

que la pyronaridine est un médicament très actif dans le traitement du paludisme et représente une excellente alternative dans le traitement du paludisme chloroquino-résistant.

1. Laboratoire de Recherches sur le Paludisme, LAF 302, OCEAC/ORSTOM, BP 288, Yaoundé, Cameroun

P4.5

MÉTABOLISME PHOSPHOLIPIDIQUE DE *PLASMODIUM* : INTERFÉRENCE PHARMACOLOGIQUE, RÉGULATION MÉTABOLIQUE ET CLONAGE MOLÉCULAIRE

VIAL H¹, BICKII J², RINGWALD P², ANCELIN ML¹, CALAS M³, HERRERA S⁴

Face à l'extension géographique et médicamenteuse des résistances de *Plasmodium* aux antipaludiques classiques, de nouveaux modèles pharmacologiques sont activement recherchés. Le métabolisme phospholipidique du parasite, par son ampleur et sa spécificité, constitue une cible pharmacologique dont l'interférence a permis l'émergence de composés très actifs, au seuil des études précliniques. Activité *in vitro* contre des souches et isolats de *P. falciparum* polypharmacorésistants (montré par les études entreprises par le laboratoire de Biologie de l'OCEAC à Yaoundé) et sur le modèle *P. falciparum*/singes *Aotus*, y compris à de fortes parasitémies et sans recrudescence, absence de génotoxicité constituent les principaux points forts de ces composés. Les résultats récents, concernant *P. falciparum* chez le singe seront notamment présentés. Contrairement à la plupart des antipaludiques, le mécanisme d'action de ces composés est probablement connu : ils interfèrent avec l'une des voies de biosynthèse (la voie de *novvo*) de la phosphatidylcholine (PC), phospholipide majoritaire des membranes de l'érythrocyte impaludé. Le parasite possède en fait 3 voies distinctes de biosynthèse pour la PC :

(1)- à partir de choline (voie de *novvo*, évoquée ci-dessus) ;

(2)- à partir de la méthylation de la phosphatidyléthanolamine (PE), elle-même synthétisée soit à partir de l'éthanolamine (voie de *novvo*) soit à partir de la sérine (décarboxylation) (voie 3). La présence de plusieurs voies alternatives pour la biosynthèse de PC pose le problème de l'équilibre métabolique entre ces voies et la capacité du parasite à utiliser ou développer l'une de ces voies annexes, lui conférant ainsi la résistance aux effecteurs métaboliques. L'étude des différentes voies métaboliques dans différentes conditions (effet de différents effecteurs, inhibiteurs ou têtes polaires de PL) a permis de mettre en évidence une absence probable d'équilibre et de connexions entre ces différentes voies. Chez la levure, il est connu que la plupart des gènes impliqués dans le métabolisme phospholipidique possèdent en amont des séquences répétées conservées (Upstream Activating Sequences, UAS) qui médient la régulation via les têtes polaires, inositol et choline. Le clonage des enzymes clefs de ce métabolisme chez *Plasmodium* (Cholinephosphate Cytidylyl Transférase, étape limitante de la voie de biosynthèse de *novvo* de PC, PhosphatidylSerine (PS) Décarboxylase, qui permet la transformation massive de PS en PE puis PC par voie alternative et la PS synthase étape limitante de la voie de biosynthèse de PS) devrait nous permettre d'étudier ces mécanismes de régulation au niveau moléculaire. Au-delà d'un problème de régulation métabolique, cette étude concerne les mécanismes potentiels d'acquisition de résistance lorsque l'approvisionnement en choline est bloqué par interférence pharmacologique.

1. CNRS UMR 5539, Case 107, UM II, Place E. Bataillon, F-34095 Montpellier Cedex 5.

2. OCEAC, BP 288, Yaoundé, Cameroun.

3. Université Montpellier II,

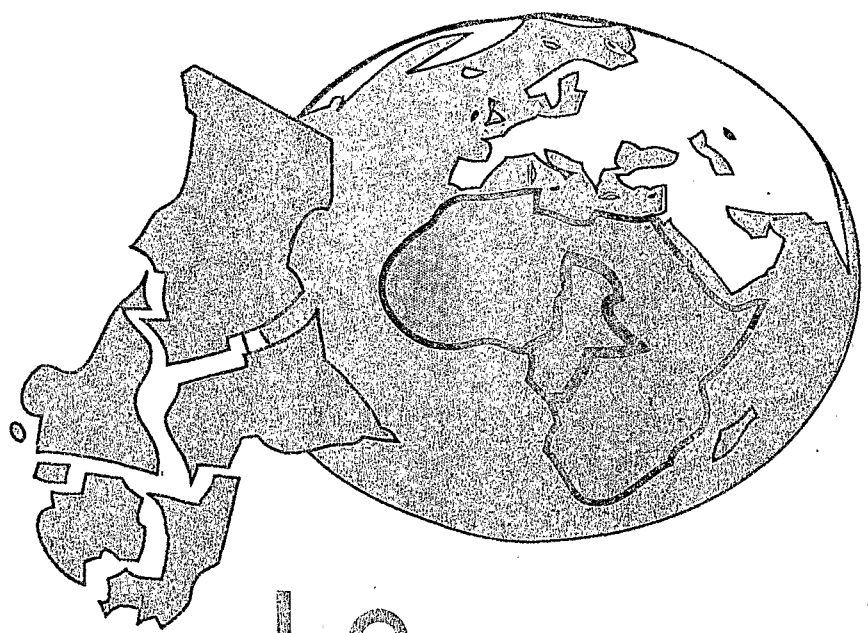
4. University of Cali, Colombie.



21 08 - 1062 -

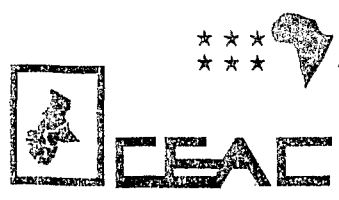
019

ISSN 0255-5352



Le
BULLETIN
de liaison et de documentation
de
l'OCEAC

Volume 30(3) : 3^{ème} trimestre 1997



*** ORGANISATION DE COORDINATION POUR LA LUTTE
CONTRE LES ENDEMIES EN AFRIQUE CENTRALE

SECRETARIAT GENERAL B.P. 288 YAOUNDE REPUBLIQUE DU CAMEROUN
TEL : 237 23 22 32 FAX : 237 23 00 61 TELEX : 8411 KN

PM 253
15 SEP 1997

Fonds Documentaire IRD
Cote : B*11333 Ex: 4

α B*11351