

Samenvatting

Malaria

Het malariaprobleem

Ondanks verwoede pogingen van de Wereld Gezondheids Organisatie (WHO) in de jaren '50 en '60 om malaria uit te roeien, wordt elk jaar zo'n 10% van de gehele wereldbevolking opnieuw geïnfecteerd en sterven meer dan een miljoen mensen, voornamelijk kleine kinderen in Afrika, aan deze parasitaire infectie. Naast het directe leed voor de bevolking, zorgt deze ziekte ook voor een vertraging van de economische groei van de vaak toch al arme landen waar deze ziekte veel voorkomt. Een oplossing van het malariaprobleem lijkt nog altijd ver weg; er is nog steeds geen effectief vaccin tegen malaria, de parasieten worden resistent tegen de gangbare medicijnen, muskieten die de malariaparasiet overbrengen worden resistent tegen chemische bestrijdingsmiddelen en veel Afrikaanse landen hebben te weinig geld voor de bestrijding en behandeling van malaria.

De veroorzaker van malaria

Malaria wordt veroorzaakt door eencellige parasieten van het geslacht *Plasmodium*. Er zijn veel verschillende *Plasmodium* soorten die verschillende gastheren parasiteren, zoals reptielen, vogels, knaagdieren en apen. Bij de mens vinden we vier soorten, waarvan *Plasmodium falciparum* de meeste slachtoffers maakt.

De parasieten worden overgebracht door *Anopheles* muggen. Tijdens een beet van een vrouwelijke mug komen de parasieten, via het speeksel van de mug, in het bloed van de mens. Deze zogeheten sporozoitien komen via het bloed in de lever terecht, waar zij een levercel binnendringen en zich vervolgens beginnen te vermenigvuldigen. Zo'n geïnfecteerde levercel kan meer dan 10.000 parasieten bevatten, de zogenoemde merozoïeten die, na openbarsten van de levercel, in het bloed terechtkomen en rode bloedcellen binnen dringen. In de rode bloedcel deelt één parasiet zich verder, daarbij 16 tot 32 nieuwe parasieten vormend, die opnieuw rode bloedcellen kunnen infecteren. Deze asexuele vermenigvuldiging in de rode bloedcellen zorgt voor een snelle toename van parasieten in het bloed en is verantwoordelijk voor de kenmerkende ziekteverschijnselen van malaria, zoals koorts en beschadigingen van organen zoals milt, lever en hersenen, hetgeen kan leiden tot coma en de dood. Sommige van de parasieten in het bloed stoppen met de asexuele deling en ontwikkelen zich tot de seksuele stadia, de zogeheten gametocyten. Deze vormen van de parasiet zijn noodzakelijk voor een succesvolle transmissie van de parasiet via de mug naar een nieuwe gastheer. Wanneer een mug zich voedt op een malaria-geïnfecteerde gastheer dan ontwikkelen deze gametocyten zich verder in de muggenmaag tot mannelijke en vrouwelijke gameten. Na bevruchting dringt de nieuwgevormde zygoot (de ookineet) door de maagwand en nestelt zich aan de buitenkant om zich verder te ontwikkelen tot een oocyste waarin door deling vele duizenden sporozoitien gevormd worden. Deze sporozoitien migreren vervolgens naar de speekselklieren van de mug, vanwaar de cyclus opnieuw kan beginnen.

Knaagdiermalariaparasieten als model

Malariaparasieten die Afrikaanse boomratjes infecteren worden wereldwijd als model gebruikt voor onderzoek aan malaria. Het werken met deze modellen heeft een aantal voordelen. De parasieten infecteren laboratoriumknaagdieren, waardoor experimenteel *in vivo* onderzoek goed toegankelijk is, hetgeen door technische en ethische aspecten moeilijker uitvoerbaar is met malariaparasieten die mensen en andere primaten infecteren. Zo worden deze modellen bijvoorbeeld veel gebruikt bij het onderzoek naar de ontwikkeling van de parasiet in de lever en de seksuele ontwikkeling die gedeeltelijk in de mug plaats vindt en bij onderzoek naar immunologische aspecten van malaria. Het gebruik van deze malariaparasieten als model is echter alleen zinvol wanneer deze parasieten veel overeenkomsten vertonen met de malariaparasieten die mensen infecteren, waardoor het onderzoek resultaten oplevert die relevant zijn voor de humane situatie.

Doel van het onderzoek

Knaagdiermalariaparasieten vertonen veel overeenkomsten met humane malariaparasieten. De levenscyclus van de verschillende malariaparasieten is hetzelfde, net als de morfologie van de verschillende stadia. Daarnaast blijkt ook uit moleculair en biochemisch onderzoek dat er een hoge mate van overeenkomsten bestaat. Zo hebben beide soorten 14 lineaire chromosomen, zijn een groot aantal genen coderend voor antigenen, die gezien worden als vaccinkandidaten, geconserveerd. Bovendien werken veel medicijnen tegen beide malariaparasieten hetzelfde door middel van herkenning van dezelfde targets en is resistentie tegen deze medicijnen het gevolg van overeenkomstige mutaties in deze targets. Het anti-malariamiddel pyrimethamine kan bijvoorbeeld gebruikt worden tegen zowel knaagdiermalaria als humane malaria en in beide soorten kan resistentie optreden als gevolg van overeenkomstige mutaties in hetzelfde gen.

Het doel van het onderzoek zoals beschreven in dit proefschrift was om meer inzicht te krijgen in de mate van overeenkomst tussen de organisatie en "gen-inhoud" van de genomen van malariaparasieten knaagdieren en mensen. Het onderzoek begon op kleine schaal met studies die de organisatie van enkele genen en delen van de chromosomen in kaart brachten. Door het vrijkomen van de genomesequenties van de humane malariaparasiet *P. falciparum*⁴² en van verschillende knaagdiermalariaparasieten (*Plasmodium yoelii*⁵¹ - Hoofdstuk 3; *Plasmodium berghei* en *Plasmodium chabaudi*⁵² - Hoofdstuk 4) is het onderzoek uitgebreid tot het vergelijken van de volledige genomen van deze soorten. Omdat voor de knaagdiermalariaparasieten slechts partiële genomesequenties beschikbaar waren, is het onderzoek in eerste instantie gericht op het creëren van één samengesteld genoom van de drie knaagdiermalariaparasieten. Dit werd bereikt door de korte DNA-sequenties (contigs) van deze drie soorten langs het *P. falciparum* genoom te leggen en met elkaar te verbinden. Vervolgens is de organisatie van dit samengestelde knaagdiermalariagenoom in detail vergeleken met dat van *P. falciparum*.

Deze vergelijkende studies lieten zien dat er een hoge mate van overeenkomst is in de organisatie en gen-inhoud van de genomen van malariaparasieten van knaagdieren en mensen. Dit is een belangrijke vinding ter ondersteuning van de



Samenvatting

waarde van knaagdiermalariaparasieten als modellen in het malariaonderzoek en het gebruik van dit soort modellen voor de verdere functionele karakterisering van genen en eiwitten in het post-genoomtijdperk, bijvoorbeeld met behulp van “reverse genetics” methoden.

In deze studie zijn, naast de genomvergelijkingen, dergelijke “reverse genetics” methoden gebruikt om de functie van bepaalde genen, die geconserveerd zijn tussen malariaparasieten van knaagdieren en mensen, verder te onderzoeken.

Vergelijkend genomonderzoek

Een hoge mate van overeenkomst tussen de organisatie en gen-inhoud van de genomen van de humane malariaparasiet P. falciparum en knaagdiermalariaparasieten

Gelijktijdig met de publicatie van het *P. falciparum* genoom in oktober 2002 werd de partiële genomsequentie van *P. yoelii* gepubliceerd, wat het mogelijk maakte om voor de eerste keer in de geschiedenis de genomen van twee organismen van eenzelfde geslacht te vergelijken (Hoofdstuk 3). Het computer programma MUMmer werd gebruikt om 2.212 *P. yoelii* contigs in lijn te leggen met het *P. falciparum* genoom. Door middel van polymerase kettingreacties (PCR) werd vervolgens voor zoveel mogelijk aan elkaar grenzende contigs aangetoond of ze daadwerkelijk fysiek dicht bij elkaar liggen in het *P. yoelii* genoom. Voortbouwend op het werk dat was aangevangen door L.H.M. van Lin in Leiden, gebruikten we een fysieke kaart van chromosoom 5 van *P. berghei* om in meer detail aan te tonen dat de organisatie en gen-inhoud van het centrale deel van het vergelijkbare chromosoom 5 van *P. yoelii* in grote mate overeenkomt met delen van chromosomen 4 en 10 van *P. falciparum*. De reden waarom wij bijzonder geïnteresseerd waren in dit specifieke chromosoom is, dat er een link zou kunnen bestaan tussen de organisatie van dit chromosoom en de seksuele ontwikkeling van de parasiet. Zo waren er verscheidene genen bekend, gelegen op dit chromosoom, die tot expressie kwamen tijdens de seksuele ontwikkeling, terwijl grootschalige deleties in een subtelomeer gebied geassocieerd waren met het verlies van het vermogen om de seksuele stadia te vormen. Deze waarneming duidde op de mogelijkheid van clustering en gecoördineerde expressie van genen, specifiek voor de seksuele stadia. Daarnaast toonden we aan dat de twee delen van chromosoom 5 van *P. berghei* en *P. yoelii*, die overeenkomen met chromosomen 4 en 10 van *P. falciparum*, aan elkaar gekoppeld zijn via één van de vier *ribosomale rna* genen, die specifiek is voor de knaagdiermalariaparasieten, wat tevens een eerste aanwijzing was dat genfamilies mogelijk betrokken zijn bij grootschalige genomreorganisaties.

Partiële genomsequenties van twee andere knaagdiermalariaparasieten, *P. berghei* en *P. chabaudi*, werden gecombineerd met de *P. yoelii* contigs en vergeleken met elkaar en met het *P. falciparum* genoom. Door de hoge mate van synteny, tussen de genomen van de drie knaagdiermalariaparasieten onderling enerzijds en tussen deze genomen en dat van *P. falciparum* anderzijds, was het mogelijk om grote, samengestelde knaagdiermalariacontigs te maken van overlappende *P. yoelii*, *P. berghei* en *P. chabaudi* contigs. Hierdoor werd het mogelijk om gedetailleerde genomkaarten samen te stellen, die de

overeenkomsten en de verschillen in organisatie van het samengestelde knaagdiermalariagenoom en het *P. falciparum* genoom laten zien, de zogenoemde syntenykaarten (Hoofdstukken 4 en 5).

Nadat alle samengestelde contigs van de knaagdiermalariaparasiëten langs het *P. falciparum* genoom waren gelegd, bleken er nog slechts 228 gaten in het samengestelde genoom te zitten. In combinatie met 138 DNA-markers konden we aantonen, dat de samengestelde knaagdiermalariacontigs verdeeld liggen over 36 blokken die synteny vertonen met 84% van het *P. falciparum* genoom (Hoofdstuk 5). Tweezijdige analyses met het computerprogramma BLASTP hadden reeds aangetoond dat tenminste 3.300 *P. yoelii* genen homologie vertonen met een van de 5.300 *P. falciparum* genen, zogenoemde orthologen (Hoofdstuk 3). Het beschikbaar komen van DNA-sequenties van *P. berghei* en *P. chabaudi* maakte het mogelijk om, in combinatie met de genomdata van *P. yoelii*, een kernset van tenminste 4.500 orthologen van de ongeveer 5.300 *P. falciparum* genen (85%) te beschrijven, die worden gedeeld tussen de genomen van *P. falciparum* en tenminste een van de knaagdiermalariasoorten (Hoofdstuk 4).

Slechts twee grootschalige, chromosomale translocaties onderscheiden de organisatie van de genomen van de drie knaagdiermalariaparasiëten, wat suggereert dat grootschalige genomreorganisaties, niet vaak voorkomen in *Plasmodium*. De organisatie van het *P. berghei* genoom is identiek aan dat van het samengestelde knaagdiermalariagenoom en komt daarmee waarschijnlijk het meest overeen met het genoom van de meest recente gemeenschappelijke voorouder van de drie knaagdiermalariaparasiëten.

De subtelomere gebieden van de chromosomen zijn niet geconserveerd tussen humane en knaagdiermalariaparasiëten

Tijdens de verschillende genomstudies werd het steeds duidelijker dat de centrale delen van alle malaria chromosomen sterk zijn geconserveerd en dat de grenzen die deze centrale delen scheiden van de subtelomere delen scherp zijn afgetekend. Deze subtelomere gebieden van chromosomen van *Plasmodium* variëren sterk in lengte doordat ze variabele aantallen korte, zichzelf herhalende stukjes DNA ("repeat-sequenties") bevatten. Daarnaast bevatten deze gebieden een groot aantal genen die behoren tot variabele genfamilies, die voor een extra bron van variëteit in lengte, organisatie en gen-inhoud van de subtelomere gebieden zorgen. Veel van deze subtelomere "repeat-sequenties" en genfamilies zijn niet geconserveerd tussen de knaagdiermalariaparasiëten en *P. falciparum*. Eén zo'n familie in de knaagdiermalariaparasiëten wordt gevormd door de *yir*, *bir* en *cir* genen, waarvan >800, 180 en 138 kopieën voorkomen in de genomen van respectievelijk *P. yoelii*, *P. berghei* en *P. chabaudi*. Deze genen zijn mogelijk betrokken bij antigene variatie en liggen voornamelijk in de subtelomere gebieden.

Ondanks de extreme mate van variabiliteit in zowel organisatie als gen-inhoud van de subtelomere gebieden van de verschillende *Plasmodium* soorten, zijn er aanwijzingen dat een aantal genfamilies, die op het eerste gezicht geen homologie vertonen tussen malariaparasiëten van knaagdieren en mensen, vergelijkbare functies kunnen vervullen. Bij nauwkeurige analyse blijkt dat genen van deze families toch een zekere mate van homologie kunnen vertonen in bepaalde gebieden (domeinen) of structuur. Genen van dergelijke families van verschillende



malariaparasieten kunnen dan mogelijk beschouwd worden als snel evoluerende paralogen in plaats van ongerelateerde genen. Een voorbeeld vormt de *pir* superfamilie^{145,202} (Hoofdstuk 4), die naast de *yir*, *bir* en *cir* genen in de knaagdiermalariaparasieten bestaat uit de *vir* genen in de humane parasiet *Plasmodium vivax* en de *kir* genen in de primatenparasiet *Plasmodium knowlesi*, maar die wellicht ook de *rif* genen van *P. falciparum* omvat.

Door het vergelijken van de genomen van de knaagdiermalariaparasieten en *P. falciparum* konden de grenzen tussen de variabele subtelomere en geconserveerde centrale gebieden worden gedefinieerd als korte DNA-sequenties die twee naast elkaar gelegen genen scheiden. De meerderheid (23 van de 28) van deze grensgebieden bleken geconserveerd tussen de verschillende soorten (Hoofdstuk 5). Helaas maakte het gebrek aan synteny in de subtelomere gebieden het onmogelijk om knaagdiermalariacontigs langs het *P. falciparum* genoom te leggen en was het daardoor tevens onmogelijk om samengestelde knaagdiermalariacontigs te genereren van deze subtelomere gebieden.

Voor 743 *P. falciparum* genen kon geen ortholoog worden geïdentificeerd in de datasets, beschikbaar voor de knaagdiermalariaparasieten. Het merendeel van deze *P. falciparum* specifieke genen (575, 11% van alle *P. falciparum* genen) bleek gelegen te zijn in de subtelomere gebieden van de chromosomen en veel van deze genen konden onderverdeeld worden in 12 genfamilies. Genen van vijf van deze families vertoonden homologie met genen van de knaagdiermalariaparasieten. Dit laat zien dat er tenminste enige, zij het geringe, homologie bestaat tussen de subtelomere gebieden van humane en knaagdiermalariagenomen (Hoofdstukken 4 en 5).

Tenslotte bleek uit de syntenykaart dat de locaties van potentiële centromeren, DNA-sequenties met een lengte van 1.5-2.5 kb die geen genen bevatten en voornamelijk bestaan uit de basen A en T (ongeveer 97%), en de gebieden die aan deze potentiële centromeren grenzen sterk overeenkomen tussen *P. falciparum* en de knaagdiermalariaparasieten.

P. falciparum specifieke genen liggen niet alleen in de subtelomere gebieden maar kunnen ook gevonden in syntenybreekpunten en in indels in de syntenyblokken

Door de organisatie en locatie van de 743 *P. falciparum* specifieke genen te analyseren met behulp van de syntenykaart, konden we aantonen dat een significant deel hiervan (168 genen) niet gelegen is in de subtelomere gebieden. Van deze 168 genen bleken er 42 in de syntenybreekpunten tussen de geconserveerde syntenyblokken te liggen (in acht indels), terwijl de meerderheid (126 genen) aanwezig was als indels gelegen in de syntenyblokken (82 indels). Het is interessant dat verscheidene van deze indels clusters van meerdere genen bevatten, die dezelfde oriëntatie en vergelijkbare expressie patronen hebben. Zulke clusters zijn mogelijk ontstaan door locale genduplicatie en worden wellicht als operon afgeschreven²⁶⁹, een proces waar in eerdere studies geen bewijs voor is gevonden¹¹ (twee voorbeelden, waaronder een cluster van *msp* genen zijn te zien in Hoofdstuk 5, Figuur 4). Wellicht nog belangrijker voor het begrijpen van de biologie van malariaparasieten was de observatie dat tenminste twee-derde van de 168 *P. falciparum* specifieke genen voor eiwitten codeert met N-terminale transmembrane domeinen, hetgeen een indicatie is dat deze eiwitten gelocaliseerd

zijn aan de oppervlakte van de parasiet of de geïnfecteerde rode bloedcelmembraan en dus een rol kunnen spelen bij parasiet-gastheer interacties.

Opvallend is dat er significant meer genen gelegen zijn tussen de syntenyblokken (in de syntenybreekpunten) in het *P. falciparum* genoom dan in de 19 van de 22 gekarakteriseerde syntenybreekpunten van knaagdiermalaria-parasieten. Ook zijn er tot nu toe maar weinig indels gevonden specifiek voor knaagdiermalaria-parasieten. Dit kan echter ook het gevolg kan zijn van de nog incomplete genoomsequenties van de drie knaagdiermalaria-parasieten. De hoeveelheid sequentie die op dit moment beschikbaar is duidt er echter wel op dat indels in de knaagdiermalaria-parasieten niet zo frequent voorkomen als in *P. falciparum*.

In slechts 15 stappen kan de genoomorganisatie van P. falciparum uit die van de knaagdiermalaria-parasieten worden gevormd

Naar schatting zo'n 50-200 miljoen jaren evolutie scheiden de humane parasiet *P. falciparum* en de knaagdiermalaria-parasieten¹⁴. Door de syntenykaarten van beide soorten te vergelijken, konden we aantonen dat er tenminste 15 chromosomale recombinaties nodig zijn om het (centrale) genoom van de knaagdiermalaria-parasieten en dat van *P. falciparum* om te zetten en vice versa. Hieruit volgt dat er gemiddeld slechts 0,08-0,3 grootschalige recombinatie plaatsvinden elke miljoen jaar, wat lijkt te duiden dat *Plasmodium* soorten een "stabiel kerngenoom" hebben dan hun gastheren of wormen (zie ook de algemene discussie, Hoofdstuk 7). Daarentegen heeft 14% van de *P. falciparum* genen geen duidelijk homoloog gen in één van de knaagdiermalaria-parasieten, terwijl bijvoorbeeld slechts 1% van alle humane genen geen homoloog heeft in het muisgenoom. Zoals hierboven aangegeven ligt het merendeel van deze genen (77%) in de subtelomere gebieden en behoort tot (grote) genfamilies.

Alhoewel het mogelijk was om de reorganisatie te simuleren waarmee het *P. falciparum* genoom gevormd kan worden uit het knaagdiermalariagenoom, liet een verdere analyse van de DNA-sequenties die syntenybreekpunten flankeren geen directe verbanden zien tussen DNA-structuren en mogelijke recombinaties. Ook is het niet mogelijk om met twee genomen een voorspelling te doen over de organisatie van het genoom van de meest recente voorouder. Hiervoor is de kennis van de organisatie van minimaal nog een derde *Plasmodium* genoom nodig²⁶⁴.

Het beschikbaar komen van meer genoomsequenties van onder andere *P. vivax* en *P. knowlesi* kan leiden tot het genereren van een meer definitieve stamboom van het geslacht *Plasmodium*, gebaseerd op de genoomorganisaties en mate van synteny. Dit kan ook meer inzicht geven in het "recombinatie schema" dat geleid heeft tot de organisatie van syntenyblokken zoals die in hedendaagse *Plasmodium* soorten wordt gevonden en in de processen die hebben bijgedragen en mogelijk nog steeds bijdragen aan de vorming van genfamilies. Dit principe is beschreven voor de vorming van een *P. falciparum* specifieke genfamilie bestaande uit 21 receptor proteïne kinases (*pftstk*) die slechts een enkel "voorouder" gen heeft in alle andere malariasoorten en wiens ontstaansgeschiedenis voor een gedeelte gelinkt is met grootschalige recombinaties die de synteny beïnvloed hebben.



P. falciparum specifieke genfamilies en grootschalige genoomreorganisaties

De meeste *P. falciparum* specifieke genfamilies liggen in de subtelomere gebieden van de chromosomen. In eerdere studies was al aangetoond dat genen van dergelijke genfamilies, zoals de *var* en *rif* families, niet slechts in de subtelomere gebieden liggen maar ook als clusters in de centrale gebieden van de chromosomen. Door de analyses van de syntenykaart en de locaties van de *P. falciparum* specifieke genen, konden wij vier van de zeven centrale *var* clusters in verband brengen met grootschalige recombinaties en werd een nieuwe genfamilie (*vicar*) gevonden, die specifiek geassocieerd lijkt te zijn met de centrale *var* clusters en mogelijk een rol gespeeld heeft bij het ontstaan van deze interne clusters.

Twee syntenybreekpunten bevatten genen die behoren tot een intrigerende familie van 21 serine/threonine receptor kinases (*pftstk*), hetgeen er op duidt dat grootschalige recombinaties zijn geassocieerd met de vorming van deze genfamilie, waarvan de meeste in de subtelomere gebieden zijn gelegen. Slechts één lid van deze *P. falciparum* specifieke familie dat centraal gelegen is op chromosoom 8 heeft een homoloog gen in de andere *Plasmodium* soorten. Het combineren van de syntenykaart en phylogenetische analyses van de *pftstk* familie geeft inzicht in ontstaansgeschiedenis van deze familie. Na duplicatie van het centraal gelegen “voorouder” gen is één copy in een subtelomeer gebied terecht gekomen waarna deze familie verder is geëxpandeerd door amplificatie en uitwisseling met subtelomere gebieden van andere chromosomen.

Functionele analyse van genen met verhoogde expressie tijdens de seksuele stadia die geconserveerd zijn tussen P. falciparum en knaagdiermalariaparasieten

Zoals hierboven al werd genoemd is, hadden wij bijzondere interesse in de organisatie van chromosoom 5 van *P. berghei*, omdat het vermoeden bestond dat deze mogelijk verrijkt is in genen specifiek voor de seksuele stadia van de parasiet. Zowel in de studies beschreven in dit proefschrift als in andere studies zijn geen sterke aanwijzingen gevonden dat genen die verhoogd of exclusief tot expressie komen tijdens deze seksuele stadia specifiek geclusterd zijn op chromosoom 5, maar dat deze verspreid liggen over de 14 chromosomen. In dit proefschrift zijn een aantal studies beschreven met als doel de verdere karakterisatie van “sex-specifieke” genen. Zo onderzochten wij een aantal genen van een locus gelegen op chromosoom 5 (de B9 locus), waarvan drie van de zes genen specifiek in gametocyten tot expressie komen. In de algemene discussie (Hoofdstuk 7) is meer informatie te vinden over deze studies. Gezien het voorlopige karakter van deze studies, zijn de gegevens hiervan nog niet gepubliceerd.

Daarnaast is een analyse uitgevoerd van de expressie van de twee α -tubulin genen van *Plasmodium*. Eén van deze genen, α -tubulin II, ligt op chromosoom 5 en eerder is gerapporteerd dat dit gen specifiek in mannelijke gametocyten tot expressie komt en onderdeel is van de axonemen van de mannelijke gameten (Hoofdstuk 6). Tegen de verwachting in bleek uit onze studies dat α -tubulin II niet specifiek is voor de mannelijke gameten maar dat het ook een essentiële rol vervult tijdens de asexuele ontwikkeling van de bloedstadia.

Concluderende opmerkingen

Samenvattend kan gesteld worden dat de vergelijkende genomanalyses die in dit proefschrift staan beschreven aantonen dat er een hoge mate van overeenkomst bestaat tussen de organisatie en gen-inhoud van de genomen van de knaagdiermalariaparasieten en de humane malariaparasiet *P. falciparum*. Dit is een belangrijke vinding ter ondersteuning van de waarde van knaagdiermalariaparasieten als modellen in het malariaonderzoek en het gebruik van dit soort modellen voor de verdere functionele karakterisering van genen en eiwitten in het post-genoomtijdperk, bijvoorbeeld met behulp van “reverse genetics” methoden. Naast deze hoge mate van conservatie, heeft het onderzoek interessante verschillen aan het licht gebracht met betrekking tot de organisatie van genfamilies. Het belang van deze verschillen ligt vooral in het feit, dat veel van de eiwitten die gecodeerd worden door de genen van deze families betrokken zijn bij de interacties van de parasiet met cellen en het immuunsysteem van de gastheer. Verdere bestudering van deze interacties en de genfamilies die hierin betrokken zijn kan meer inzicht geven, niet alleen in de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van deze soortspecifieke genen, maar ook in soortspecifieke adaptatie aan de verschillende gastheren en de mechanismen die parasieten in staat stellen om te ontsnappen aan het immuunsysteem.

