan S, Saveljeva S, Gorman AM, Samali A. Stress-induced self-cannibalism: on the regulation of autophagy by endoplasmic reticulum stress. *Cell Mol Life Sci*. 2013 Jul;70(14):2425-41.
- [406]. Vessoni AT, Filippi-Chiela EC, Menck CF, Lenz G. Autophagy and genomic integrity. *Cell Death Differ*. 2013 Nov;20(11):1444-54.
- [407]. Tang D, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, Lotze MT. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev*. 2012 Sep;249(1):158-75.
- [408]. Gomes LC, Dikic I. Autophagy in antimicrobial immunity. *Mol Cell*. 2014 Apr 24;54(2):224-33.
- [409]. Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VA, Lee SJ, Dolinay T, Lam HC, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2011 Mar;12(3):222-30.
- [410]. Takafumi Oka, Shungo Hikoso, Osamu Yamaguchi, Manabu Taneike, Toshihiro Takeda, Takahito Tamai, et al. Mitochondrial DNA That Escapes from Autophagy Causes Inflammation and Heart Failure. *Nature*. 2012 May 10; 485(7397): 251–255.
- [411]. Saitoh T, Fujita N, Hayashi T, Takahara K, Satoh T, Lee H, et al. Atg9a controls dsDNA-driven dynamic translocation of STING and the innate immune response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Dec 8;106(49):20842-6.
- [412]. Lupfer C, Thomas PG, Anand PK, Vogel P, Milasta S, Martinez J, et al. Receptor interacting protein kinase 2-mediated mitophagy regulates inflammasome activation during virus infection. *Nat Immunol*. 2013 May;14(5):480-8.

- [413]. Saitoh T, Fujita N, Jang MH, Uematsu S, Yang BG, Satoh T, et al. Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1 β production. *Nature* 2008; 456:264-8.
- [414]. Shi CS, Shenderov K, Huang NN, Kabat J, Abu-Asab M, Fitzgerald KA, et al. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1 β production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction. *Nat Immunol.* 2012 Jan 29;13(3):255-63.
- [415]. Lee J, Kim HR, Quinley C, Kim J, Gonzalez-Navajas J, Xavier R, et al. Autophagy suppresses interleukin-1 β (IL-1 β) signaling by activation of p62 degradation via lysosomal and proteasomal pathways. *J Biol Chem.* 2012 Feb 3;287(6):4033-40.
- [416]. Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature.* 2011 Jan 13;469(7329):221-5.
- [417]. Ji Eun Oh , Heung Kyu Lee. Pattern Recognition Receptors and Autophagy. *Front Immunol.* 2014; 5: 300.
- [418]. Jounai N, Kobiyama K, Shiina M, Ogata K, Ishii KJ, Takeshita F. NLRP4 negatively regulates autophagic processes through an association with beclin1. *J Immunol.* 2011 Feb 1;186(3):1646-55.
- [419]. Johan A. Implication de la macroautophagie des lymphocytes dans la réponse humorale normale et pathologique. THESE Sci. L'Université de Strasbourg ;2015:71.
- [420]. C Ní Cheallaigh, J Keane, E C Lavelle, J C Hope, and J Harris. Autophagy in the immune response to tuberculosis: clinical perspectives. *Clin Exp Immunol.* 2011 Jun; 164(3): 291–300.
- [421]. Harris J. Autophagy and cytokines. *Cytokine.* 2011 Nov;56(2):140-4.
- [422]. Castillo EF, Dekonenko A, Arko-Mensah J, Mandell MA, Dupont N, Jiang S, et al. Autophagy protects against active tuberculosis by suppressing bacterial burden and inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Nov 13;109(46):E3168-76.
- [423]. Warr MR, Binnewies M, Flach J, Reynaud D, Garg T, Malhotra R, et al. FOXO3A directs a protective autophagy program in haematopoietic stem cells. *Nature.* 2013 Feb 21;494(7437):323-7.

- [424]. Monika Mortensen, Alexander Scarth Watson, and Anna Katharina Simon. Lack of autophagy in the hematopoietic system leads to loss of hematopoietic stem cell function and dysregulated myeloid proliferation. *Autophagy*. 2011 Sep; 7(9): 1069–1070.
- [425]. Nedjic J, Aichinger M, Emmerich J, Mizushima N, Klein L. Autophagy in thymic epithelium shapes the T-cell repertoire and is essential for tolerance. *Nature*. 2008 Sep 18;455(7211):396-400.
- [426]. Pua HH, Guo J, Komatsu M, He YW. Autophagy is essential for mitochondrial clearance in mature T lymphocytes. *J Immunol*. 2009 Apr 1;182(7):4046-55.
- [427]. Wildenberg ME1, Vos AC, Wolfkamp SC, Duijvestein M, Verhaar AP, Te Velde AA, et al. Autophagy attenuates the adaptive immune response by destabilizing the immunologic synapse. *Gastroenterology*. 2012 Jun;142(7):1493-503.e6.
- [428]. Pengo N, Scolari M, Oliva L, Milan E, Mainoldi F, Raimondi A, et al. Plasma cells require autophagy for sustainable immunoglobulin production. *Nat Immunol*. 2013 Mar;14(3):298-305.
- [429]. Martin Aichinger, Chunyan Wu, Jelena Nedjic, and Ludger Klein. Macroautophagy substrates are loaded onto MHC class II of medullary thymic epithelial cells for central tolerance. *J Exp Med*. 2013 Feb 11; 210(2): 287–300.
- [430]. Dengjel J, Schoor O, Fischer R, Reich M, Kraus M, Müller M, et al. Autophagy promotes MHC class II presentation of peptides from intracellular source proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 May 31;102(22):7922-7.
- [431]. Nimmerjahn F, Milosevic S, Behrends U, Jaffee EM, Pardoll DM, Bornkamm GW, et al. Major histocompatibility complex class II-restricted presentation of a cytosolic antigen by autophagy. *Eur J Immunol*. 2003 May;33(5):1250-9.
- [432]. Schmid D, Pypaert M, Münz C. Antigen-loading compartments for major histocompatibility complex class II molecules continuously receive input from autophagosomes. *Immunity*. 2007 Jan;26(1):79-92. Epub 2006 Dec 21.
- [433]. Zhou D1, Li P, Lin Y, Lott JM, Hislop AD, Canaday DH, et al. Lamp-2a facilitates MHC class II presentation of cytoplasmic antigens. *Immunity*. 2005 May;22(5):571-81.

- [434]. Kuballa P, Nolte WM, Castoreno AB, Xavier RJ. Autophagy and the immune system. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:611-46.
- [435]. Münz C. Enhancing immunity through autophagy. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:423-49.
- [436]. Lee HK, Mattei LM, Steinberg BE, Alberts P, Lee YH, Chervonsky A, et al. In vivo requirement for Atg5 in antigen presentation by dendritic cells. *Immunity.* 2010 Feb 26;32(2):227-39.
- [437]. Ravindran R, Khan N, Nakaya HI, Li S, Loebbermann J, Maddur MS, et al. Vaccine activation of the nutrient sensor GCN2 in dendritic cells enhances antigen presentation. *Science.* 2014 Jan 17;343(6168):313-317.
- [438]. Uhl M, Kepp O, Jusforgues-Saklani H, Vicencio JM, Kroemer G, Albert ML. Autophagy within the antigen donor cell facilitates efficient antigen cross-priming of virus-specific CD8+ T cells. *Cell Death Differ.* 2009 Jul;16(7):991-1005.
- [439]. Petkova D. Etude du rôle de récepteurs autophagiques lors de l'infection par le virus de la rougeole. THESE Sci. UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1. 2015;62.
- [440]. Tallóczy Z, Virgin HW 4th, Levine B. PKR-dependent autophagic degradation of herpes simplex virus type 1. *Autophagy.* 2006 Jan-Mar;2(1):24-9. Epub 2006 Jan 15.
- [441]. Mayura M. Desai, Bin Gong, Tehsheng Chan, Robert A. Davey, Lynn Soong, Andrey A. Kolokoltsov, and Jiaren Sun. Differential, Type I Interferon-Mediated Autophagic Trafficking of Hepatitis C Virus Proteins in Mouse Liver. *Gastroenterology.* 2011 Aug; 141(2): 674–685.e6. Published online 2011 May 6.
- [442]. Delphine Judith, Serge Mostowy, Mehdi Bourai, Nicolas Gangneux, Mickaël Lelek, Marianne Lucas-Hourani, et al. Species-specific impact of the autophagy machinery on Chikungunya virus infection. *EMBO Rep.* 2013 Jun; 14(6): 534–544.
- [443]. Sagnier S1, Daussy CF1, Borel S1, Robert-Hebmann V1, Faure M2, Blanchet FP1, et al. Autophagy restricts HIV-1 infection by selectively degrading Tat in CD4+ T lymphocytes. *J Virol.* 2015 Jan;89(1):615-25.

- [444]. Kyei GB, Dinkins C, Davis AS, Roberts E, Singh SB, Dong C, et al. Autophagy pathway intersects with HIV-1 biosynthesis and regulates viral yields in macrophages. *J Cell Biol.* 2009 Jul 27;186(2):255-68.
- [445]. Borel S, Robert-Hebmann V, Alfaisal J, Jain A, Faure M, Espert L, et al. HIV-1 viral infectivity factor interacts with microtubule-associated protein light chain 3 and inhibits autophagy. *AIDS.* 2015 Jan 28;29(3):275-86.
- [446]. Sharma M, Bhattacharyya S, Nain M, Kaur M, Sood V, Gupta V, et al. Japanese encephalitis virus replication is negatively regulated by autophagy and occurs on LC3-I- and EDEM1-containing membranes. *Autophagy.* 2014 Sep;10(9):1637-51.
- [447]. Orvedahl A, MacPherson S, Sumpter R Jr, Tallóczy Z, Zou Z, Levine B. Autophagy protects against Sindbis virus infection of the central nervous system. *Cell Host Microbe.* 2010 Feb 18;7(2):115-27.
- [448]. Lee HK, Lund JM, Ramanathan B, Mizushima N, Iwasaki A. Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells. *Science.* 2007 Mar 9;315(5817):1398-401.
- [449]. Zhou D, Kang KH, Spector SA. Production of interferon α by human immunodeficiency virus type 1 in human plasmacytoid dendritic cells is dependent on induction of autophagy. *J Infect Dis.* 2012 Apr 15;205(8):1258-67.
- [450]. Severa M, Giacomini E, Gafa V, Anastasiadou E, Rizzo F, Corazzari M, et al. EBV stimulates TLR- and autophagy-dependent pathways and impairs maturation in plasmacytoid dendritic cells: implications for viral immune escape. *Eur J Immunol.* 2013 Jan;43(1):147-58.
- [451]. Morris S, Swanson MS, Lieberman A, Reed M, Yue Z, Lindell DM, Lukacs NW. Autophagy-mediated dendritic cell activation is essential for innate cytokine production and APC function with respiratory syncytial virus responses. *J Immunol.* 2011 Oct 15;187(8):3953-61.
- [452]. Eeva K, Broberg, Jutta Peltoniemi, Michaela Nygårdas, Tero Vahlberg, Matias Røyttä, and Veijo Hukkanen. Spread and Replication of and Immune Response to γ 134.5-Negative Herpes Simplex Virus Type 1 Vectors in BALB/c Mice. *J Virol.* 2004 Dec; 78(23): 13139–13152.

- [453]. Sinha S, Colbert CL, Becker N, Wei Y, Levine B. Molecular basis of the regulation of Beclin 1-dependent autophagy by the gamma-herpesvirus 68 Bcl-2 homolog M11. *Autophagy*. 2008 Nov;4(8):989-97.
- [454]. Orvedahl A, Alexander D, Tallóczy Z, Sun Q, Wei Y, Zhang W, et al. HSV-1 ICP34.5 confers neurovirulence by targeting the Beclin 1 autophagy protein. *Cell Host Microbe*. 2007 Mar 15;1(1):23-35.
- [455]. Lussignol M, Queval C, Bernet-Camard MF, Cotte-Laffitte J, Beau I, Codogno P, et al. The herpes simplex virus 1 Us11 protein inhibits autophagy through its interaction with the protein kinase PKR. *J Virol*. 2013 Jan;87(2):859-71.
- [456]. Chaumorcel M, Lussignol M, Mouna L, Cavignac Y, Fahie K, Cotte-Laffitte J, et al. The human cytomegalovirus protein TRS1 inhibits autophagy via its interaction with Beclin 1. *J Virol*. 2012 Mar;86(5):2571-84.
- [457]. Campbell GR, Rawat P, Bruckman RS, Spector SA. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Nef Inhibits Autophagy through Transcription Factor EB Sequestration. *PLoS Pathog*. 2015 Jun 26;11(6):e1005018.
- [458]. Gannagé M1, Dormann D, Albrecht R, Dengjel J, Torossi T, Rämmer PC, et al. Matrix protein 2 of influenza A virus blocks autophagosome fusion with lysosomes. *Cell Host Microbe*. 2009 Oct 22;6(4):367-80.
- [459]. Taylor MP, Burgon TB, Kirkegaard K, Jackson WT. Role of microtubules in extracellular release of poliovirus. *J Virol*. 2009 Jul;83(13):6599-609.
- [460]. Jackson WT, Giddings TH Jr, Taylor MP, Mulinyawe S, Rabinovitch M, Kopito RR, et al. Subversion of cellular autophagosomal machinery by RNA viruses. *PLoS Biol*. 2005 May;3(5):e156. Epub 2005 Apr 26.
- [461]. Wong YC, Holzbaur EL. Optineurin is an autophagy receptor for damaged mitochondria in parkin-mediated mitophagy that is disrupted by an ALS-linked mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Oct 21;111(42):E4439-48.
- [462]. Shi J, Luo H. Interplay between the cellular autophagy machinery and positive-stranded RNA viruses. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2012 May;44(5):375-84.

- [463]. Panyasrivanit M, Khakpoor A, Wikan N, Smith DR. Co-localization of constituents of the dengue virus translation and replication machinery with amphisomes. *J Gen Virol*. 2009 Feb;90(Pt 2):448-56.
- [464]. Joubert PE, Werneke S, de la Calle C, Guivel-Benhassine F, Giodini A, Peduto L, et al. Chikungunya-induced cell death is limited by ER and oxidative stress-induced autophagy. *Autophagy*. 2012 Aug;8(8):1261-3.
- [465]. Jin R1, Zhu W, Cao S, Chen R, Jin H, Liu Y, et al. Japanese encephalitis virus activates autophagy as a viral immune evasion strategy. *PLoS One*. 2013;8(1):e52909.
- [466]. Nakashima A, Tanaka N, Tamai K, Kyuuma M, Ishikawa Y, Sato H, et al. Survival of parvovirus B19-infected cells by cellular autophagy. *Virology*. 2006 Jun 5;349(2):254-63. Epub 2006 Apr 27.
- [467]. Li J, Liu Y, Wang Z, Liu K, Wang Y, Liu J, et al. Subversion of cellular autophagy machinery by hepatitis B virus for viral envelopment. *J Virol*. 2011 Jul;85(13):6319-33.
- [468]. Mateo R, Nagamine CM, Spagnolo J, Méndez E, Rahe M, Gale M Jr, et al. Inhibition of cellular autophagy deranges dengue virion maturation. *J Virol*. 2013 Feb;87(3):1312-21.
- [469]. Robinson SM, Tsueng G, Sin J, Mangale V, Rahawi S, McIntyre LL, et al. Coxsackievirus B exits the host cell in shed microvesicles displaying autophagosomal markers. *PLoS Pathog*. 2014 Apr 10;10(4):e1004045.
- [470]. Beale R, Wise H, Stuart A, Ravenhill BJ, Digard P, Randow F. A LC3-interacting motif in the influenza A virus M2 protein is required to subvert autophagy and maintain virion stability. *Cell Host Microbe*. 2014 Feb 12;15(2):239-47.
- [471]. Lichtner M, Marañón C, Vidalain PO, Azocar O, Hanau D, Lebon P, et al. HIV type 1-infected dendritic cells induce apoptotic death in infected and uninfected primary CD4 T lymphocytes. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004 Feb;20(2):175-82.
- [472]. Espert L, Denizot M, Grimaldi M, Robert-Hebmann V, Gay B, Varbanov M, et al. Autophagy is involved in T cell death after binding of HIV-1 envelope proteins to CXCR4. *J Clin Invest*. 2006 Aug;116(8):2161-72.

- [473]. Faure M., Lafont F. Pathogen-induced autophagy signaling in innate immunity. *J. Innate Immun.* 2013;5:456–470.
- [474]. Fliss PM, Jowers TP, Brinkmann MM, Holstermann B, Mack C, Dickinson P, et al. Viral mediated redirection of NEMO/IKK γ to autophagosomes curtails the inflammatory cascade. *PLoS Pathog.* 2012 Feb;8(2):e1002517.
- [475]. Ke PY, Chen SS. Activation of the unfolded protein response and autophagy after hepatitis C virus infection suppresses innate antiviral immunity in vitro. *J Clin Invest.* 2011 Jan;121(1):37-56.
- [476]. Lei Y, Wen H, Yu Y, Taxman DJ, Zhang L, Widman DG, et al. The mitochondrial proteins NLRX1 and TUFM form a complex that regulates type I interferon and autophagy. *Immunity.* 2012 Jun 29;36(6):933-46.
- [477]. Grégoire IP, Richetta C, Meyniel-Schicklin L, Borel S, Pradezynski F, Diaz O, et al. IRGM is a common target of RNA viruses that subvert the autophagy network. *PLoS Pathog.* 2011 Dec;7(12):e1002422.
- [478]. Petkova DS, Viret C, Faure M. IRGM in autophagy and viral infections. *Front Immunol.* 2012;3: 426.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -



قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

البلعمة الذاتية: تعفن، التهاب ومناعة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

الآنسة: سارة بلمدني

المزوداد في 06 يونيو 1991 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: اختلال - تعفن - البلعمة الذاتية - أمراض.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أعضاء

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيده طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة: مريم الشادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة