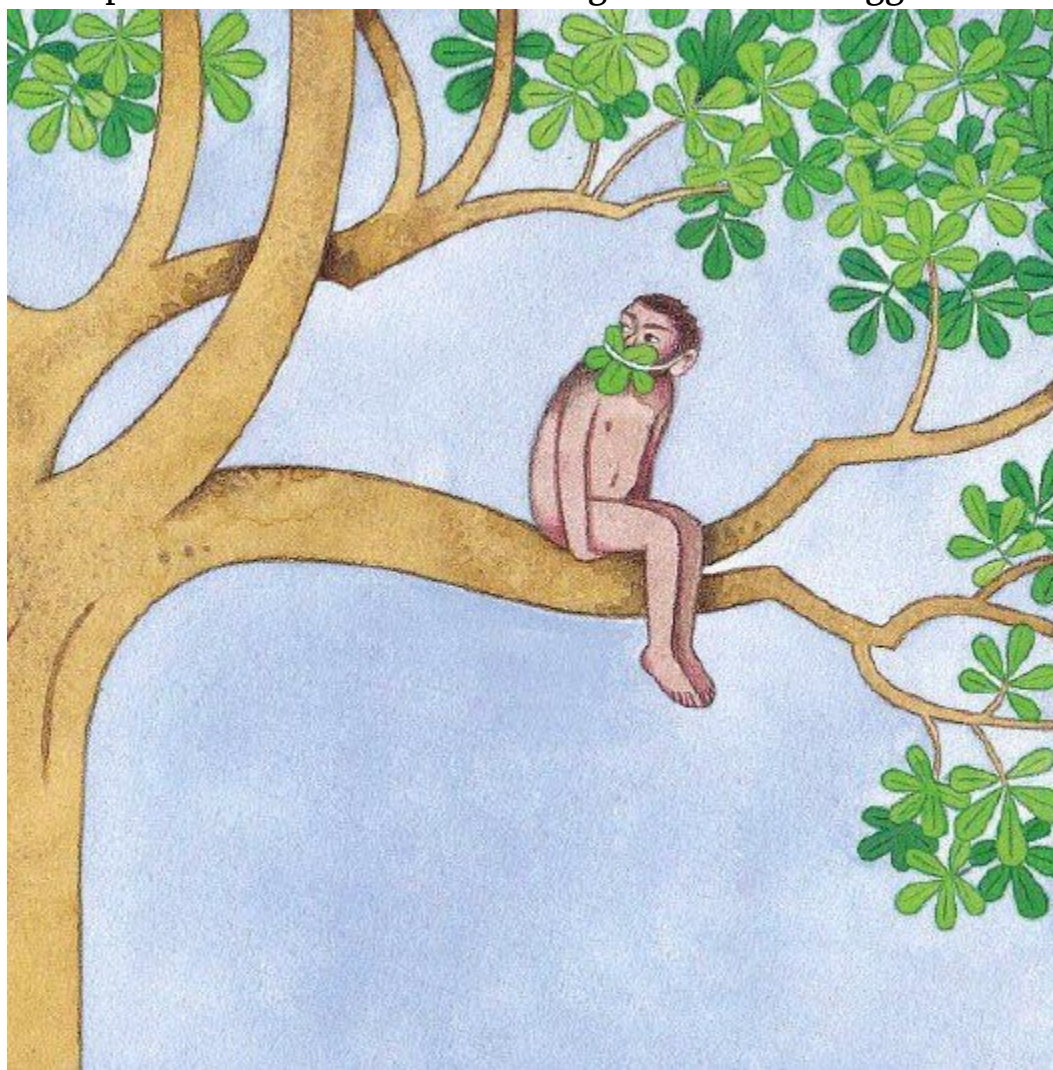


## Quel coronavirus di 20 mila anni fa venuto dall'Asia

Un gruppo di biologi ha stabilito che un'epidemia simile a quella odierna si è già verificata. E ha lasciato tracce nel genoma di popolazioni lontane 900 generazioni

Corriere della Sera · 8 ago 2021 · 16 · Di GIUSEPPE REMUZZI

Sulle prime si pensava che dalla Cina, da Wuhan per essere precisi, fosse arrivato un virus «nuovo», che l'uomo non aveva mai incontrato prima. È proprio così? Forse, o forse no. È chiaro che in passato le epidemie dovevano essere frequenti, ma quali virus hanno colpito i nostri predecessori? E c'è per caso la possibilità che le antiche epidemie siano in qualche modo parenti dei virus che infettano gli esseri umani oggi?



A queste domande la scienza non ha mai saputo rispondere, almeno fino a poco tempo fa, un po' perché recuperare il Dna virale di centinaia di migliaia di anni fa non è affatto facile e poi perché il genoma di molti virus è fatto di Rna — il Sars-CoV-2 per esempio, ma anche Ebola, Dengue, Zika, influenza, Hiv — che si degrada molto più rapidamente del Dna. Così

per anni nessuno è stato capace di risolvere questo dilemma, nonostante i ricercatori sospettassero, e con molte buone ragioni, che 50 mila anni fa i Neanderthal avessero infettato l'uomo moderno con uno o più virus. Quando poi Neanderthal e uomo moderno — appena arrivato in Europa dall'Africa — si sono accoppiati, si sono certamente anche contagiati l'uno con l'altro con vari microorganismi.

Capite bene che risalire a quei batteri e a quei virus di migliaia di anni fa sarebbe stato impossibile a parte le difficoltà, come abbiamo visto, nel recuperare il Dna, per non parlare dell'Rna. A questo punto i ricercatori hanno pensato che piuttosto che risalire ai genomi virali sarebbe stato più furbo tentare un approccio nuovo: studiare il Dna dell'uomo per trovarci tracce di incontri con virus e batteri avvenuti certamente migliaia di anni fa, ma che avrebbero potuto essere stati trasmessi alle generazioni successive. Questa idea, che a prima vista sembrerebbe bizzarra, si basa invece sulla considerazione che nel corso di milioni di anni la selezione naturale imposta dall'evoluzione ha fissato nel nostro Dna varianti genetiche che codificano per proteine capaci di interagire con i virus che infettano l'uomo — specie quelli a Rna: e non sono poche, circa 4.500 proteine, cioè il 20 per cento di tutte le nostre proteine.

Partendo da questi presupposti, i ricercatori hanno esaminato i dati genetici di 26 popolazioni umane dall'archivio del grande progetto «1.000 genomi» che raccoglie tutte le sequenze di Dna umano derivato da molti Paesi del mondo. Questo ha consentito di stabilire che un'epidemia come quella che stiamo vivendo c'era già stata nell'Est dell'Asia. Sapete quando? Più o meno 20 mila anni fa, e fu devastante, durò per tantissimi anni e ancora oggi se ne possono trovare le tracce nel genoma di certe popolazioni vissute 900 generazioni fa. Ma andiamo con ordine.

Si sapeva che prima di Sars-CoV-2 c'erano stati altri coronavirus capaci di infettare l'uomo, quello della Sars e poi della Mers, per esempio, ma più indietro ancora troviamo HCoV-HKu1 nel 1950 e HCoV-NL63 che è arrivato all'uomo 820 anni fa. Tutto questo lo sappiamo per avere ricostruito il genoma dei diversi virus. Ma da qualche anno c'è molto di più che la scienza sa fare: scoprire eventi arcaici che hanno lasciato tracce nel genoma dell'uomo d'oggi.

Un esempio? Nelle popolazioni dell'Africa si trovano di frequente geni legati all'anemia a cellule falciformi e questi proteggono dal contrarre la malaria, ma vale anche per molte altre malattie del passato di cui si trova traccia nel Dna di chi vive oggi sulla Terra. Così David Enard, biologo evolucionista dell'Università dell'Arizona, ha studiato a fondo il nostro Dna per cercare impronte di coronavirus eventualmente incontrati dall'uomo molti anni fa (di fatto qualunque incontro con qualunque patogeno induce modificazioni nel nostro Dna). Saperle cercare è un modo nuovo per guardare al passato. Se per esempio una mutazione che insorge per proteggerci da un certo virus si rivela efficace, farà la differenza fra la vita e la morte, darà un vantaggio selettivo e verrà trasmessa alle generazioni successive (che così saranno protette).

virus sono creature molto semplici che hanno un solo scopo nella vita: fare sempre copie di

sé stessi e farlo continuamente, quanto più in fretta possibile. Ma i virus da soli non sanno riprodursi e così invadono le cellule di altri organismi e fanno in modo che quelle lavorino per loro: perché possa succedere sfruttano l'armamentario molecolare delle cellule che infettano.

Nel farlo sono costretti a interagire con le proteine dell'ospite: questo lascia tracce che passano poi di generazione in generazione. David Enard e i suoi colleghi — americani e australiani — hanno cercato di ricostruire dal genoma umano la storia passata dei coronavirus e dei suoi rapporti con la specie umana. Così hanno stabilito che l'evoluzione ha favorito la selezione di varianti genetiche che codificano per almeno 420 proteine capaci di interagire con i coronavirus e le hanno chiamate CoV-VIPs: si tratta di geni che codificano per proteine del sistema immune o altre proteine dell'ospite che vengono sfruttate dal virus a proprio vantaggio.

Questi geni si sono selezionati soltanto in rapporto all'incontro dei nostri antenati con il coronavirus ma non con altri patogeni. Fra loro ci sono 42 geni in versione dominante, come se quei popoli avessero dovuto adattarsi a certi virus per sopravvivere. La cosa più interessante è che i geni che portano l'impronta dell'incontro della specie umana con i coronavirus erano confinati a chi era vissuto nell'Est dell'Asia; nessuna di varianti è mai stata trovata in gente vissuta in altre parti del mondo. Non solo, ma le proteine che interagiscono con i coronavirus non sono condivise da nessuno degli altri 17 virus analizzati come controlli negativi.

Ma come hanno fatto i nostri ricercatori a stabilire che queste epidemie si siano verificate qualche decina di migliaia di anni fa? Una possibilità era studiare quante mutazioni (comunque benigne) si fossero accumulate con il tempo nei 42 geni identificati dalle analisi precedenti. Più se ne accumulavano, più quei geni si erano evoluti attraverso mutazioni successive datate probabilmente dalla notte dei tempi. Studiando il genoma e le sue mutazioni è emerso che l'incontro con il coronavirus deve essere avvenuto proprio tra 20 mila e 25 mila anni fa. La datazione è probabile anche se non assolutamente certa, anche a giudizio di altri scienziati, ascoltati da «Nature», che non erano coinvolti nello studio. Vuol dire che certamente ci sono stati coronavirus responsabili di antiche epidemie nell'Asia orientale anche se in teoria non si può escludere che virus che non conosciamo possano avere utilizzato proteine simili a quelle dei coronavirus per interagire con le cellule umane. Ma come vedremo fra poco questo è piuttosto improbabile.

Fra l'altro, per quanto si è potuto documentare dallo studio dei rispettivi genomi, questi eventi sono anteriori alla divisione delle diverse popolazioni dell'Asia orientale dai loro comuni predecessori ancestrali. E non è un caso che proprio in quell'area dell'Asia orientale siano comparsi i sarbecovirus — la famiglia virale alla quale appartiene Sars-CoV-2 — 23 mila anni fa.

Utilizzando un metodo statistico estremamente sofisticato, che permette di ricostruire la storia delle varianti geniche individuali basandosi anche sulla loro frequenza e sulla velocità con la quale si accumulano nel tempo nel genoma umano, si è capito che deve esserci

stata una forte pressione selettiva che ha innescato una risposta adattativa molto particolare. Questa ha coinvolto più loci genetici indipendenti e ha attraversato un periodo compreso fra 1.000 e 500 generazioni fa (circa tra 20 mila e 10 mila anni fa).

Che cosa significa in pratica tutto ciò? Che la presenza di almeno una o diverse epidemie da coronavirus devono avere colpito l'Asia dell'Est per un periodo lunghissimo. Questi eventi sono poi diminuiti a mano a mano che la popolazione si è adattata alla pressione virale e/o il virus perdeva la sua capacità di contagiare.

Per validare ulteriormente l'ipotesi che un'antica epidemia virale fosse responsabile dei segnali genetici di cui abbiamo parlato fin qui, gli autori hanno coespresso 35 delle 45 proteine i cui geni sono localizzati in loci tipici dell'interazione con i coronavirus e hanno visto che 33 di queste interagiscono con le proteine di Sars-CoV-2. Come se non bastasse, nei geni che si sono selezionati in rapporto all'incontro dei nostri antenati con il coronavirus si trovano porzioni di Dna che regolano l'espressione di proteine specifiche per polmoni, rene e arterie che oggi come allora sono il bersaglio preferito di Sars-CoV-2. Si è anche visto che qualcuna di quelle proteine aveva effetti anti-virali: segno che l'epidemia dell'Asia è finita quando la selezione naturale ha portato a favorire geni umani capaci di costringere il virus a provocare una malattia meno severa (un comune raffreddore, per esempio).

Sono stati confermati questi studi? Sì, altri lavori indipendenti hanno documentato che geni che codificano per proteine capaci di interagire con Sars-CoV-2 sono gli stessi di adesso e alcune di quelle proteine sono responsabili della severità della malattia.

Non solo, ma sono proprio quelle proteine il bersaglio dei farmaci che si stanno mettendo a punto adesso per combattere la pandemia, gli stessi che si impiegano per altri virus come Zika ed Epatite C. Fra questi ce ne sarà certo qualcuno che funziona contro SarsCoV-2.

Questa storia non è l'unica del genere. Oggi possiamo usare l'interazione fra Hiv — che fa parte della famiglia dei lentivirus — e le nostre proteine come modello per studiare l'interazione fra antichi lentivirus e il nostro Dna. Chissà che non passi proprio per i nostri antenati dell'Asia la strada che la scienza sta percorrendo per trovare il modo di debellare la pandemia. Questa, e quelle che dovessero venire in futuro.