

Peste modificou genoma moderno

Estudo que avaliou genes do sistema imunológico em pessoas afetadas por praga do século 14 mostra que a alta letalidade da pandemia moldou o DNA, conferindo resistência à bactéria *Y.pestis*. Alteração também aumentou suscetibilidade a algumas doenças

» PALOMA OLIVETO

Em meados do século 14, uma bactéria transmitida pela picada de pulga dizimou de 30% a 60% da população do norte da África, da Europa e da Ásia. Foi um evento rápido — de 1346 a 1350 —, mas que, pelo potencial de destruição da espécie humana, impactou genes associados ao sistema imunológico. Segundo um estudo publicado na revista *Nature*, a chamada peste bubônica conferiu resistência à praga, que ainda está presente no mundo, com ocorrências de surtos eventuais no continente americano, na Rússia e na Ásia. Ao mesmo tempo, a pior pandemia da história também parece ter aumentado a suscetibilidade a doenças autoimunes, como artrite reumatoide e Chron.

Causada pela *Y. pestis* e transmitida por pulgas infectadas, a peste assombrou o mundo pela primeira vez 800 anos antes, no reinado de Justiniano. Em dois séculos, estima-se que até 100 milhões de pessoas tenham morrido, o que ajudou a desestabilizar o poderoso Império Romano. Embora a bactéria seja a mesma que causou a mortandade medieval, a linhagem dos micro-organismos é diferente.

Quando o patógeno voltou a circular, depois de oito séculos em silêncio, foi como se a população euroasiática e do norte africano, agora bem mais numerosa, nunca tivesse tido contato com ele. Em quatro anos, o impacto demográfico foi tão grande que a peste, de acordo com o novo estudo, colocou uma pressão seletiva significativa sobre os humanos, alterando a frequência de variantes genéticas. Como comparação, a devastadora pandemia de covid-19 matou pouco menos de 2% dos habitantes do globo, desde o fim de 2019.

Pioneirismo

“Até onde sei, nosso trabalho é o primeiro a demonstrar que, de fato, a peste foi uma importante pressão seletiva para a evolução do sistema imunológico humano”, conta Luis Barreiro, professor de genética da Universidade de Chicago e coautor do estudo. “Há muito tempo se especulava isso, mas é

algo difícil de se mostrar estudando as populações modernas, porque, desde aquela época até agora, os humanos enfrentaram muitas outras pressões”, diz.

Para resolver essa questão, os pesquisadores lançaram mão das tecnologias mais avançadas de sequenciamento, que permitem investigar, com precisão, o DNA antigo. Os cientistas utilizaram amostras coletadas de ossos de mais de 200 pessoas que moravam em Londres, na Inglaterra, e em cidades dinamarquesas, e que morreram antes, durante e depois que a peste passou por essas regiões, no fim da década de 1340. Eles direcionaram o estudo a um conjunto de 300 genes associados ao sistema imunológico, identificando quatro que, dependendo da variante, protegiam ou aumentavam a suscetibilidade à bactéria.

Um deles mostrou-se particularmente influente na resistência à *Y.pestis*. Trata-se do ERAP2. Pessoas que tinham duas cópias de uma variante chamada de rs2549794, produziam genes mais eficientes em comparação com uma versão que não consegue traduzir tão bem as instruções para a fabricação da proteína. Segundo Barreiro, o ERAP2 funcional ajuda o sistema imunológico a detectar uma infecção. “Quando um macrófago (célula de defesa) encontra uma bactéria, ele a corta em pedaços para serem apresentados a outras células do sistema imunológico, sinalizando que há uma infecção”, diz. “Ter a versão funcional do gene parece criar uma vantagem, provavelmente aumentando a capacidade do organismo detectar o patógeno invasor. Pela nossa estimativa, ter duas cópias da variante rs2549794 tornaria uma pessoa cerca de 40% mais propensa a sobreviver à peste, comparado àquelas que tinham duas cópias da variante não funcional.”

Em células cultivadas em laboratório, os pesquisadores testaram e confirmaram que a rs2549794 ajuda as células a combater a bactéria, enquanto que a variante não funcional é bem menos eficiente na neutralização do micro-organismo. “Examinar os efeitos das variantes ERAP2 in vitro nos permite testar funcionalmente como as diferentes versões afetam o comportamento das células imunes

Museum of London Archaeology/Divulgação



Pesquisadores britânicos escavam sepulturas de vítimas da praga: foram tantas mortes que houve uma rápida pressão seletiva

UChicago Medicine/Divulgação



Barreiro: primeiro a mostrar impacto da praga na evolução do DNA

de humanos modernos, quando desafiados pela *Yersinia pestis* viva”, disse, em nota, Javier Pizarro-Cerda, diretor do Centro Colaborador da Organização Mundial

da Saúde para a Peste no Instituto Pasteur, na França. “Os resultados apoiam a antiga evidência de DNA de que a rs2549794 é protetor contra a praga.”

Análise desafiadora

Até o advento da vacinação sistemática da população, no século passado, os humanos tinham muito pouco controle sobre patógenos. Embora o estudo forneça evidências de seleção rápida de variantes de defesa imunológica, há ressalvas a serem consideradas. O sequenciamento de amostras históricas é um desafio, então foi preciso restringir o estudo para genes proeminentes do sistema imunológico envolvidos na resposta a muitos outros patógenos. Um possível caminho para futuras pesquisas será o sequenciamento de genomas inteiros, para estabelecer com mais precisão que uma explosão da seleção natural foi, de fato, específica para a *Y.pestis*. As descobertas desse estudo indicam que epidemias antigas são um aspecto a considerar no estudo sobre o sistema imunológico moderno.

David Enardis, pesquisador do Departamento de Biologia Evolutiva da Universidade do Arizona, em Tucson

Neanderthal Museum/Divulgação



Reconstituição artística: raça humana extinta entre 30 mil e 40 mil anos atrás

Essa organização social já tinha sido antecipada depois da descoberta de fósseis na caverna de El Sidrón, na Espanha, mas com base em um material genético menos completo, observa o paleontólogo Antoine Balzeau,

Herança teve aspectos negativos

“Quando uma pandemia dessa natureza — matando 30% a 50% da população — ocorre, é provável que haja seleção de alelos protetores em humanos, o que significa que pessoas suscetíveis ao patógeno circulante sucumbem”, diz o principal autor do artigo publicado na revista *Nature*, Hendrik Poinar, diretor do Centro de DNA Antigo da Universidade de McMaster, no Canadá. “Mesmo uma pequena vantagem significa a diferença entre sobreviver ou morrer. É claro que os sobreviventes em idade reprodutiva passarão essa informação em seus genes.”

Contudo, embora a seleção para a rs2549794 tenha incorporado essa variante no genoma humano, protegendo contra a peste, houve igualmente consequências negativas. De acordo com o estudo, nas populações modernas, a versão do gene ERAP2 também está associada à ocorrência de doenças autoimunes. Inclusive, é um fator de risco conhecido para doença de Crohn, síndrome que afeta o sistema digestivo e é potencialmente letal.

“Doenças e epidemias como a peste deixam impactos em nossos genomas, são como pistas arqueológicas”, disse Poinar. “Esses genes estão sob seleção balanceada — o que forneceu uma tremenda proteção durante centenas de anos de epidemias de peste acabou por ter consequências autoimunes agora. Um sistema imunológico hiperativo pode ter sido ótimo no passado, mas no ambiente de hoje pode não ser tão útil”, destaca.

De acordo com Hendrik Poinar, pesquisas futuras com a mesma amostra vão estudar o genoma total, e não apenas o conjunto de genes selecionado. Os cientistas pretendem descobrir variantes que afetam a suscetibilidade a bactérias em humanos modernos e compará-las com o DNA antigo. (PO)

Pistas sobre estrutura social de neandertais

Um novo estudo publicado na revista *Nature* esboça contornos de uma “organização social” de uma família de neandertais que viveram há mais de 50 mil anos em uma caverna da Sibéria. Graças às escavações arqueológicas, sabe-se que alguns desses primos próximos do *Homo sapiens* enterravam seus mortos, fabricavam ferramentas e inclusive adornos, longe da imagem de brutos primitivos que os acompanharam durante muito tempo.

Porém, pouco se sabe sobre sua estrutura social. Agora, com o sequenciamento genético de um grupo inteiro de indivíduos, o maior já realizado sobre esses hominídeos, novos elementos surgiram. A história se passa no sul da Sibéria, na Rússia, uma região particularmente frutífera para a busca de DNA antigo, já que o frio ajuda a conservar

esse frágil e precioso indicador do passado. Ali foi descoberto o genoma do homem de Denisova, outra raça humana extinta, a gruta de mesmo nome, lembra um comunicado do Instituto Max Planck de Antropologia evolutiva de Leipzig, na Alemanha, onde a pesquisa divulgada ontem foi realizada.

A cerca de 100km de distância, encontram-se as cavernas de Chagyrskaya e Okladnikov, ocupadas pelos neandertais por volta de 54 mil anos atrás. Ali já tinham sido recuperados vários vestígios em uma única camada de depósitos, o que indicava que os ocupantes tinham vivido aproximadamente no mesmo período.

Os cientistas descobriram que os restos mortais eram de 13 neandertais (sete homens e seis mulheres, entre eles cinco crianças ou adolescentes), sendo que 11 deles

estavam na caverna de Chagyrskaya. No DNA mitocondrial, os pesquisadores encontraram uma mesma variante genética, a heteroplasmia, que persiste apenas em poucas gerações. Os genes também revelaram vínculos estreitos de parentesco: um pai e sua filha adolescente, um menino e uma mulher adulta que teria sido sua prima, tia ou avó. São provas diretas de que essas pessoas pertenciam à mesma família e eram contemporâneas.

Sem mistura

A família em questão, geneticamente próxima dos neandertais do oeste da Europa, não se misturou a outras espécies — sapiens e denisova — como fizeram outros neandertais em outras épocas. A diversidade genética é, por outro lado, muito frágil,

um sinal de uma importante consanguinidade e de uma vida em um pequeno grupo, composto por entre 10 e 20 indivíduos, muito menor do que as antigas comunidades do homem moderno. “Provavelmente trata-se de uma população muito subdividida, mas que não vivia completamente isolada”, explica Stéphane Peyrégne, principal autor do estudo.

As mulheres tendiam a emigrar de comunidade em comunidade para procriar, ficando os homens em seu clã de origem. Esse funcionamento “patrilocal”, que também prevalecia nos sapiens, é sugerido devido a uma diversidade genética dos cromossomos Y (transmitidos pela linhagem masculina), muito mais frágil do que o DNA mitocondrial, passado unicamente pela mãe.

que não participou do estudo. “É uma proeza técnica muito interessante para nossas pesquisas, embora seja preciso comparar com outros grupos”, afirmou o pesquisador do Museu Nacional de História Natural.