

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Φαινυλκετονουρία και εξελικτική ιατρική

Φ. Μ. Μπολούτα, Μ. Σιόλη, Α. Σ. Πρωτόπαπα, Κ. Μερδενισιάνος, Κ. Ευαγγέλου, Ν. Βλαχάδης

Ανθρωπολογικό Μουσείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Εξελικτική Ιατρική εφαρμόζει τις αρχές της εξέλιξης για την ερμηνεία της επιδημιολογίας, της παθοφυσιολογίας και της ποικιλομορφίας της θεραπευτικής απόκρισης των νοσημάτων στους ανθρώπινους πληθυσμούς. Η φαινυλκετονουρία αποτελεί την πιο κοινή κληρονομική διαταραχή του μεταβολισμού των αμινοξέων με μέσο παγκόσμιο επιπολασμό φορέων 1,5-2%. Πρόκειται για αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή που προκαλεί εγκεφαλική βλάβη με σοβαρή νοητική υστέρηση και νευρολογικές εκδηλώσεις που οφείλονται στην υψηλή συγκέντρωση φαινυλαλανίνης στο αίμα. Η εξελικτική ερμηνεία του υψηλού επιπολασμού των επιβλαβών μεταλλάξεων στον παγκόσμιο πληθυσμό βασίζεται στην υπόθεση του πλεονεκτήματος του ετεροζυγώτου. Η υπόθεση αυτή προτείνει ότι οι ετεροζυγωτικοί φορείς του αλληλόμορφου της νόσου εμφάνισαν σε μακρές χρονικές περιόδους σχετικά υψηλότερο εξελικτικό fitness, σε σύγκριση με τους ομόζυγους για το φυσιολογικό αλληλόμορφο. Το πλεονέκτημα αυτό μπορεί να προκύπτει από τα υψηλότερα επίπεδα φαινυλαλανίνης στους ετεροζυγώτες, τα οποία πιθανώς οδήγησαν σε υψηλότερη επιβίωση υπό συνθήκες χαμηλής διατροφικής πρόσληψης πρωτεΐνης. Επιπλέον, οι ετεροζυγώτες μπορεί να παρουσιάζουν αυξημένη αναπαραγωγική ικανότητα, καθώς τείνουν να έχουν αυξημένο βάρος γέννησης και χαμηλότερο κίνδυνο απώλειας του κνήματος υπό την περιβαλλοντική πίεση της ωχρατοξίνης Α, μιας από τις πιο διαδεδομένες μυκοτοξίνες που μολύνουν τα τρόφιμα. Περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη για την πληρέστερη τεκμηρίωση των μηχανισμών του εξελικτικού πλεονεκτήματος των ετεροζυγωτών στη φαινυλκετονουρία.

Λέξεις ευρετηρίου: εξελικτική Ιατρική, φαινυλκετονουρία, φυσική επιλογή, πλεονέκτημα ετεροζυγώτου, γενετική

Φ. Μ. Μπολούτα, Μ. Σιόλη, Α. Σ. Πρωτόπαπα, Κ. Μερδενισιάνος, Κ. Ευαγγέλου, Ν. Βλαχάδης. Φαινυλκετονουρία και εξελικτική ιατρική. *Επιστημονικά Χρονικά* 2024; 29(3): 329-341

ΕΞΕΛΙΚΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Εξελικτική Ιατρική ή αλλιώς Δαρβινική Ιατρική (Evolutionary or Darwinian Medicine) είναι ο επιστημονικός κλάδος της Ιατρικής, ο οποίος χρησιμοποιεί τις αρχές της εξελικτικής θεωρίας για την καλύτερη κατανόηση της ανθρώπινης υγείας και παθολογίας, αλλά και την βελτίωση της πρόληψης και της αντιμετώπισης των ανθρώπινων νοσημάτων.

Μελετά την εξέλιξη των συνθηκών υγείας των ανθρώπων, την εξελικτική προέλευση των ασθενειών αλλά και την ιστορία των χαρακτηριστικών τους λαμβάνοντας υπόψη όχι μόνο το άμεσο αλλά και το μακροπρόθεσμο εξελικτικό πλαίσιο. Η εξελικτική Ιατρική εφαρμόζει τις αρχές της φυσικής επιλογής για την κατανόηση της επιδημιολογίας, της παθοφυσιολογίας και των αρχών της θεραπευτικής των ασθενειών και

χρησιμοποιείται ποικιλοτρόπως, όπως στην ανάλυση των προτύπων των νοσημάτων και τους συγκεκριμένους τρόπους ανταπόκρισης στις θεραπείες σε διάφορους πληθυσμούς. Στόχος της αποτελεί η βαθύτερη κατανόηση της αιτίας της νόσου, των παραγόντων που κάνουν ορισμένους συγκεκριμένους ανθρώπους επιρρεπείς σε διάφορες ασθένειες, τους λόγους για τους οποίους κατά την εξέλιξη επικράτησαν κάποια χαρακτηριστικά ενώ κάποια άλλα έχουν εξασθενήσει ή μειωθεί σε συχνότητα, και τέλος ποιες θα μπορούσαν να είναι οι πιθανές θεραπείες και στρατηγικές πρόληψης μιας ασθένειας με βάση την προέλευσή τους και λαμβάνοντας υπόψη την ανθρώπινη ποικιλομορφία. Η Εξελικτική Ιατρική για να δώσει τις παραπάνω εξηγήσεις δίνει ιδιαίτερη βάση στην εξέλιξη του ανθρώπινου οργανισμού σε σχέση με την αλλαγή του περιβάλλοντος αλλά και του σύγχρονου τρόπου ζωής [1-4].

ΦΑΙΝΥΛΚΕΤΟΝΟΥΡΙΑ

Το 1934 ο Νορβηγός γιατρός Følling ανακάλυψε την ασθένεια φαινυλκετονουρία ανιχνεύοντας φαινυλο-πυροσταφυλικό οξύ στα ούρα δύο αδερφών, των οποίων η μητέρα τον προσέγγισε για να διαπιστώσει αν η παράξενη μυρωδιά των ούρων των παιδιών της θα μπορούσε να σχετίζεται με τη νοητική τους υστέρηση. Η φαινυλκετονουρία (Phenylketonuria PKU, OMIM 261600) είναι μια κληρονομική, μεταβολική, μονογονιδιακή πάθηση που προκαλείται από την αδυναμία της αποικοδόμησης του αμινοξέος φαινυλαλανίνη με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της στο αίμα. Η νόσος κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Η

βιοχημική βάση της διαταραχής είναι η ανεπαρκής δραστικότητα του ενζύμου υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης (Phenylalanine Hydroxylase, PAH, EC1.14.16.1), που αποτελεί το ένζυμο κλειδί για τον μεταβολισμό της φαινυλαλανίνης, καταλύοντας την βιοχημική μετατροπή της σε τυροσίνη. Με βάση τις συγκεντρώσεις της φαινυλαλανίνης στο αίμα, η ανεπάρκεια του ενζύμου PAH μπορεί να ταξινομηθεί σε κλασική PKU (>1.200 $\mu\text{mol/L}$), ήπια PKU (600 ως 1.200 $\mu\text{mol/L}$) και υπερφαινυλαλανιναιμία (Hyperphenylalaninemia, HPA), όπου η φαινυλαλανίνη στο αίμα είναι αυξημένη πάνω από το ανώτερο όριο αναφοράς (360 $\mu\text{mol/L}$), αλλά <600 $\mu\text{mol/L}$ [5, 6].

Στην κλασική PKU, το ένζυμο PAH που είναι απαραίτητο για τη διάσπαση της φαινυλαλανίνης απουσιάζει ή δεν λειτουργεί, ενώ στην ήπια PKU, το ένζυμο λειτουργεί σε μειωμένη μορφή. Το γονίδιο PAH εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 12 (12q22-q24.2), καλύπτει συνολικά 90 kb και αποτελείται από 13 εξώνια και 12 εσώνια και κωδικοποιεί για την σύνθεση του ενζύμου υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης το οποίο στο ήπαρ με το βοηθητικό μόριο BH₄, το μοριακό οξυγόνο και τον μη αιμικό σίδηρο καταλύουν την μετατροπή της φαινυλαλανίνης σε τυροσίνη. Η αδυναμία του καταβολισμού της φαινυλαλανίνης οδηγεί στην υψηλή συσσώρευση της στο αίμα και τους ιστούς σε βαθμό που μπορεί να γίνει τοξική, ιδίως για το κεντρικό νευρικό σύστημα. Συνολικά υπάρχουν περισσότερες από 3.000 μεταλλάξεις του P_{HA} παγκοσμίως. Η κλασική PKU θεωρείται η πιο σοβαρή μορφή της νόσου και οι βλάβες που δημιουργούνται από την μη έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία είναι μη αναστρέψιμες με βαριά

νοητική αναπηρία και σοβαρές νευρολογικές και αναπτυξιακές διαταραχές. Τα πάσχοντα νεογνά είναι συνήθως ασυμπτωματικά και τα νευροαναπτυξιακά προβλήματα, εφόσον δεν ακολουθηθεί κάποια αγωγή, αρχίζουν να εμφανίζονται ως το πέρας του πρώτου έτους [6, 7].

Η έγκαιρη διάγνωση της νόσου είναι ζωτικής σημασίας ώστε να αποφευχθούν μη αναστρέψιμες βλάβες στον οργανισμό. Για το λόγο αυτό, στην Ελλάδα, αλλά και στις περισσότερες χώρες παγκοσμίως, γίνεται υποχρεωτικός γενικευμένος προσυμπτωματικός έλεγχος σε όλα τα νεογέννητα ήδη από το 1963, που λαμβάνει χώρα πριν την έξοδο του νεογνού από το μαιευτήριο και αφού έχουν συμπληρωθεί 48 ώρες πλήρους σίτισης. Αν από την αρχική εξέταση διαλογής διαπιστωθεί υψηλή συγκέντρωση φαινυλαλανίνης, τότε το νεογνό πιθανότατα πάσχει από την νόσο και ακολουθούν επιβεβαιωτικές γενετικές εξετάσεις, ενώ ξεκινά άμεσα θεραπεία με στόχο την διατήρηση της συγκέντρωσης της φαινυλαλανίνης σε επίπεδα $<360 \mu\text{mol/L}$ [8, 9].

Το 1953 ο Bickel ανέφερε για πρώτη φορά την αποτελεσματικότητα μιας διατροφικής αγωγής χαμηλής σε φαινυλαλανίνη σε παιδί με PKU. Οι ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με PKU θα πρέπει να λαμβάνουν ειδική διατροφική αγωγή χαμηλή σε φαινυλαλανίνη, υψηλή σε τυροσίνη, και επαρκής σε ενέργεια και θρεπτικά συστατικά, ενώ είναι απαραίτητο να λαμβάνουν συμπληρώματα διατροφής που περιέχουν L-αμινοξέα, ελεύθερα από φαινυλαλανίνη, εμπλουτισμένα με βιταμίνες, ιχνοστοιχεία και τυροσίνη τα οποία είναι απαραίτητα και λόγω

περιοριστικής διατροφής δεν μπορούν να ληφθούν από τις τροφές. Βρέφη που έχουν διαγνωστεί με PKU τρέφονται συνήθως αποκλειστικά με γάλα φόρμουλας που δεν περιέχει φαινυλαλανίνη ή σε ήπια μορφή της νόσου, μπορεί να συνδυαστεί το γάλα φόρμουλας με το μητρικό που έχει χαμηλή περιεκτικότητα σε φαινυλαλανίνη. Η διαιτητική αγωγή μπορεί να συμπληρωθεί με φαρμακευτική αγωγή με σκοπό την μείωση της συγκέντρωση φαινυλαλανίνης στο αίμα των ασθενών, όπως η διυδροχλωρική σαπροπερίνη, ένα συνθετικό ανάλογο της τετραϋδροβιοπερίνης που συνιστά συμπαράγοντα των υδροξυλασών της φαινυλαλανίνης, της τυροσίνης και της τρυπτοφάνης, ώστε να αυξηθεί ο οξειδωτικός μεταβολισμός της φαινυλαλανίνης, και η πεγκβαλιάση, η οποία αποτελεί πεγκκυλιωμένο παράγωγο του ενζύμου φαινυλαλανίνη αμμωνία-λυάση που μεταβολίζει τη φαινυλαλανίνη, ενώ υπό ανάπτυξη βρίσκεται η γονιδιακή θεραπεία [10-13].

Προς το παρόν δεν υπάρχει σύσταση για γενικευμένο πληθυσμιακό γενετικό έλεγχο και η μόνη αποτελεσματική πρόληψη της νόσου είναι η έγκαιρη διάγνωση της ετεροζυγωτίας σε οικογένειες με ιστορικό πάσχοντος (ομόζυγου) εμβρύου. Στις περιπτώσεις αυτές ο γενετικός έλεγχος μπορεί να ανιχνεύσει τυχόν μεταλλάξεις στους υποψήφιους γονείς. Σε περίπτωση που και τα δύο μέλη ενός ζεύγους είναι φορείς της νόσου, η πιθανότητα πάσχοντος εμβρύου είναι 25% και μπορεί να αποκλειστεί με την εφαρμογή μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και επιλογή υγιούς εμβρύου μετά από προεμφυτευτική διάγνωση. Σε ήδη εξελισσόμενη κύηση, η

ανίχνευση του πάσχοντος εμβρύου μπορεί να γίνει με γενετική εξέταση μετά από επεμβατικό προγεννητικό έλεγχο, είτε με λήψη βιοψία χοριακών λαχνών μετά την 10^η εβδομάδα κύησης, είτε με από αμνιοπαρακέντηση μετά την 16^η εβδομάδα κύησης [14, 15].

ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΦΑΙΝΥΛΚΕΤΟΝΟΥΡΙΑΣ

Η PKU θεωρείται η πιο διαδεδομένη παγκοσμίως αυτοσωμική υπολειπόμενη Μεντελιανή διαταραχή του μεταβολισμού των αμινοξέων. Σε μελέτη στην οποία αναλύθηκαν δεδομένα από 64 χώρες παγκοσμίως, υπολογίστηκε ότι πάσχουν από την νόσο 450.000 χιλιάδες άνθρωποι και τουλάχιστον τα 2/3 αυτών χρειάζονται θεραπεία. Ο παγκόσμιος επιπολασμός ανέρχεται σε 1:23.930 ζωντανές γεννήσεις με εύρος από 1:4.000 στην Ιταλία ως 1:230.000 στην Ταϊλάνδη [16].

Γεωγραφικά ο επιπολασμός της PKU εμφανίζεται χαμηλότερος στην Ασία, με διακύμανση από 1:83.333 στη Σιγκαπούρη ως 1:227.273 στην Ταϊλάνδη, ενώ είναι υψηλότερος στην Κίνα (1:15.924) και σε χώρες της Μέσης Ανατολής, όπως το Ιράν και η Ιορδανία με 1:5.000 γεννήσεις ζώντων. Ο επιπολασμός στην Ευρώπη κυμαίνεται από 1:4.000 στην Ιταλία και 1:4.545 στην Ιρλανδία ως 1:115.000 στην Φινλανδία. Υψηλά ποσοστά επιπολασμού παρουσιάζονται και σε χώρες της κεντρικής Ευρώπης, όπως η Γερμανία με 1:5.360 και η Τσεχία με 1:5.521, ακολουθεί η ανατολική Ευρώπη (Εσθονία με 1:7.143 και Ρωσία με 1:7.714), και η δυτική Ευρώπη (Γαλλία με 1:9.091 και Ηνωμένο Βασίλειο με 1:10.000), ενώ

χαμηλότερη συχνότητα καταγράφεται στη βόρεια Ευρώπη (Νορβηγία με 1:11.457 και Σουηδία με 1:12.681 γεννήσεις ζώντων). Στην Αμερική, ο επιπολασμός της PKU κυμαίνεται σε 1:10.000 στις Ηνωμένες Πολιτείες και 1:15.000 στον Καναδά, ενώ εμφανίζεται χαμηλότερος στο βόρειο σε σύγκριση με το νότιο τμήμα της ηπείρου [16].

Η κλασική PKU είναι ο πιο συχνός φαινότυπος σε όλα τα μέρη της γης. Σε έρευνα 16.092 ασθενών σε 51 χώρες, η φαινοτυπική κατανομή σοβαρότητας της ασθένειας έχει ως εξής [16]:

- 62% κλασική PKU
- 22% ήπια PKU
- 16% HPA

Σε μια άλλη μετα-ανάλυση 46 μελετών από διάφορες χώρες, υπολογίστηκε μέση παγκόσμια επίπτωση της PKU σε 6 ανά 100.000 γεννήσεις (95% CI: 5,1 ως 6,9 ανά 100.000), με υψηλότερη 38,1 ανά 100.000 στην Τουρκία και 21,3 ανά 100.000 στο Ιράν, και χαμηλότερη 0,4 ανά 100.000 στην Ταϊβάν και 0,3 ανά 100.000 στην Ταϊλάνδη. Διαπιστώθηκε μεγάλη ετερογένεια, με επίπτωση στην Ανατολική Μεσόγειο 9,8 (95% CI: 6,2-13,5), στην Ευρώπη 8,1 (95% CI: 6,5-9,7), στην Αμερική 5,3 (95% CI: 4,5-6,1), και στην Ασία 0,3 (95% CI: 0,2-0,5) ανά 100.000 νεογνά [17].

Η PKU αποτελεί στην Ελλάδα μια από τις πιο συχνές κληρονομικές ασθένειες. Ο έλεγχος screening 1.042.000 νεογνών έδειξε μέση επίπτωση για κλασική PKU 1:24.233 και για HPA: 1:10.420. Συνολικά διαγνώστηκαν 100 νεογνά με υπερφαινολαλανιαιμία από τα

οποία τα 43 με κλασική PKU [18]. Σε άλλη μελέτη 45.000 νεογνών εντοπίστηκαν 2 περιπτώσεις πασχόντων με PKU [19]. Από τα παραπάνω ευρήματα προκύπτει ότι ο ετήσιος επιπολασμός της νόσου είναι περίπου 1:20.000 γεννήσεις ζώντων. Με βάση την ετήσια γεννητικότητα στη χώρα [20], η συχνότητα αναλογεί σε αναμενόμενο αριθμό 4 πασχόντων νεογνών ετησίως στη χώρα. Τα παραπάνω δεδομένα δίνουν την δυνατότητα να υπολογίσουμε ότι η γονιδιακή συχνότητα της μετάλλαξης στον Ελληνικό πληθυσμό είναι 0,7% και η συχνότητα των φορέων της νόσου είναι περίπου 1,4% ή ότι σε κάθε πάσχον νεογνό αντιστοιχούν περίπου 280 νεογνά που είναι φορείς της μετάλλαξης. Αυτό προκύπτει από εφαρμογή της εξίσωσης Hardy-Weinberg [21].

Αν p και q είναι οι γονιδιακές συχνότητες του φυσιολογικού και του παθολογικού αλληλόμορφου, αντίστοιχα, τότε η συχνότητα των πασχόντων ομόζυγων είναι

$$q^2=1/20.000, \text{ άρα}$$

$$q=\sqrt{\left(\frac{1}{20.000}\right)} \text{ ή περίπου } 1/141 \text{ ή } 0,7\%$$

$$\text{επειδή } p+q=1, \text{ ή } p=1-q, \text{ τότε } p=140/141$$

Η συχνότητα των ετερόζυγων φορέων της μετάλλαξης είναι $2pq$ ή περίπου 1,4%.

ΕΞΕΛΙΚΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η PKU είναι το πιο συχνό γενετικό νόσημα του μεταβολισμού στην Ευρώπη με περίπου 1,5-2% του πληθυσμού να φέρει κάποια μεταλλαγμένη μορφή του γονιδίου PAH. Ο λόγος για αυτόν τον υψηλό επιπολασμό είναι

φαινομενικά ακατανόητος λόγω της επιβλαβούς δράσης του υπολειπόμενου αλληλόμορφου, εκτός αν το φορτίο των μεταλλάξεων διατηρείται με θεραπευτική παρέμβαση, ή αν υπάρχει μη τυχαία σύζευξη των φορέων, ή διαφορική γονιμότητα. Η PKU ακόμη και χωρίς θεραπευτική αγωγή δεν συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα και δεν φαίνεται να επηρεάζει το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών, μειώνει όμως σημαντικά την πιθανότητα αναπαραγωγής για τα πάσχοντα άτομα. Επιπλέον δεν υπάρχουν ως τώρα στοιχεία που να υποδηλώνουν υπάρχει στατιστικά αυξημένο μη τυχαίο ζευγάρωμα μεταξύ των φορέων της PKU, με την εξαίρεση της περίπτωσης της ενδογαμίας σε ορισμένους κλειστούς πληθυσμούς. Κατά συνέπεια, η πιο πιθανή εξήγηση για αυτή την εξαιρετικά υψηλή γονιδιακή συχνότητα των μεταλλαγμένων μορφών του PAH στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό είναι το ετεροζυγωτικό πλεονέκτημα, το οποίο φαίνεται να έχει παίξει σημαντικό ρόλο κατά τη διάρκεια της ιστορίας, αν και η ακριβής φύση αυτής της επίδρασης δεν έχει ερμηνευτεί πλήρως [1, 22-26].

Το εξελικτικό πλεονέκτημα των ετεροζυγωτών (heterozygote advantage) συνίσταται στην κατάσταση του σχετικά αυξημένου εξελικτικού fitness, δηλαδή ικανότητας των ατόμων να μεταφέρουν τα γονίδιά τους στις επόμενες γενιές, για τους ετεροζυγώτες ενός πληθυσμού, σε σύγκριση με τα ομόζυγα άτομα. Με άλλα λόγια, ορίζεται ως ένα φαινόμενο όπου τα ετερόζυγα άτομα παρουσιάζουν κάποιες ιδιαίτερες ικανότητες στην επιβίωση ή την αναπαραγωγή, λόγω γενετικής ποικιλομορφίας, σε σύγκριση με τα άτομα που είναι ομόζυγα, που φέρουν δηλαδή

δύο πανομοιότυπα αλληλόμορφα, είτε συνδυασμό των επικρατών είτε των υπολειπόμενων αλληλόμορφων. Το φαινόμενο αυτό αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην περίπτωση που το υπολειπόμενο αλληλόμορφο είναι σαφώς επιβλαβές για το άτομο στην ομόζυγη μορφή του, μειώνοντας δραματικά τις πιθανότητες υγιούς ενηλικίωσης και γόνιμης σύζευξης. Τα ετεροζυγωτικά πλεονεκτήματα αποτελούν την πιο συνηθισμένη εξελικτική μορφή ανάλυσης των γενετικών ασθενειών και την πιο πειστική εξήγηση διατήρησης του γενετικού πολυμορφισμού σε ένα πληθυσμό. Τα αλληλόμορφα ασθενειών που προκύπτουν από εξελικτικά πλεονεκτήματα ετεροζυγωτών έχουν υποστεί προσαρμογή στους ετεροζυγώτες και εμφανίζονται πιο ανθεκτικά συγκριτικά με τα αλληλόμορφα των ομόζυγων που προφανώς είναι επιζήμια. Το τελικό αποτέλεσμα του πλεονεκτήματος του ετεροζυγώτη είναι η διατήρηση υψηλής γονιδιακής συχνότητας ενός παθολογικού αλληλόμορφου μέσω αυξημένου αριθμού ετεροζυγωτών [27-30].

Η προσαρμογή μέσω της φυσικής επιλογής αποτελεί την κύρια διαδικασία που προκαλεί την επιτυχή προσαρμογή των οργανισμών στο περιβάλλον. Για να επιτευχθεί αυτό είναι απαραίτητη η ύπαρξη νέων προσαρμοστικών μεταλλάξεων. Στους διπλοειδείς οργανισμούς η φυσική επιλογή δρα στο μεταλλαγμένο ετεροζυγωτό με αποτέλεσμα να μπορούν να επικρατήσουν στους πληθυσμούς οι προσαρμοστικές μεταλλάξεις που προσφέρουν κατάλληλα πλεονεκτήματα. Σε περίπτωση που ο ετεροζυγώτης πλεονεκτεί έναντι του ομόζυγου της μετάλλαξης, αυτή θα διατηρηθεί ως ενδιάμεσος ισορροπημένος

πολυμορφισμός μέσω του πλεονεκτήματος του ετεροζυγωτού [27-30].

Πρώτη αναφορά στο πλεονέκτημα του ετερόζυγου έγινε το 1922 από τον Fisher [31]. Στον έναν αιώνα που μεσολάβησε προτάθηκαν αρκετά γενετικά νοσήματα που πληρούν τα κριτήρια και η επικράτησή τους έχει σχέση με την αλληλεπίδραση του γονιδίου με το περιβάλλον. Αν και οι αιτίες του υψηλού επιπολασμού των ετεροζυγωτών χρειάζονται ακόμη αρκετή τεκμηρίωση και σε κάποιο βαθμό παραμένουν υποθετικές, υπάρχουν κάποια παραδείγματα ασθενειών όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία, οι οποίες στην ομόζυγη κατάσταση είναι θανατηφόρες πριν την ενήβωση, με αποτέλεσμα τα πάσχοντα άτομα να μην μπορούν να μεταφέρουν τα γονίδια τους σε απογόνους. Οι ετεροζυγώτες για να διατηρήσουν αυτόν τον γενετικό πολυμορφισμό έχουν αναπτύξει κάποιο πλεονέκτημα που τους επιτρέπει να εξισορροπήσουν την απώλεια των ομοζυγωτών. Μελέτες έχουν προτείνει ότι τα ετερόζυγα άτομα για το γονίδιο της αιμοσφαιρίνης S που πάσχουν από ελονοσία έχουν περίπου 10 φορές μικρότερο κίνδυνο σοβαρής νόσησης και χαμηλότερη θνησιμότητα, συγκριτικά με τα άτομα που δεν είναι φορείς του δρεπανοκυτταρικού αλληλόμορφου. Επομένως τα άτομα που φέρουν την μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη παρουσιάζουν το πλεονέκτημα του ετεροζυγωτού σε περιοχές που επικρατεί η ελονοσία κι αυτό εξασφαλίζει μια υψηλή γονιδιακή συχνότητα παρά τις απώλειες του σοβαρού ομοζυγωτικού φαινότυπου. Άλλο υποθετικό παράδειγμα πλεονεκτήματος του ετεροζυγωτού είναι η υψηλή συχνότητα του επιβλαβούς αλληλόμορφου που συνδέεται με

την κυστική ίνωση, το οποίο πιθανώς ερμηνεύεται από αυξημένη αντίσταση των ετεροζυγων ατόμων στο δονάκιο της χολέρας. Αντίστοιχα μοντέλα έχουν κατά καιρούς προταθεί για άλλες γενετικές παθήσεις, όπως η σύνδεση του γονιδίου της νόσου Tay-Sachs με αυξημένη αντίσταση στην φυματίωση [1, 33-35].

Η γονιδιακή συχνότητα της PKU είναι υψηλή και διαφοροποιείται σημαντικά σε διάφορους πληθυσμούς ή εθνότητες, γεγονός που θα μπορούσε να ερμηνευτεί με βάση την υπόθεση της υπεροχής του ετερόζυγου. Τα εξελικτικά πλεονεκτήματα των ετεροζυγών της PKU εικάζεται ότι οφείλονται σε διάφορους παράγοντες ή συνδυασμό παραγόντων. Υπό ορισμένες περιβαλλοντικές συνθήκες το ετερόζυγο PKU άτομο βρίσκεται σε πλεονεκτική θέση σε σχέση με το φυσιολογικό ομόζυγο λόγω αυξημένης προστασίας από κρίσιμους περιβαλλοντικούς κινδύνους. Έχει διαπιστωθεί για παράδειγμα ότι η συχνότητα εμφάνισης της PKU είναι αυξημένη στην Ιρλανδία, τη Σκωτία, τη Ρωσία και τους Εβραίους της Υεμένης. Μια πιθανή εξήγηση του φαινομένου σε αυτούς τους πληθυσμούς είναι η ανάπτυξη πλεονεκτήματος των ετεροζυγών λόγω μιας διατροφής πιθανώς χαμηλότερης περιεκτικότητας σε φαινυλαλανίνη με αποτέλεσμα οι φορείς της PKU να μην εμφανίζουν έντονα συμπτώματα της ασθένειας με συνέπεια η μετάλλαξη να παραμένει στον πληθυσμό [22-25].

Τα υπάρχοντα δεδομένα εντοπίζουν το ετεροζυγωτικό πλεονέκτημα της PKU στο βιοχημικό επίπεδο, όπου η υπεροχή της επιλογής στην PKU είναι πιθανώς συνέπεια των υψηλότερων επιπέδων φαινυλαλανίνης στους ετεροζυγώτες, σε σύγκριση με τους

φυσιολογικούς ομόζυγώτες. Πράγματι, σχετική μελέτη ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση συγκέντρωση φαινυλαλανίνης αίματος νηστείας στους φορείς του μεταλλαγμένου αλληλόμορφου PKU, σε σύγκριση με τους ομόζυγους για το φυσιολογικό αλληλόμορφο (μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση) ($1,33 \pm 0,23$ mg έναντι $0,82 \pm 0,19$ mg, αντίστοιχα). Αυτή η αυξημένη συγκέντρωση αμινοξέων πιθανώς ήταν πλεονεκτική σε διαφορετικές κλιματικές συνθήκες και διατροφικές συνήθειες [22-25].

Η φαινυλαλανίνη μεταφέρεται ενεργά διαμέσου του πλακούντα, φτάνοντας σε εμβρυϊκές συγκεντρώσεις που είναι 1,5-2,5 φορές μεγαλύτερες από τις μητρικές. Τα αυξημένα επίπεδα φαινυλαλανίνης σε μια έγκυο γυναίκα με PKU θεωρούνται τερατογόνα. Η εμβρυϊκή βλάβη λόγω των αυξημένων επιπέδων φαινυλαλανίνης της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι γνωστή ως μητρική φαινυλκετονουρία [36]. Εν τούτοις, σε κυήσεις γυναικών με PKU ο φαινότυπος του ετερόζυγου εμβρύου μπορεί να ποικίλλει και είναι σε συσχέτιση με τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης στο αίμα της μητέρας. Αυτό σημαίνει ότι πιθανώς σε συνθήκες χαμηλής πρωτεϊνικής πρόσληψης, τα ετερόζυγα αυτά έμβρυα είχαν καλύτερες πιθανότητες φυσιολογικής ανάπτυξης και φυσιολογικού βάρους γέννησης, με αποτέλεσμα αυξημένη νεογνική και βρεφική επιβίωση [37, 38]. Ακόμη και με τις σύγχρονες διαιτητικές συνθήκες, οι γυναίκες με PKU γεννούν παιδιά με αυξημένο βάρος γέννησης, ένα χαρακτηριστικό που μπορεί να ήταν κρίσιμο σε εποχές χωρίς ιατρική φροντίδα [39].

Η ωχρατοξίνη Α, μια εξαιρετικά διαδεδομένη μυκοτοξίνη που παράγεται από διάφορα είδη μυκήτων *Aspergillus* και *Penicillium* σε μouxλιασμένα σιτηρά και όσπρια διέρχεται τον πλακούντα και μπορεί να προκαλέσει αυτόματες αποβολές στα δύο πρώτα τρίμηνα της εγκυμοσύνης ή εμβρυϊκό θάνατο στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, έχει προταθεί ως ένας παράγοντας επιλογής για την PKU. Η υψηλή συχνότητα της PKU συνυπάρχει στις περιοχές υψηλής ενδημικότητας της τοξίνης αυτής. Ο προτεινόμενος προστατευτικός μηχανισμός σχετίζεται με την δράση της ωχρατοξίνης Α ως συναγωνιστικός αναστολέας της φαινυλαλανίνης σταματώντας έτσι την φυσιολογική πρωτεϊνοσύνθεση. Οι υψηλές συγκεντρώσεις φαινυλαλανίνης των ετεροζυγωτών μειώνουν ή αντιστρέφουν την τοξικότητα της ωχρατοξίνης Α. Καθώς το κλίμα της Ιρλανδίας και της Σκωτίας βοηθάει στην ανάπτυξη μούχλας, υπάρχει ο κίνδυνος μόλυνσης των τροφίμων με ωχρατοξίνη Α η οποία μπορεί να προκαλέσει απώλεια του κυήματος. Έγκυες που καταναλώνουν τροφές με ωχρατοξίνη Α είναι πολύ πιθανόν να αποβάλουν, αν όμως είναι ετερόζυγες για την PKU, η υψηλότερη συγκέντρωση φαινυλαλανίνης στο αίμα εξελίσσεται σε πλεονέκτημα και προστατεύει το έμβρυο [22-25].

Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα φαινυλαλανίνης που προκαλούνται από τον καταβολισμό των πρωτεϊνών σε περιόδους πείνας θα μπορούσαν να έχουν προστατευτική επίδραση στους φορείς της PKU. Είναι πιθανό ότι η επιλογή της μετάλλαξης στην PKU συνέβη κατά κύριο λόγο κατά τη διάρκεια της περιόδου επιδημιών ή λιμού. Τέλος, διαφορετικές

μεταλλάξεις της PKU είναι γνωστό ότι προκαλούν διαφορετικούς βαθμούς της μείωσης της δραστηριότητας της PAH [25, 35].

Έχουν διατυπωθεί και άλλες εναλλακτικές ερμηνείες για την επικράτηση της μετάλλαξης της PKU σε μικρούς πληθυσμούς, π.χ. ο ιδιαίτερα υψηλός επιπολασμός σε ορισμένες εθνότητες και πληθυσμούς πιθανώς οφείλεται στο υψηλό ποσοστό συγγενικών γάμων ή στην μετανάστευση πληθυσμών με συγκεκριμένα γενετικά χαρακτηριστικά. Στην περιοχή του Καυκάσου της Ρωσίας, ορισμένες πληθυσμιακές ομάδες είναι γεωγραφικά και πολιτισμικά απομονωμένες και χαρακτηρίζονται από υψηλή ενδογαμία. Στο Karachay-Cherkess στη Ρωσία έχει καταγραφεί η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης PKU στον κόσμο (1:850 νεογέννητα) με συχνότητα υγιών ετερόζυγων φορέων 1:9, η οποία αποδόθηκε στο φαινόμενο του ιδρυτή (founder effect), αφού η βασική μετάλλαξη υπολογίστηκε ότι ξεκίνησε να εξαπλώνεται πριν 250-300 χρόνια ταυτόχρονα με την έναρξη της ραγδαίας αύξησης του συγκεκριμένου πληθυσμού [40].

Οι Krawczak και and Zschocke έδειξαν μέσω μαθηματικών μοντέλων ότι η σημερινή γενικευμένα υψηλή γονιδιακή συχνότητα των μεταλλάξεων του γονιδίου PAH στους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς δεν μπορεί να έχουν προκύψει μέσω τυχαίων διαδικασιών όπως το φαινόμενο του ιδρυτή ή η γενετική απόκλιση (genetic drift) [35]. Η πρόσφατη διαλεύκανση της μοριακής γενετικής της PKU στην Ευρώπη παρέχει επιπλέον δεδομένα για να αξιολογηθεί λεπτομερέστερα η σχετική σημασία των διαφορετικών εξελικτικών μηχανισμών. Οι διαφορετικοί Ευρωπαϊκοί πληθυσμοί διαθέτουν

διαφορετικό ειδικό σύνολο κοινών μεταλλάξεων που είναι σπάνιες είτε απουσιάζουν σε γειτονικές χώρες. Η συγκριτική μοριακή ανάλυση των μεταλλάξεων έδειξε ότι οι περισσότερες από αυτές προέκυψαν πριν από αρκετές χιλιάδες χρόνια και διατηρήθηκαν στον πληθυσμό σε υψηλές συχνότητες. Π.χ. η μετάλλαξη R408W (c.1222C>T), που συνίσταται σε αλλαγή της κυτοσίνης από θυμίνη στο εξώνιο 12 του γονιδίου PAH που οδηγεί σε αντικατάσταση της τρυπτοφάνης από αργινίνη στη θέση 408 της πεπτιδικής αλυσίδας, συσχετίζεται με μόλις 0,3% της φυσιολογικής ενζυμικής δραστηριότητας και βαρύ φαινότυπο PKU. Η μετάλλαξη αυτή στην Εσθονία έχει προκύψει πριν από >300 γενιές, με σημερινό επιπολασμό >1% (>80% των φορέων) ενώ χωρίς επιλογή, θα έπρεπε να έχει συχνότητα <0,3%. Συνεπώς, υπάρχουν τουλάχιστον τρεις ενδείξεις κατά της στοχαστικής αιτιολόγησης του φάσματος των μεταλλάξεων του γονιδίου PAH. Πρώτον, η γενετική παρέκκλιση θα επηρέαζε μόνο μεμονωμένα μεταλλαγμένα αλληλόμορφα και όχι μεγάλο αριθμό μεταλλάξεων. Δεύτερον, η μετατόπιση θα λειτουργούσε σε ορισμένους πληθυσμούς, αλλά όχι σε όλους τους πληθυσμούς ταυτόχρονα. Τρίτον, θα αναμένονταν να επηρεαστούν και οι μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια που προκαλούν άλλες υπολειπόμενες διαταραχές [24, 35].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η PKU είναι η πιο συχνή μονογονιδιακή διαταραχή του μεταβολισμού των αμινοξέων και η ερμηνεία του υψηλού επιπολασμού των μεταλλάξεων της αποτελεί μια πρόκληση για την εξελικτική Ιατρική. Η προτεινόμενη

ερμηνεία που είναι συμβατή με τα γενετικά επιδημιολογικά δεδομένα βασίζεται στο πλεονέκτημα του ετεροζυγωτού. Σύμφωνα με αυτή, οι φορείς αυτής της αυτοσωματικής υπολειπόμενης μετάλλαξης έχουν αυξημένα επίπεδα φαινυλαανίνης, που δεν είναι τοξικά υψηλά ώστε να προκαλέσουν συμπτώματα, αλλά είναι αρκετά ώστε να έχουν προστατευτική επίδραση έναντι των ομόζυγων που δεν φέρουν την μετάλλαξη υπό ορισμένες περιβαλλοντικές συνθήκες. Για να μπορέσει το πλεονέκτημα του ετεροζυγωτού να αποδειχθεί χρειάζονται σημαντικά δεδομένα, όπως η γνώση της σχετικής καταλληλότητας κάθε γονότυπου σε συγκεκριμένο περιβάλλον και εξελικτικές πιέσεις όπου οι ετεροζυγώτες εμφανίζουν μεγαλύτερη σχετική καταλληλότητα, και η κατανόηση του μηχανισμού επιλογής ώστε να μπορεί να καθοριστεί γιατί οι ετεροζυγώτες είναι καταλληλότεροι από τους ομοζυγώτες. Στην περίπτωση της PKU, η υψηλή συγκέντρωση φαινυλαανίνης πιθανώς συσχετίστηκε με αυξημένο εξελικτικό fitness μέσω μεγαλύτερης πιθανότητας επιβίωσης σε μακρές περιόδους χαμηλής διατροφικής πρόσληψης πρωτεΐνης, και αυξημένου βάρους γέννησης, και μέσω μικρότερης πιθανότητας απώλειας του κυήματος υπό την περιβαλλοντική πίεση της ωχρατοξίνης Α. Γενικώς μπορούμε να συμπεράνουμε, ότι η επιμονή της ασθένειας της PKU σε διάφορους πληθυσμούς ή εθνότητες, μπορεί να δικαιολογηθεί με το πλεονέκτημα του ετεροζυγωτού όμως οι μηχανισμοί παραμένουν σε μεγάλο βαθμό υποθετικοί και τα πιθανά οφέλη των φορέων της ασθένειας δεν έχουν πλήρως τεκμηριωθεί. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα ώστε να εξακριβωθεί πώς οι διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν τη συχνότητα της

ασθένειας στους διάφορους πληθυσμούς ή εθνότητες ή στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Naugler CT. Evolutionary medicine: update on the relevance to family practice. *Can Fam Physician*. 2008;54(9):1265-9.
2. Brüne M, Hochberg Z. Evolutionary medicine--the quest for a better understanding of health, disease and prevention. *BMC Med*. 2013;11:116.
3. Nesse RM. How is Darwinian medicine useful? *West J Med*. 2001;174(5):358-60.
4. Γερμενής ΑΕ. Υπόθεση της υγιεινής και εξελικτική ιατρική. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2014;31(6):651-68.
5. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):36.
6. Elhawary NA, AlJahdali IA, Abumansour IS, Elhawary EN, Gaboon N, Dandini M. Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. *Hum Genomics*. 2022;16(1):22.
7. Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin Biochem Rev*. 2008;29(1):31-41.
8. Koracin V, Mlinaric M, Baric I, Brincat I, Djordjevic M, Drole Torkar A, et al. Current status of newborn screening in southeastern Europe. *Front Pediatr*. 2021;9:648939.
9. US Preventive Services Task Force. Screening for phenylketonuria (PKU): US preventive services task force reaffirmation recommendation. *Ann Fam Med*. 2008;6(2):166.
10. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):162.
11. Macleod EL, Ney DM. Nutritional management of phenylketonuria. *Ann Nestle Eng*. 2010;68(2):58-69.
12. MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):171.
13. Martinez M, Harding CO, Schwank G, Thöny B. State-of-the-art 2023 on gene therapy for phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2024;47(1):80-92.

14. Wojcik MH, Reimers R, Poorvu T, Agrawal PB. Genetic diagnosis in the fetus. *J Perinatol.* 2020;40(7):997-1006.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion No. 691: Carrier screening for genetic conditions. *Obstet Gynecol.* 2017;129(3):e41-e55.
16. Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, Burlina A, Burton BK, Carducci C, et al. The genetic landscape and epidemiology of phenylketonuria. *Am J Hum Genet.* 2020;107(2):234-50.
17. Shoraka HR, Haghdoost AA, Baneshi MR, Bagherinezhad Z, Zolala F. Global prevalence of classic phenylketonuria based on neonatal screening program data: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pediatr.* 2020;63(2):34-43.
18. Missiou-Tsagaraki S, Soulpi K, Loumakou M. Phenylketonuria in Greece: 12 years' experience. *J Ment Defic Res.* 1988;32 (Pt 4):271-87.
19. Loukas YL, Soumelas GS, Dotsikas Y, Georgiou V, Molou E, Thodi G, et al. Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(Suppl 3):S341-8.
20. Vlachadis N, Siori M, Petrakos G, Panagopoulos P, Kornarou E, Barbouni A, et al. Tracing Time Trends of Births in Greece. *Cureus.* 2023;15(1):e34040.
21. Mayo O. A century of Hardy-Weinberg equilibrium. *Twin Res Hum Genet.* 2008;11(3):249-56.
22. Woolf LI, McBean MS, Woolf FM, Cahalane SF. Phenylketonuria as a balanced polymorphism: the nature of the heterozygote advantage. *Ann Hum Genet.* 1975;38(4):461-9.
23. Woolf LI. The heterozygote advantage in phenylketonuria. *Am J Hum Genet.* 1986;38(5):773-5.
24. Scriver CR. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutat.* 2007;28(9):831-45.
25. Saugstad LF. Heterozygote advantage for the phenylketonuria allele. *J Med Genet.* 1977;14(1):20-4.
26. Oussalah A, Jeannesson-Thivisol E, Chéry C, Perrin P, Rouyer P, Josse T, et al. Population and evolutionary genetics of the PAH locus to uncover overdominance and adaptive mechanisms in phenylketonuria: results from a multiethnic study. *EBioMedicine.* 2020;51:102623.
27. Gemmell NJ, Slate J. Heterozygote advantage for fecundity. *PLoS One.* 2006;1(1):e125.
28. Sellis D, Callahan BJ, Petrov DA, Messer PW. Heterozygote advantage as a natural consequence of adaptation in diploids. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(51):20666-71.
29. Kosova G, Abney M, Ober C. Heritability of reproductive fitness traits in a human population. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(Suppl 1):1772-8.

30. Xu K, Kosoy R, Shameer K, Kumar S, Liu L, Readhead B, et al. Genome-wide analysis indicates association between heterozygote advantage and healthy aging in humans. *BMC Genet.* 2019;20(1):52.
31. Charlesworth B. Fisher's historic 1922 paper On the dominance ratio. *Genetics.* 2022;220(3):iyac006.
32. Withrock IC, Anderson SJ, Jefferson MA, McCormack GR, Mlynarczyk GSA, Nakama A, et al. Genetic diseases conferring resistance to infectious diseases. *Genes Dis.* 2015;2(3):247-54.
33. 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.
34. Rodman DM, Zamudio S. The cystic fibrosis heterozygote-advantage in surviving cholera? *Med Hypotheses.* 1991;36(3):253-8.
35. Krawczak M, Zschocke J. A role for overdominant selection in phenylketonuria? Evidence from molecular data. *Hum Mutat.* 2003;21(4):394-7.
36. Koch R, Trefz F, Waisbren S. Psychosocial issues and outcomes in maternal PKU. *Mol Genet Metab.* 2010;99(Suppl 1):S68-74.
37. Levy HL, Waisbren SE. Effects of untreated maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia on the fetus. *N Engl J Med.* 1983;309(21):1269-74.
38. Levy HL, Waisbren SE, Güttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse B, et al. Pregnancy experiences in the woman with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatrics.* 2003;112(6 Pt 2):1548-52.
39. Walkowiak D, Kaluzny L, Bukowska-Posadzy A, Oltarzewski M, Staszewski R, Moczko JA, et al. Overweight in classical phenylketonuria children: A retrospective cohort study. *Adv Med Sci.* 2019;64(2):409-14.
40. Gundorova P, Zinchenko RA, Kuznetsova IA, Bliznetz EA, Stepanova AA, Polyakov AV. Molecular-genetic causes for the high frequency of phenylketonuria in the population from the North Caucasus. *PLoS One.* 2018;13(8):e0201489.

REVIEW

Phenylketonuria and evolutionary medicine

F.M. Boluta, M. Sioli, A.S. Protopapa, K. Merdenisianos, K. Evangelou, N. Vlachadis

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

ABSTRACT

Evolutionary medicine applies the principles of evolution to the interpretation of epidemiology, pathophysiology, and the diversity of therapeutic responses to diseases in human populations. Phenylketonuria is the most common inherited disorder of amino acid metabolism, with an average global carrier prevalence of 1.5-2%. This autosomal recessive disorder leads to brain damage, severe intellectual disability, and neurological manifestations due to elevated blood concentrations of phenylalanine. The evolutionary interpretation of the high prevalence of deleterious mutations in the global population is based on the heterozygote advantage hypothesis. This hypothesis suggests that heterozygous carriers of the disease allele exhibited relatively higher evolutionary fitness over long periods compared to homozygotes with the normal allele. This advantage may arise from the increased phenylalanine levels in heterozygotes, which could enhance survival under conditions of low dietary protein intake. Additionally, heterozygotes may experience increased reproductive fitness, as they tend to have higher birth weights and a lower risk of fetal loss when exposed to environmental stressors, such as ochratoxin A, one of the most abundant food-contaminating mycotoxins. Further research is needed to thoroughly document the underlying mechanisms contributing to the evolutionary advantage of heterozygotes in phenylketonuria.

Keywords: evolution, evolutionary medicine, phenylketonuria, natural selection, heterozygote advantage, genetics

F.M. Boluta, M. Sioli, A.S. Protopapa, K. Merdenisianos, K. Evangelou, N. Vlachadis. Phenylketonuria and evolutionary medicine. *Scientific Chronicles* 2024; 29(3): 329-341
