KRANK *HEISST AUCH* GESUND

Die Evolution formte ein Immunsystem, das vor Krankheiten schützt. Und oft gleichzeitig neue Leiden auslöst. Was ist da schiefgelaufen?

TEXT: KRISTINA VAILLANT

MONTAGE: AXEL KOCK
FOTOS VON: SHUTTERSTOCK (2), ISTOCK, ALAMY (2)

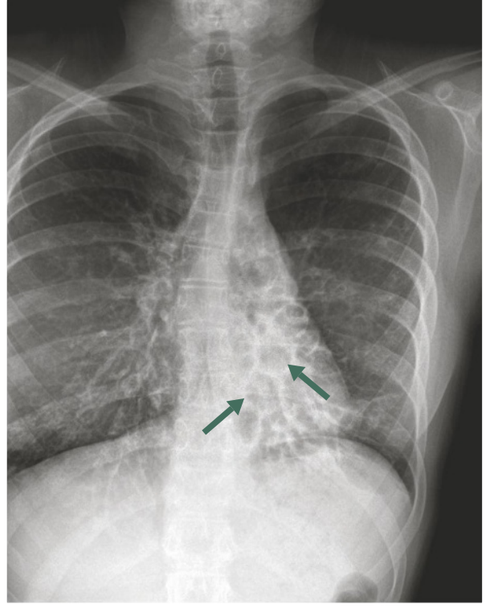
Werden wir krank, dann leiden wir. Und verfluchen oftmals unseren siechen Körper: Warum lässt er uns nur so im Stich?

Tatsache ist: Unser Organismus ist ein Kompromiss zwischen teils gegensätzlichen Anforderungen, geschmiedet von der Evolution. Was uns vor einem Leiden schützt, macht uns für ein anderes anfällig. Das sieht man zum Beispiel an der schweren Stoffwechselkrankheit Mukoviszidose.

Von den fast 785 000 Säuglingen, die im Jahr 2017 in Deutschland geboren wurden, bekamen 206 diese Diagnose. Die Kinder leiden darunter,

Die Evolution des Menschen wurde durch den Kontakt mit Krankheitserregern geprägt. Unsere Gene passten sich immer wieder an – dieser Prozess hat aber nicht nur schützende Wirkung.

dass sich zäher Schleim im Gewebe zwischen ihren Zellen bildet. Vor allem Lunge und Bauchspeicheldrüse nehmen Schaden. Die Ursache sind Mutationen auf dem CFTR-Gen. Sie kommen recht häufig vor: Jeder 25. Mensch europäischer Abstammung gilt als Träger einer solchen Genvariante. Krank macht sie aber nur, ▸



Die Zeichnung aus dem 19. Jahrhundert zeigt Typhuskranke in Russland. Der evolutionäre Schutz vor der Erkrankung geht womöglich mit der Veranlagung zu Mukoviszidose einher. Dabei sitzt Schleim in der Lunge, im Röntgenbild zu sehen unter anderem als weiße Strukturen (siehe Pfeile).

wenn sie von beiden Elternteilen weitergegeben wird.

Auch wenn die bis heute unheilbare Krankheit erst in den 1930er-Jahren beschrieben wurde, begleitet sie die Menschheit schon sehr lange. Warum hat die Evolution nicht vor Jahrtausenden dafür gesorgt, dass die schädlichen Mutationen aus dem Erbgut verschwinden?

Die Antwort lautet: Sie müssen mit einem Überlebensvorteil verbunden gewesen sein. Im Fall der Mutation auf dem Mukoviszidose-Gen vermuten Wissenschaftler, dass die Genveränderungen auch vor einer Erkrankung durch Cholera-, Tuberkulose- oder Typhusbakterien schützen. Das Bakterium Salmonella typhi aus der Gattung Salmonella beispielsweise war schon vor weit über 10 000 Jahren verbreitet. Möglicherweise entwickelte sich der Schutz also schon unter den Jägern und Sammlern der Steinzeit.

Bei weltweit bis zu 21 Millionen Typhusinfektionen und 160 000 Todesfällen jährlich nach Schätzungen der WHO ist der Schutz für Menschen auch heute überlebenswichtig, vorwiegend in Ländern Afrikas und Asiens. In Europa gab es noch bis Mitte des 19. Jahrhunderts Epidemien mit der Durchfallerkrankung. So im Winter 1846/47, als in Oberschlesien rund 15 000 Menschen der Typhusseuche zum Opfer fielen.

»Man würde erwarten, dass aufgrund der natürlichen Selektion schädliche Genvarianten verschwinden«, sagt Tobias Lenz, der am Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie in Plön das Immunsystem des Menschen erforscht. »Mutationen können sowohl Nachteile bringen als auch Vorteile – und manchmal überwiegt der Vorteil gegenüber dem Nachteil.«

Das erklärt aber nur zum Teil, warum die Mukoviszidose nicht verschwunden ist. Zum einen gibt es Menschen, die einen entsprechenden Gendefekt nur von einem Elternteil geerbt haben und deshalb selbst nicht erkranken. Dennoch können sie die fehlerhafte Erbinformation an ihre Kinder weitergeben. Zum anderen verläuft die Krankheit unterschiedlich schwer, je nachdem, welche Veränderung des CFTR-Gens vorliegt. Inzwischen sind 2000 verschiedene Mutationen bekannt. Dazu kann der Krankheitsverlauf durch Umwelteinflüsse abgeschwächt werden, etwa durch eine medizinische Behandlung. »So kann es sein, dass ein Betroffener doch Kinder bekommt und seine Genvariante weiterverbreitet«, sagt Lenz.

Erklärungen wie die von Tobias Lenz sind jene Gedankengänge, mit denen die Evolutionsmedizin versucht, Krankheit und Gesundheit beim Menschen zu verstehen. Vor dem Hintergrund der menschlichen Entwicklungsgeschichte erscheint Krankheit dann nicht nur als gefährlicher Ausnahmezustand, sondern auch als – mitunter wünschenswertes – Ergebnis der evolutionären Selektion. So brachte etwa der aufrechte Gang eine doppelte S-förmige Krümmung der Wirbelsäule mit sich. Sie macht das Rückgrat wiederum anfällig für Beschwerden. Wer sich wenig bewegt, bekommt das besonders zu spüren.

Die Experten fragen daher – geleitet durch Darwins Evolutionslehre – nicht nur danach, was im Organismus passiert, wenn wir krank werden. Sie suchen nach grundsätzlichen Schwachstellen unseres Organismus und nach deren Ursprung.

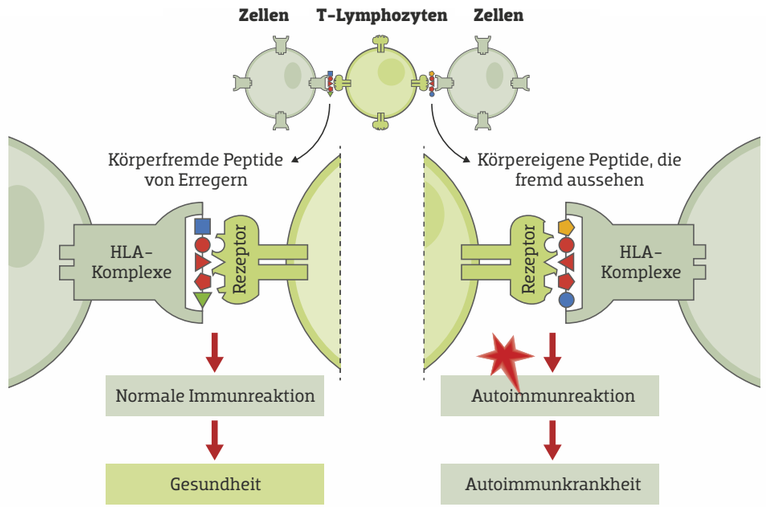
»Wir wollen wissen, warum manche Teile des menschlichen Körpers so fehleranfällig sind und warum wir diese und keine anderen Krankheiten bekommen«, schrieben der Mediziner Randolph Nesse und der Evolutionsbiologe George Williams bereits 1994 in ihrem programmatischen Buch »Warum wir krank werden«. Die beiden prägten den Begriff »Darwinian medicine«, im Deutschen »Evolutionsmedizin« genannt.

Tobias Lenz untersucht die Frage, warum krank machende Genvarianten nicht untergehen, am Beispiel der erworbenen Immunantwort – jenes Teils der Körperabwehr, der im Gegensatz zum angeborenen Immunsystem erst spät in der Entwicklungsgeschichte der Wirbeltiere entstand. Die Zellen des erworbenen Immunsystems bekämpfen Erreger gezielt – auch solche, mit denen der Organismus noch nie zuvor in Kontakt gekommen ist (siehe auch P.M. 06/2020).

In mittelalterlichen Skeletten wurden genetische Varianten gefunden, die Menschen anfällig für Leprainfektionen machen.

Lepra kann bewirken, dass Zehen abfallen – wie bei diesen Füßen.

FOTOS: GETTY IMAGES (2), SCIENCE PHOTO LIBRARY, DORTHE PEDERSEN / UNI KIEL (2), IMAGO; INFOGRAFIK: AXEL KOCK



Gegen das Fremde, gegen das Selbst

IMMUNABWEHR Wenn Krankheitserreger Körperzellen infizieren, dann erkennt das Immunsystem die Infektion auf der Zelloberfläche. HLA-Proteine sorgen dafür, dass sich aus Fragmenten der **Erreger** kleine Komplexe auf den befallenen Zellen bilden. T-Lymphozyten erkennen die körperfremden Peptide auf den Zelloberflächen, docken mit Rezeptoren an und zerstören die infizierten Zellen. Doch das kann schiefgehen: Denn manche der Komplexe sehen aus wie fremde Peptide, gehören aber zu uns selbst. Die T-Lymphozyten verwechseln das – und greifen gesunde Zellen an. Das kann eine **Autoimmunkrankheit** zur Folge haben.

5–8 %
der Menschen in westlichen Industrieländern leiden Schätzungen zufolge an Autoimmunerkrankungen. Diese können verschiedene Organe betreffen, etwa die Schilddrüse, die Haut, die Bauchspeicheldrüse oder die Gefäße.

Wenn zum Beispiel eine Zelle von Viren befallen ist, bilden sich mithilfe der HLA-Proteine kleine Erkennungszeichen auf ihrer Hülle. Sie signalisieren dem Immunsystem, dass sich im Innern Eindringlinge verstecken. Bestimmte weiße Blutkörperchen, die T-Lymphozyten, docken an diese Zeichen an und zerstören die infizierte Zelle. Die Vermehrung des Virus wird gestoppt.

Menschen, die viele verschiedene Varianten in den HLA-Genen besitzen, haben ein besonders schlagkräftiges Immunsystem. Denn je mehr unterschiedliche HLA-Proteine gebildet werden, desto mehr Arten von Viren, Bakterien, Pilzen oder Parasiten kann das Immunsystem erkennen und bekämpfen.

Ein klarer Vorteil – der aber auch ins Gegenteil umschlagen kann. Denn mit den vielen Varianten wächst die Gefahr, dass gesunde Körperzellen fälschlicherweise als fremd identifiziert und attackiert werden. Dann sterben Zellen ab, ▸

die gar nicht infiziert sind. Eine Autoimmunkrankheit kann die Folge sein. So verursacht bei rheumatoider Arthritis das Immunsystem Entzündungen im Gewebe der Gelenke, bei Diabetes Typ 1 trifft es Zellen der Bauchspeicheldrüse. »Man kann davon ausgehen, dass unser Immunsystem im Laufe der Jahrmillionen eigentlich optimal ausbalanciert worden ist, sodass wir möglichst wenige Autoimmunkrankheiten bekommen und uns gleichzeitig gegen möglichst viele Infektionen wehren können«, sagt Lenz. Ein Gleichgewicht, das allerdings durch Umweltveränderungen, Stress, Ernährungsgewohnheiten und einen ungesunden Lebensstil gestört werden kann.

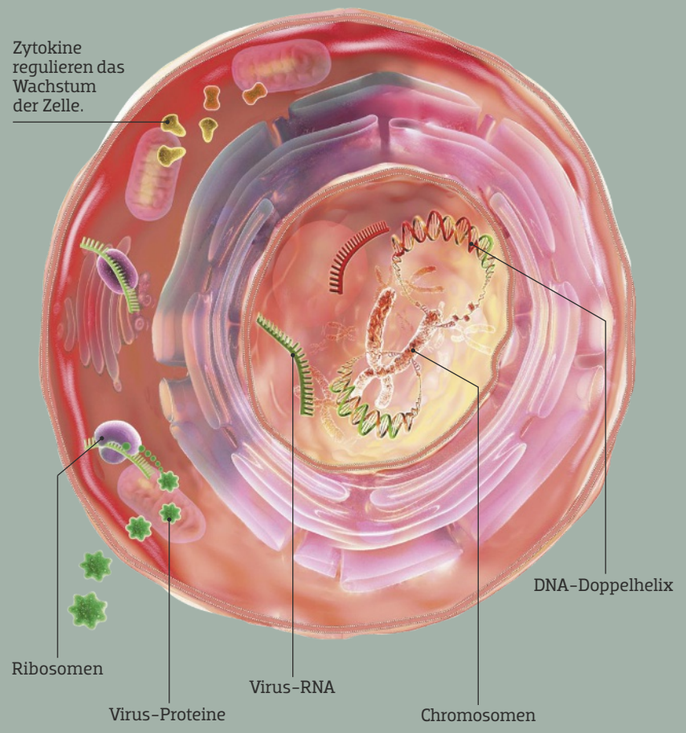
Krankheit und Immunität verhalten sich aus evolutionsbiologischer Sicht zueinander wie zwei Seiten derselben Medaille: Das eine ist nicht ohne das andere zu haben. Denn auch die Entwicklung der Mikroorganismen, die uns krank machen können, ist von der Evolution des Menschen nicht zu trennen. »Es gibt seit Millionen von Jahren eine Co-Evolution zwischen den parasitären Organismen und ihren Wirten«, sagt Christine Leib-Mösch.

Die Biochemikerin, die bis vor zwei Jahren am Helmholtz-Zentrum München forschte, ist Expertin für endogene Retroviren. Diese sind Relikte von Infektionen, die unsere Urahnen durchgemacht und die ihren genetischen Abdruck in unserem Erbgut hinterlassen haben. Die Retroviren haben sich gut an uns Menschen angepasst: Sie infizieren Spermien und Eizellen, integrieren sich in deren Erbgut und werden anschließend wie andere Gene auch an die Nachkommen weitergegeben.

40
Millionen Jahre
So lange ist es womöglich her, dass Retroviren erstmals unsere Ahnen infizierten und sich in ihr Erbgut integrierten.

Tatsächlich machen solche retroviralen Elemente einen beträchtlichen Teil des menschlichen Erbguts aus. Von den etwa drei Milliarden Basenpaaren, aus denen die menschliche DNA besteht, entfallen nur ungefähr zwei Prozent auf die Gene, die den Bauplan für lebenswichtige Proteine liefern. Endogene Retroviren hingegen, von denen die ersten 1981 identifiziert wurden, haben einen Anteil von etwa neun Prozent am Genom. In Mäusen verhalten sich diese Elemente nach wie vor wie Viren: Sie können in andere Zellen eindringen und beispielsweise Blutkrebs auslösen. Im menschlichen Erbgut hingegen sind sie weitgehend außer Gefecht gesetzt.

Beim Menschen verhindern Mutationen, dass die endogenen Retroviren die Zelle verlassen und andere Zellen infizieren«, sagt Leib-Mösch. Aber das ist noch nicht alles. Die stillgelegten Viren können dem Menschen sogar von Nutzen sein, beispielsweise, indem sie die Aktivität von Genen steuern.



INS ERBGUT EINGESCHLICHEN

Endogene Retroviren machen einen Teil unseres Erbguts aus. Die Viren befallen die Zellen ihres Wirtes, schreiben ihre Erbinformationen von RNA in DNA um und bauen diese ins Erbgut der Zellen ein. Geschieht das bei Eizellen oder Spermien, kann die Erbinformation der Viren vererbt werden. Sie ist dann in die DNA integriert und kann dort über Generationen schlummern. Manche der Gene können Krebs auslösen, wenn sie aktiv werden, vermuten Forscher. Die Grafik zeigt eine Zelle, deren DNA Erbinformationen von Retroviren enthält – als Doppelhelix lagert sie aufgerollt in den Chromosomen. Sollen Proteine entstehen, wird zunächst eine RNA-Abschrift hergestellt. An den Ribosomen werden die Proteine zusammengesetzt.

Das bekannteste Beispiel ist das Amylase-Gen. Es ist in der Bauchspeicheldrüse sowie den Speicheldrüsen in Mund und Rachen aktiv und am Zuckerstoffwechsel beteiligt. Dank diesem genetischen Helfer können wir stärkehaltige Nahrung wie Mais, Reis oder Kartoffeln verdauen. In den Speicheldrüsen des Mundes sei das Gen aber nur aktiv, so Leib-Mösch, weil im Laufe der Evolution ein Retrovirus-Element eingefügt worden sei. »Und das ist nur beim Menschen und einigen Affenarten geschehen.« Für die Evolution des Menschen war das ein großer Schritt: Weil sich Viren im Erbgut eingenistet hatten, konnten wir uns neue Nahrungsquellen erschließen.

Viren und andere Krankheitserreger treiben also die Evolution voran. Insofern tragen wir die Krankheitsgeschichte unserer Vorfahren in uns. Um diese Zusammenhänge zu erhellen, blickt Tobias Lenz gezielt in die DNA unserer Urahnen. Die Methoden, um sie aus jahrhundertealten organischen Überresten zu gewinnen und zu rekonstruieren, wurden seit Mitte der 1980er-Jahre entwickelt.

Mit einem internationalen Team untersuchte Lenz die DNA von 69 mittelalterlichen Skeletten, die zwischen 1270 und 1550 auf einem Friedhof in Dänemark beerdigt wurden und eine schwere Form der Infektion mit dem Lepra-Erreger, einem Bakterium, aufwiesen. Bei vielen fand er eine genetische Ausprägung in den HLA-Genen, von der man weiß, dass sie auch heute lebende Menschen empfänglicher für eine Lepra-Infektion macht.

Doch diese Veranlagung ist nicht nur von Nachteil. Denn die Gen-Variante hängt unter anderem mit einem Schutz vor Diabetes zusammen. Das könnte ein Grund sein, warum sie nicht schon lange aus dem menschlichen Genpool verschwunden ist.

Wissenschaftlich bewiesen sind solche Zusammenhänge noch nicht. Das liegt auch daran, dass es recht wenige DNA-Daten aus uralten menschlichen Überresten gibt. Es sei eher eine Suche nach Indizien, sagt Lenz. »Durch diese Untersuchungen können wir verstehen, inwieweit frühere Anpassungen an Krankheiten zu dem beigetragen haben, was wir heute sind.« Daraus ließe sich zwar noch kein Therapieansatz ableiten. »Doch sie liefern Erklärungen dafür, warum wir heute krank werden.« ■

Krebsvorsorge
Schwanzlurche wie der Axolotl können Teile ihres Skeletts regenerieren. Säugetiere haben diese Fähigkeit im Lauf der Evolution eingebüßt, können dafür aber möglicherweise Krebs besser unterdrücken.

Kristina Vaillant
findet die Einsichten der Evolutionsbiologie beruhigend: Wir können nur begrenzt selbst verantwortlich für unsere Gesundheit sein.

P.M. KOMPAKT

- **Krankheit und Gesundheit** sind aus evolutionsbiologischer Sicht zwei Seiten einer Medaille.
- Gene, die uns vor einem Leiden **schützen**, können womöglich ein anderes **auslösen**.
- **Evolutionsmediziner** versuchen zu verstehen, warum das so ist.

FOTOS: SCIENCE PHOTO LIBRARY (2), ADOBE STOCK

Krebszellen vermehren sich schneller als andere Zellen. Hier eine Lungenkrebszelle bei der Teilung.

Evolution eines Tumors

KAMPF UMS ÜBERLEBEN Auch Krebs wird durch Mutationen ausgelöst. Entweder ist die Genveränderung von den Eltern vererbt, oder Zellen **mutieren** im Laufe des Lebens – zufällig oder ausgelöst durch Strahlung, Chemikalien oder Viren. Die Zellen entwickeln Fähigkeiten, durch die sie sich besonders gut vermehren oder im Körper verteilen können. Sie liefern sich einen Wettbewerb um Überlebensvorteile, ganz im Sinne der Evolution. Eigentlich sollte das Immunsystem die entarteten Zellen erkennen und zerstören. Doch das gelingt nicht, weil diese Signale aussenden, die das Immunsystem bremsen, die Zellen werden quasi unsichtbar. Hier setzen neue **Krebstherapien** an: Bei der Checkpoint-Inhibitoren-Therapie werden Signale blockiert, die das Immunsystem hemmen. Die Abwehr kann wieder angreifen.