

RISCHI LATENTI, RISCHI REMOTI

Covid-19 e uomo di Neanderthal

Antonio Sanchirico

Specialista in Igiene e Medicina Preventiva
Direttore Distretto della Salute Val d'Agri
a.sanchirico@tiscali.it



Abstract – La pandemia COVID-19 ha provocato fino ad oggi una notevole morbilità ed ha causato la morte di circa due milioni di persone. La sintomatologia di questa malattia dovuta al virus, SARS-CoV-2, è estremamente variabile come gravità: da sintomi lievi o assenti a una incontrollabile progressione verso l'insufficienza respiratoria. Importanti condizioni predisponenti sono certamente l'età avanzata, il sesso (maschio in particolare) e concomitanti malattie metaboliche; tuttavia, tutti questi elementi, non chiariscono appieno il perché alcuni contagiati sono asintomatici o paucisintomatici, altri invece sono affetti da una sintomatologia ingravescente fino alla morte. Per spiegare questa anomalia sintomatica, sono stati condotti molti studi, orientati in diverse direzioni: dall'appartenenza ad uno specifico gruppo sanguigno favorente il peggioramento della malattia, alla presenza di particolari fattori di rischio genetici, risalenti addirittura all'uomo di Neanderthal; ipotesi suggestive ma ancora oggetto di ricerche molto complesse per confermare la correlazione tra la presenza di questi fattori di rischio e la gravità del decorso dell'infezione.¹



Ad un anno circa dalla comparsa della pandemia da Covid-19, una delle domande più ricorrenti che gli esperti si sentono porre è, perché la maggior parte delle persone che vengono infettate dal Coronavirus presenta sintomi lievi, curabili con Tachipirina o altro antinfiammatorio e dopo qualche giorno, con la negativizzazione del tampone molecolare, ritornano alle normali attività, mentre altri

invece, pur non presentando pregresse malattie croniche debilitanti, manifestano una sintomatologia ingravescente, causata da una reazione imponente del sistema immunitario, con massicce infiammazioni e danni ai polmoni, provocati dalla cosiddetta tempesta di citochine, che ne richiedono il ricovero in ospedale o addirittura in rianimazione?² Sono molti nel mondo i gruppi di lavoro costituiti



rappresentata, in questo caso, principalmente dal gruppo sanguigno dei pazienti. Una conferma che il DNA sia coinvolto nella gravità della sintomatologia arriva anche da Andre Franke, genetista molecolare dell'Università di Kiel in Germania, che in uno studio pubblicato nel mese di giugno 2020, sul prestigioso *New England Journal of Medicine*, mette in evidenza come il gruppo A sia un potenziale rischio di sviluppare uno stato morboso con prevalenza di sintomi respiratori importanti da polmonite interstiziale. Lo scienziato tedesco ha collaborato con medici italiani e spagnoli per raccogliere campioni di sangue da 1.610 pazienti che durante le settimane

da scienziati e studiosi, di varie discipline, impegnati in questo campo. In Italia, ad esempio, ricercatori dell'Università di Bologna hanno raccolto e confrontato i dati ottenuti dagli studi realizzati da alcune Università straniere; in particolare, i ricercatori hanno analizzato sette diversi studi condotti tra marzo e luglio 2020, tra Stati Uniti, Cina, Europa e Turchia per un totale di 7.503 casi confermati di persone contagiate da SARS – CoV-2 e 2.962 persone appartenenti a gruppi di controllo, da cui si evince, tra l'altro, che per i soggetti con il gruppo sanguigno A ci potrebbe essere una maggiore suscettibilità all'infezione, mentre i soggetti con gruppo 0 risultano più protetti. Sembra, infatti, che il gruppo sanguigno di un individuo può essere collegato ad una maggiore o minore suscettibilità all'infezione da SARS – CoV-2; una tale associazione, ampiamente conosciuta per diverse malattie, era già stata rilevata per il coronavirus responsabile dell'epidemia di SARS nel 2003³. La conclusione temporanea dei ricercatori, da confermare con ulteriori studi mirati, sia a livello molecolare che clinico, è che potrebbe esserci una maggiore suscettibilità all'infezione da SARS – CoV-2 per i soggetti con gruppo sanguigno A, mentre i soggetti con gruppo 0 potrebbero essere meno sensibili⁴. Non ci sono significativi dati di prevalenza per i gruppi B e AB. Appare evidente, sottolineano i ricercatori, che la diffusione del Coronavirus ed anche la gravità della sintomatologia sia influenzata da fattori genetici e dalla loro espressione fenotipica,



più dure della pandemia di COVID-19 hanno avuto bisogno di ossigeno o di ventilazione assistita. In seguito i ricercatori hanno estratto il DNA dai campioni e messo in evidenza alcune particolarità del corredo genetico dei pazienti confrontandolo con quello di oltre 2.200 donatori di sangue sani. Sono state studiate soprattutto le regioni del genoma (*loci*) dove un numero elevato di pazienti affetti da SARS – CoV-2 presentava le stesse varianti genetiche, a differenza delle persone negative all'infezione. Dai *loci* osservati, due in particolare, è emerso che in uno di questi si trova un gene che determina il gruppo sanguigno di appartenenza. È stato, pertanto, ipotizzato che il locus dove si trova questo gene che determina il gruppo sanguigno, contenga anche una sequenza di DNA che agisce come

interruttore per una proteina coinvolta nelle violente reazioni immunitarie, le stesse che si scatenano nelle forme gravi di SARS – CoV-2. Quindi, esiste certamente una correlazione tra severità della malattia e gruppi sanguigni, ma è una correlazione che si sta rilevando meno significativa rispetto al ritrovamento nei cromosomi di alcuni ammalati di Covid-19 dell'aplotipo 11 di rischio, presente, in questi pazienti, in forma omozigote, costituito da circa 50 mila nucleotidi, le molecole organiche alla base dei filamenti degli acidi nucleici DNA e RNA; infatti, il secondo dei due *loci* identificati, sul cromosoma 3, presenta una correlazione statistica con l'infezione da SARS – CoV-2 ancora più evidente, ma ospita altri geni (6) dalle funzioni molto diverse e alcune poco



conosciute, che sono coinvolti a vari livelli, nella reazione all'infezione, come ad esempio la sintesi di una proteina che interagisce con il recettore ACE2 preso di mira dal SARS – CoV-2, o la produzione di una molecola immunitaria che ha la funzione di allarmare il sistema immunitario. Questo allele è stato ritrovato con frequenza significativa (60%) negli abitanti del Bangladesh e nelle popolazioni dell'Asia del Sud in generale, si ritrova meno frequentemente in Europa ed è addirittura assente in Africa, secondo le ricerche di Hugo Zeberg e Svante Pääbo, riportate in uno studio pubblicato su *Nature* del 2020⁵, una variante genica, attestano i due ricercatori, ereditata dagli esseri umani contemporanei proveniente dai genomi arcaici degli uomini di Neanderthal che vivevano in Croazia (genoma

di Vindija) o di altri uomini di Neanderthal che vivevano tra 50.000 e 120.000 anni fa nella catena degli Altai nel Sud della Siberia, quando si sono incrociati circa 60.000 anni fa con l'*Homo sapiens*. Sono ammalati che a causa di questa variante genica hanno una probabilità tre volte maggiore di aver bisogno di ventilazione artificiale se vengono infettati dal nuovo coronavirus SARS – CoV-2. A questo punto se l'ipotesi, avanzata da Zeberg e Pääbo venisse confermata da ulteriori studi indipendenti, potrebbe anche spiegare e avvalorare il risultato di uno studio recente, commissionato dal governo britannico, nel quale si evidenzia come gli abitanti del Regno Unito originari del Bangladesh, abbiano un rischio doppio rispetto al resto

della popolazione di morire di Covid-19. Tuttavia, tra i tanti interrogativi che si pongono gli studiosi di tutto il mondo di fronte a questo studio, quello che stimola di più la loro curiosità è sul come, ad esempio, l'aplotipo di rischio 11 sia arrivato fino all'età contemporanea e non sia stato "perso" durante il processo evolutivo, come tutte le mutazioni in antitesi con l'esistenza umana; una risposta potrebbe proprio risiedere nella selezione naturale della nostra specie, in cui questo aplotipo potrebbe avere avuto, anticamente, una funzione protettiva nei confronti di altri patogeni; in altri termini, un vantaggio selettivo, come è avvenuto, ad esempio, per coloro che vivevano in luoghi paludosi e che affetti da *Anemia Mediterranea*, una particolare malattia del sangue su base ereditaria,



La cartina mostra la distribuzione geografica dell'aplotipo del nucleo di Neanderthal che conferisce il rischio di COVID-19 grave.⁷

paradossalmente, sono stati “protetti” dalla malaria endemica, in quanto nei loro eritrociti, a basso contenuto di emoglobina, non si sviluppava il Plasmodio, il germe responsabile dell’infezione malarica.⁶

“Al momento, scrivono Hugo Zeberg e Svante Pääbo, non è noto quale caratteristica nella regione derivata dall’uomo di Neanderthal conferisca il rischio di COVID-19 grave e se gli effetti di tale caratteristica siano specifici per SARS – CoV-2, altri coronavirus o altri patogeni.

Una volta chiarita la caratteristica funzionale, potrebbe essere possibile speculare sulla suscettibilità dei Neanderthal ai patogeni rilevanti”.⁸

In particolare, ha precisato in una intervista al Guardian, Hugo Zeberg: “si sta cercando di individuare quale gene è il giocatore chiave, o se ci sono diversi giocatori chiave, ma la risposta onesta è che non sappiamo quali sono i fattori critici nel Covid-19”⁹. Una teoria accreditata è che questi geni possano avere un ruolo determinante nella risposta immunitaria e nei meccanismi biologici mediante i quali il virus riesce a penetrare nelle cellule umane.¹⁰

Nuove ricerche appaiono dunque imminenti da parte degli scienziati di tutto il mondo, assolutamente impensabili fino a qualche mese fa,

che potrebbero aprire prospettive imprevedibili non solo a livello terapeutico ma più in generale avere significative ripercussioni anche in sanità pubblica, intesa come un complesso articolato di strategie e azioni coordinate di prevenzione delle malattie, a tutela della salute individuale e collettiva. Ma questa è ancora una “storia” tutta da raccontare.

• Note

¹ Zhon, Fet al. Decorso clinico e fattori di rischio per la mortalità dei pazienti ricoverati adulti con Covid-19 a Wuhan, Cina: uno studio di coorte retrospettivo. *Lancet* 395. 2020.

² Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to Covid-19 in Italy. *JAMA*. 2020.

³ The Covid-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS – CoV-2 virus pandemic. In *European Journal of human Genetics* - 2020.

⁴ Lo studio è stato pubblicato sulla rivista *PLOS ONE* con il titolo “The association between ABO blood group and SARS – CoV-2 infection: A meta-analysis”. Gli autori sono Davide Golinelli, Erik Boetto, Elisa Maietti e la professoressa Maria Pia Fantini del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie dell’Università di Bologna.

⁵ The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals Ora in “Il principale fattore di rischio genetico per il COVID -19 grave è ereditato dai Neanderthal”. Hugo Zeberg e Svante Pääbo. *Natura*, online 30 settembre 2020.

⁶ Ahmed Abouelmagd e Hussein M. Ageely, *Basic Genetics: A Primer Covering Molecular Composition of Genetic Material, Gene Expression and Genetic Engineering, and Mutations and Human Genetic*, Universal-Publishers, 2013.

⁷ Genetic variants that are associated with the risk of severe COVID-19 may have been inherited from Neanderthals, according to a paper in *Nature*. This is just one of many risk factors for severe disease, and others include advanced age and being male. <https://go.nature.com/34cpZvd>

⁸ Il principale fattore di rischio genetico per il COVID -19 grave. Cit. Hugo Zeberg e Svante Pääbo. *Natura*, online

⁹ The Guardian, Neanderthal genes increase risk of serious Covid – 19, study claims.

¹⁰ Wang Z, Zhang A, Wan Y, Liu X, Qiu C, Xi X, et al. Early hypercytokinemia is associated with interferon-induced transmembrane protein-3 dysfunction and predictive of fatal H7N9 infection. *Proc Natl Acad Sci USA*.