

Recherche de nouveaux antipaludiques actifs sur les souches sauvages et résistantes de Plasmodium vivax et Plasmodium falciparum

Titre(s) : Recherche de nouveaux antipaludiques actifs sur les souches sauvages et résistantes de Plasmodium vivax et Plasmodium falciparum [Texte imprimé] / Liselotte Yimga Djapa ; sous la direction de [André Mazabraud et Leonardo Basco]

Auteur(s) : Yimga Djapa, Liselotte (1974-....)

Autre(s) responsabilité(s) : Mazabraud, André (1921-2006) (Directeur de thèse)

Basco, Leonardo K. (1957-....) (Directeur de thèse)

Basco, Leonardo K. (1957-....) (Donateur)

Université de Paris-Sud, Faculté des Sciences d'Orsay Essonne - 985

Organisation de coordination pour la lutte contre les endémies en Afrique centrale Yaoundé, Cameroun -
Organisme de soutenance

Université Paris-Sud 1970-2019 - Organisme de soutenance

Editeur, producteur : [s.l.] : [s.n.], 2005

Description matérielle : 1 vol. (252 p.) : ill. ; 30 cm

Titre traduit ajouté par le catalogueur : The research of new antofolinic drugs inhibiting the wild-type and resistant strains of Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum eng

Note(s) : Thèse soutenue en co-tutelle

Note sur disponibilité : Publication autorisée par le jury

Note sur la provenance : (BCSSA) Envoi autographe de l'auteur au Dr Basco. - Don de M. Léonardo Basco (17 mai 2018)

Note sur les bibliographies et les index : Bibliogr. p. 197-237

Note de thèses et écrits académiques : Thèse doctorat Sciences biologiques Paris 11 2005

Thèse doctorat Sciences biologiques OCEAC, Yaoundé 2005

Résumé ou extrait : La culture in vitro de P. vivax étant difficile à réaliser, les gènes dhfr de P. vivax sensible à la pyriméthamine (Ser58Ser117), le double mutant (Ser58Arg+Ser117Asn) et le triple mutant résistant à la pyriméthamine (Ser58Arg+Ser117Asn+Ile173Leu) ont été exprimés dans la levure mutée Saccharomyces cerevisiae pour l'expression de son gène dhfr chromosomique. Les gènes dhfr humain et de levure ont aussi été testés à titre de contrôle de l'activité inhibitrice spécifique des antifoliques sur les DHFRs de P. vivax. La levure mutante ainsi transformée a permis de sélectionner 6 antifoliques parmi les 25 inhibant spécifiquement les transformants exprimant les gènes dhfr de P. vivax en se référant à la pyriméthamine et au MTX. La concentration inhibitrice à 50% (CI50) des 6 drogues a été déterminée sur

des isolats de *P. falciparum*. Le séquençage des gènes dhfr des isolats confirme la corrélation qui existe entre le génotype dhfr des isolats et la réponse in vitro au test de chimiosensibilité. Au cours de ce travail, le sulfanilamide, utilisé pour augmenter la pénétration des drogues dans la levure, a montré une inhibition sélective des transformants exprimant les gènes de dhfr de *Plasmodium*. Cette inhibition confirmait le fait suggéré par d'autres laboratoires que les sulfamides, famille à laquelle appartient le sulfanilamide, ont une deuxième cible qui la DHFR. Ainsi, la découverte de cette nouvelle action du sulfanilamide ou de son dérivé le sulfa-DHP pourrait permettre le développement et l'exploitation d'une nouvelle classe d'antifoliques utiles pour le traitement des maladies parasitaires tel le paludisme.

In this study, because *Plasmodium vivax* cannot be cultured in vivo, we used a DHFR-deficient yeast strain expressing heterologous *P. vivax* dhfr gene for the screening of 25 antifolate derivatives to evaluate promising antifolate drugs. DHFR inhibitors function mainly as a competitive inhibitor of the parasite enzyme. This yeast mutant strain was transformed with plasmids containing either a *P. vivax* dhfr gene wild-type (S58+S117+I173), or the double (S58R+S117N) or triple mutant (S58R+S117N+I173L) and as controls the human and the own yeast dhfr gene. Pyrimethamine and methotrexate were used as control drugs. The screening allow us to select 6 of 25 compounds, that selectively inhibit both *P. vivax* wild-type and mutant DHFR enzymes in vivo in yeast. The inhibitory concentration (IC₅₀) of these 6 quinazoline compounds derivatives were determined on in vitro cultures of *P. falciparum* field isolates. The sequenced dhfr gene of isolates confirms that a correlation exists between the dhfr genotype and the biomolecular answer to the in vitro drugs response. Unexpected, sulfanilamide known as a competitive inhibitor of pABA, showed a selective inhibition on transformants expressing *P. vivax* dhfr genes, suggesting that the DHFR is a second target of sulfa-drug or its derivative sulfa-DHP. Furthermore, the hypersensitivity of *P. vivax* DHFR triple mutant and double mutant enzymes to sulfanilamide or sulfa-DHP points to the specificity of sulfa-DHP analogs as an alternative treatment to pyrimethamine resistant DHFR. This discovery could lead to the development of the chemical synthesis of new DHFR inhibitors, useful for the treatment of malaria or other infection diseases.