

## RESUMO

---

### **Susceptibilidade Genética à Malária Cerebral em Crianças Angolanas**

As manifestações neurológicas da infecção pelo *Plasmodium falciparum*, que culminam com o coma não despertável, configuram a síndrome de malária cerebral. Esta é uma das síndromas mais graves de malária severa que contribui, em larga escala, para a elevada mortalidade da malária em crianças da África subsaariana.

A identificação de variantes genéticas do hospedeiro que influenciam a evolução clínica da malária severa e que determinam a fisiopatologia da malária cerebral é um dos desafios que persistem na investigação de factores genéticos da malária.

Esta tese teve como principal objectivo investigar variantes genéticas que, de um modo específico, permitissem diferenciar factores de risco de malária cerebral de factores de risco de malária severa não cerebral.

Foi desenhado um estudo de associação de casos-controlos, tendo-se analisado dezassete genes previamente correlacionados com a malária severa em 749 crianças angolanas. O estudo compara 130 casos de malária cerebral com 158 controlos de malária severa não cerebral, para detectar factores de risco específicos de malária cerebral. Para confirmar a exclusividade de eventuais factores de risco específicos de malária cerebral, os casos foram igualmente comparados a outros dois grupos controlo: 1) malária não complicada (142 doentes) e 2) crianças assintomáticas não infectadas (319 crianças).

No gene *Transforming growth factor, beta 2 (TGFB2)* foi identificado um haplótipo que, apenas no contexto da malária severa, aumenta o risco de progressão para a malária cerebral, permitindo distinguir os doentes com malária cerebral dos doentes com malária severa não cerebral. No gene *Heme oxygenase 1 (HMOX1)* foram identificados haplótipos que influenciam a evolução clínica da malária severa, quer conferindo susceptibilidade à malária

cerebral, quer diminuindo o risco de malária cerebral e de outras formas de malária severa. Todavia, exclusivamente nos doentes com malária cerebral, a configuração genotípica do haplótipo protector do gene *HMOX1* diminui os níveis plasmáticos do heme livre e concomitantemente promove o aumento da expressão do gene *HMOX1*.

Os resultados deste estudo sugerem que o gene *TGFB2* é um novo gene candidato para futuros estudos de associação à malária severa e especialmente à malária cerebral. O papel regulador evidenciado por variantes genéticas do *HMOX1* no metabolismo do heme nos doentes com malária cerebral, associado ao aumento de expressão génica do *HMOX1*, poderá proporcionar elementos adicionais para a patogénese da malária cerebral.

Esta tese realiza um escrutínio de genes que foram associados à malária severa para determinar o seu papel na evolução deste conjunto de síndromas, tendo concluído que apesar de parte dos genes associados à malária terem efeitos em múltiplos níveis na evolução clínica da doença, variantes dos genes *TGFB2* e *HMOX1* parecem afectar especificamente o risco de desenvolver malária cerebral.