

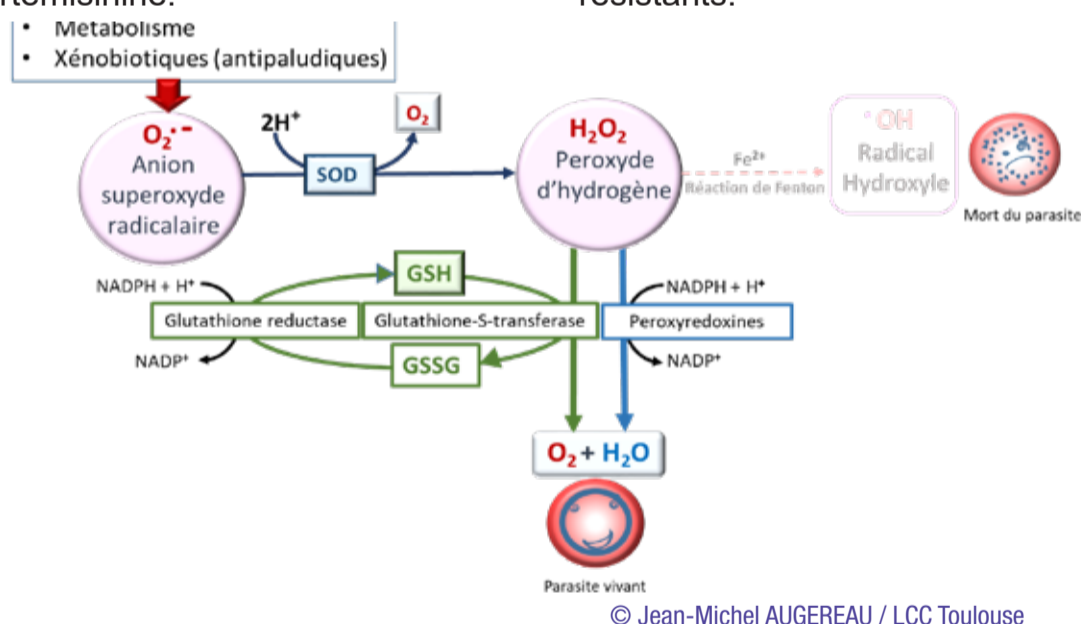
Implication du système redox de Plasmodium dans la résistance du parasite aux antipaludiques

Mots-clés : Paludisme, résistance aux artémisinines, ROS

Le paludisme, maladie causée essentiellement par le parasite *Plasmodium falciparum*, reste un problème de santé publique majeur avec plus de 400 000 morts chaque année. Les traitements actuels utilisent l'artémisinine et ses dérivés dont le mode d'action repose sur l'induction d'un stress oxydatif important. Comme toute cellule, le parasite possède une machinerie antioxydante nécessaire à la régulation des taux d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) générées naturellement, notamment au cours de la respiration. Les ROS de par leur nature, et spécialement le radical hydroxyle ($\cdot\text{OH}$), sont responsables de l'altération des lipides membranaires, protéines et ADN des cellules. Leur teneur doit donc être contenue. On parle alors d'homéostasie redox. De cet équilibre dépend la survie du parasite. La production massive de ROS, résultant de l'action de l'artémisinine, rompt cet équilibre et conduit à la mort des parasites.

L'émergence de parasites résistants aux artémisinines est particulièrement inquiétante et doit être mieux comprise afin d'être contrôlée. Dans ce travail, nous avons donc étudié le système redox du parasite et son implication dans la résistance à l'artémisinine.

Grâce à la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS), le radical superoxyde ($\text{O}_2^{\cdot-}$), ROS intermédiaire dans la cascade réductrice conduisant au radical $\cdot\text{OH}$, a pu être dosé. Nous avons ainsi démontré que, suite à une exposition à l'artémisinine, les niveaux de ROS et de protéines oxydées sont plus faibles dans les parasites résistants que dans les sensibles. Ceci est corrélé chez les parasites résistants à un niveau basal plus élevé de la superoxyde dismutase (SOD) et de la thioredoxine reductase (TrxR), deux enzymes appartenant à la machinerie antioxydante. De plus, lors d'une exposition à l'artémisinine, les parasites résistants ont une plus forte amplification de l'expression de la SOD et du glutathion réduit (GSH). Ces travaux mettent ainsi en évidence que la capacité des parasites résistants à maintenir l'homéostasie redox participe à leur survie malgré le traitement à l'artémisinine. Ces résultats enrichissent l'ensemble des connaissances sur le mécanisme multifactoriel de la résistance à l'artémisinine et aident à la conception et au développement de nouvelles stratégies antipaludiques également actives contre les parasites résistants.



Référence

Resistance to artemisinin in falciparum malaria parasites: A redox-mediated phenomenon, Egwu C.O., Pério P., Augereau J-M., Tsamesidis I., Benoit-Vical F., Reybier K., *Free Radic Biol Med.* **2021** Aug 17:S0891-5849(21)00476-7. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.016](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.016)

Collaborations

Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec l'UMR152 PharmaDev (IRD, Université Toulouse III – Paul Sabatier)

Financements

Ces travaux ont été financés par l'agence nationale de la recherche (ANR) avec le projet « INMAR : Réseau intégré des mécanismes de quiescence & clairance impliqués dans la résistance à l'artémisinine chez Plasmodium »

Équipe

Nouvelles molécules antipaludiques et approches pharmacologiques