

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 9 décembre 2016

Nom de famille et prénom de l'auteur : **SOW Fatimata**

Titre de la thèse : « Métacaspases : Cibles thérapeutiques contre le Paludisme. »

### **Résumé de la thèse :**

Le paludisme reste une des principales causes de mortalité infantile dans le monde tropical. L'émergence continue des résistances du parasite aux anti-paludiques constitue un sérieux problème de santé publique. La recherche de nouvelles cibles thérapeutiques, basée sur une connaissance plus approfondie des mécanismes moléculaires de la vie du parasite, est une nécessité permanente dans un paradigme de « reine rouge » qui s'applique parfaitement à la capacité d'adaptation du parasite. La découverte récente d'une métacaspase de *Plasmodium falciparum* (PfMCA1) et la mise en évidence de son rôle potentiel dans l'apoptose du parasite, fait qu'elle est une cible thérapeutique contre le paludisme. Dans le but de mieux approfondir les connaissances sur cette protéine cible, nous avons voulu, dans un premier temps, déterminer la structure tridimensionnelle de PfMCA1, afin de confirmer les différentes structures prédites *in silico*, et chercher de nouvelles molécules candidates par le docking moléculaire. Cependant cet objectif n'a pas pu être atteint, à cause d'un phénomène d'autoclivage de la protéine suite à son expression, ce qui fait que nous n'avons pas réussi à récupérer la protéine. Dans un second temps, nous avons étudié la métacaspase de *Plasmodium vivax* (PvMCA1) en comparaison avec PfMCA1, et nous avons montré que les résidus histidine et cystéine dans la dyade catalytique sont bien conservés. Nous avons identifié un deuxième site potentiel dans le domaine catalytique de PvMCA1. A partir d'échantillons collectés en Mauritanie, au Soudan et à Oman, nous avons montré que les résidus histidine et cystéine, ainsi que les résidus du second site du domaine catalytique de PvMCA1 sont très variables. Les mutations de ces résidus doivent faire l'objet d'étude approfondie de leurs effets sur la fonction de la protéine PvMCA1. Ce polymorphisme trouvé dans les résidus catalytiques de PvMCA1, doit-être évalué comme marqueur moléculaires de résistance.