

Kapitel 5

Zusammenfassung

Die Häufung humaner genetischer Variationen in Malariaendemiegebieten wird hauptsächlich darauf zurückgeführt, dass bestimmte Genotypen im Sinne einer angeborenen Resistenz gegenüber dem Parasiten zu einem Überlebensvorteil beitragen. In diesem Zusammenhang beschäftigen sich wissenschaftliche Untersuchungen mit den Genregionen der wichtigsten Mediatoren der Immunabwehr im Rahmen einer *Plasmodium falciparum* Infektion. Eine dieser Regionen stellt die Promotorregion der induzierbaren *Nitrit-Oxid-Synthase* (*iNOS*) dar. Dieses Enzym produziert Stickstoffmonoxid (NO) als Antwort auf proinflammatorische Zytokine im Rahmen einer Infektion. In den letzten fünf Jahren wurden für zwei Punktmutationen (*single nucleotide polymorphisms, SNPs*) sowie für einen Mikrosatelliten in der *iNOS*-Promotorregion Assoziationen mit der schweren Malaria beschrieben. Allerdings sind diese Ergebnisse — abhängig von den jeweiligen Untersuchungsgebieten — sehr widersprüchlich. Weiterhin gibt es Hinweise, dass in der untersuchten Genregion Haplotypen existieren, die möglicherweise hilfreich für das Verständnis funktioneller Zusammenhänge sind. Jedoch fand die Frage nach der Relevanz dieser Haplotypen in Bezug auf die Manifestation der Malaria bisher keine eindeutige Antwort.

Die Polymorphismen -954G→C, -1173C→T und der -2,5 kb CCTTT_(n) Mikrosatellit in der *iNOS*-Promotorregion schützen vor der Entwicklung einer schweren Malaria bzw. begünstigen deren Verlauf. Diese Hypothese wurde in der vorliegenden Arbeit für die *Northern Region* Ghanas im Rahmen einer verbundenen Fall-Kontroll-Studie mit je 290 Kindern mit schwerer Malaria, asymptomatischer Malaria und gesunden Kontrollen geprüft. Die Allelfrequenzen der SNPs *iNOS*-954G→C und *iNOS*-1173C→T und des -2,5 kb CCTTT_(n) Mikrosatelliten wurden bestimmt und miteinander verglichen. Anschließend wurde die Prävalenz

der hier zu beobachtenden Haplotypen (-954G→C/CCTTT₍₈₎, -1173C→T/CCTTT₍₁₃₎) in der Fallgruppe mit den beiden Kontrollgruppen verglichen. Schließlich wurden die Polymorphismen unabhängig voneinander sowie die Haplotypen auf ihren Einfluss auf bestimmte Symptome sowie Ereignisse im Verlauf der schweren Malaria geprüft.

Der Vergleich der Allelfrequenzen von *iNOS*-954G→C und *iNOS*-1173C→T zwischen den verschiedenen Untersuchungsgruppen ergab keinen signifikanten Unterschied. Hingegen war eine Kopienanzahl von ≥ 13 des -2,5 kb CCTTT_(n) Mikrosatelliten auf beiden Allelen mit schwerer Malaria assoziiert ($p = 0,03$). Weiterhin waren die SNPs *iNOS*-954G→C mit CCTTT₍₈₎ und CCTTT₍₁₃₎ mit *iNOS*-1173C→T assoziiert und legen die Existenz von Haplotypen nahe. Ein Zusammenhang zwischen der schweren Malaria und diesen Haplotypen konnte nicht gezeigt werden. Jedoch wurden bei der Betrachtung von Polymorphismen und Haplotypen im Zusammenhang mit klinischen Symptomen bzw. Ereignissen im Verlauf der schweren Malaria signifikante Zusammenhänge beobachtet. So geht der Haplotyp *iNOS*-954G→C/CCTTT₍₈₎ mit einer 82%igen Risikoreduktion der Entwicklung einer Hyperparasitämie (OR: 0,18; 95% KI: 0,04–0,8; $p = 0,03$) und der Haplotyp *iNOS*-1173C→T/CCTTT₍₁₃₎ mit einer 6-fach erhöhten Sterblichkeit einher (OR: 6,1; 95% KI: 1,6–24,1; $p = 0,009$).

Zusammenfassend fand sich im Untersuchungsgebiet Nordghana kein Hinweis auf einen protektiven Effekt der SNPs *iNOS*-954G→C und *iNOS*-1173C→T sowie des -2,5 kb CCTTT_(n) Mikrosatelliten auf die schwere Malaria. Die in der vorgestellten Untersuchung ermittelten Ergebnisse geben einen Hinweis darauf, dass in dieser Region eher Haplotypen als einzelne *iNOS*-Polymorphismen mit der schweren Malaria bzw. mit bestimmten Krankheitsmanifestationen assoziiert sind. So haben die in dieser Arbeit identifizierten Haplotypen zwar keinen Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit einer schweren Malaria per se, jedoch existieren sowohl protektive als auch negative Effekte auf bestimmte Krankheitsausprägungen (Hyperparasitämie, Mortalität). Es bleibt noch unklar, ob diese beobachteten Effekte direkt auf die jeweiligen Polymorphismen zurückzuführen sind (z. B. im Sinne einer Erhöhung der NO-Konzentration durch die Steigerung der Transkription von *iNOS*) oder ob die untersuchten Polymorphismen lediglich als Marker für tatsächlich funktionelle — jedoch noch unbekannt — Genregionen dienen, mit denen sie sich im Verteilungsungleichgewicht befinden.