

Wie hat sich die Zöliakie im Lauf der Evolution halten können?



Die Zöliakie wird unterdiagnostiziert; dabei ist sie in unserer westlichen Bevölkerung mit 1 bis 2% recht häufig. Verglichen mit einer Kontrollpopulation ist die Mortalität dieser Patienten erhöht. Erst in den fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts wurde die pathogenetische Rolle von Gluten entdeckt und gezeigt, dass die Krankheit am besten durch Elimination dieser Nahrungskomponente geheilt werden kann.

Die Zöliakie hat eine genetische Komponente. Familienstudien haben gezeigt, dass Geschwister von Patienten mit Zöliakie ein 20fach erhöhtes Risiko für diese Krankheit haben. Da es sich um eine schwere, unbehandelt mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergehende Erkrankung handelt, deren kurative Behandlung (Elimination von Gluten) man erst seit kurzem kennt, überrascht es, dass sie nicht im Laufe der Evolution verschwunden ist. Man könnte sich doch vorstellen, dass der Selektionsdruck dafür gesorgt hätte, dass Menschen mit dieser Erkrankung im Laufe der Jahrtausende eliminiert worden wären, da das Leiden bereits vor dem reproduktiven Alter zu erhöhter Mortalität führt.

Alexandra Zhernakova et al. sind in einem im *American Journal of Human Genetics* publizierten Artikel dieser Frage nachgegangen [1]. Die Autoren haben 195 Personen mit Zöliakie aus einer nordafrikanischen Population (Saharawi) untersucht, wo die Krankheit bei etwa 5,6% der Bevölkerung vorkommt. Diese Individuen wurden genetisch untersucht und mit 8154 Kontrollen aus Europa verglichen. Die Autoren schauten die Struktur von zehn Genloci an, von denen man weiss, dass sie bei Zöliakie involviert sind. In drei Loci fanden sie Anzeichen einer positiven Selektion, das heisst, die Übertragung bestimmter Allele, die ein Risiko für Zöliakie mit sich bringen, wurde in menschlichen Populationen begünstigt, was zu einer Häufigkeitszunahme im Laufe der Generationen führte. Die Autoren zeigten zudem, dass eine in diesen Allelen vorkommende Variante des Gens SH2B3 mit einer veränderten immunologischen Antwort einhergeht, insbesondere einer gesteigerten Reaktion der Leukozyten auf bakterielle Antigene und einer erhöhten Produktion bestimmter Zytokine. Man könnte sich also vorstellen, dass damals, als sich diese Variante rasch ausbreitete (etwa vor 1200 bis 1700 Jah-

ren), der Schutz gegen bakterielle Infektionen einen deutlichen Überlebensvorteil mit sich brachte, der die Nachteile der Erkrankung an Zöliakie bei weitem aufwog.

Diese Beobachtung scheint darauf hinzuweisen, dass das genetische Profil von Zöliakiepatienten zu einem in der Abwehr bakterieller Infektionen leistungsfähigeren Immunsystem verhilft. Möglicherweise bedeutete dies einen evolutionären Vorteil, da die Immunreaktion besser auf die vor einigen Jahrtausenden häufigen Infektionen zugeschnitten war.

Das ist eine interessante Beobachtung. Sie erlaubt den Schluss, dass eine genetische Variation, die mit einer potentiell letalen Krankheit einhergeht, in der Evolution dennoch einen Überlebensvorteil mit sich bringen kann, da sie gegen eine andere tödliche Erkrankung schützt. Man könnte auch spekulieren, dass die gesteigerte Immunreaktion auf gewisse bakterielle Antigene langfristig nachteilige Folgen haben und gar die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen begünstigen könnte.

Dies ist nicht das einzige Beispiel in der Literatur für eine positive Selektion durch Evolution. Auch bei der hohen Prävalenz an arterieller Hypertonie bei Personen afroamerikanischer Herkunft wurde eine genetische, evolutionär beeinflusste Ursache vermutet [2]. Dank der genetisch determinierten Fähigkeit, in der Niere viel Salz zu reabsorbieren, sollen die afrikanischen Sklaven in der Lage gewesen sein, die Überquerung des Atlantiks trotz knapper Trinkwasservorräte zu überleben.

Es handelt sich um eine faszinierende Studie. Sie zeigt eine in unserer Gesellschaft gar nicht so seltene Situation auf, dass ein Handicap zum Vorteil werden kann ... «Evolution heisst Vernunft des Stärkeren», sagte Jacques Godbout!

Gérard Waeber

Literatur

- 1 Zhernakova A, et al. Evolutionary and functional analysis of celiac risk loci reveals SH2B3 as a protective factor against bacterial infection. *Am J Hum Genet.* 2010;86(6):970–7.
- 2 Thompson EE, et al. CYP3A variation and the evolution of salt-sensitivity variants. *Am J Hum Genet.* 2004;75:1059–69.