

# Approche génétique de l'étude du cycle sporogonique de Plasmodium.

R. Ménard

New York University, Medical Center, Etats-Unis.

Manuscrit n°1963/PLS12. Journée IP en hommage à Paul-Louis SIMOND.

## Summary: Genetical Approach to the Study of the Plasmodium Sporogonic Cycle.

The development of transformation and mutagenesis techniques of the two species of Plasmodium most studied – Plasmodium falciparum (human parasite) and Plasmodium berghei (rodent parasite) – opens new perspectives for the molecular study on the parasite sporogonic cycle in the insect vector. The parasite's stages that can be genetically transformed (the asexual erythrocytic stages) and gametocytes. The function of proteins coded by genes present in single copy in the genome can thus be studied after only one recombination. Furthermore, most of the genes expressed during the sporogonic cycle are not during the erythrocytic stages, which makes possible the isolation of the erythrocytic cycles of parasites with a mutation in a gene which is essential to the development of the sporogonic cycle. Finally, the Plasmodium berghei model is particularly advantageous in that the entire cycle of this species of Plasmodium can be easily maintained in the laboratory. The species also appears to be easier to manipulate genetically than Plasmodium falciparum.

Let us take the example of two surface proteins of Plasmodium sporozoites: the circumsporozoite proteins (CS) and the thrombospondin-related anonymous protein (TRAP). Both of these proteins have already been characterized in detail. Each of them possesses motifs present in numerous proteins of cell-cell or extracellular cell-matrix adhesion. The selective destruction of both genes has shown that both proteins also play a role in the development of the parasite within the mosquito. The CS protein is essential to the formation of sporozoites in the mosquito's intestinal oocysts, whereas the TRAP protein is essential for the sporozoites to have the power to invade the secreting cells of the mosquito's salivary glands as well as the host's hepatocytes.

Using the mutagenous system for P. berghei should thus help elucidate the function of the important products expressed by the parasite during its development cycle in the vector mosquito as well as analyse the structure-function relationship of these products. It is possible that the molecular dissection of the parasite-mosquito interaction will lead to new approaches in the prevention of parasite transmission.

sporogonic cycle  
genetic transformation  
mosquito  
Plasmodium  
circumsporozoite protein

cycle sporogonique  
transformation génétique  
moustique  
Plasmodium  
protéine circumsporozoite

Le développement des techniques de transformation et de mutagenèse dirigée chez deux des espèces de Plasmodium les plus étudiées, Plasmodium falciparum (parasite humain) et Plasmodium berghei (parasite de rongeurs), ouvre des perspectives nouvelles sur l'étude moléculaire du cycle sporogonique du parasite chez l'insecte vecteur. Les stades du parasite qui peuvent être transformés génétiquement (les stades érythrocytaires asexués) sont haploïdes. La fonction des protéines codées par des gènes présents en simple copie dans le génome peut donc être étudiée après un seul événement de recombinaison. De plus, la plupart des gènes exprimés pendant le cycle sporogonique ne sont pas exprimés pendant les stades érythrocytaires, ce qui permet d'isoler les stades érythrocytaires de parasites ayant une mutation dans un gène essentiel au déroulement du cycle sporogonique. Enfin, le modèle Plasmodium berghei est particulièrement avantageux car l'ensemble du cycle de cette espèce de Plasmodium peut être maintenu aisément au laboratoire. Cette espèce semble aussi être d'un maniement génétique plus aisé que Plasmodium falciparum.

Nous prendrons ici les exemples de deux protéines de surface des sporozoïtes de Plasmodium : les protéines circumsporozoïte (CS) et thrombospondin-related anonymous protein (TRAP). Ces deux protéines ont déjà été caractérisées en détail. Chacune possède des motifs présents dans de nombreuses protéines d'adhésion cellule-cellule ou cellule-matrice extracellulaire, et les deux protéines ont été impliquées dans le processus d'adhésion des sporozoïtes aux hépatocytes de l'hôte. La destruction sélective de ces deux gènes a montré que les deux protéines jouent aussi un rôle dans le développement du parasite dans le moustique. La protéine CS est essentielle à la formation des sporozoïtes dans les oocystes de l'intestin du moustique, tandis que la protéine TRAP est essentielle au pouvoir invasif des sporozoïtes dans les cellules sécrétoires des glandes salivaires du moustique, ainsi que dans les hépatocytes de l'hôte.

Le système de mutagenèse dirigée chez P. berghei devrait donc permettre d'adresser la fonction des produits importants exprimés par le parasite pendant son cycle de développement chez le moustique vecteur, ainsi que d'aborder l'analyse de la relation structure-fonction de ces produits. Il est possible que, de la dissection moléculaire de l'interaction parasite-moustique, émergent de nouvelles approches visant à prévenir la transmission du parasite.