

## Informationsmaterial

### Das Resistenz-Allel CCR5 $\Delta$ 32 – Selektion durch die HIV-Pandemie?

Das Allel für die HIV-Resistenz ist keineswegs gleichmäßig in der Weltbevölkerung vertreten. Obwohl der Ursprung des HI-Virus (sowohl HIV-1 als auch HIV-2) nachweislich in afrikanischen Ländern liegt, kommen die „Resistenz“-Allele bei Afrikanern nahezu gar nicht vor. Auch Ostasiaten, amerikanische Ureinwohner und die meisten Afroamerikaner sind nicht Träger des mutierten Allels, während es bei den „Weißen“ des europäischen und westasiatischen Raumes – Nachfahren der frühen Besiedler von Europa und Westasien – sehr weit verbreitet ist. Jedoch selbst in der europäischen Bevölkerung variiert diese Verbreitung und zeigt ein deutliches Nord-Süd-Gefälle (Abb.1). So tritt dieses mutierte Allel in Schweden bei bis zu 14% der Bevölkerung auf. Im mediterranen Raum ist es bei nur etwa 5% der Bevölkerung zu finden, während es in Saudi-Arabien und Ost-Asien fast überhaupt nicht auftritt (Stephens et al. 1998).

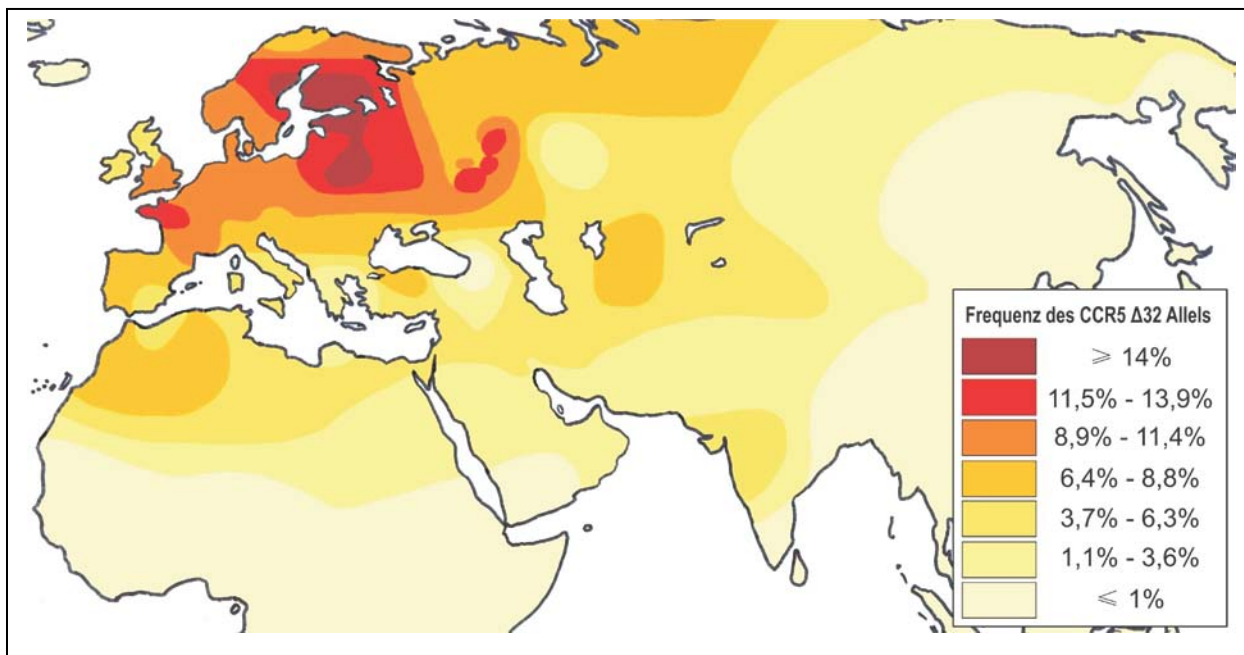


Abb.1: Frequenz des mutierten Allels (CCR5 $\Delta$ 32) in Europa, Asien und N-Afrika (vgl. Limborska et al., 2002).

Da das mutierte Allel in der afrikanischen Bevölkerung kaum vertreten ist, vermutet man, dass die Mutation erst auftrat, nachdem der Mensch von Afrika aus den europäischen Kontinent und weitere Teile der Erde besiedelt hatte. Diese Migration fand vor ca. 200.000 bis 130.000 Jahren statt und trug zur Verbreitung der Mutation bei. Dies erklärt, warum in Afrika fast keine Resistenzen zu finden sind. Auch für die innerhalb Europas feststellbare

## Evolution im Zeitraffer – Selektion der Resistenz gegen HIV (Information)

Variation in der Verbreitung lassen sich Vermutungen anstellen. Man nimmt an, dass ein verheerendes Ereignis stattfand, z.B. eine Epidemie durch einen Krankheitserreger, der eine ähnliche Eintrittspforte wie HIV in die menschlichen Zellen nutzte: das intakte CCR5-Protein. Mutationen in diesem Gen und das daraus resultierende defekte Protein könnte einige Menschen vor einer Infektion geschützt und ihnen einen erheblichen Überlebensvorteil verschafft haben, so dass sich das mutierte Allel in der Folge regional stark hätte ausbreiten können. Über die Frage, welcher Erreger dafür verantwortlich war, wird momentan geforscht. Potentielle Erreger, die immer wieder hiermit in einen Zusammenhang gebracht werden, sind die Erreger der Pest (*Yersinia pestis*), der Grippe oder auch der Tuberkulose (Dean & O'Brien, 1998).

Einige Untersuchungen geben Hinweise darauf, dass die Pest-Pandemien zwar Perioden mit starkem Selektionsdruck darstellten, auf der anderen Seite aber auch die immer wiederkehrenden Pocken-Epidemien einen zwar schwächeren aber trotzdem kontinuierlichen Selektionsdruck ausübten (Galvani & Slatkin, 2003). Die Hypothese, dass der Pocken-Erreger (*Variola major*) als Selektionsfaktor wirkt, stützen die Forscher auf verschiedene Argumentationen. Auf der Grundlage eines Populationsgenetischen Modells führten sie Simulationen durch, um die Auswirkungen der unterschiedlichen Krankheiten auf die Verbreitung des mutierten Allels in der europäischen Bevölkerung zu untersuchen (Daten und konkrete Parameter der Simulationen siehe Galvani & Slatkin [2003]). Es wurden zwei Szenarien getestet:

- a) Der Einfluss der Pest-Pandemien: Für die Zeit von 1300 bis 2000 wurden die beiden großen Pandemien „Schwarzer Tod“ (1346-1352) und die „Große Pest“ (1665-1666) simuliert, die jeweils 40% bzw. 20% der europäischen Bevölkerung auslöschten. Simuliert wurde auch ein intermittierendes Auftreten kleinerer Epidemien, die etwa alle 10 Jahre ca. 10% der Bevölkerung töteten. Der letzte Ausbruch fand ca. 1750 statt.
- b) Der Einfluss der Pocken-Epidemien: Für den Zeitraum von 1300 bis 2000 wurde angenommen, dass alle 5 Jahre die Sterblichkeit mit 30% einen Höhepunkt erreichte, im Gegensatz zu den Pest-Epidemien aber auch in den Zwischenzeiten relativ hohe Sterblichkeiten zu beobachten waren. Der letzte Ausbruch fand ca. 1980 statt.

Die von Galvani & Slatkin (2003) mit entsprechenden Parametern durchgeführten Simulationen zeigten, dass nur der kontinuierliche Selektionsdruck durch die Pocken eine solch hohe Frequenz des mutierten Allels von 10% in der europäischen Bevölkerung

Evolution im Zeitraffer – Selektion der Resistenz gegen HIV (Information)

verursachen kann. Im Gegensatz dazu würde unter dem Einfluss des Pest-Erregers die Allelfrequenz nur zu einer Frequenz von 0,8% oder weniger evolvieren.

Duncan et al. (2005) argumentieren vehement gegen diese Ideen und vertreten eine andere Hypothese. In Anlehnung an Galvani & Slatkin (2003) gehen sie in ihren Simulationen davon aus, dass für die Zeit um 1300 eine Ausgangs-Frequenz des mutierten Allels CCR5 $\Delta$ 32 von  $5 \times 10^{-5}$  angenommen werden kann. Heute ist das Allel in Europa bei ca. 10% der Bevölkerung vertreten.

- Der Schwarze Tod, von dem man annimmt, dass es sich um die Beulenpest handelte, tötete in den Jahren 1347 bis 1350 ca. 40% der Bevölkerung. Diese einmalige Pandemie hätte diese Frequenz des mutierten Allels jedoch nur auf ca.  $10^{-4}$  erhöht. Dies ist der Fall, weil sich der Anteil der resistenten, geschützten Individuen verdoppelt, wenn die Hälfte der Bevölkerung stirbt. Die Hypothese einiger Wissenschaftler, dass die Beulenpest-Epidemien über einen Zeitraum von 400 Jahren etwa alle 10 Jahre immer wieder auftraten und Teile der Bevölkerung töteten, konnte durch mathematische Modelle widerlegt werden. Außerdem ist inzwischen bekannt, dass das Bakterium *Yersinia pestis*, der Erreger der Beulenpest, nicht den Rezeptor CCR5 als Eintrittspforte in die Zellen nutzt und somit als Selektionsfaktor ausgeschlossen werden kann.
- Die Hypothese anderer Wissenschaftler (z.B. Galvani & Slatkin, 2003), dass Pocken-Epidemien, die zwischen 1347 und 1970 alle 5 Jahre ihren Höhepunkt gehabt haben sollen, für die starke Erhöhung der Allelfrequenz verantwortlich seien, ist nach Duncan et al. (2005) ebenfalls nicht gültig: Eine tödliche Form der Pocken trat in England erst 1628 auf, vorher waren die Pocken keine ernst zu nehmende tödliche Krankheit. Die jährlichen Todesfälle überstiegen in London vor 1710 nicht die Zahl 1000. Mit der ‚Variolation‘ (einer Form aktiver Immunisierung) half man sich ab 1750 gegen die Pocken und bereits 1800 begann man, gegen das Pockenvirus zu impfen. Schon um 1900 waren die Pocken aus Europa verschwunden. Sie können also keinen so deutlichen Effekt auf den Anstieg der Allelfrequenz ausgeübt haben, wie in den o.g. Simulationen beschrieben wird, auch wenn das Virus den Rezeptor CCR5 als Eintrittspforte in die Wirtszelle nutzt.

Duncan et al. (2005) gehen vielmehr davon aus, dass es sich bei dem Erreger, der den Schwarzen Tod (1347) und die regelmäßig wiederkehrenden Seuchen (1347-1670) ausgelöst hat, nicht um das Bakterium *Yersinia pestis* und damit die Beulenpest handelte, sondern um

### Evolution im Zeitraffer – Selektion der Resistenz gegen HIV (Information)

ein unbekanntes Virus, das hämorrhagisches Fieber auslöst und direkt von Mensch zu Mensch übertragen werden kann – eine Viruserkrankung, deren bekannteste heutige Form das Ebola-Fieber ist und deren Mortalität bei 100% liegt. Ein solches Virus, das wie das Pockenvirus oder HIV den Rezeptor CCR5 als Eintrittspforte in die Zellen des menschlichen Immunsystems nutzt, könnte nach Duncan und seinen Kollegen für die regelmäßigen Epidemien des Mittelalters in Europa gesorgt haben, so dass die Frequenz der Mutation in den entsprechenden Regionen außerhalb Afrikas so stark zunahm (siehe Abb.1). Duncan bezeichnet diese Erkrankung als ‚hämorrhagische Pest‘.

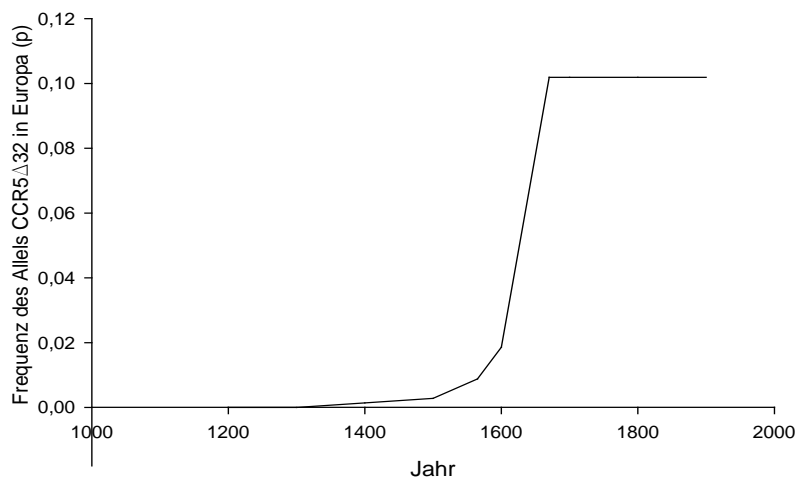


Abb.2: Simulation der Veränderungen in der Frequenz des CCR5Δ32-Allels (p) durch die hämorrhagische Pest (vgl. Duncan et al., 2005).

Als in den meisten Gebieten Europas der Selektionsdruck durch das hämorrhagische Fieber am Ende des 17. Jahrhunderts wegfiel, und der Vorteil dieser Mutation augenscheinlich bedeutungslos geworden war, sank die Allelfrequenz nicht – wie bei Genetischer Drift zu erwarten wäre – ab, sondern blieb konstant (siehe Abb.2). Dies führen Duncan et al. (2005) auf den zunehmenden Einfluss der Pocken in dieser Zeit zurück, die einen schwächeren, aber kontinuierlichen Selektionsdruck aufrecht erhielten. In Skandinavien, Polen und Russland traten bis ca. 1800 weiterhin Epidemien der hämorrhagischen Pest auf, so dass in diesen Gebieten wesentlich länger ein großer Selektionsdruck auf dem mutierten Allel lag, was die deutlich höheren Allelfrequenzen (>14%) in diesen Regionen erklärt (siehe Abb.1).

**Literatur:**

- Dean, M. and S. O'Brien (1998): Die Suche nach Resistenz-Genen gegen AIDS. Spektrum der Wissenschaft 2, 38-45.
- Duncan, S.R., Scott, S., Duncan, C.J. (2005): Reappraisal of the historical selective pressures for the CCR5-Δ32 mutation. Journal of Medical Genetics 42(3): 205-208.
- Freeman, S. and J.C. Herron (2007): A Case for Evolutionary Thinking: Understanding HIV. Evolutionary analysis, Prentice Hall: 3-36.
- Galvani, A.P. and M. Slatkin (2003): Evaluating plague and smallpox as historical selective pressures for the CCR5-Δ32 HIV-resistance allele. Proceedings of the National Academy of sciences of the USA 100(25): 15276-15279.
- Limborska, S.A. et al. (2002): Analysis of CCR5Δ32 Geographic Distribution and Its Correlation with Some Climatic and Geographic Factors. Human Heredity 53: 49-54
- Stephens, J.C., D.E. Reich, et al. (1998): Dating the Origin of the CCR5-d32 AIDS-Resistance Allele by the Coalescence of Haplotypes. American Journal of Human Genetics 62: 1507-1515.