



VARIABILIDADE GENÉTICA DO HOSPEDEIRO E EVOLUÇÃO DA RESISTÊNCIA À MALÁRIA EM HUMANOS

Santo, L. C. R. E.^{1,3}; Nascimento, L. L. V.³; Sodré, A. G. O.^{2,3}; Carvalho, M. R.^{2,3};
Araújo, A. C. A.^{2,3}; Guerreiro-Duarte, J. R.^{2,3}; Guerreiro, J. F.³; Costa, G. L. C.³;
Figueiredo, F. A. P. L.³

¹ Ciências Biológicas. Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal do Pará. luisarlosdordoesto@gmail.com. ² Biomedicina. Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal do Pará. ³ Laboratório de Genética Humana e Médica (LGHM) - Universidade Federal do Pará.

Linha de pesquisa: 1. Genética do Hospedeiro Humano

RESUMO

A malária permanece como um dos mais persistentes desafios para a saúde pública global, responsável por aproximadamente 600 mil mortes anuais segundo a Organização Mundial da Saúde. Além de sua relevância epidemiológica contemporânea, a doença exerceu, ao longo dos últimos milênios, impacto decisivo sobre a evolução humana, consolidando-se como uma das forças seletivas mais intensas a moldar o genoma de populações expostas. Estima-se que um terço da variabilidade no risco de desenvolver formas graves da infecção seja atribuída a fatores genéticos do hospedeiro, especialmente variantes que modificam a estrutura das hemácias, modulam vias inflamatórias ou interferem nas interações parasita-hospedeiro. Esse arcabouço permite compreender por que determinados alelos



foram preservados, reduzidos ou fixados em diferentes regiões. Neste estudo, analisou-se a distribuição de cinco variantes clássicas associadas à resistência ou à suscetibilidade à malária — *DARC* rs2814778, *HBB* rs334, *G6PD* rs1050828, *TNF* rs1800629 e *CRI* rs17047660 — em populações com distintos históricos de exposição. Foram analisados grupos representativos de alta endemicidade histórica de malária (YRI, Yoruba in Ibadan, Nigeria; LWK, Luhya in Webuye, Kenya; e GWD, Gambian in Western Divisions), populações de países latino-americanos historicamente endêmicos, porém representadas por amostras urbanas de baixa transmissão atual (PEL, Peruvians from Lima; CLM, Colombians from Medellín; e ABraOM, Arquivo Brasileiro Online de Mutações, composto por indivíduos de São Paulo), e, por fim, populações de regiões com transmissão eliminada ou residualmente baixa há várias décadas (CEU, Utah Residents with Northern and Western European Ancestry; FIN, Finnish in Finland; e GBR, British in England and Scotland). Essa organização em três blocos — alta, intermediária e baixa exposição histórica — permite comparar gradientes de pressão seletiva que influenciaram a distribuição contemporânea das variantes. As frequências alélicas obtidas nos bancos Ensembl, *1000 Genomes* e ABraOM foram comparadas para investigar padrões compatíveis com processos evolutivos documentados na literatura. Os resultados revelaram clara estratificação populacional. O gene *DARC* (rs2814778) apresentou frequências próximas de fixação do alelo Duffy-null nas populações africanas, compatíveis com a vantagem adaptativa contra *Plasmodium vivax*. Nas populações europeias, o alelo esteve ausente, enquanto no Brasil surgiu em frequência intermediária (17%), refletindo a contribuição africana na formação genética nacional. As variantes *HBB* (rs334) e *G6PD* (rs1050828) exibiram padrão típico de polimorfismo balanceado: o alelo HbS variou entre 10 – 14% e o alelo deficiente de *G6PD* entre 4 – 21% na África, reduzindo-se substancialmente no Brasil (1 – 4%). Tais padrões reforçam o papel adaptativo na proteção parcial contra *P. falciparum*. O gene *CRI* (rs17047660), associado à formação de rosetas eritrocitárias, apresentou frequências elevadas na África (até 33%) e valores discretos no Brasil (6%). Já o polimorfismo *TNF* (rs1800629) mostrou comportamento distinto: o alelo A, relacionado a respostas inflamatórias intensas, foi mais frequente nas populações europeias (até 19%), hipótese



compatível com menor favorecimento em áreas endêmicas. De forma integrada, os achados corroboram que a intensidade da transmissão de malária moldou a diversidade genética humana. A população brasileira, marcada por miscigenação, apresenta padrão intermediário que evidencia a coexistência de heranças adaptativas distintas, relevantes para compreender a suscetibilidade contemporânea às doenças infecciosas.

Palavras-chave: *Plasmodium*; Genética de Populações; Seleção Natural; Polimorfismos; Genética do Hospedeiro

Instituição financiadora (opcional): LGHM, UFPA