KAMILA MARSZAŁEK, KINGA HERDA, PAWEŁ P. ŁABAJ, WOJCIECH BRANICKI

*Małopolskie Centrum Biotechnologii Uniwersytet Jagielloński
ul. Gronostajowa 7A; 30-387 Kraków
E-mail: wojciech.branicki@uj.edu.pl*

GENY ARCHAICZNYCH LUDZI W GENOMIE CZŁOWIEKA WSPÓŁCZESNEGO A PANDEMIA COVID-19

SEKWENCJE GENOMÓW ARCHAICZNYCH LUDZI POTWIERDZAJĄ UDZIAŁ INTROGRESJI W EWOLUCJI CZŁOWIEKA WSPÓŁCZESNEGO

Przeniesienie materiału genetycznego z jednego gatunku do puli genów innego gatunku to zjawisko znane jako introgresja. Pośrednich dowodów na przepływ genów archaicznego człowieka do puli genów człowieka współczesnego dostarczyły badania populacyjne, a także analiza sekwencji genomów człowieka i szympansa (ZIETKIEWICZ i współaut. 2003, WILLS 2011). Postęp w technologii sekwencjonowania DNA, który nastąpił w ostatnich kilkunastu latach, umożliwił uzyskanie bezpośrednich dowodów na obecność introgresji w genomie człowieka współczesnego. Zastosowanie zaawansowanych narzędzi bioinformatycznych i statystycznych do danych uzyskanych z sekwencjonowania genomów człowieka współczesnego i spokrewnionych gatunków Neandertalczyków i Denisowian umożliwiło określenie stopnia przepływu genów, a także pozwoliło na postawienie hipotez o ich znaczeniu funkcjonalnym. Pierwszych przełomowych danych o obecności genów neandertalskich w naszym DNA dostarczyła analiza sekwencji genomu Neandertalczyka z jaskini Vindija w Chorwacji (GREEN i współaut. 2010). Zostały one później potwierdzone przez lepsze jakościowo sekwencje neandertalskiego DNA, a dodatkowo, również poprzez sekwencje DNA genomu jeszcze jednego wymarłego kuzyna człowieka współczesnego, którego szczątki odkryto w jaskini Denisowa na Syberii (KRAUSE i

współaut. 2010). Do koegzystencji Neandertalczyków i ludzi współczesnych na terenach Europy przed kilkudziesięcioma tysiącami lat przywykliśmy dzięki licznym doniesieniom z badań wykopaliskowych. Jednak uzyskanie sekwencji DNA kolejnego krewnego człowieka współczesnego, z paliczka odkrytego w jaskini Denisowa, było już sporą sensacją w świecie naukowym. Sekwencjonowanie DNA potwierdziło występowanie znaczących różnic genetycznych pomiędzy Neandertalczykami a Denisowianami sugerując, że gatunki te miały wspólnego przodka około 380 tys. lat temu (RACIMO i współaut. 2015, ROGERS i współaut. 2020). Sekwencjonowanie genomów ludzi prehistorycznych i współczesnych, a także porównanie otrzymanych sekwencji pozwoliło na lepsze poznanie naszej historii ewolucyjnej.

Do krzyżowania ludzi współczesnych z Neandertalczykami doszło co najmniej dwukrotnie, a drugie zdarzenie hybrydyzacji, które nastąpiło ok. 50 tys. lat temu, pozostawiło ślad w postaci ponad 1% obecności genów neandertalskich w genomach wszystkich współczesnych ludzi żyjących poza Afryką. Z przeprowadzonych analiz wynika, że nieco więcej DNA neandertalskiego można znaleźć w Azji Wschodniej (ok. 2,3–2,6%) niż w populacjach Zachodniej Europy (ok. 1,8–2,4%). Trudno uwierzyć, ale łącznie w puli genów Europejczyków znajduje się aż 20–30% DNA neandertalskiego (VERNOT i AKEY 2014). Co więcej, w niektórych, specyficznych rejonach poziom introgresji neandertalskiej może sięgać nawet 64% w przypadku

Słowa kluczowe: adaptacja, badania paleogenetyczne, ewolucja człowieka, geny wymarłych gatunków ludzkich a COVID-19, introgresja denisowiańska, introgresja neandertalska

Europejczyków i 62% w przypadku Azjatów (SANKARARAMAN i współaut. 2014, RACIMO i współaut. 2015, DOLGOVA i LAO 2018, RINKER i współaut. 2020). Najnowsze badania sugerują, że DNA Neandertalczyków w niewielkim stopniu (ok. 0,3%) jest również obecny w Afryce Subsaharyjskiej, co tłumaczone jest powrotem części populacji europejskiej, posiadającej już domieszkę genów neandertalskich, do Afryki, do którego doszło ok. 20 tys. lat temu (CHEN i współaut. 2020). Do krzyżowania ludzi współczesnych z Denisowianami musiało dojść przed kolonizacją Australii i Nowej Gwinei. U rdzennych mieszkańców rejonu Pacyfiku poziom genów denisowiańskich wynosi nawet do 6%. Nieznaczny odsetek genów denisowiańskich (ok. 0,2%) znajduje się również w populacjach zamieszkujących tereny Południowej i Wschodniej Azji. Niewykluczone, że dalsze badania zweryfikują jeszcze część informacji na temat introgresji w genomie człowieka, ale przepływ genów pomiędzy człowiekiem współczesnym a jego bliskimi krewnymi, który nastąpił po wyjściu człowieka współczesnego z Afryki, nie podlega już dziś dyskusji i ma duże znaczenie nie tylko dla poznania historii ewolucyjnej człowieka, lecz również lepszego zrozumienia działania genów człowieka współczesnego.

Przyjmuje się, że większa liczba alleli neandertalskich musiała mieć szkodliwy wpływ na ogólne dostosowanie naszych przodków. Szkodliwość mogła wynikać w dużym stopniu z większego obciążenia genomów Neandertalczyków i Denisowian mało szkodliwymi allelami, które gromadziły się z powodu słabej efektywności doboru oczyszczającego w małych populacjach Neandertalczyków i Denisowian. Oszacowano, że domieszka genów neandertalskich w genomie człowieka współczesnego mogła wynosić pierwotnie aż ~10%, jednak na skutek działania doboru oczyszczającego spadła do obserwowanych obecnie ok. 2% u współczesnych Azjatów i Europejczyków (HARRIS i NIELSEN 2016). Długotrwałe działanie doboru oczyszczającego doprowadziło do powstania w naszym genomie tzw. archaicznych pustyń, czyli regionów szczególnie ubogich w warianty pochodzące od człowieka archaicznego (VERNOT i współaut. 2016). Brak alleli archaicznych ludzi jest szczególnie widoczny w przypadku genów ulegających ekspresji w męskich gonadach, a także określonych regionach mózgu, szczególnie w rozwijającej się korze mózgowej i dojrzałym prążkowi. Występowanie rozległej archaicznej pustyni stwierdzono np. na odcinku o długości 11 Mb na chromosomie 7, w którym znajduje się gen *FOXP2* związany z mową i językiem, a także geny związane z zaburzeniami ze spektrum auty-

zmu (VERNOT i współaut. 2016, DANNEMANN i RACIMO 2018). Silne działanie doboru widoczne jest również w obrębie chromosomu X. Wydaje się, że mogło ono być spowodowane sterylnością lub zmniejszeniem płodności u mężczyzn, do której dochodziło u mieszańców.

Szczególnie interesujące jest to, że introgresja niektórych genów neandertalskich, które znajdujemy we współczesnych genomach, mogła zapewnić przybyłemu na teren Europy człowiekowi współczesnemu istotne korzyści adaptacyjne. Świadczy o tym wysoka częstość wariantów neandertalskich niektórych genów we współczesnej populacji europejskiej (HUERTA-SÁNCHEZ i CASEY 2018). W krótkim okresie, dzięki hybrydyzacji, człowiek współczesny uzyskał korzyści adaptacyjne, które u Neandertalczyków pojawiły się na skutek trwającej wiele tysięcy lat ewolucji umożliwiającej lepsze przystosowanie do warunków panujących na terenie Europy (ABI-RACHED i współaut. 2011, MENDEZ i współaut. 2013, SANKARARAMAN i współaut. 2014, VERNOT i AKEY 2014, DANNEMANN i współaut. 2016). Podobne znaczenie ewolucyjne mogła również przynieść introgresja denisowiańska, która obecna jest w genomach w regionie Pacyfiku i Azji (HUERTA-SÁNCHEZ i współaut. 2014). Warto podkreślić, że introgresja adaptatywna nie jest uważana za zjawisko częste. Wydaje się, że częściej zachodzi w genach polimorficznych, ale w takiej sytuacji rzadko prowadzi do utrwalenia, a raczej utrzymuje się jako kolejny wariant. Co ciekawe, z przeprowadzonych analiz wynika, że geny które zawdzięczamy zjawisku introgresji, dały naszemu gatunkowi różne korzyści adaptacyjne. Migracje człowieka wiązały się z koniecznością przystosowania się do różnych środowisk i do istotnych zmiennych środowiskowych, do których z pewnością zaliczyć należy ilość promieniowania ultrafioletowego. Pigmentacja skóry pełni istotną funkcję modulatora ilości UV, docierającego do jej głębszych warstw. Eumelanina chroni przed jego destruktywnym nadmiarem, ale w regionach o niższej intensywności UV nadmiar tego ciemnego pigmentu jest niepożądany, gdyż może blokować syntezę witaminy D (JABLONSKI 2021). Co ciekawe, ślady introgresji neandertalskiej wykryto w regionie p21.31 chromosomu 3, w którym zlokalizowany jest gen *HYAL2* zaangażowany w odpowiedź komórkową na promieniowanie ultrafioletowe. Z przeprowadzonych badań wynika, że wariant nabyty od Neandertalczyka pozostawał pod wpływem silnego pozytywnego doboru w populacji zamieszkującej rejon Wschodniej Azji (DING i współaut. 2014). Nie jest do końca jasne, czy introgresja denisowiańska mogła

kształtować pigmentację człowieka współczesnego, ale uważa się, że mogła mieć znaczenie w zwiększeniu ilości pigmentu skóry, korzystnym w regionie Wybrzeża Azji Południowej i Południowo-Wschodniej, Melanezji i Australii (JABLONSKI 2021). Jak sugerują badacze, geny okalające gen *BNC2*, odpowiadające za pigmentację skóry i występowanie piegów, mają pochodzenie neandertalskie (DANNEMANN i Kelso 2017).

Głośnym przypadkiem adaptacji poprzez introgresję jest przystosowanie populacji Tybetu do życia na dużych wysokościach, w warunkach niskich temperatur i niskiego ciśnienia tlenu. Dwa geny: *EGLN1* i *EPAS1*, odgrywają istotną rolę w adaptacji do tych trudnych warunków środowiskowych. Co ciekawe, rzadkie gdzie indziej warianty tych genów, a obserwowane z wysoką częstością u mieszkańców Tybetu, są odpowiedzialne za wytworzenie tego specyficznego uwarunkowania fizjologicznego. Tybetańczycy różnią się pod tym względem od innych populacji zamieszkujących wysoko położone terytory, np. południowo-amerykańskiej populacji żyjącej w Andach. Dzięki obecności określonych wariantów genów *EPAS1* i *EGLN1* mieszkańcy Tybetu nie są narażeni na występowanie nadciśnienia płucnego związane z zwichnięciem naczyń krwionośnych, ani na wzrost stężenia hemoglobiny we krwi (związany z podwyższonym ryzykiem wystąpienia przewlekłej choroby wysokościowej). Analiza sekwencji DNA wymienionych wyżej genów potwierdziła, że korzystne allele są wynikiem introgresji genów Denisowian (HUERTA-SANCHEZ i współaut. 2014, HUERTA-SANCHEZ i CASEY 2015, HACKINGER i współaut. 2016, ZHANG i współaut. 2020).

Warto zauważyć, że zmiana istotnego czynnika decydującego o przystosowaniu organizmu do danego środowiska może sprawić, że faworyzowane dotąd allele mogą stać się szkodliwe, stając się np. czynnikiem ryzyka rozwoju chorób (SIMONTI i współaut. 2016, QUACH i QUINTANA-MURCI 2017). Badania dotyczące znaczenia czynników genetycznych w zwiększonym ryzyku występowania cukrzycy typu 2 u ludności zamieszkującej Meksyk i Amerykę Łacińską wykazały, że znajdujący się w regionie 17p13.1 gen *SLC16A11* jest związany z występowaniem tej choroby. Haplotyp (segment DNA odziedziczony od jednego z rodziców, w którym może znajdować się wiele genów) zwiększający ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 zawiera cztery mutacje nukleotydowe typu zmiana sensu (zmieniające sekwencję białka) oraz jedną mutację cichą w genie *SLC16A11* i jest on obecny u około 50% mieszkańców Meksyku i Ameryki Łacińskiej, 10% mieszkańców Wschodniej Azji, bardzo rzadko wy-

stępuje jednak u Europejczyków i Afrykanów. Białko *SLC16A11* w wątrobie wpływa na metabolizm tłuszczu, prawdopodobnie powodując podniesienie poziomu wewnątrzkomórkowego triacyloglicerolu. Co ciekawe, w warunkach niedoboru pożywienia haplotyp ten jest korzystny i wpływa na wzrost przeżywalności, dlatego w przeszłości mógł być faworyzowany przez dobór naturalny. Współcześnie efekt jest przeciwny, haplotyp zwiększa ryzyko otyłości i prowadzi do insulinooporności. Z przeprowadzonych analiz wynika, że istotne warianty genu *SLC16A11* mogły znaleźć się w genomie współczesnego człowieka za sprawą introgresji neandertalskiej, która w zamierzonych czasach pomogła przetrwać warunki głodu, a dziś jest obciążeniem prowadzącym do cukrzycy (THE SIGMA TYPE 2 DIABETES CONSORTIUM 2014).

Przykładów obecności archaicznych wariantów w genomie człowieka współczesnego, które mogły pomóc w adaptacji do specyficznych warunków środowiskowych jest więcej (Tabela 1) (DANNEMANN i RACIMO 2018, DOLGOVA i LAO 2018). W artykule tym zwracamy uwagę szczególnie na te, które pozwoliły na zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia w przypadku kontaktu człowieka z patogenami. Warto wobec tego lepiej przyjrzeć się genom decydującym o lepszym dostosowaniu organizmu do walki z patogenami.

INTROGRESJA GENÓW ZWIĄZANYCH Z UKŁADEM ODPORNOŚCIOWYM CZŁOWIEKA I ISTOTNYCH W WALCE Z PATOGENAMI

Geny Neandertalczyków i Denisowian, które są obecne w genomach współczesnego człowieka, mają wpływ na wiele różnych procesów molekularnych zachodzących w naszych organizmach, w tym na odpowiedź immunologiczną skierowaną przeciw różnego typu patogenom (ALMARRI i współaut. 2020). Z przeprowadzonych analiz wynika, że wirusy mogły być jednym z bardziej istotnych czynników promujących introgresję adaptacyjną. Musiało się to wiązać z ekspozycją obu gatunków na nowe wirusy, a jednocześnie z przepływem genów istotnych w walce z zakażeniem tymi wirusami. Rzeczywiście, okazuje się, że w genomie współczesnych ludzi obecnych jest bardzo wiele długich segmentów DNA pochodzenia neandertalskiego, które są wyjątkowo bogate w sekwencje kodujące białka zaangażowane w interakcje z wirusami. Białka te mogą pełnić różne funkcje w zakresie szeroko rozumianej obrony przeciwwirusowej. Niekoniecznie muszą to być białka układu odpornościowego, ale wpływając na ograniczenie replikacji wirusa, czy też ła-

godząc szkodliwe skutki infekcji wirusowej, zapewniają lepsze dostosowanie do walki z infekcjami. Niektóre archaiczne geny kodujące tego typu białka mogły podlegać pozytywnej selekcji dzięki ochronie, jaką zapewniały człowiekowi współczesnemu w walce z nowymi wirusami. Co ciekawe, z przeprowadzonych analiz wynika, że te archaiczne warianty w naszych genomach kodują białka pomagające głównie w walce z wirusami RNA (ENARD i współaut. 2018). Taki wynik dodatkowo wzmacnia hipotezę o introgresji adaptacyjnej w odpowiedzi na kontakt z nowymi patogenami, gdyż to właśnie wirusy RNA mają większą zdolność do przenoszenia się międzygatunkowo niż wirusy DNA, a więc stanowiły większe zagrożenie w czasie hybrydyzacji człowieka współczesnego z archaicznym (KREUDER JOHNSON i współaut. 2015, GEOGHEGAN i współaut. 2017).

Introgresję neandertalską w genomie człowieka zaobserwowano w przypadku wariantów DNA zaangażowanych w odpowiedź na zakażenie wirusem grypy typu A (IAV) (QUACH i współaut. 2016), a także wirusami z rodziny flawiwirusów, do których należą np. wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) czy wirus dengi (SAMS i współaut. 2016). Neandertalska introgresja doprowadziła do podniesienia ekspresji genu *PPIE*, który hamuje tworzenie wirusowego kompleksu rybonukleoproteinowego wymaganego do replikacji RNA wirusa IAV (ENARD i PETROV 2018). Możliwe, że taka zwiększona ekspresja powoduje większe hamowanie wirusowego kompleksu rybonukleoproteinowego, a tym samym zwiększoną odporność na wirusa. W odpowiedzi na zakażenie flawiwirusami w walce z infekcją mogą być pomocne archaiczne sekwencje genu *OAS1*, który po indukcji przez interferony koduje białko aktywujące RNazę L i prowadzi do degradacji wirusowego RNA i zahamowania replikacji wirusa. Dowiedziono, że *OAS1* występujący u człowieka współczesnego przejawia mniejszą aktywność enzymatyczną niż wariant pochodzący od Neandertalczyków. Możliwe, że nabyty od Neandertalczyków wariant genu *OAS1* kodujący białko o większej aktywności enzymatycznej, stał się korzystny dla przetrwania człowieka współczesnego na terenie Europy. Zbyt kosztowny do utrzymania w Afryce, w konfrontacji z nowym zagrożeniem ze strony wirusów RNA w Europie był faworyzowany przez dobór naturalny (ZEBERG i PÄÄBO 2021). Obecność introgresji pochodzenia neandertalskiego wykazano również w przypadku kompleksu genów HLA kodujących antygeny zgodności tkankowej odpowiedzialne za regulację układu odpornościowego. Archaiczne warianty

HLA mogły być istotne dla przetrwania człowieka współczesnego w nowym środowisku, zwiększając jego szanse na przeżycie. Teza ta jest mocno wspierana przez wyniki badań wskazujące, że allele HLA klasy I pochodzenia archaicznego stanowią 50-85 % wariantów HLA w populacjach Eurazji, mimo że ilość ogólnych dziedziczonych genów archaicznych wynosi około 1-6% (QUACH i współaut. 2016). Wykazano, że jeden z takich wariantów silniej reaguje na europejski podtyp wirusa HIV-B. Co ciekawe, populacyjne różnice w zakresie wariantów HLA mogą być odpowiedzialne za różnicowanie i ewolucję patogenów takich jak wirus Zika, wirus zapalenia wątroby typu B (HBV), wirus odry, HCV, a także SARS-CoV-2 (KIST i współaut. 2020). Hybrydyzacja ludzi współczesnych i archaicznych musiała wiązać się z międzygatunkową transmisją wirusów, również tych przenoszonych drogą płciową. Jedna z prac sugeruje, że adaptacja do konkretnych nisz i interakcje między gospodarzem a wirusem wpłynęły znacząco na ewolucję zarówno człowieka, jak i wirusa. Badania wykazały, że pewne warianty HLA, popularne w szczególności wśród mieszkańców Eurazji i Malezji, włączone do genomu człowieka współczesnego w wyniku introgresji adaptacyjnej, poza potencjalnym pozytywnym wpływem na sukces reprodukcyjny, związane są również z podwyższonym ryzykiem zachorowania na raka szyjki macicy w wyniku zakażenia wirusem HPV. Sugeruje to, że introgresja i następujące działanie doboru na układ immunologiczny może prowadzić do licznych kompromisów ewolucyjnych (CHEN i współaut. 2018). Warianty, które pomagają w walce z jednym patogenem, mogą zwiększać podatność na inny lub też zwiększać ryzyko autoimmunizacji lub innych chorób niewywołanych przez patogeny. Inne przykłady lokalnych adaptacji i wywieranych przez nie efektów znajdują się w Tabeli 1.

ZNACZENIE GENÓW NEANDERTALSKICH W STARCIU Z WIRUSEM SARS-COV-2

COVID-19 jest nową chorobą powodowaną przez wirusa SARS-CoV-2, którą po raz pierwszy oficjalnie zaobserwowano w prowincji Hubei w Chinach w grudniu 2019 r. Wirus SARS-CoV-2, powodujący ciężki ostry zespół oddechowy SARS (od ang. severe acute respiratory syndrome), został wyizolowany z zainfekowanych komórek ludzkich 12 stycznia 2020 r. i sklasyfikowany jako siódmy koronawirus mogący zakażać komórki ludzkie. Analiza filogenetyczna pełnego genomu wykazała, że SARS-CoV-2 wykazuje

podobieństwo w stopniu 91,02% do wcześniej zidentyfikowanego SARS-CoV-1 (GHAFOURI-FARD i współaut. 2020). Koronawirusy należą do rodziny Coronaviridae, rzędu Nidovirales, wirusów zawierających jednoniciowy RNA. Genom koronawirusów ma długość około 26-30 tysięcy zasad i zawiera geny kodujące białka potrzebne do replikacji wirusa, modulacji odpowiedzi immunologicznej i formowania jego struktury (PANCER i współaut. 2020). Biorąc pod uwagę powszechność występowania, wysoką zmienność genetyczną i szybką rekombinację genomów koronawirusów, a także rosnące interakcje pomiędzy ludźmi a zwierzętami, częstość infekcji międzygatunkowych prawdopodobnie będzie wzrastać (WANG H. i współaut. 2020, ZHANG i współaut. 2020).

Pochodzenie wirusa SARS-CoV-2 wciąż podlega dyskusji. Analizy genetyczne sugerują, że sekwencja RNA wirusa SARS-CoV-2 wykazuje 96% podobieństwa do genomu koronawirusa nietoperzy zamieszkujących prowincję Yunnan – BatCoV RaTG13. Jednak na przykładzie wykrytych wcześniej wirusów SARS-CoV-1 i MERS-CoV udowodniono, że do zakażenia człowieka potrzebny jest jeszcze pośredni gospodarz, np. wielbłąd lub cyweta. W październiku 2019 r., a więc w kilka miesięcy przed wybuchem pandemii, chińscy naukowcy odkryli w próbkach pobranych od martwych łuskowców formy podobne do SARS-CoV-2, co może sugero-

wać, że organizmy te pełnią rolę gospodarzy pośrednich. Porównanie genomu wirusa pobranego od łuskowców (Pangolin-CoV) z genomem wirusa SARS-CoV-2 pobranego z komórek ludzkich i wirusa BatCoV wykazało średnio 95,41% podobieństwa do SARS-CoV-2 i średnio 97,48% podobieństwa do BatCoV sugerując, że łuskowiec mógł być nosicielem nowego koronawirusa (WANG H. i współaut. 2020, ZHANG i współaut. 2020).

Pandemia COVID-19 zaktywizowała naukowców reprezentujących większość dyscyplin naukowych, co przyczyniło się do dobrego poznania samego wirusa, sposobów jego rozprzestrzeniania się, a także reakcji organizmu człowieka w starciu z patogenem. Prowadzone statystyki wykazały, że nie tylko sam wiek człowieka, który jest najistotniejszym czynnikiem, ale również stan organizmu osoby zakażonej i jej płeć dają informację o prawdopodobnym przebiegu choroby. Do chorób zwiększających ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 zaliczono m.in.: nowotwory, przewlekłe choroby nerek, przewlekłe choroby płuc, demencję, chorobę Alzheimera, cukrzycę, choroby układu krążenia, AIDS czy nadwagę. W grupie podwyższonego ryzyka znalazły się również np.: kobiety w ciąży, osoby palące i nadużywające alkoholu czy narkotyków. Co ciekawe, u pewnej grupy osób z ciężkim przebiegiem choroby COVID-19 nie pojawił się żaden z uznanych czynników

Tabela 1. Geny archaiczne pochodzące od Neandertalczyków oraz Denisowian wraz z pełnionymi przez nie funkcjami.

Wpływ introgresji	Gen	Pełna nazwa kodowanego białka	Znaczenie wariantów archaicznych	Literatura
Adaptacja do dużych wysokości	BNC2	EGL-9 Family Hypoxia Inducible Factor 1	Przystosowanie do dużych wysokości, małej ilości tlenu w powietrzu i niskiego ciśnienia	HUERTA-SÁNCHEZ i współaut. 2014, HUERTA-SÁNCHEZ i CASEY 2015, HACKINGER i współaut. 2016, ZHANG i współaut. 2020
	EPAS1	Endothelial PAS Domain Protein 1		
Cukrzyca typu 2	SLC16A11	Solute Carrier Family 16 Member 11	Zwiększenie ryzyka zachorowania na cukrzycę typu 2	THE SIGMA TYPE 2 DIABETES CONSORTIUM 2014
	SLC16A13	Solute Carrier Family 16 Member 13		
Pigmentacja	HYAL2	Hyaluronidase 2	Odpowiedź komórkowa na promieniowanie UV	DING i współaut. 2014
	BNC2	Basonuclin 2	Pigmentacja i występowanie piegów	JACOBS i współaut. 2013
	MC1R	Malanocortin 1 Receptor	Występowanie rudego koloru włosów, jasnego koloru skóry i piegów	Valverde i współaut. 1996
Mięśnie szkieletowe	DMD	Dystrophin	Stabilizacja błony komórkowej w komórkach mięśniowych, efekt haplotypu B006 nie został jeszcze poznany	ZIETKIEWICZ i współaut. 2003

Odporność wrodzona	OAS1	Oligoadenylate Synthetase 1	Zwiększenie ekspresji w podskórnej tkance tłuszczowej i skórze wystawionej na działanie promieni słonecznych, zwiększenie poziomu cholesterolu	MENDEZ i współaut. 2013
	OAS2	Oligoadenylate Synthetase 2	Zwiększenie ekspresji w tarczycy, zwiększa procesy zapalne w raku tarczycy	
	OAS3	Oligoadenylate Synthetase 3	Zwiększenie ekspresji w przypadku wystąpienia raka trzustki	
	ERAP2	Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 2	Zwiększenie podatności na chorobę Crohna	DOLGOVA i LAO 2018
	ZNF365D	Zinc Finger Protein 365		
	CCR1	C-C Motif Chemokine Receptor 1	Aktywacja migracji makrofagów i komórek NK do miejsca infekcji, stanu zapalnego	
	HLA-DQA1	Human Leukocyte Antigen Complex DQA 1	Zaburzenia prawidłowej budowy i liczebności elementów morfotycznych krwi	
	IL18RAP	Interleukin 18 Receptor Accessory Protein		
	SH2B3	SH2B Adaptor Protein 3		
	IL12A	Interleukin 12a	Zwiększenie podatności na celiakię	
Koagulacja krwi i procesy zapalne	TLR1 - 10	Toll Like Receptor 1 - 10	Aktywacja prowadzi do uwolnienia czynników prozapalnych, ważnych w odpowiedzi antywirusowej	HEIT i współaut. 2012
	SELP	Selectin P	Adhezja leukocytów i płytek krwi do powierzchni komórek śródbłonna, zwiększenie ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo - zatorowej	
Zaburzenia odżywiania	SLC35F3	Solute Carrier Family 35 Member F3	Zwiększenie objawów niedożywienia	SIMONTI i współaut. 2016
Zaburzenia funkcjonowania układu moczowego	STIM1	Stromal Interaction Molecule 1	Zaburzenia funkcjonowania przewodów moczowych, nietrzymanie moczu, ból pęcherza moczowego	SIMONTI i współaut. 2016
Uzależnienie od nikotyny	SLC6A11	Solute Carrier Family 6 Member 11	Zakłócenie sygnalizacji GABAergicznej, zwiększone ryzyko uzależnienia od nikotyny	PICKERING i współaut. 2008

Rak szyjki macicy spowodowany zakażeniem wirusem HPV	HLA B*07:02, C*07:02	Human Leukocyte Antygen B, C class	Zwiększone ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy w wyniku zakażenia wirusem HPV	CHEN i współaut. 2018
Odpowiedź immunologiczna na zakażenie wirusem HIV	HLA	Human Leukocyte Antygen	W przypadku zakażenia wirusem HIV typu B wzmacnia działanie systemu odpornościowego	KIST i współaut. 2020

ryzyka. Genetycy jak zwykle zadali pytanie, na ile same geny decydują o obserwowanych osobniczych i populacyjnych różnicach w stopniu narażenia na zakażenie i ciężki przebieg COVID-19. Badania nad SARS-CoV-2 szybko wykazały, że podobnie jak w przypadku SARS-CoV-1, receptorem umożliwiającym infekcję komórek gospodarza jest związany z błoną komórkową enzym ACE2 (HOFFMANN i współaut. 2020). Duża liczba cząsteczek receptora ACE2 występuje na powierzchni komórek pęcherzykowych typu 2, które stanowią od 10-15% komórek płuc. Ekspresja genu ACE2 obserwowana jest również w komórkach pęcherzykowych typu 1, komórkach nabłonka dróg oddechowych, fibroblastach, komórkach śródbłonnka i makrofagach, choć na niższym poziomie, który dodatkowo wykazuje zmienność osobniczą. Rozmieszczenie receptora ACE2 uzasadnia drogę zakażenia i główną lokalizację wirusa SARS-CoV-2 na poziomie komórkowym (CASTRANOVA i współaut. 1988, BENETTI i współaut. 2020). Zasadnym stało się pytanie, na ile zmienność sekwencji genu ACE2 może narażać na zakażenie wirusem i na przebieg COVID-19. Znane są trzy częste i ponad dwadzieścia rzadkich wariantów tego genu zmieniających sekwencję białka. Obserwowane międzypopulacyjne różnice częstości wariantów na świecie i analiza ich wpływu na funkcję receptora nie dały jednak jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o różnice w podatności na zakażenie wirusem SARS-CoV-2. Można jedynie spekulować, że różnice w sekwencji białka ACE2 może wpływać na konformację receptora i częściowo wyjaśniać obserwowane międzyosobnicze różnice w przebiegu choroby (BENETTI i współaut. 2020, KHAYAT i współaut. 2021). Badaniami objęto również wspomniany wcześniej kompleks zgodności tkankowej HLA, który jest kluczowy dla odporności adaptacyjnej u człowieka. Niektóre badania sugerują duże znaczenie niektórych wariantów genów układu HLA dla przebiegu choroby COVID-19 (MIGLIORINI i współaut. 2021, VISHNUHOTLA i współaut. 2021). Ograniczona skala analiz i bardzo wysoka zmienność genów HLA nakazuje ostrożność w interpretacji danych, ale warto zauważyć, że trzy warianty genów HLA kla-

sy I (zaangażowanej w odporność przeciw-wirusową) znacznie częściej występowały u osób o ciężkim i krytycznym przebiegu choroby niż u osób przechodzących COVID-19 w sposób umiarkowany i łagodny (WANG F. i współaut. 2020, KHOR i współaut. 2021, PAIRO-CASTINEIRA i współaut. 2021). Możliwe, że wariant A*11:01 proponowany jako potencjalny marker ciężkiego przebiegu choroby COVID-19 (WARREN i BIROL 2020) jest obecny w genomie współczesnych ludzi na skutek introgresji fragmentu DNA pochodzenia denisowiańskiego. Drugi z niebezpiecznych wariantów, B*51:01 ma z kolei sekwencję bardzo podobną do wariantu zidentyfikowanego w genomach neandertalskich (ABI-RACHED i współaut. 2011). Argumenty za archaicznym pochodzeniem przedstawiono również dla genów CCR1 i TLR1-10 (Tabela 2). Ze zgromadzonych danych wynika, że mogą mieć negatywny wpływ na przebieg COVID-19. Receptor CCR1 jest odpowiedzialny za aktywację migracji makrofagów i komórek NK (ang. natural killers) do miejsca infekcji, a więc wpływa na rozwój stanu zapalnego. Istotny dla przebiegu COVID-19 może być poziom ekspresji genu kodującego receptor. Wyższy poziom CCR1 zaobserwowano w umiarkowanie ciężkich i ciężkich przypadkach COVID-19 w porównaniu do pacjentów o łagodniejszym przebiegu choroby. Zaproponowano, że farmakologiczna inhibicja tego receptora może hamować hiperaktywację układu odpornościowego i poprawić rokowania w krytycznych przypadkach COVID-19 (STIKKER i współaut. 2021). Rodzina receptorów Toll-podobnych (TLR), których funkcją jest alarmowanie układu immunologicznego o infekcji, może być istotna zarówno w początkowym stadium choroby COVID-19, jak i w późniejszym rozwoju ciężkich objawów zakażenia, w tym ostrej niewydolności oddechowej. Szczególnie istotny jest TLR7, który ma zdolność rozpoznania wirusowego jednoniciowego RNA, w tym SARS-CoV-2. Aktywacja receptorów prowadzi do uwolnienia czynników prozapalnych, ważnych w odpowiedzi antywirusowej (DOLGOVA i LAO 2018, ANASTASSOPOULOU i współaut. 2020, ONOFRIO i współaut. 2020, VAN DER MADE i współaut. 2020).

Tabela 2. Geny archaiczne pochodzące od Neandertalczyków oraz Denisowian mające wpływ na przebieg choroby COVID-19 wraz z pełnionymi przez nie funkcjami oraz częstością występowania we współczesnych populacjach ludzkich.

Chromo-som	Gen	Pełna nazwa kodowanego białka	Znaczenie wariantów archaicznych	Częstość w populacjach	Literatura
2	DPP4	Dipeptyl Peptidase 4	Kodowanie enzymu spełniającego funkcję receptora dla SARS-CoV-2, dwukrotne zwiększenie ryzyka ciężkiego przebiegu choroby COVID-19	Obecny u około 1% Europejczyków, 2.5% mieszkańców Południowej Azji, 4% Wschodniej Azji, 0.7% obu Ameryk, nieobecny w Afryce na południe od Sahary	ZEBERG i PÄÄBO 2020
3	SLC6A20	Solute Carrier Family 6 Member 20	Aktywacja odpowiedzi immunologicznej, zwiększenie napływu limfocytów, czynników komórek prezentujących antygeny oraz komórek NK do miejsca występowania stanu zapalnego, SLC6A20 koduje transporter proliny, który wzmacnia wchodzenie wirusa SARS-CoV-2 do komórek gospodarza dzięki ACE2. U pacjentów posiadających zaindukowane SNPy zaobserwowano niewydolność płuc.	SNP obecne u około 65% mieszkańców Południowej Azji, 16% mieszkańców Europy, prawie w ogóle nie pojawia się we Wschodniej Azji	THE SEVERE COVID-19 GWAS GROUP 2020, LEE i współaut. 2021, ZEBERG i PÄÄBO 2020
	LZTFL1	Leucine Zipper Transcription Factor Like 1			
	CCR9	C-C Motif Chemokine Receptor 9			
	FYCO1	FYVE and Coiled-Coin Domain Autophagy Adaptor 1			
	CXCR6	C-X-C Chemokine Receptor 6			
	XCR1	Chemokine XC Receptor 1			
	CCR1	C-C Chemokine Receptor Type 1			
6	HLA	Human Leukocyte Antigen	Warianty A*11:01 i B*51:01 stanowią potencjalne markery ciężkiego przebiegu choroby	A*11:01 obecny głównie w populacjach Azji od 17.7 % – 61.3%, w Europie od 11,4% – 15%, B*51:01 obecny od 5,2 % – 14,5 %, w Azji	KHOR i współaut. 2021, WANG i współaut. 2020

12	OAS1, OAS2, OAS3	Oligoadenylate Synthetase 1, 2, 3	Kodowanie białek produkujących enzymy degradujące wewnętrzne komórki dwuniciowe RNA, aktywacja mechanizmów przeciwwirusowych w zainfekowanych komórkach gospodarza, redukcja ciężkiego przebiegu COVID-19 o około 22%	25–30% w populacjach Eurazji, niska częstotliwość w populacjach Ameryki, nie występuje w Afryce na południe od Sahary	ZEBERG i PÅÅBO 2021, ZHOU i współaut. 2021
X	TLR7	Toll – Like Receptor 7	Posiada zdolność rozpoznania wirusowego jednonicowego RNA, w tym SARS-CoV-2. Aktywacja receptorów prowadzi do uwolnienia czynników prozapalnych, ważnych w odpowiedzi antywirusowej.	Delecje drastycznie zwiększające ciężki przebieg COVID-19 odkryte u pojedynczych pacjentów z Danii, wymagane dalsze badania	ANASTASSOPOULOU i współaut. 2020, DOLGOVA i LAO 2018, ONOFRIO i współaut. 2020, VAN DER MADE i współaut. 2020
	ACE2	Angiotensin Converting Enzyme 2	Wpływ na zwiększenie prawdopodobieństwa zakażenia wirusem SARS-CoV-2 poprzez umożliwienie wejścia wirusa do komórki gospodarza	W populacji Europejskiej wariant rs41303171 występuje u około 2% mieszkańców, nieobecny u Azjatów	ANASTASSOPOULOU i współaut. 2020, BENETTI i współaut. 2020, KHAYAT i współaut. 2021

Najszerzych danych na temat możliwej roli genów w odpowiedzi na SARS-CoV-2 dostarczyły badania asocjacyjne całego genomu GWAS¹, które pozwoliły na identyfikację w genomie człowieka szeregu genów, które mogą decydować o zróżnicowaniu odpowiedzi na SARS-CoV-2 (THE SEVERE COVID-19 GWAS GROUP 2020, PAIRO-CASTINEIRA i współaut. 2021). Uzyskane wyniki są bardzo ciekawe. Badania przeprowadzone na populacjach włoskiej i hiszpańskiej zdają się potwierdzać wcześniejsze obserwacje o zna-

czeniu grupy krwi w przebiegu COVID-19 i ochronnej roli grupy krwi 0 w tym względzie. W ujawnionym przez badania regionie 9q34.2 genomu znajdują się bowiem geny odpowiedzialne za kodowanie grup krwi w układzie AB0 (THE SEVERE COVID-19 GWAS GROUP 2020). Z kolei badania przeprowadzone z uwzględnieniem próbek zgromadzonych w biobanku brytyjskim ujawniły znaczenie genów związanych z kluczowymi mechanizmami obrony przeciwwirusowej gospodarza i mediatorami reakcji zapalnej. Istotny sygnał wykryto w regionie 19p13.3, w którym znajduje się gen *DPP9*, w regionie 12q24.13, gdzie zlokalizowane są geny kodujące przeciwwirusowe aktywatory enzymów restrykcyjnych (*OAS1*, *OAS2*, *OAS3*) oraz w regionie 21q22.1, gdzie znajduje się gen receptora interferonu *IFNAR2* (PAIRO-CASTINEIRA i współaut. 2021). Co ciekawe, oba bada-

¹Badania asocjacyjne całego genomu (ang. genome-wide association studies, GWAS) – mają na celu identyfikację asocjacji genotypów z fenotypami poprzez badanie różnic w częstości wariantów DNA pomiędzy osobami, które mają wspólne pochodzenie populacyjne, ale różnią się fenotypowo. Technicznie polegają na testowaniu setek tysięcy wariantów DNA w genomach wielu niespokrewnionych osób, w celu wykrycia tych, które są statystycznie powiązane z określoną cechą lub chorobą.

nia potwierdziły istotne znaczenie regionu 3p21.3 o długości niemal 50 tysięcy par zasad dla ciężkiego przebiegu COVID-19. Zestawienie genów pochodzenia archaicznego związanych przebiegiem COVID-19 znajduje się w Tabeli 2.

Bardziej szczegółowo opiszemy jeszcze trzy istotne loci genetyczne zaangażowane w kształtowanie reakcji organizmu na SARS-CoV-2 i przebieg COVID-19, które do genomu człowieka współczesnego trafiły na skutek przepływu genów od krewnych człowieka współczesnego, przed dziesiątkami tysięcy lat. Pierwszy, to haplotyp w regionie 3p21.3, który jest obecnie uznawany za jeden z głównych czynników genetycznych ciężkiego przebiegu COVID-19. Co najmniej jedną kopię niebezpiecznego wariantu DNA posiada 50% mieszkańców Azji Południowej i 16% mieszkańców Europy (ZEBERG i PÄÄBO 2020). Nie ma jasności, który gen pochodzenia neandertalskiego w tym regionie zwiększa ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19, nie wiadomo też, na ile efekt ten jest specyficzny dla SARS-CoV-2, szerszej grupy koronawirusów czy ogólnie patogenów wirusowych. Dane są jednak bardzo przekonujące, w regionie tym znajdują się geny *SLC6A20*, *LZTFL1*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6* i *XCR1* związane z aktywacją odpowiedzi immunologicznej i patogenezą, napływem limfocytów, czynników komórek prezentujących antygeny oraz komórek NK. Oszacowano, że posiadanie wariantu GA (insercja jednego nukleotydu w pozycji rs11385942) związane jest ze zwiększeniem ekspresji genów *SLC6A20* i *LZTFL1* oraz zmniejszeniem ekspresji genu *CXCR6*. Wyższą częstość tej insercji zaobserwowano u pacjentów wymagających dodatkowego, mechanicznego wspomaganie oddychania, niż u pacjentów okazjonalnie suplementowanych tlenem (THE SEVERE COVID-19 GWAS GROUP 2020). Warto zauważyć, że *SLC6A20* koduje transporter proliny, który wchodzi w bezpośrednią interakcję z receptorem ACE2, co za tym idzie wspomaga penetrację wirusa SARS-CoV-2 do wnętrza komórek gospodarza (LEE i współaut. 2021). Nie jest jasne, dlaczego neandertalski haplotyp w regionie 3p21.3 jest niekorzystny w przypadku choroby COVID-19. Z przeprowadzonych analiz wynika, że mógł on być faworyzowany przez dobór naturalny w niektórych populacjach azjatyckich. Być może chronił przed innymi patogenami obecnymi na tych terenach. Nie można też wykluczyć, że wariant ten był skuteczniej usuwany przez dobór oczyszczający w populacjach, w których jest on obecnie słabiej reprezentowany (ZEBERG i PÄÄBO 2021). Negatywny wpływ introgresji neandertalskiej na przebieg COVID-19 równoważy nieco wariant, który również pocho-

dzi od Neandertalczyków, obecny w regionie 12q24.13. Korzystny haplotyp zawiera sekwencje trzech wspomnianych już wcześniej genów *OAS1*, *OAS2* oraz *OAS3*, które kodują białka produkujące enzymy degradujące wewnątrzkomórkowe dwuniciowe RNA i aktywują inne mechanizmy przeciwwirusowe w zainfekowanych komórkach (ZEBERG i PÄÄBO 2021, ZHOU i współaut. 2021). Związek z ciężkim przebiegiem COVID-19 został odkryty w badaniu GWAS przeprowadzonym na populacji zrekrutowanej przez biobank brytyjski, ale ten efekt introgresji neandertalskiej nie może być uznany za specyficzny dla SARS-CoV-2 (PEREIRA i współaut. 2021). Jak wcześniej wspomniano, wykazano znaczenie archaicznego wariantu genu *OAS1* w walce z zakażeniem flawiwirusami, w tym wirusem dengi (ALAGARASU i współaut. 2013) i wirusem gorączki Zachodniego Nilu (LIM i współaut. 2009). Okazuje się, że haplotyp pochodzący oryginalnie od Neandertalczyków - rs10774671-G, redukuje o około 22% ryzyko ciężkiego przebiegu choroby COVID-19. Występuje on z częstością 25-30% populacji Eurazji, jest znacznie rzadszy w Amerykach i zgodnie z oczekiwaniami, zupełnie nieobecny w populacjach Afrykańskich zamieszkujących tereny znajdujące się na południe od Sahary.

DPP4 to ostatni gen pochodzenia neandertalskiego, który przedstawiamy bardziej szczegółowo. Wariant archaiczny ma negatywny wpływ na przebieg COVID-19. Gen *DPP4* zlokalizowany jest na chromosomie 2 i koduje enzym, który służy jako receptor dla wcześniej odkrytego koronawirusa MERS-CoV. Gen *DPP4* wzięto pod lupę w kontekście COVID-19 w związku z wynikami badań sugerującymi, że pełni on również funkcję receptora dla SARS-CoV-2. Wprawdzie badania GWAS nie potwierdziły znaczenia tego genu dla przebiegu COVID-19, ale wykryły znaczenie genu *DPP9*, który ma wspólne pochodzenie ewolucyjne z genem *DPP4* (LI i współaut. 2020, PEREIRA i współaut. 2021). Jednak z analizy przeprowadzonej przez konsorcjum badające wpływ genów gospodarza na przebieg choroby wynika, że ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 rośnie dwukrotnie wraz z posiadaniem archaicznego wariantu genu *DPP4* (THE COVID-19 HOST GENETICS INITIATIVE 2020). Wariant ten obecny jest u około 1% Europejczyków, około 2,5% mieszkańców Południowej Azji, 4% mieszkańców Wschodniej Azji, około 0,7% mieszkańców Ameryk i nie występuje w populacjach zamieszkujących Afrykę Subsaharyjską (ZEBERG i PÄÄBO 2020). Analiza dostępnych genomów neandertalskich wskazuje, że warianty ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 w obu tych regionach genomu

były bardzo częste u Neandertalczyków, co dziś decydowałoby o ich znacznie większej wrażliwości na infekcję SARS-CoV-2 niż ludzi współczesnych. Być może zatem do wymarcia tego gatunku rzeczywiście przyczyniły się właśnie epidemie, jak to sugerowano wcześniej (ZEBERG i PÄÄBO 2020).

PODSUMOWANIE

Na pandemię COVID-19 bez wątpienia można spojrzeć z perspektywy starcia wirusa z układem odpornościowym i behawiorem człowieka, ale także z nowoczesną nauką. Epidemie nie są niczym nowym, prawdopodobnie kształtowały historię ewolucyjną wielu gatunków zamieszkujących Ziemię, również tych wymarłych, być może częściowo na skutek braku skutecznej obrony przed patogenami (SULLIVAN i współaut. 2017, GREENBAUM i współaut. 2019). Epidemie wielokrotnie dziesiątkowały populację człowieka współczesnego (PIRET i BOIVIN 2021). Mobilność człowieka w XXI w. sprawia, że rozwój pandemii jest szczególnie ułatwiony, a przez to wpływ niebezpiecznego patogenu ma błyskawicznie wymiar cywilizacyjny. Jednocześnie nauka może, jak nigdy dotąd, pomagać w podejmowaniu świadomych działań, które ograniczają skutki pandemii i pomagają w walce z patogenem. W przypadku COVID-19 nauka pozwoliła na wyciągnięcie wniosków na przyszłość, w której nowe wirusy mogą znowu zagrozić człowiekowi. Szczegółowe badania, które prowadzono w trakcie pandemii COVID-19, pozwoliły na identyfikację genów istotnych z punktu widzenia przebiegu tej choroby. Okazuje się, że również spojrzenie w przeszłość, która zapisana jest w naszych genomach, może być pomocne w walce z patogenami. Niektóre z wariantów tych genów w genomie człowieka współczesnego znalazły się na skutek introgresji. Co ciekawe, z wstępnych analiz wynika, że większość archaicznych wariantów genów wpływa na pogorszenie przebiegu zakażenia SARS-CoV-2, zwiększając tym samym prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych powikłań. Jednocześnie, statystyki dotyczące zapadalności na COVID-19 pokazują, że najwięcej przypadków zachorowań miało miejsce w Europie, w Ameryce Południowej i Azji, a więc w populacjach, które odziedziczyły warianty archaiczne. W Afryce, gdzie w puli genów niemal nie występują sekwencje pochodzące od Neandertalczyków i Denisowian, zachorowalność na COVID-19 jest niższa, a przebieg choroby łagodniejszy (ZAHID i PERNA 2021). Sugeruje to istotny wpływ obecności wariantów genów Neandertalskich i Denisowiańskich na rozwój epidemii, choć wniosek ten należy traktować ostrożnie. Z

badania wynika, że zachowane w naszych genomach segmenty pochodzenia neandertalskiego można wykorzystać do wykrywania zamierzonych epidemii (ENARD i PETROV 2018, WANG F. i współaut. 2020, SOUILMI i współaut. 2021). Dalsze badania mogą wyjaśnić znaczenie archaicznych wariantów genetycznych obecnych w genomie człowieka współczesnego w odniesieniu do pandemii COVID-19, epidemii, które miały miejsce w przeszłości oraz pozwolić na lepsze oszacowanie ryzyka w przyszłych epidemiach.

Streszczenie

Badania paleogenetyczne z zastosowaniem wysoko-przepustowego sekwencjonowania DNA umożliwiły ujawnienie genów wymarłych gatunków ludzkich w genomach człowieka współczesnego. Jest to dowód krzyżowania się naszych przodków z człowiekiem neandertalskim i denisowiańskim na terenach Azji i Europy. Co więcej, może to świadczyć o korzyściach adaptacyjnych jakie człowiek współczesny, zajmujący nowe obszary geograficzne, odniósł na skutek pozyskania nowych wariantów genów od archaicznych gatunków. Jednym z istotnych wyzwań, na jakie nasi przodkowie natrafili po opuszczeniu Afryki, były nowe patogeny, a w szczególności wirusy. Z przeprowadzonej analizy współczesnych genomów wynika, że w walce z nimi mogły pomóc geny odziedziczone od naszych wymarłych krewnych, kodujące białka układu odpornościowego i białka odpowiedzialne za ochronę przed zakażeniami wirusowymi. Okazuje się, że geny obecne w genomie człowieka dzięki introgresji mają również znaczenie w starciu z wirusem SARS-CoV-2, a w szczególności wpływają na przebieg choroby COVID-19. Co ciekawe, niektóre z nich, jak *SLC6A20*, *LZTFL1*, *XCR1*, czy *DPP4*, mogą przyczyniać się do zwiększenia ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, a inne, jak *OAS1*, *OAS2* i *OAS3*, ryzyko to redukują. Dalsze badania mogą wyjaśnić znaczenie tych wariantów genetycznych w odniesieniu do przeszłych zdarzeń, które doprowadziły do zwiększenia ich częstości w genomach współczesnych ludzi. Możliwe, że to właśnie wirusy były istotnym czynnikiem doboru, który doprowadził do obecności genów wymarłych gatunków ludzkich w genomach człowieka współczesnego, a geny te stanowią świadectwo przeszłych epidemii.

LITERATURA

- ABI-RACHED L., JOBIN M. J., KULKARNI S., MCWHINNIE A., DALVA K., GRAGERT L., BABRZADEH F., GHARIZADEH B., LUO M., PLUMMER F. A., KIMANI J., CARRINGTON M., MIDDLETON D., RAJALINGAM R. i współaut., 2011. *The shaping of modern human immune systems by multiregional admixture with archaic humans*. *Science* 334, 89-94.
- ALAGARASU K., HONAP T., DAMLE I. M., MULAY A. P., SHAH P. S., CECILIA D., 2013. *Polymorphisms in the oligoadenylate synthetase gene cluster and its association with clinical outcomes of dengue virus infection*. *Infect. Genet. Evol.* 14, 390-395.
- ALMARRI M. A., BERGSTRÖM A., PRADO-MARTINEZ J., YANG F., FU B., DUNHAM A. S., CHEN Y., HURLES M. E., TYLER-SMITH C., XUE Y., 2020. *Population structure, stratification, and introgression of human structural variation*. *Cell* 182, 189-199.

- ANASTASSOPOULOU C., GKIZARIOTI Z., PATRINOS G. P., TSAKRIS A., 2020. *Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity*. Hum. Genomics 14, 1-8.
- BENETTI E., TITA R., SPIGA O., CIOLFI A., BIROLO G., BRUSSELLES A., DODDATO G., GILIBERTI A., MARCONI C., MUSACCHIA F., PIPPUCCI T., TORRELLA A. i współaut., 2020. *ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population*. Eur. J. Hum. Genet. 28, 1602-1614.
- CASTRANOVA V., RABOVSKY J., TUCKER J. H., MILES P. R., 1988. *The alveolar type II epithelial cell: A multifunctional pneumocyte*. Toxicol. Appl. Pharmacol. 93, 472-483.
- CHEN L., WOLF A. B., FU W., LI L., AKEY J. M., 2020. *Identifying and interpreting apparent Neanderthal ancestry in African individuals*. Cell 180, 677-687.
- CHEN Z., DESALLE R., SCHIFFMAN M., HERRERO R., WOOD C. E., RUIZ J. C., CLIFFORD G. M., CHAN P., BURK R. D., 2018. *Niche adaptation and viral transmission of human papillomaviruses from archaic hominins to modern humans*. PLoS Pathogens 14, doi.org/10.1371/journal.ppat.1007352.
- DANNEMANN M., KELSO J., 2017. *The contribution of Neanderthals to phenotypic variation in modern humans*. Am. J. Hum. Genet. 101, 578-589.
- DANNEMANN M., RACIMO F., 2018. *Something old, something borrowed: admixture and adaptation in human evolution*. Curr. Opin. Genet. Develop. 53, 1-8.
- DANNEMANN M., ANDRÉS A. M., KELSO J., 2016. *Introgession of Neanderthal- and Denisovan-like haplotypes contributes to adaptive variation in human Toll-like receptors*. Am. J. Hum. Genet. 98, 22-33.
- DING Q., HU Y., XU S., WANG J., JIN L., 2014. *Neanderthal introgession at chromosome 3p21.31 was under positive natural selection in east asians*. Mol. Biol. Evol. 31, 683-695.
- DOLGOVA O., LAO O., 2018. *Evolutionary and medical consequences of archaic introgession into modern human genomes*. Genes 9, doi.org/10.3390/genes9070358.
- ENARD D., PETROV D. A., 2018. *Evidence that RNA viruses drove of adaptive introgession between Neanderthals and modern humans*. Cell 175, 360-371.
- GEOGHEGAN J. L., DUCHÈNE S., HOLMES E. C., 2017. *Comparative analysis estimates the relative frequencies of co-divergence and cross-species transmission within viral families*. PLoS Pathogens 13, 1-17.
- GHAFOURI-FARD S., NOROOZI R., VAFEE R., BRANICKI W., POŚPIECH E., PYRĆ K., ŁABAJ P. P., OMRANI M. D., TAHERI M., SANAK M., 2020. *Effects of host genetic variations on response to, susceptibility and severity of respiratory infections*. Biomed. Pharmacother. 128, doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110296.
- GREEN R. E., KRAUSE J., BRIGGS A. W., MARICIC T., STENZEL U., KIRCHER M., PATTERSON N., LI H., ZHAI W., FRITZ M. H. Y., HANSEN N. F., DURAND E. Y., MALASPINAS A. S. i współaut., 2010. *A draft sequence of the neanderthal genome*. Science 328, 710-722.
- GREENBAUM G., GETZ W. M., ROSENBERG N. A., FELDMAN M. W., HOVERS E., KOLODNY O., 2019. *Disease transmission and introgession can explain the long-lasting contact zone of modern humans and Neanderthals*. Nat. Comm. 10, doi.org/10.1038/s41467-019-12862-7.
- HACKINGER S., KRAALJENBRINK T., XUE Y., MEZZAVILLA M., ASAN VAN DRIEM G., JOBLING M. A., DE KNIJFF P., TYLER-SMITH C., AYUB Q., 2016. *Wide distribution and altitude correlation of an archaic high-altitude-adaptive EPAS1 haplotype in the Himalayas*. Hum. Genet. 135, 393-402.
- HARRIS K., NIELSEN R., 2016. *The genetic cost of neanderthal introgession*. Genetics 203, 881-891.
- HEIT J. A., 2012. *Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence*. Am. J. Hematol. 87, 63-67.
- HOFFMANN M., KLEINE-WEBER H., SCHROEDER S., KRÜGER N., HERRLER T., ERICHSEN S., SCHIERGENS T. S., HERRLER G., WU N. H., NITSCHKE A., MÜLLER M. A., DROSTEN C., PÖHLMANN S., 2020. *SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor*. Cell 181, 271-280.
- HUERTA-SÁNCHEZ E., CASEY F. P., 2015. *Archaic inheritance: Supporting high-altitude life in Tibet*. J. Appl. Physiol. 119, 1129-1134.
- HUERTA-SÁNCHEZ E., CASEY F. P., 2018. *Simultaneous viral exposure and protection from Neanderthal introgession*. Cell 175, 306-307.
- HUERTA-SÁNCHEZ E., JIN X., ASAN BIANBA Z., PETER B. M., VINCKENBOSCH N., LIANG Y., YI X., HE M., SOMEL M., NI P., WANG B., OU X. i współaut., 2014. *Altitude adaptation in Tibetans caused by introgession of Denisovan-like DNA*. Nature 512, 194-197.
- JABLONSKI N. G., 2021. *The evolution of human skin pigmentation involved the interactions of genetic, environmental, and cultural variables*. Pigment Cell Melanoma Res. 34, 707-729.
- JACOBS L. C., WOLLSTEIN A., LAO O., HOFMAN A., KLAVER C. C., UITTERLINDEN A. G., NIJSTEN T., KAYSER M., LIU F., 2013. *Comprehensive candidate gene study highlights UGT1A and BNC2 as new genes determining continuous skin color variation in Europeans*. Hum. Genet. 132, 147-158.
- KHAYAT A. S., DE ASSUMPÇÃO P. P., KHAYAT B. C. M., ARAÚJO, T. M. T., BATISTA-GOMES J. A., IMBIRIBA L. C., ISHAK G., DE ASSUMPÇÃO P. B., MOREIRA F. C. i współaut., 2021. *ACE2 polymorphisms as potential players in COVID-19 outcome*. PLoS One, 15, 1-13.
- KHOR S. S., OMAE Y., NISHIDA N., SUGIYAMA M., KINOSHITA N., SUZUKI T., SUZUKI M., SUZUKI S., IZUMI S., HOJO M., OHMAGARI N., MIZOKAMI M., TOKUNAGA K., 2021. *HLA-A*11:01:01:01, HLA-C*12:02:02:01-HLA-B*52:01:02:02, age and sex are associated with severity of Japanese COVID-19 with respiratory failure*. Front. Immunol. 12, doi.org/10.3389/fimmu.2021.658570.
- KIST N. C., LAMBERT B., CAMPBELL S., KATZOURAKIS A., LUNN D., LEMEY P., IVERSEN A. K. N., 2020. *HIV-1 p24Gag adaptation to modern and archaic HLA-Allele frequency differences in ethnic groups contributes to viral subtype diversification*. Virus Evol. 6, 1-18.
- KRAUSE J., FU Q., GOOD J. M., VIOLA B., SHUNKOV M. V., DEREVIANKO A. P., PÄÄBO S., 2010. *The complete mitochondrial DNA genome of an unknown hominin from southern Siberia*. Nature 464, 894-897.
- KREUDER JOHNSON C., HITCHENS P. L., SMILEY EVANS T., GOLDSTEIN T., THOMAS K., CLEMENTS A., JOLY D. O., WOLFE N. D., DASZAK P., KARESH W. B., MAZET J. K., 2015. *Spillover and*

- pandemic properties of zoonotic viruses with high host plasticity. *Sci. Rep.* 5, 1-8.
- LEE J. W., LEE I. H., SATO T., KONG S. W., IIMURA T., 2021. Genetic variation analyses indicate conserved SARS-CoV-2-host interaction and varied genetic adaptation in immune response factors in modern human evolution. *Develop. Growth Different.* 63, 219-227.
- LI Y., ZHANG Z., YANG L., LIAN X., XIE Y., LI S., XIN S., CAO P., LU J., 2020. The MERS-CoV Receptor DPP4 as a Candidate Binding Target of the SARS-CoV-2 Spike. *IScience* 23, doi.org/10.1016/j.isci.2020.101160.
- LIM J. K., LISCO A., MCDERMOTT D. H., HUYNH L., WARD J. M., JOHNSON B., JOHNSON H., PAPE J., FOSTER G. A., KRYSZTOF D., FOLLMANN D., STRAMER S. L., MARGOLIS L. B., MURPHY P. M., 2009. Genetic variation in OAS1 is a risk factor for initial infection with West Nile virus in man. *PLoS Pathogens* 5, doi.org/10.1371/journal.ppat.1000321.
- MENDEZ F. L., WATKINS J. C., HAMMER M. F., 2013. Neandertal origin of genetic variation at the cluster of OAS immunity genes. *Mol. Biol. Evol.* 30, 798-801.
- MIGLIORINI F., TORSIELLO E., SPIEZIA F., OLIVA F., TINGART M., MAFFULLI N., 2021. Association between HLA genotypes and COVID-19 susceptibility, severity and progression: a comprehensive review of the literature. *Eur. J. Med. Res.* 26, 1-9.
- ONOFRIO L., CARAGLIA M., FACCHINI G., MARGHERITA V., PLACIDO S. DE, BUONERBA C., 2020. Toll-like receptors and COVID-19: A two-faced story with an exciting ending. *Future Sci.* 6, 10-13.
- PAIRO-CASTINEIRA E., CLOHISEY S., KLARIC L., BRETHERRICK A. D., RAWLIK K., PASKO D., WALKER S., PARKINSON N., FOURMAN M. H., RUSSELL C. D., FURNISS J., RICHMOND A. i współaut., 2021. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature* 591, 92-98.
- PANCER K., MILEWSKA A., OWCZAREK K., DABROWSKA A., KOWALSKI M., LABAJ P., BRANICKI W., SANAK M., PYRC K., 2020. The SARS-CoV-2 ORF10 is not essential in vitro or in vivo in humans. *PLoS Pathogens* 16, 1-8.
- PEREIRA N. L., AHMAD F., BYKU M., CUMMINS N. W., MORRIS A. A., OWENS A., TUTEJA S., CRESCI S., 2021. COVID-19: Understanding inter-individual variability and implications for precision medicine. *Mayo Clinic Proc.* 96, 446-463.
- PICKERING C., BERGENHEIM V., SCHIÖTH H. B., ERICSON M., 2008 Sensitization to nicotine significantly decreases expression of GABA transporter GAT-1 in the medial prefrontal cortex. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 32, 1521-1526.
- PIRET J., BOIVIN G., 2021. Pandemics throughout history. *Front. Microbiol.* 11, https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.631736.
- QUACH H., QUINTANA-MURCI L., 2017. Living in an adaptive world: Genomic dissection of the genus *Homo* and its immune response. *J. Exp. Med.* 214, 877-894.
- QUACH H., ROTIVAL M., POTLICHET J., LOH Y. H. E., DANNEMANN M., ZIDANE N., LAVAL G., PATIN E., HARMANT C., LOPEZ M., DESCHAMPS M., NAFFAKH N. i współaut., 2016. Genetic adaptation and Neandertal admixture shaped the immune system of human populations. *Cell* 167, 643-656.
- RACIMO F., SANKARAMAN S., NIELSEN R., HUERTA-SANCHEZ E., 2015. Evidence for archaic adaptive introgression in humans. *Nat. Rev. Genet.* 16, 359-371.
- RINKER D. C., SIMONTI C. N., MCARTHUR E., SHAW D., HODGES E., CAPRA J. A., 2020. Neandertal introgression reintroduced functional ancestral alleles lost in Eurasian populations. *Nat. Ecol. Evol.* 4, 1332-1341.
- ROGERS A. R., HARRIS N. S., ACHENBACH A. A., 2020. Neandertal-Denisovan ancestors interbred with a distantly related hominin. *Sci. Advanc.* 6, 1-8.
- SAMS A. J., DUMAINE A., NÉDÉLEC Y., YOTOVA V., ALFIERI C., TANNER J. E., MESSER P. W., BARREIRO L. B., 2016. Adaptively introgressed Neandertal haplotype at the OAS locus functionally impacts innate immune responses in humans. *Genome Biol.* 17, 1-15.
- SANKARAMAN S., MALICK S., DANNEMANN M., PRÜFER K., KELSO J., PÄÄBO S., PATTERSON N., REICH D., 2014. The genomic landscape of Neandertal ancestry in present-day humans. *Nature* 507, 354-357.
- SIMONTI C. N., VERNOT B., BASTARACHE L., BOTTINGER E., CARRELL D. S., CHISHOLM R. L., CROSSLIN D. R., HEBBRING S. J., JARVIK G. P., KULLO I. J., LI R. i współaut., 2016. The phenotypic legacy of admixture between modern humans and Neandertals. *Science* 351, 737-741.
- SOUILMI Y., LAUTERBUR M. E., TOBLER R., HUBER C. D., JOHAR A. S., MORADI S. V., JOHNSTON W. A., KROGAN N. J., ALEXANDROV K., ENARD D., 2021. An ancient viral epidemic involving host coronavirus interacting genes more than 20,000 years ago in East Asia. *Curr. Biol.* 31, doi.org/10.1016/j.cub.2021.05.067.
- STIKKER B., STIK G., HENDRIKS R. W., STADHOUDERS R., 2021. Severe COVID-19 associated variants linked to chemokine receptor gene control in monocytes and macrophages. *BioRxiv*, doi.org/doi.org/10.1101/2021.01.22.427813.
- SULLIVAN A. P., DE MANUEL M., MARQUES-BONET T., PERRY G. H., 2017. An evolutionary medicine perspective on Neandertal extinction. *J. Hum. Evol.* 108, 62-71.
- THE COVID-19 HOST GENETICS INITIATIVE, 2020. 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. *Eur. J. Hum. Genet.* 28, 715-718.
- THE SEVERE COVID-19 GWAS GROUP, 2020. Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure. *New Engl. J. Med.* 383, 1522-1534.
- THE SIGMA (SLIM INITIATIVE IN GENOMIC MEDICINE FOR THE AMERICAS) TYPE 2 DIABETES, CONSORTIUM, WILLIAMS A. L., JACOBS S. B., MORENO-MACÍAS H., HUERTA-CHAGOYA A., CHURCHHOUSE C., MÁRQUEZ-LUNA C., GARCÍA-ORTÍZ H., GÓMEZ-VÁZQUEZ M. J., BURTT N. P., AGUILAR-SALINAS C. A., GONZÁLEZ-VILLALPANDO C., FLOREZ J. C., OROZCO L., HAIMAN C. A., TUSIÉ-LUNA T., ALTSHULER D., 2014. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature* 506, 97-101.
- VALVERDE P., HEALY E., SIKKINK S., HALDANE F., THODY A. J., CAROTHERS A., JACKSON I. J., REES J. L., 1996. The Asp84Glu variant of the melanocortin 1 receptor (MC1R) is associated with melanoma. *Hum. Mol. Genet.* 5, 1663-1666.
- VAN DER MADE C. I., SIMONS A., SCHUURS-HOEIJMAKERS J., VAN DEN HEUVEL G., MANTERE T., KERSTEN S., VAN DEUREN R. C., STEEHOUW-

- ER M., VAN REIJMERSDAL S. V., JAEGER M. i współpracownicy., 2020. *Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19*. J. Am. Med. Assoc. 324, 663-673.
- VERNOT B., AKEY J. M., 2014. *Resurrecting surviving Neandertal lineages from modern human genomes*. Science 343, 1017-1021.
- VERNOT B., TUCCI S., KELSO J., SCHRAIBER J. G., WOLF A. B., GITTELMAN R. M., DANNEMANN M., GROTE S., MCCOY R. C., NORTON H., SCHEINFELDT L. B. i współpracownicy., 2016. *Excavating Neandertal and Denisovan DNA from the genomes of Melanesian individuals*. Science 352, 235-239.
- VISHNUBHOTLA R., SASIKALA M., KETAVARAPU V., REDDY D. N., 2021. *High-resolution HLA genotyping identifies alleles associated with severe COVID-19: A preliminary study from India*. Immun. Inflammat. Dis., doi.org/10.1002/iid3.481.
- WANG F., HUANG S., GAO R., ZHOU Y., LAI C., LI Z., XIAN W., QIAN X., LI Z., HUANG Y., TANG, Q., LIU P., CHEN R. i współpracownicy., 2020. *Initial whole-genome sequencing and analysis of the host genetic contribution to COVID-19 severity and susceptibility*. Cell Discovery 6, doi.org/10.1038/s41421-020-00231-4
- WANG H., LI X., LI T., ZHANG S., WANG L., WU X., LIU J., 2020. *The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2*. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 39, 1629-1635.
- WARREN R. L., BIROL I., 2020. *Retrospective in silico HLA predictions from COVID-19 patients reveal alleles associated with disease prognosis*. MedRxiv : Preprint Server for Health Sci., doi.org/10.1101/2020.10.27.20220863.
- WILLS C. 2011. *Genetic and phenotypic consequences of introgression between humans and Neanderthals*. Adv. Genet. 76, 27-54.
- ZAHID M. N., PERNA S., 2021. *Continent-wide analysis of covid 19: Total cases, deaths, tests, socio-economic, and morbidity factors associated to the mortality rate, and forecasting analysis in 2020-2021*. Int. J. Environ. Res. Publ. Health 18, <https://doi.org/10.3390/ijerph18105350>.
- ZEBERG H., PÄÄBO S., 2020. *The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals*. Nature 587, 610-612.
- ZEBERG H., PÄÄBO S., 2021. *A genomic region associated with protection against severe COVID-19 is inherited from Neanderthals*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 118, 3-7.
- ZHANG T., WU Q., ZHANG Z., 2020. *Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak*. Curr. Biol. 30, doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.063.
- ZHOU S., BUTLER-LAPORTE G., NAKANISHI T., MORRISON D. R., AFILALO J., AFILALO M., LAURENT L., PIETZNER M., KERRISON N., ZHAO K. i współpracownicy., 2021. *A Neanderthal OAS1 isoform protects individuals of European ancestry against COVID-19 susceptibility and severity*. Nat. Med. 27, 659-667.
- ZIĘTKIEWICZ E., YOTOVA V., GEHL D., WAMBACH T., ARRIETA I., BATZER M., COLE D. E. C., HECHTMAN P., KAPLAN F., MODIANO D., MOISAN J. P., MICHALSKI R., LABUDA D., 2003. *Haplotypes in the dystrophin DNA segment point to a mosaic origin of modern human diversity*. Am. J. Hum. Genet. 73, 994-1015.

KOSMOS Vol. 70, 3, 519–533, 2021

KAMILA MARSZAŁEK, KINGA HERDA, PAWEŁ P. ŁABAJ, WOJCIECH BRANICKI

Malopolska Centre of Biotechnology Jagiellonian University, 7A Gronostajowa Str., 30-387 Kraków, E-mail: wojciech.branicki@uj.edu.pl

ARCHAIC HUMAN GENES IN THE GENOME OF MODERN HUMAN AND THE COVID-19 PANDEMIC

Summary

Palaeogenetic studies using high-throughput DNA sequencing revealed the genes of extinct human species in the genomes of modern humans. This is evidence of the crossing of our ancestors with the Neanderthal and Denisovan man in Asia and Europe. Moreover, this may indicate the adaptive benefits that modern man, occupying new geographic areas, gained as a result of acquiring new variants of genes from archaic species. One of the significant challenges our ancestors faced after leaving Africa were new pathogens, and viruses in particular. The analysis of modern genomes shows that genes inherited from our extinct relatives, coding for proteins of the immune system and proteins responsible for protection against viral infections, could help in the fight against them. It turns out that the genes present in the human genome, due to introgression, are also important in the confrontation with the SARS-CoV-2 virus, in particular, they affect the course of the COVID-19 disease. Interestingly, some of them, such as SLC6A20, LZTFL1, XCR1, and DPP4, may contribute to an increased risk of severe disease, while others, such as OAS1, OAS2, and OAS3, reduce this risk. Further research may shed light on the importance of these genetic variants in relation to past events that have led to an increase in their frequency in the genomes of modern humans. It is possible that viruses were an important selection factor that led to the presence of genes from extinct human species in the genomes of modern man, and these genes are evidence of past epidemics.

Key words: adaptation, Denisovan introgression, genes of extinct human species and COVID-19, human evolution, palaeogenetic research, Neanderthal introgression