

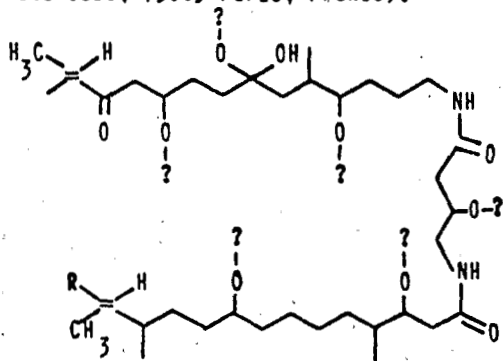
Poster,

6^e Symposium de chimie des substances naturelles
d'origine marine, Dakar 2-7 juillet 1989.
(IUPAC)

P.3
17/15

LE BISTRAMIDE A, TOXINE DE LISSOCLINUM BISTRATUM Sluiter (UROCHORDES) : ETAT ACTUEL DES ETUDES.

J.F. VERBIST, D. GOUIFFES-BARBIN, C. ROUSSAKIS, L. WELIN, H.P. REVEILLERE (S.M.A.B. - Substances Marines à Activité Biologique - Faculté de Pharmacie, 44035 Nantes Cedex, France) ;
J.P. HENICHART (INSERM U 16, place de Verdun, 59045 Lille, France) ;
S. MOREAU (INSERM U 42, 369 rue Jules Guesde, 59650 Villeneuve d'Ascq, France) ;
D. LAURENT, C. DEBITUS (ORSTOM, BP 45, Nouméa Cedex, Nouvelle-Calédonie) ;
M.P. SAUVIAT, J. DIACONO (UA CNRS 1121, Université de Paris XI, 91405 Orsay Cedex, France) ;
F. MONNIOT (Laboratoire de Biologie des Invertébrés Marins, Muséum National d'Histoire Naturelle, 75005 Paris, France).



R = CH₃-CHOH- Bistramide A

R = CH₃-CO- Bistramide C

Deux personnes manipulant la poudre lyophilisée d'une ascidie néo-calédonienne, Lissoclinum bistratum Sluiter avaient ressenti des signes d'intoxication de type sensitif et neuromusculaire. Les toxines responsables de ces symptômes ont été isolées et leur structure a été partiellement caractérisée : il s'agit de polyéthers présentant deux fonctions carboxamides appelés les Bistramides A et C.

Les propriétés biologiques du Bistramide A ont été étudiées sous leurs aspects pharmacologiques, électrophysiologiques et cytologiques.

Au niveau pharmacologique, le Bistramide A entraîne chez la souris des difficultés motrices et respiratoires allant jusqu'à la paralysie puis la mort (DL₅₀ ≈ 1,5 mg/kg par voie I.P.). Ces symptômes semblent d'origine centrale. La toxine présente également une activité cardiaque chronotrope négative et inverse l'onde T.

Au niveau électrophysiologique, le Bistramide A (10⁻⁶M) ne change pas le potentiel de repos de fibres musculaires squelettiques et cardiaques de Grenouille. Les expériences de potentiel imposé montrent qu'il inhibe le courant sodium en agissant sur les canaux Na à l'état fermé et qu'il occupe un site différent de celui de la lidocaïne au niveau de ces canaux. Sur l'oreillette gauche isolée de coeur de rat, le Bistramide A produit un effet inotrope négatif et une inhibition du courant Ca²⁺ (potentiel imposé).

Au niveau cytologique, le Bistramide A présente des propriétés cytotoxiques vis-à-vis des cellules animales saines ou tumorales (CI₅₀ : de 0,4 à 3,2 10⁻² µg/ml) et vis-à-vis de 6 des 9 fongis testés (CI₁₀₀ : de 10 à 300 µg/ml). Il n'est pas antibactérien. A doses subcytotoxiques, il possède également un effet différenciateur sur les cellules humaines tumorales.

L'origine du Bistramide A est actuellement étudiée. Le fait que les extraits des prochlorons symbiotiques de l'ascidie soient cytotoxiques laisse supposer qu'il est synthétisé par ces organismes.

GOUIFFES D., MOREAU S., HELBECQUE N., BERNIER J.L., HENICHART J.P., BARBIN Y., LAURENT D., VERBIST J.F.

Proton nuclear magnetic study of bistramide A, a new cytotoxic drug isolated from Lissoclinum bistratum Sluiter. *Tetrahedron*, 1988, 44(2), 451-459.

GOUIFFES D., JUGE M., GRIMAUD N., WELIN L., SAUVIAT M.P., BARBIN Y., LAURENT D., ROUSSAKIS C., HENICHART J.P., VERBIST J.F.

Bistramide A, a new toxin from the urochordata Lissoclinum bistratum Sluiter. *Toxicon*,