

DETERMINANTES GENÉTICOS DA RESPOSTA MACROFÁGICA À TUBERCULOSE: UMA ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE POPULAÇÕES

Pina, E. R. S.; Figueiredo, F. A. P. L.

1 Graduando em Medicina, Universidade Federal do Pará (UFPA). E-mail: erik.pina@icm.ufpa.br

2 Docente/Pesquisadora, Universidade Federal do Pará (UFPA). E-mail: fernandalott@ufpa.br

Linha de pesquisa: 1. Genética do Hospedeiro Humano

A tuberculose (TB) permanece como a principal causa de morte por um único agente infeccioso no mundo, com cerca de 1,23 milhão de óbitos em 2024, segundo estimativas recentes da Organização Mundial da Saúde, constituindo risco especialmente elevado para indivíduos imunodeficientes. Registros históricos indicam que a doença já era descrita na Índia há aproximadamente 3300 anos, evidenciando sua longa interação com populações humanas. Estudos evolutivos sugerem que cepas do *Mycobacterium tuberculosis* vêm se diferenciando em paralelo às populações humanas, processo influenciado pela resposta imune do hospedeiro e pela dinâmica demográfica global. Além disso, investigações epidemiológicas demonstram que diferenças genéticas individuais exercem papel importante na suscetibilidade ou resistência à infecção, especialmente em vias mediadas por macrófagos, centrais à fisiopatologia da TB. Nesse contexto, compreender como variantes funcionais se distribuem entre populações e como podem ter sido preservadas ao longo da história evolutiva é fundamental para aprimorar estratégias de diagnóstico e vigilância. Neste estudo, analisou-se a distribuição de variantes de dois genes essenciais para a imunidade inata macrofágica: SLC11A1 (regulador do transporte de metais intrafagossômicos) e P2X7 (receptor purinérgico envolvido em morte celular e controle de patógenos intracelulares). Foram investigados o polimorfismo missense rs17235409 (SLC11A1) e a variante de perda de função rs3751143 (P2X7), comparando-se dados de frequências alélicas do *1000 Genomes Project* (Europa, África e Américas) com informações da população brasileira do ABraOM. Para rs17235409, observou-se que o alelo descrito na literatura como associado à suscetibilidade apresenta baixas frequências em populações europeias (0,5% em Utah; 2,2% em britânicos), enquanto grupos latino-americanos exibem valores mais elevados (13,5% no Peru; 14,8% no México). A população brasileira mostrou frequência intermediária (3,9%). Para rs3751143, as populações africanas exibiram as menores frequências da variante de perda de função (8–9%), ao passo que europeus, americanos e brasileiros apresentaram valores mais altos, variando entre 17% e 22% (19,3% no Brasil). Os achados evidenciam heterogeneidade genética substancial entre continentes em genes associados à resposta macrofágica à TB. O perfil brasileiro, resultante da combinação de ancestrais europeus, africanos e ameríndios, apresenta padrão intermediário e reforça a

importância de considerar a ancestralidade local em análises de risco, vigilância epidemiológica e desenvolvimento de ferramentas diagnósticas voltadas a populações altamente miscigenadas.

Palavras-chave: *Mycobacterium tuberculosis*; Coevolução; SLC11A1; P2X7; Genética de Populações