

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Η αλληλεπίδραση των παθογόνων μικροοργανισμών με τον άνθρωπο: μια εξελικτική προσέγγιση

Μ. Διαμαντοπούλου, Α. Σ. Πρωτόπαπα, Κ. Ευαγγέλου, Ν. Βλαχάδης

Ανθρωπολογικό Μουσείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα ανασκόπηση αποσκοπεί στην παρουσίαση και εμβάθυνση της περίπλοκης εξέλιξης του ανθρώπινου ανοσοποιητικού συστήματος και της αλληλεπίδρασης με τους παθογόνους μικροοργανισμούς υπό το πρίσμα της εξελικτικής Ιατρικής. Η πρόσφατη πρόοδος στην διερεύνηση των μοριακών και γενετικών δεικτών έχει επιτρέψει μια βαθύτερη κατανόηση των εξελικτικών σχέσεων. Η εξέλιξη του ανοσοποιητικού συστήματος, ιδιαίτερα η μετάβαση από την έμφυτη στην προσαρμοστική ανοσία αποτελεί βασικό επίκεντρο. Περαιτέρω, μέσω μιας σειράς περιπτώσιολογικών μελετών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης της ελονοσίας, της αφρικανικής τρυπανοσωμίας, της κυστικής ίνωσης, των νοροϊών και των λοιμώξεων HIV και COVID-19, αποκαλύπτονται τα περίπλοκα γενετικά υποστρώματα της αντοχής στις ασθένειες και η δυναμική συνεξέλιξη ανθρώπων και παθογόνων, καθώς και προτείνονται ερμηνείες για την επικράτηση επιβλαβών αλληλόμορφων σε υψηλές συχνότητες στους σύγχρονους ανθρώπινους πληθυσμούς. Διερευνάται όχι μόνο το εξελικτικό μας παρελθόν, αλλά παρέχονται κρίσιμες γνώσεις για τη συνεχιζόμενη μάχη μεταξύ των ανθρώπων και των μολυσματικών ασθενειών, υπογραμμίζοντας τον απαραίτητο ρόλο της έρευνας στην κατανόηση της βιολογικής μας κληρονομιάς και την πρόβλεψη των μελλοντικών εξελίξεων.

Λέξεις ευρετηρίου: εξέλιξη, εξελικτική Ιατρική, φυσική επιλογή, ανοσοποιητικό σύστημα, λοιμώξεις, παθογόνοι μικροοργανισμοί

Μ. Διαμαντοπούλου, Α. Σ. Πρωτόπαπα, Κ. Ευαγγέλου, Ν. Βλαχάδης. Η αλληλεπίδραση των παθογόνων μικροοργανισμών με τον άνθρωπο: μια εξελικτική προσέγγιση. *Επιστημονικά Χρονικά* 2024; 29(2): 187-202

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα λοιμώδη νοσήματα υπήρξαν σιωπηλοί αρχιτέκτονες της ανθρώπινης ιστορίας, σμιλεύοντας την βιολογική μας εξέλιξη. Τα μικροβιακά παθογόνα έχουν αναπτύξει στρατηγικές αλληλεπίδρασης με τον άνθρωπο προκειμένου να επιβιώσουν και να πολλαπλασιαστούν που μπορεί να οδηγήσει σε επιβλαβείς συνέπειες για τον ξενιστή, με αποτέλεσμα μολυσματικές ασθένειες. Καθώς οι

άνθρωποι έχουν αναπτύξει μηχανισμούς για την άμυνα κατά των παθογόνων μικροοργανισμών, όπως το ανοσοποιητικό σύστημα, οι παθογόνοι μικροοργανισμοί έχουν με τη σειρά τους αναπτύξει στρατηγικές για να διαφεύγουν από την ανίχνευση του ανοσοποιητικού συστήματος και να εξουδετερώνουν τις άμυνες του ξενιστή. Επιπλέον, η αλληλεπίδραση μεταξύ μικροβιακών παθογόνων και ανθρώπων

επιηρεάζεται από τη γενετική ποικιλομορφία τόσο του πληθυσμού του ξενιστή όσο και του παθογόνου. Η γενετική ποικιλομορφία στον πληθυσμό του ξενιστή μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετική ευαισθησία στη μόλυνση και τη νόσο με αποτέλεσμα την επικράτηση διαφορετικών γονιδιακών παραλλαγών σε ειδικές περιβαλλοντικές συνθήκες, ενώ η γενετική ποικιλομορφία στον πληθυσμό του παθογόνου μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση νέων στελεχών που μπορεί να είναι πιο νοσογόνα ή ανθεκτικά στη θεραπεία. Στην παρούσα ανασκόπηση επιχειρείται η ανάλυση των κεντρικών παραμέτρων των παραπάνω αλληλεπιδράσεων μέσα από τη σκοπιά της εξελικτικής Ιατρικής, που αναφέρεται στην εφαρμογή των αρχών της εξέλιξης και της φυσικής επιλογής για την κατανόηση της ανθρώπινης ποικιλομορφίας και της νόσου [1, 2].

ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Παραδοσιακά, οι επιστήμονες συνήγαγαν γεγονότα των παλαιών πληθυσμών, όπως μεταναστεύσεις, χρησιμοποιώντας μια ποικιλία απλών υπολογιστικών και στατιστικών προσεγγίσεων στη γενετική του πληθυσμού. Ο κυριότερος τρόπος ήταν με την χρήση των ομάδων αίματος και των πρωτεϊνών, οι γνωστοί ως «κλασικοί δείκτες». Στη δεκαετία του 1980 σημειώθηκε μια σημαντική αλλαγή με την εισαγωγή της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR), που επέτρεψε τη μελέτη των εξελικτικών σχέσεων μεταξύ των αλληλόμορφων. Οι πρώτοι μοριακοί δείκτες περιλάμβαναν το μιτοχονδριακό DNA και τη μη

ανασυνδυαζόμενη περιοχή των φυλετικών χρωμοσωμάτων. Το πεδίο προχώρησε στη χρήση δεικτών σε όλο το γονιδίωμα, αρχικά μέσω μικροδορυφόρων και αργότερα μέσω των συστοιχιών των μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (Single Nucleotide Polymorphism, SNP). Η αλληλούχιση επόμενης γενιάς (Next Generation Sequencing, NGS) ξεπέρασε όλους τους προηγούμενους περιορισμούς δημιουργώντας εκτεταμένα δεδομένα ολόκληρου του γονιδιώματος, επιτρέποντας την ακριβέστερη ανίχνευση των εξελικτικών προτύπων [1-3]. Εξετάζοντας τις αλληλουχίες DNA είναι δυνατό να ανιχνευθούν οι γονιδιακές μεταλλάξεις. Σε ένα ισορροπημένο εξελικτικό περιβάλλον οι τυχαίες μεταλλάξεις μεταβιβάζονται περίπου με τον ίδιο ρυθμό (ουδέτερη επιλογή). Ωστόσο, κάποιες αλλαγές μπορεί να είναι επιβλαβείς και να εξαλειφθούν, αυτές οδηγούν σε αρνητική επιλογή, ενώ κάποιες είναι ευεργετικές στις συγκεκριμένες περιβαλλοντικές συνθήκες επάγοντας το εξελικτικό fitness (θετική επιλογή). Βασιζόμενοι σε αυτές τις αρχές, οι ερευνητές χρησιμοποιούν εξελιγμένα μοντέλα φυλογενετικής ανάλυσης, ώστε να ανιχνευθεί πού μπορεί να έχει συμβεί η φυσική επιλογή κατά μήκος συγκεκριμένων κλάδων του εξελικτικού δέντρου ενός είδους. Αυτά τα μοντέλα προσφέρουν πληροφορίες για τις δυναμικές συνεξελικτικές «μάχες» μεταξύ ξενιστών και παθογόνων, καθώς και προηγούμενες εκθέσεις σε ασθένειες που έχουν επιηρεάσει τη γενετική σύνθεση των σύγχρονων πληθυσμών [3-5].

ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ

Η επιβίωση εξαρτάται από την ικανότητα υπεράσπισης του εαυτού, οδηγώντας στην εξέλιξη των μηχανισμών αναγνώρισης και εξάλειψης των παθογόνων σε όλους τους οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των προκαρυωτικών. Τα παθογόνα ανιχνεύονται είτε μέσω των «non-self» δεικτών που δεν βρίσκονται στον ξενιστή, είτε με την απουσία «self» δεικτών, όπου ο οργανισμός καταστρέφει οτιδήποτε χωρίς αυτήν την συγκεκριμένη «ταυτότητα». Ως απόκριση, τα παθογόνα έχουν αναπτύξει πολύπλοκες στρατηγικές για να αποφύγουν την ανοσολογική ανίχνευση. Αυτό οδηγεί σε συνεχείς κύκλους προσαρμογής και αντιπροσαρμογής, οι ξενιστές αναπτύσσουν μηχανισμούς αντίστασης, ενώ τα παθογόνα αναπτύσσουν στρατηγικές για να αποφύγουν αυτές τις άμυνες, τροφοδοτώντας έτσι μια γενετική σύγκρουση. Αυτό το φαινόμενο είναι γνωστό ως η υπόθεση της «Κόκκινης Βασίλισσας», πήρε το όνομά του από τον χαρακτήρα στο «Through the looking-glass» του Lewis Carroll, η οποία δηλώνει στην Αλίκη «Χρειάζεται όλο το τρέξιμο που μπορείς να κάνεις για να μείνεις στην ίδια θέση» (it takes all the running you can do, to keep in the same place). Αυτή η υπόθεση, υπογραμμίζει τη σημασία των οργανισμών να προσαρμόζονται συνεχώς για να επιβιώσουν ενάντια σε διαρκώς εξελισσόμενους αντιπάλους. Παραδοσιακά, οι ανοσολογικοί μηχανισμοί κατηγοριοποιούνται σε «έμφυτους» (innate) και «επίκτητους» ή προσαρμοστικούς (adaptive). Η έμφυτη ανοσία βασίζεται σε υποδοχείς που κωδικοποιούνται στη βλαστική σειρά, ενώ η προσαρμοστική ανοσία βασίζεται στον ανασυνδυασμό και τη

διαφοροποίηση γονιδιακών αλληλουχιών [6-10].

ΦΥΣΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

Όλοι οι ζωντανοί οργανισμοί έχουν αναπτύξει στρατηγικές για να αμυνθούν από την εισβολή παθογόνων. Καθώς η ζωή εξελισσόταν, μια μυριάδα σύνθετων αμυντικών συστημάτων προέκυψε για να εξασφαλίσει την επιβίωση και την ακεραιότητα των όλο και πιο πολύπλοκων οργανισμών. Οι μονοκύτταροι ευκαρυώτες, όπως οι αμοιβάδες, άρχισαν να παρουσιάζουν συμπεριφορές που είναι πρόδρομοι του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος που παρατηρείται σε ανώτερους οργανισμούς. Οι αμοιβάδες ανέπτυξαν την ικανότητα να φαγοκυττάρωνουν ξένα υλικά, τα οποία όχι μόνο χρησίμευαν ως μέσο διατροφής αλλά και ως θεμελιώδης αμυντική συμπεριφορά έναντι πιθανών απειλών. Αυτή η βασική λειτουργία της φαγοκυττάρωσης είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της έμφυτης ανοσίας και έχει διατηρηθεί μέσω της εξελικτικής ιστορίας [9, 10].

Η εξέλιξη της έμφυτης ανοσίας χαρακτηρίζεται από την ικανότητα των οργανισμών να κάνουν διάκριση μεταξύ «self» και «non-self». Αυτή η διάκριση είναι κρίσιμη όχι μόνο για την άμυνα κατά των παθογόνων μικροοργανισμών, αλλά και για τη σεξουαλική αναπαραγωγή, διασφαλίζοντας τη γενετική ποικιλότητα μέσω της ανταλλαγής γονιδίων μέσα σε ένα είδος. Η αναγνώριση του «non-self» μεσολαβείται από μια σειρά κυτταρικών υποδοχέων που επιτρέπουν στους ξενιστές να συνδέονται και συχνά να καταστρέφουν τους

εισβολείς. Αυτό το σύστημα αναγνώρισης και απόκρισης αντιπροσωπεύει την πρώτη γραμμή άμυνας του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος. Τα ασπόνδυλα, που εκτείνονται από απλά πρωτόζωα έως πολύπλοκα εχινόδερμα, παρουσιάζουν μια ευρεία σειρά αμυντικών κυττάρων εξοπλισμένων με υποδοχείς για ξένα στοιχεία. Αυτά τα κύτταρα έχουν διαφορετικές ονομασίες μεταξύ των ειδών [αμοιβοκύτταρα (amoebocytes), αιμοκύτταρα (haemocytes), κοιλοκύτταρα (coelomocytes), κοκκιοκύτταρα (granulocytes), μονοκύτταρα (monocytes) και μακροφάγα (macrophages)], αλλά όλα μοιράζονται μια λειτουργία που μοιάζει με μακροφάγο και, σε διάφορους βαθμούς, παρόμοιες δυνατότητες [10].

Καθώς τα σπονδυλωτά εξελίχθηκαν, ξεκινώντας από τα άγναθα ψάρια, αυτές οι έμφυτες λειτουργίες έγιναν πιο περίπλοκες. Τα άγναθα συνδύασαν τις έμφυτες ανοσοποιητικές λειτουργίες με τη χρήση υποδοχέων επαναλαμβανόμενων πλούσιων σε λευκίνη (Leucine-Rich Repeat, LRR) στα λεμφοκύτταρα, σηματοδοτώντας ένα σημαντικό βήμα στην εξέλιξη του ανοσοποιητικού συστήματος. Με την εμφάνιση των χόνδρινων και οστέινων ψαριών διαμορφώθηκε το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα, αλλά οι έμφυτες λειτουργίες παρέμειναν αναπόσπαστες και συνέχισαν να λειτουργούν σε συντονισμό με τους προσαρμοστικούς μηχανισμούς [11, 12].

Η γονιδιωματική ανάλυση των φυτών και των ζώων υποδηλώνει ότι πολύπλοκοι μηχανισμοί άμυνας του ξενιστή είχαν ήδη τεθεί σε εφαρμογή πριν ξεκινήσει η εξελικτική τους απόκλιση. Το μονοπάτι Toll, ζωτικής σημασίας

για την ενεργοποίηση του NFκB (Nuclear Factor kappa B) και τη λειτουργία των γονιδίων, είναι ένα κοινό σύστημα μεταξύ φυτών και ζώων και διατηρείται σε ένα ευρύ φάσμα ειδών. Η διατήρηση αυτού του μονοπατιού υπογραμμίζει τον κρίσιμο ρόλο του στην έμφυτη ανοσοαπόκριση. Στα σπονδυλωτά, το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα λειτουργεί ως η πρώτη γραμμή άμυνας, κινητοποιώντας γρήγορα μια τεράστια σειρά υποδοχέων και κυττάρων για να εξουδετερώσει τα εισβάλλοντα παθογόνα. Η εξέλιξη ενός πιο περίπλοκου, προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος σε αυτά τα είδη έχει οδηγήσει σε μείωση της ποικιλίας των γονιδίων που σχετίζονται με την έμφυτη ανοσία. Παρόλα αυτά, οι θεμελιώδεις διεργασίες του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος, που κληρονομήθηκαν από προγονικές μορφές ζωής, συνεχίζουν να διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στις στρατηγικές άμεσης άμυνας [12, 13].

ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΟΣΙΑ

Πριν από περίπου 500 εκατομμύρια χρόνια, τα σπονδυλωτά ανέπτυξαν ένα καινοτόμο σύστημα για την αναγνώριση παθογόνων, σηματοδοτώντας την εμφάνιση του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτό το περίπλοκο σύστημα περιλαμβάνει υποδοχείς αντιγόνου που δημιουργούνται μέσω της ανασυνδυαστικής ενεργοποίησης γονιδίων (Recombination Activating Gene, RAG). Αυτοί οι υποδοχείς διαφοροποιούνται περαιτέρω συμβάλλοντας σε μια τεράστια και μοναδική σειρά ανοσοϋποδοχέων σε κάθε άτομο. Αυτή η διαδικασία διαφοροποίησης επαυξάνεται από την κλωνική επέκταση

συγκεκριμένων ανοσοκυττάρων σε απόκριση αντιγόνα, επιτρέποντας στους οργανισμούς αυτούς να αμυνθούν έναντι ενός ευρέος φάσματος παθογόνων [14, 15].

Το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα περιλαμβάνει επίσης το κύριο σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC) και εκτεταμένα δίκτυα κυτοκινών. Στα σπονδυλωτά α λεμφοειδή κύτταρα, όπως τα Β και τα Τ κύτταρα, εκφράζουν αυτούς τους υποδοχείς αντιγόνου. Η προσαρμοστική ανοσία εμφανίζει τόσο εξελικτικά διατηρημένα χαρακτηριστικά μεταξύ των ειδών όσο και σημαντική πλαστικότητα, που καθοδηγείται από αλληλεπιδράσεις με τα παθογόνα. Δύο γύροι διπλασιασμού ολόκληρου του γονιδιώματος στα σπονδυλωτά με γνάθους οδήγησαν σε δημιουργία πολλαπλών αντιγράφων γονιδίων, γνωστά ως ομόλογα. Ήταν καθοριστικά για τη διαφοροποίηση και την πολυπλοκότητα αυτού του συστήματος, με περισσότερα αντίγραφα κάθε γονιδίου διαθέσιμα, υπήρχε μεγαλύτερο περιθώριο για τα γονίδια να εξελίξουν νέες λειτουργίες ή να εξειδικεύσουν σε συγκεκριμένους ρόλους, χωρίς να χάσουν τις αρχικές τους λειτουργίες [16, 17].

Τα σπονδυλωτά χωρίς γνάθους (άγναθα), δεν έχουν υποδοχείς Τ- και Β-λεμφοκυττάρων, αλλά έχουν αναπτύξει ένα εναλλακτικό προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα χρησιμοποιώντας μεταβλητούς υποδοχείς λεμφοκυττάρων (Variable Lymphocyte Receptors VLR). Δύο τύποι αυτών, ο VLRA και ο VLRB, εκφράζονται σε λεμφοειδή κύτταρα που μοιάζουν με Τ και Β, υποδηλώνοντας ότι η προέλευση της

κυτταρικής και της χυμικής ανοσίας προηγείται των σπονδυλωτών με γνάθο [18, 19].

ΠΑΡΕΜΒΟΛΗ RNA (RNAi)

Η παρεμβολή RNA (RNA interference, RNAi) είναι ένας σημαντικός μηχανισμός γονιδιακής ρύθμισης με μακρά ιστορία, που χρονολογείται από τους πρώιμους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, έχει διατηρηθεί σε διάφορα είδη και φαίνεται να έχει εξελιχθεί ταχύτατα. Η αντιϊκή του δράση βασίζεται σε αναγνώριση μεταγράφων δίκλωνου RNA που προέρχονται από ιούς και τρανσποζόνια και την διάσπασή τους σε μικρά παρεμβαλλόμενα μόρια RNA τα οποία καθοδηγούν τη μεθυσίωση των ιστονών που οδηγεί στη σίγαση ή την εξάλειψη του αντίστοιχου DNA. Η πρόωμη εμφάνιση αυτού του μονοπατιού στην ευκαρυωτική εξέλιξη και η ευρεία χρήση του στην άμυνα υποδηλώνουν ότι πολλοί ιοί έχουν αναπτύξει τρόπους για την καταστολή του RNAi, στοχεύοντας διάφορα βήματα στην οδό. Αυτή η καταστολή μπορεί να περιλαμβάνει την δέσμευση, την στρατολόγηση αρνητικών ρυθμιστών του RNAi, την τροποποίηση των μεταγράφων του ξενιστή ή την αναστολή των νουκλεασών. Από την άλλη μεριά, οι ιοί μπορεί επίσης να εκμεταλλευτούν την απόκριση RNAi του ξενιστή για να αλλάξουν τη γονιδιακή του έκφραση προς όφελός τους [20-22].

ΑΝΤΙ-ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ

Τα αντι-μικροβιακά πεπτιδία (Antimicrobial Peptides, AMP) είναι εξαιρετικά διαδεδομένα στη φύση, παράγονται από ένα

ευρύ φάσμα οργανισμών, από τις αμοιβάδες ως τον άνθρωπο, και χρησιμεύουν ως πρώτη γραμμή άμυνας ενάντια στους μικροβιακούς εισβολείς, στοχεύοντας συγκεκριμένες δομές των μικροβιακών κυτταρικών μεμβρανών. Παρά την τεράστια ποικιλομορφία που παρατηρείται μεταξύ των AMP (με περισσότερους από 3.000 διαφορετικούς γνωστούς τύπους), μια θεμελιώδης δομική αρχή γνωστή ως αμφιπαθής (amphipathic) σχεδίαση έχει διατηρηθεί κατά την εξελικτική τους ανάπτυξη, κατά την οποία υδρόφοβα και κατιονικά αμινοξέα διατάσσονται σε διακριτές ομάδες εντός της πεπτιδικής αλληλουχίας. Η θετική επιλογή που παρατηρείται στις νουκλεοτιδικές αλληλουχίες των AMP αναδεικνύει τη σημασία της εξέλιξής τους, προσαρμόζοντας τη δράση τους σε συγκεκριμένους μικροβιακούς παθογόνους. Είναι ενδιαφέρον ότι οι διάφοροι τύποι των AMP ανήκουν στην ίδια οικογένεια πρωτεϊνών, υποδηλώνοντας μια πιθανή κοινή εξελικτική προέλευση. Για παράδειγμα, τα AMP που χρησιμοποιούνται από την *Entamoeba histolytica* για την λύση των βακτηρίων και οι κοκκιολυσίνες, που βρίσκονται σε κυτταροτοξικά T κύτταρα θηλαστικών, ανήκουν στην ίδια οικογένεια πρωτεϊνών. Σήμερα, υπάρχουν πολλές θεραπείες που βασίζονται στα AMPs, ιδιαίτερα έναντι ιογενών λοιμώξεων σχεδιάζονται ή βρίσκονται ήδη σε κλινική φάση δοκιμών [23-25].

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΟΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ

Ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (Programmed Cell Death, PCD) είναι

ένας γενετικά καθορισμένος μηχανισμός άμυνας επιτρέπει σε ένα μολυσμένο κύτταρο να αυτοθυσιαστεί, αποτρέποντας έτσι την εξάπλωση του παθογόνου σε άλλα κύτταρα. Στα βακτήρια, αυτός ο μηχανισμός, γνωστός ως σύστημα αποβολής λοίμωξης (Abortive infection, Abi), έχει εξελιχθεί σε διάφορες μορφές, υποδεικνύοντας την αρχέγονη προέλευσή του. Στα ζώα, μια πολύ γνωστή μορφή PCD είναι η απόπτωση. Αυτή η διαδικασία ρυθμίζεται από μια σειρά ενζύμων (πρωτεασών) που ονομάζονται κασπάσες, τα οποία αποσυναρμολογούν τις βασικές πρωτεΐνες που απαιτούνται για την επιβίωση των κυττάρων. Η απόπτωση μπορεί να προκληθεί από στρες ή βλάβη μέσα στο κύτταρο, ιδιαίτερα στα μιτοχόνδρια ή στο DNA. Η σημασία του PCD ως αμυντικός μηχανισμός υπογραμμίζεται από τις διάφορες στρατηγικές που έχουν εξελίξει τα παθογόνα για να την αντιμετωπίσουν. Κάποιοι ιοί φέρουν γονίδια που μπορούν να ρυθμίσουν την απόπτωση για να αποτρέψουν τον θάνατο του μολυσμένου κυττάρου. Αυτό επιτρέπει στον ιό να συνεχίσει να χρησιμοποιεί το κύτταρο για τη δική του αναπαραγωγή [26-28].

ΠΕΡΙΠΤΩΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Καθ' όλη τη διάρκεια της ανθρώπινης ιστορίας, η πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ της γενετικής ποικιλομορφίας και των περιβαλλοντικών προκλήσεων επηρέασε σημαντικά την εξελικτική πορεία του είδους μας. Ένας αριθμός αλληλόμορφων παραλλαγών, ακόμα και εκείνων που προκαλούν νοσήματα, έχουν συσχετιστεί με

πλεονέκτημα υπό ορισμένες συνθήκες. Το φαινόμενο αυτό έχει οδηγήσει στην αυξημένη επικράτηση ορισμένων αλληλόμορφων ασθενειών σε πληθυσμούς όπου αυτά τα γενετικά χαρακτηριστικά προσφέρουν πλεονέκτημα επιβίωσης και αναπαραγωγής έναντι τοπικών απειλών, μέσω του πλεονεκτήματος των ετεροζυγωτών (heterozygote advantage) [29].

Ελονοσία

Η δρεπανοκυτταρική νόσος είναι μια γενετική διαταραχή του αίματος που προκαλείται από την παραλλαγή Hb-S στο γονίδιο της β-σφαιρίνης (HBB) στο χρωμόσωμα 11 (11p 15.5). Πρόκειται για μια τυπική σημειακή μετάλλαξη, με αντικατάσταση της αδενίνης από θυμίνη που οδηγεί σε αντικατάσταση του υδρόφιλου αμινοξέος γλουταμινικό οξύ από το υδρόφιλο αμινοξύ βαλίνη στη θέση 6 της πεπτιδικής αλυσίδας, με καταστροφική παραμόρφωση των φυσικοχημικών ιδιοτήτων της αιμοσφαιρίνης σε ομόζυγη κατάσταση. Παρά τις σοβαρές κλινικές του συνέπειες και το υψηλό ποσοστό θνησιμότητας, η προστασία του αλληλόμορφου έναντι της ελονοσίας από *Plasmodium falciparum* έχει διατηρήσει τον επιπολασμό της, ιδιαίτερα στην υποσαχάρια Αφρική και σε άλλες περιοχές που κυριαρχήθηκαν από την Αφρικανική διασπορά. Κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι το παθολογικό αλληλόμορφο προσφέρει περίπου 60% μικρότερη θνησιμότητα από την ελονοσία, ιδιαίτερα στη βρεφική και παιδική ηλικία. Περιοχές ιστορικής ενδημικότητας ελονοσίας στην Αφρική εμφανίζουν υψηλές συχνότητες HBB-S,

αντανακλώντας τις αρχαίες ρίζες της μετάλλαξης σε αυτές τις περιοχές, ενώ αντίθετα, οι περιοχές με χαμηλότερη έκθεση στην ελονοσία έχουν σημαντικά χαμηλότερο επιπολασμό, υπογραμμίζοντας τη σχέση μεταξύ της νόσου και της γενετικής διαφοροποίησης. Περαιτέρω, εκτός Αφρικής, η κατανομή του HBB-S αντικατοπτρίζει τις ιστορικές μεταναστευτικές τάσεις, συμπεριλαμβανομένων του εμπορίου σκλάβων και τις πιο πρόσφατες παγκόσμιες μετακινήσεις πληθυσμών. Υπολογίζεται ότι 1 στα 13 παιδιά των Αφρο-Αμερικανών είναι φορέας της μετάλλαξης [30].

Η ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase, G6PD) αποτελεί άλλο ένα παράδειγμα του τρόπου με τον οποίο οι γενετικές μεταλλάξεις μπορούν να προσφέρουν προστατευτικά πλεονεκτήματα έναντι της ελονοσίας. Η G6PD είναι ένα κυτταροπλασματικό ένζυμο που είναι υπεύθυνο για το πρώτο βήμα της μεταβολικής οδού της φωσφορικής πεντόζης και είναι απαραίτητο για την ικανότητα του ερυθροκυττάρου να ανταπεξέρχεται στο οξειδωτικό στρες λόγω της παραγωγής του συνενζύμου NADPH (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate). Το γονίδιο G6PD εντοπίζεται στο χρωμόσωμα X, κατά συνέπεια οι μεταλλάξεις του ακολουθούν το φυλοσύνδετο τύπο κληρονομικότητας (επικρατή στους άρρενες και υπολειπόμενο στα θήλεα). Η ανεπάρκεια G6PD είναι η πιο κοινή ενζυμοπάθεια, επηρεάζοντας πάνω από 400 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Η κατανομή της ευθυγραμμίζεται στενά με περιοχές που ιστορικά ενδημούσε η ελονοσία και ποικίλες παραλλαγές της εμφανίστηκαν

ανεξάρτητα σε υψηλές συχνότητες σε διαφορετικές γεωγραφικές τοποθεσίες, ενισχύοντας το ρόλο της φυσικής επιλογής και όχι της ροής γονιδίων. Υπολογίζεται ότι περίπου 1 στους 10 άρρενες Αφρικανικής καταγωγής στις Ηνωμένες Πολιτείες φέρει τη διαταραχή [31, 32].

Μελέτες έχουν δείξει ότι η ανεπάρκεια G6PD είναι λιγότερο συχνή μεταξύ των παιδιών με σοβαρή ελονοσία υποδεικνύοντας μια προστατευτική επίδραση έναντι της νόσου η οποία πιθανώς οφείλεται στη μειωμένη ανάπτυξη των παρασίτων της ελονοσίας στα ερυθροκύτταρα με ανεπάρκεια G6PD. Η ενισχυμένη προστασία παρατηρείται ιδίως στις γυναίκες ετεροζυγώτες (ημιζυγώτες) λόγω του φυλοσύνδετου μοτίβου κληρονομικότητας, μπορεί να εξηγηθεί από το φαινόμενο της αδρανοποίησης του χρωμοσώματος X. Στα ετερόζυγα θηλυκά, ορισμένα κύτταρα θα εκφράζουν το φυσιολογικό αλληλόμορφο G6PD ενώ άλλα θα εκφράζουν το επιβλαβές αλληλόμορφο, δημιουργώντας ένα μωσαϊκό από φυσιολογικά και G6PD ανεπαρκή κύτταρα που μειώνει την ικανότητά του παρασίτου να αναπτύσσεται και να αναπαράγεται αποτελεσματικά [32, 33].

Ορισμένες μελέτες έχουν υποδείξει ότι η μετάλλαξη G6PD μπορεί να παρέχει προστασία έναντι και άλλων λοιμώξεων ή περιβαλλοντικών παραγόντων. Συνολικά, η εξέλιξη του υψηλού επιπολασμού της ανεπάρκειας της G6PD σε περιοχές που ενδημεί η ελονοσία είναι πιθανότατα μια σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών, περιβαλλοντικών και εξελικτικών παραγόντων. Αυτό το γενετικό τοπίο περιπλέκεται περαιτέρω

από άλλες μεταλλάξεις που φαίνεται ότι προσδίδουν αντίσταση στην ελονοσία, όπως αυτές που προκαλούν την θαλασσαιμία α και β (γονίδια: HBA χρωμόσωμα 16, και HBB χρωμόσωμα 11) και την κληρονομική ελλειποκυττάρωση [γονίδια: EPB41 (Erythrocyte membrane Protein Band 4.1) χρωμόσωμα 1, SPTA1 (Spectrin alpha, erythrocytic 1) χρωμόσωμα 1, SPTB (Spectrin Beta, erythrocytic) χρωμόσωμα 14] και ακολουθούν υψηλή επίπτωση στις ενδημικές περιοχές της ελονοσίας. Η έντονη πίεση επιλογής για την αντοχή στην ελονοσία θα μπορούσε να έχει διαμορφώσει μεταλλαγμένα αλληλόμορφα και άλλων γονιδίων, μερικά από τα οποία παραμένουν άγνωστα [34].

Αφρικανική τρυπανοσωμίαση

Τα αφρικανικά τρυπανοσώματα, *Trypanosoma brucei gambiense* και *Trypanosoma brucei rhodesiense*, οι αιτιολογικοί παράγοντες της ανθρώπινης αφρικανικής τρυπανοσωμίας, είναι μονοκύτταρα παράσιτα που μεταδίδονται από το δάγκωμα της μύγας τσετσέ (γένος: *Glossina*) και επηρεάζει κυρίως πληθυσμούς στην υποσαχάρια Αφρική. Η αλληλεπίδραση με αυτά τα παράσιτα έχει οδηγήσει σε αξιοσημείωτες γενετικές προσαρμογές, ιδιαίτερα στο γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης L1 (Apolipoprotein L1, APOL1) στο χρωμόσωμα 22 (22q 12.3). Δύο συγκεκριμένες παραλλαγές του APOL1, γνωστές ως G1 και G2 έχουν εξελιχθεί σε απάντηση στην απειλή του τρυπανοσώματος *brucei rhodesiense*, ενός στελέχους του παρασίτου που δεν αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά από την τυπική πρωτεΐνη

APOL1, επιδεικνύοντας μια σαφή περίπτωση εξελικτικής πίεσης, που ασκείται από ένα παθογόνο στο ανθρώπινο γονιδίωμα [35, 36]. Ωστόσο, αυτό το προσαρμοστικό όφελος συνοδεύεται από σημαντικό συμβιβασμό. Τα άτομα που φέρουν αυτές τις παραλλαγές σε ομόζυγη μορφή, έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν χρόνια νεφρική νόσο. Η περίπτωση αυτή αποτελεί ένα παράδειγμα του ετεροζυγωτικού πλεονεκτήματος αναδεικνύοντας την περίπλοκη δυναμική της συνεξέλιξης ξενιστή-παθογόνου και υπογραμμίζει τη βαθιά επίδραση που μπορούν να έχουν οι μολυσματικές ασθένειες στη διαμόρφωση της ανθρώπινης γενετικής ποικιλότητας. Η συχνότητα των φορέων των μεταλλάξεων αυτών ξεπερνά το 40% σε χώρες όπως η Γκάνα και η Νιγηρία, ενώ ο επιπολασμός των ομόζυγων υπολογίζεται στο 15% μεταξύ των Αφρο-αμερικανών [37, 38].

Τυφοειδής πυρετός

Η κυστική ίνωση είναι η πιο κοινή γενετική διαταραχή μεταξύ των ανθρώπων της Καυκάσιας φυλής, και προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο του ρυθμιστή της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR). Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί την πρωτεΐνη CFTR, η οποία παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της κίνησης του άλατος και του νερού στις κυτταρικές μεμβράνες. Διάφορες έρευνες έχουν διερευνήσει την πιθανότητα ότι ορισμένες γενετικές παραλλαγές του CFTR μπορεί να σχετίζονται όχι μόνο με την κυστική ίνωση αλλά και με αντίσταση σε μολυσματικές

ασθένειες όπως ο τυφοειδής πυρετός που προκαλείται από το βακτήριο *Salmonella typhi*. Αυτή η υπόθεση πηγάζει από τη σχετικά υψηλή συχνότητα φορέων των μεταλλάξεων της κυστικής ίνωσης στον γενικό πληθυσμό η οποία θα μπορούσε να ερμηνευτεί από το ότι οι φορείς για μεταλλάξεις CFTR πιθανώς έχουν κάποιο εξελικτικό πλεονέκτημα έναντι παθογόνων [39, 40].

Η υπόθεση αυτή προτείνει μια εξελικτική λογική για την επιμονή αυτών των μεταλλάξεων, παρά τις σοβαρές επιπτώσεις της κυστικής ίνωσης. Αυτή η προστασία θεωρείται ότι σχετίζεται με την τροποποιημένη έκφραση και λειτουργία της πρωτεΐνης CFTR στους φορείς της μετάλλαξης, η οποία μπορεί να εμποδίζει την *Salmonella typhi* να προσκολληθεί και να διεισδύσει στον εντερικό βλεννογόνο, μειώνοντας έτσι την πιθανότητα μόλυνσης. Επιπλέον ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι η πρωτεΐνη CFTR επηρεάζει την έκκριση αντιμικροβιακών πεπτιδίων, κυτταροκινών, και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών που συνδέονται με την ανοσολογική απόκριση, και συμβάλλει στη διαμόρφωση του pH της βλέννας και του περιβάλλοντος υγρού, τα οποία επηρεάζουν την ικανότητα επιβίωσης και πολλαπλασιασμού των βακτηρίων [41, 42].

Λοίμωξη HIV

Η λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus, HIV) αποτελεί μία παγκόσμια πρόκληση για τη δημόσια υγεία, καθώς ο ιός προσβάλλει τα ανοσολογικά κύτταρα και περιορίζει την

ικανότητα αποτελεσματικής αντιμετώπισης των λοιμώξεων. Το αλληλόμορφο διαγραφής (C-Chemokine Receptor 5, CCR5-Δ32), έχει την ικανότητά του να προσδίδει αντίσταση έναντι του HIV-1 αποτρέποντας την έκφραση του υποδοχέα χημειοκίνης CCR5, τον οποίο ο ιός χρησιμοποιεί για να εισέλθει στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτό το αλληλόμορφο έχει εγείρει επιστημονικό ενδιαφέρον λόγω της υψηλής συχνότητας στους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, που κυμαίνεται από 4-16%, με συχνότητα ομόζυγων 1%. Μια επικρατούσα υπόθεση υποστηρίζει ότι η άνοδος της συχνότητας του αλληλόμορφου CCR5-Δ32 μπορεί να αποδοθεί στη βουβωνική πανώλη, ή σύμφωνα με άλλες αξιολογήσεις στην ευλογία. Τα άτομα με αυτό το αλληλόμορφο μπορεί να είχαν πλεονέκτημα επιβίωσης κατά τη διάρκεια αυτών των πανδημιών. Η γεωγραφική κατανομή του αλληλόμορφου CCR5-Δ32, με τις υψηλότερες συχνότητες που βρέθηκαν στις Σκανδιναβικές χώρες, συμπίπτει με περιοχές που παρουσίασαν έντονες επιδημίες ευλογιάς [43-45].

Νοροϊοί

Το γονίδιο FUT2 (fucosyltransferase 2) εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19 και είναι υπεύθυνο για την έκφραση του αντιγόνου H και της εκκριτικής κατάστασης ενός ατόμου, η οποία σχετίζεται με την παρουσία αντιγόνων ομάδας αίματος στα σωματικά υγρά. Η μη εκκριτική παραλλαγή του FUT2, που χαρακτηρίζεται από ένα συγκεκριμένο αλληλόμορφο (G428A), έχει βρεθεί ότι προσφέρει προστασία ενάντια των νοροϊών. Σε άτομα με το μη εκκριτικό αλληλόμορφο, η

απουσία αυτών των αντιγόνων στο έντερο εμποδίζει τον ιό να εισέλθει, παρέχοντας έτσι μια μορφή φυσικής ανοσίας έναντι αυτής της κοινής και εξαιρετικά μεταδοτικής αιτίας γαστρεντερίτιδας. Οι νοροϊοί αποτελούν το κυριότερο αίτιο ιογενούς διάρροιας παγκοσμίως και ευθύνονται για περισσότερους από 200.000 θανάτους κάθε χρόνο. Τα στοιχεία από τη φυλογενετική ανάλυση, τη γεωγραφική κατανομή, τη διαφοροποίηση του πληθυσμού και τις δοκιμές ουδετερότητας σε μεγάλους πληθυσμούς μαρτυρούν την δράση της φυσικής επιλογής. Ιδιαίτερα σε ενδημικές περιοχές, όπως στην Ανατολική Ασία έχει παρατηρηθεί μια αύξηση της συχνότητας της παραλλαγής του γονιδίου FUT2 που οδηγεί στον μη εκκριτικό φαινότυπο, υποδηλώνοντας ισχυρή θετική φυσική επιλογή. Σε σχετική μετα-ανάλυση 20 μελετών με 4.066 συμμετέχοντες, διαπιστώθηκε ισχυρή συσχέτιση του γονιδίου FUT2 με την λοίμωξη από νοροϊό, με τριπλάσιο κίνδυνο για τα άτομα που δεν έχουν την μη εκκριτική παραλλαγή. Η συχνότητα της μετάλλαξης χωρίς νόημα FUT2-428A ξεπερνά το 20% στους Καυκάσιους [46-48].

COVID-19

Οι Νεάντερταλ, που εξελίχθηκαν στη δυτική Ευρασία πριν από περίπου 500.000 χρόνια, και εξαφανίστηκαν πριν από περίπου 40.000 χρόνια. Εν τούτοις, μια γενετική ροή προς τον σύγχρονο άνθρωπο *Homo sapiens* είχε ως αποτέλεσμα ότι η εξαφάνισή τους δεν τερμάτισε τη βιολογική τους επίδραση, ιδιαίτερα σε πτυχές της σύγχρονης ανθρώπινης ανοσίας. Αυτές οι γενετικές συνεισφορές αντικατοπτρίζουν προσαρμογές σε ειδικά

περιβάλλοντα και μολυσματικές ασθένειες εκτός Αφρικής. Συγκεκριμένα, παραλλαγές σε γονίδια που εμπλέκονται στην έμφυτη ανοσία, όπως τα γονίδια υποδοχέων TLR (Toll-like Receptors), κληρονομήθηκαν από τους Νεάντερταλ και τους Ντενίσοβαν. Αυτές οι γενετικές επιρροές έχουν επιπτώσεις στις σύγχρονες ανθρώπινες αποκρίσεις σε ποικιλία παθογόνων όπως ο ιός του Δυτικού Νείλου και το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού [49, 50]. Πρόσφατες έρευνες έχει επισημάνει έναν απλότυπο των Νεάντερταλ στο χρωμόσωμα 12, το οποίο περιλαμβάνει το σύμπλεγμα γονιδίων OAS (Oligoadenylate Synthetase) (OAS1, OAS2 και OAS3), που σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο σοβαρής νόσησης από τη νόσο COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) που προκλήθηκε από τον νέο κορονοϊό SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus). Αυτός ο προστατευτικός απλότυπος, που επηρεάζει την ανοσολογική μας απόκριση στους ιούς RNA, είναι διαδεδομένος εκτός της Αφρικής, υποδεικνύοντας ένα ιστορικό θετικής επιλογής για ενισχυμένη ιϊκή αντίσταση. Αντίθετα, ένας διαφορετικός απλότυπος των Νεάντερταλ που βρέθηκε στο χρωμόσωμα 3, που περιλαμβάνει γονίδια όπως το LZTFL1 (Leucine Zipper Transcription Factor like 1) συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρού COVID-19 [51-54].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εξελικτική προσέγγιση στη μελέτη της αλληλεπίδρασης των παθογόνων μικροοργανισμών με τον άνθρωπο είναι σημαντική για την κατανόηση της εξελικτικής προσαρμογής των παθογόνων μικροοργανισμών και των σχετικών γενετικών μηχανισμών. Επιπλέον, η εξελικτική προσέγγιση μπορεί επίσης να βοηθήσει στην ανάπτυξη αποτελεσματικότερων στρατηγικών για τον έλεγχο και τη θεραπεία των μολυσματικών ασθενειών και τον σχεδιασμό στοχευμένων παρεμβάσεων. Παράλληλα, μέσα από το πρίσμα της εξελικτικής Ιατρικής είναι δυνατόν να αναδειχθούν βιολογικές ερμηνείες για την επικράτηση γενετικών παραλλαγών οι οποίες βρίσκονται σε υψηλό επιπολασμό σε μεγάλους πληθυσμούς, παρόλο που είναι δυνατόν να έχουν πολύ επιβλαβείς επιπτώσεις σε ομόζυγη κατάσταση. Η αναγνώριση της κρίσιμης σημασίας της μελέτης της εξέλιξης των παθογόνων και του ανοσοποιητικού συστήματος αποκαλύπτει ένα κεντρικό ρόλο για την υπέρβαση των προκλήσεων που δημιουργούν οι διάφορες μολυσματικές ασθένειες και οι πανδημίες. Καθώς η ανθρωπότητα συνεχίζει να αντιμετωπίζει νέα παθογόνα, οι γνώσεις που αποκτήθηκαν από τις εξελικτικές μελέτες θα είναι καθοριστικές για τη διαφύλαξη της παγκόσμιας υγείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gu J, Zhou Z, Wang Y. Evolutionary mechanisms of infectious diseases. *Front Microbiol.* 2021;12:667561

2. Naugler CT. Evolutionary medicine: update on the relevance to family practice. *Can Fam Physician*. 2008;54(9):1265-9
3. Bouwman A, Rühli F. Archaeogenetics in evolutionary medicine. *J Mol Med*. 2016;94(9):971-7
4. Marciniak S, Perry GH. Harnessing ancient genomes to study the history of human adaptation. *Nat Rev Genet*. 2017;18(11):659-74
5. Sironi M, Cagliani R, Forni D, Clerici M. Evolutionary insights into host-pathogen interactions from mammalian sequence data. *Nat Rev Genet*. 2015;16(4):224-36
6. Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin Immunol*. 2015;159(2):122-7
7. Strotz LC, Simoes M, Girard MG, Breitzkreuz L, Kimmig J, Lieberman BS. Getting somewhere with the red queen: chasing a biologically modern definition of the hypothesis. *Biol Lett*. 2018;14(5):20170734
8. Castrodeza C. Non-progressive evolution, the red queen hypothesis, and the balance of nature. *Acta Biotheor*. 1979;28(1):11-8
9. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet*. 2001;357(9270):1777-89
10. Danilova N. The evolution of adaptive immunity. *Adv Exp Med Biol*. 2012;738:218-35
11. Du Pasquier L. Meeting the demand for innate and adaptive immunities during evolution. *Scand J Immunol*. 2005;62(Suppl 1):39-48
12. Pancer Z, Cooper MD. The evolution of adaptive immunity. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:497-518
13. Cooper MD, Alder MN. The evolution of adaptive immune systems. *Cell*. 2006;124(4):815-22
14. Müller V, de Boer RJ, Bonhoeffer S, Szathmáry E. An evolutionary perspective on the systems of adaptive immunity. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2018;93(1):505-28
15. Boehm T, Swann JB. Origin and evolution of adaptive immunity. *Annu Rev Anim Biosci*. 2014;2:259-83
16. Flajnik MF, Kasahara M. Origin and evolution of the adaptive immune system: genetic events and selective pressures. *Nat Rev Genet*. 2010;11(1):47-59
17. Dehal P, Boore JL. Two rounds of whole genome duplication in the ancestral vertebrate. *PLoS Biol*. 2005;3(10):e314

18. Hirano M, Das S, Guo P, Cooper MD. The evolution of adaptive immunity in vertebrates. *Adv Immunol.* 2011;109:125-57
19. Sirisinha S. Evolutionary insights into the origin of innate and adaptive immune systems: different shades of grey. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2014;32(1):3-15
20. Obbard DJ, Jiggins FM, Halligan DL, Little TJ. Natural selection drives extremely rapid evolution in antiviral RNAi genes. *Curr Biol.* 2006;16(6):580-5
21. Shabalina SA, Koonin EV. Origins and evolution of eukaryotic RNA interference. *Trends Ecol Evol.* 2008;23(10):578-87
22. Obbard DJ, Gordon KH, Buck AH, Jiggins FM. The evolution of RNAi as a defence against viruses and transposable elements. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2009;364(1513):99-115
23. Tennessen JA. Molecular evolution of animal antimicrobial peptides: widespread moderate positive selection. *J Evol Biol.* 2005;18(6):1387-94
24. Lazzaro BP, Zasloff M, Rolff J. Antimicrobial peptides: Application informed by evolution. *Science.* 2020;368(6490):eaau5480
25. Erdem Buyukkiraz M, Kesmen Z. Antimicrobial peptides (AMPs): a promising class of antimicrobial compounds. *J Appl Microbiol.* 2022;132(3):1573-96
26. Hofmann K. The evolutionary origins of programmed cell death signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2020;12(9):a036442
27. Kaczanowski S, Sajid M, Reece SE. Evolution of apoptosis-like programmed cell death in unicellular protozoan parasites. *Parasit Vectors.* 2011;4:44
28. Degterev A, Yuan J. Expansion and evolution of cell death programmes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(5):378-90
29. Karlsson EK, Kwiatkowski DP, Sabeti PC. Natural selection and infectious disease in human populations. *Nat Rev Genet.* 2014;15(6):379-93
30. Esoh K, Wonkam A. Evolutionary history of sickle-cell mutation: implications for global genetic medicine. *Hum Mol Genet.* 2021;30(R1):R119-R128
31. Ruwende C, Hill A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria. *J Mol Med.* 1998;76(8):581-8
32. Kwiatkowski DP. How malaria has affected the human genome and what human genetics can teach us about malaria. *Am J Hum Genet.* 2005;77(2):171-92

33. Ruwende C, Khoo SC, Snow RW, Yates SN, Kwiatkowski D, Gupta S, et al. Natural selection of hemi- and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. *Nature*. 1995;376(6537):246-9
34. Hadley T, Saul A, Lamont G, Hudson DE, Miller LH, Kidson C. Resistance of Melanesian elliptocytes (ovalocytes) to invasion by *Plasmodium knowlesi* and *Plasmodium falciparum* malaria parasites in vitro. *J Clin Invest*. 1983;71(3):780-2
35. Nally JV Jr. Chronic kidney disease in African Americans: Puzzle pieces are falling into place. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(11):855-62
36. Friedman DJ. A brief history of APOL1: a gene evolving. *Semin Nephrol*. 2017;37(6):508-13
37. Cooper A, Ilboudo H, Alibu VP, Ravel S, Enyaru J, Weir W, et al. APOL1 renal risk variants have contrasting resistance and susceptibility associations with African trypanosomiasis. *Elife*. 2017;6:e25461
38. Thomson R, Genovese G, Canon C, Kovacsics D, Higgins MK, Carrington M, et al. Evolution of the primate trypanolytic factor APOL1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(20):E2130-9
39. Ma PY, Tan JE, Hee EW, Yong DWX, Heng YS, Low WX, et al. Human genetic variation influences enteric fever progression. *Cells*. 2021;10(2):345
40. van de Vosse E, Ali S, de Visser AW, Surjadi C, Widjaja S, Vollaard AM, et al. Susceptibility to typhoid fever is associated with a polymorphism in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *Hum Genet*. 2005;118(1):138-40
41. Balakrishna AM, Saxena AM, Mok HY, Swaminathan K. Structural basis of typhoid: *Salmonella typhi* type IVb pilin (PilS) and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator interaction. *Proteins*. 2009;77(2):253-61
42. Alfonso-Sanchez MA, Perez-Miranda AM, Garcia-Obregon S, Pena JA. An evolutionary approach to the high frequency of the Delta F508 CFTR mutation in European populations. *Med Hypotheses*. 2010;74(6):989-92
43. Galvani AP, Slatkin M. Evaluating plague and smallpox as historical selective pressures for the CCR5-Delta 32 HIV-resistance allele. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(25):15276-9
44. Galvani AP, Novembre J. The evolutionary history of the CCR5-Delta32 HIV-resistance mutation. *Microbes Infect*. 2005;7(2):302-9
45. Cohn SK Jr, Weaver LT. The black death and AIDS: CCR5-Delta32 in genetics and history. *QJM*. 2006;99(8):497-503

46. Ferrer-Admetlla A, Sikora M, Laayouni H, Esteve A, Roubinet F, Blancher A, et al. A natural history of FUT2 polymorphism in humans. *Mol Biol Evol.* 2009;26(9):1993-2003
47. Le Pendu J, Ruvoën-Clouet N, Kindberg E, Svensson L. Mendelian resistance to human norovirus infections. *Semin Immunol.* 2006;18(6):375-86
48. Hong X, Xue L, Liao Y, Wu A, Jiang Y, Kou X. Association of fucosyltransferase 2 gene with norovirus infection: A systematic review and meta-analysis. *Infect Genet Evol.* 2021;96:105091
49. Houldcroft CJ, Ramond JB, Rifkin RF, Underdown SJ. Migrating microbes: what pathogens can tell us about population movements and human evolution. *Ann Hum Biol.* 2017;44(5):397-407
50. Drancourt M. Palaeomicrobiology teaches modern infectious diseases. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(11):910
51. Kerner G, Quintana-Murci L. The genetic and evolutionary determinants of COVID-19 susceptibility. *Eur J Hum Genet.* 2022;30(8):915-21
52. Zhou S, Butler-Laporte G, Nakanishi T, Morrison DR, Afilalo J, Afilalo M, et al. A Neanderthal OAS1 isoform protects individuals of European ancestry against COVID-19 susceptibility and severity. *Nat Med.* 2021;27(4):659-67
53. Zeberg H, Paabo S. A genomic region associated with protection against severe COVID-19 is inherited from Neandertals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(9):e2026309118
54. Downes DJ, Cross AR, Hua P, Roberts N, Schwessinger R, Cutler AJ, et al. Identification of LZTFL1 as a candidate effector gene at a COVID-19 risk locus. *Nat Genet.* 2021;53(11):1606-15

REVIEW

The interaction of pathogenic microorganisms with humans: an evolutionary approach

M. Diamantopoulou, A. S. Protopapa, K. Evangelou, N. Vlachadis

Anthropological Museum, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

ABSTRACT

The present review aims to present and deepen the complex evolution of the human immune system and its interaction with pathogenic microorganisms in the light of evolutionary medicine. Recent advances in the investigation of molecular and genetic markers have allowed a deeper understanding of evolutionary relationships. The evolution of the immune system, particularly the transition from innate to adaptive immunity is a key focus. Further, through a series of case studies of diseases, including malaria, African trypanosomiasis, cystic fibrosis, noroviruses, and HIV and COVID-19 infections, the complex genetic underpinnings of disease resistance and the dynamic co-evolution of humans and pathogens are revealed, and explanations for the prevalence of deleterious alleles at high frequencies in modern human populations are proposed. Not only is our evolutionary past explored, but critical insights are provided into the ongoing battle between humans and infectious diseases, highlighting the necessary role of research in the fight against infectious diseases.

Keywords: evolution, evolutionary medicine, natural selection, immune system, infections, pathogenic microorganisms

M. Diamantopoulou, A. S. Protopapa, K. Evangelou, N. Vlachadis. The interaction of pathogenic microorganisms with humans: an evolutionary approach. *Scientific Chronicles* 2024; 29(2): 187-202
