

31. ottobre

## Trenta milioni di anni fa, quando un virus “creò i mammiferi...”

*Strano virus il pensiero*

I virus che incorporano il loro materiale genetico nel nostro genoma sono classificati come *retrovirus*.

L'HIV è probabilmente l'esempio più noto; una volta integrato nei nostri geni, dirotta il nostro macchinario cellulare a produrre più virus. Una volta che un frammento di DNA virale viene incorporato nel nostro genoma, si origina un **retrovirus endogeno (ERV)**. Se i retrovirus infettano gli spermatozoi o gli ovociti, i loro geni, diventati parte del nostro DNA, possono essere trasmessi alla prole.

Circa l'8% del genoma umano è costituito da sequenze ERV che sono rimaste “intrappolate” nel nostro DNA dopo aver infettato un nostro antenato milioni di anni fa. Nei secoli questi geni hanno perso la loro funzione virale originale, ma ciò non significa che siano un residuo inutile.

Nella “Lotteria dell’evoluzione”, circa 30 milioni di anni fa, un virus infettò i nostri antenati primati e uno dei suoi geni si inserì nei loro genomi. Nel tempo, questo **gene virale** è diventato “addomesticato” e territoriale, hanno perso la loro funzione virale originale, ma ciò non significa che siano un residuo inutile.

Ha aiutato i primati a combattere altri virus impedendo loro di entrare nelle cellule. Questo **gene invasore, Suppressyn (SUPYN)**, è ancora in circolazione oggi e ci sta ancora aiutando: un nuovo studio della *Cornell University* rivela che questo “**voltagabbana virale**” potrebbe aiutare la placenta a proteggere gli embrioni dall'infezione virale.

Circa l'8% del genoma umano è costituito da sequenze ERV che sono rimaste “intrappolate” nel nostro DNA (allegato 2)

Per scoprire quali **ERV** potrebbero essere ancora attivi nel corpo umano, il biologo molecolare **Cedric Feschotte** della *Cornell University*



ed il suo team ha scansionato il genoma umano alla ricerca di sequenze di **ERV** che si sospettavano potessero codificare proteine. Hanno identificato **1507** di queste sequenze, circa la metà delle quali sembrava fare “qualcosa” nei tessuti umani.

Un **ERV, Suppressyn ( SUPYN )**, che codifica per una proteina prodotta nella placenta e nei primi embrioni umani si lega a un **recettore** sulla superficie cellulare noto come **ASCT2** lo stesso

recettore utilizzato da un'altra proteina derivata da **ERV** chiamata **Syncytin** per formare sincizi tra le cellule.

**ASCT2 (Alanine, Serine, Cysteine Transporter 2)** è un *trasportatore primario* per il trasporto di piccoli amminoacidi neutri e funge da recettore per molti retrovirus. L'analisi in *cryo-EM* si mostra come una particella di 3,85-Å. **ASCT2** forma un *complesso omotrimerico* in cui ogni subunità contiene un dominio di trasporto e uno scaffold. Estensioni extracellulari prominenti sul dominio dello scaffold formano il sito di attracco previsto per i retrovirus. **ASCT2** è *sovraespresso in diversi tipi di cancro* ed è strettamente correlato a una *prognosi infausta* pertanto assume una importanza come potenziale bersaglio di farmaci  
**Garaeva AA et al** *Cryo-EM structure of the human neutral amino acid transporter ASCT2*. *Nat Struct Mol Biol*. 2018 Jun;25(6):515-521.

E' stato ipotizzato che, nella sua "vita precedente" come retrovirus, la **sincitina** poteva fondersi con le membrane cellulari per entrare nelle cellule; la sua forma attuale consente alla placenta di formarsi durante lo sviluppo fetale inducendo e sostenendo la formazione del sincizio trofoblasto.  
(allegato 1)

**Welkin Johnson**, paleovirologo del Boston College ritiene che l'evoluzione della placenta non sarebbe stata possibile senza la **sincitina**: *mi sentirei di sostenere che senza i retrovirus non avremmo avuto probabilmente i mammiferi e la vita non si sarebbe evoluta come ha fatto*



Ma **ASCT2** è anche un tallone d'Achille per i mammiferi. I virus chiamati *retrovirus di tipo D* lo usano per aggirare le difese cellulari per intrufolarsi nelle cellule e causare una varietà di malattie in molti animali, compresi i primati non umani. (Nessuno, tuttavia, è noto per infettare gli esseri umani).

**Feschotte** afferma che questo avrebbe potuto rappresentare una grande sfida per i primi animali se non avessero avuto un modo per proteggersi da questi retrovirus. La salvaguardia della placenta sarebbe particolarmente importante, poiché i retrovirus che hanno infettato un embrione abbastanza presto durante lo sviluppo avrebbero potuto entrare negli spermatozoi e negli ovociti.

Il team di **Feschotte** ha infettato sperimentalmente le cellule placentari umane con i retrovirus, ed hanno scoperto che **SUPYN** gareggiava contro i patogeni bloccando i **recettori ASCT2**, rendendo impossibile l'ingresso di virus nelle cellule. Le cellule sembravano attivare **SUPYN**, quando hanno rilevato un virus, ipotizzando la possibilità di una codifica di una proteina antivirale **SUPYN** è stato in grado di limitare l'infezione da *retrovirus di tipo D* circolanti in diversi mammiferi e normalmente espresso negli embrioni preimpianto umani e nello sviluppo della placenta.

Questi dati supportano un modello generalizzabile di *cooptazione dell'involucro retrovirale* per l'immunità dell'ospite e la difesa del genoma sono stati pubblicati questa settimana su *Science*

Frank JA et al *Evolution and antiviral activity of a human protein of retroviral origin. Science. 2022 Oct 28;378(6618):422-428.*

In base ai dati disponibili **Johnson** osserva che non è chiaro se **SUPYN** blocchi effettivamente i virus nelle persone: sebbene i *retrovirus di tipo D* possano infettare i macachi e altri primati, nessuno di essi sembra infettare gli esseri umani, tuttavia elogia il lavoro di **Feschotte** osservando che *“è possibile che SUPYN si sia evoluto per bloccare un virus che ora è estinto, o forse è così bravo nel suo lavoro da impedire ai virus nemici di prendere piede.*

Attualmente il team di **Feschotte** prevede di lavorare attraverso le dozzine di altri retrovirus attivi che hanno identificato.



Sebbene **Suppressyn** sia riconosciuto come un gene umano funzionale, il **99%** degli altri **ERV attivi** che hanno trovato sembrano semplicemente essere **DNA spazzatura** apparentemente poco importante, ma l'apparenza nel mondo biologico, può ingannare. Questo potenziale pool proteico potrebbe nascondere imprevedibili sorprese per la medicina, la fisiologia o per la storia dello sviluppo umano.

*Dai diamanti non nasce niente, dal letame nascono i fiori (Fabrizio de Andrè)*

## Allegato 1

### A proposito di **SINCITINA** e placenta

Nella placenta umana esistono tre versioni di sinciziotrofoblasto: un tipo invasivo associato al concetto di impianto, un tipo villosa non invasivo di placenta definitiva e cellule giganti del letto placentare.

Le **sincitine** sono codificate dai geni env modificati dei retrovirus endogeni (ERV), ma non è chiaro come contribuiscano funzionalmente alle strutture sinciziali placentari.

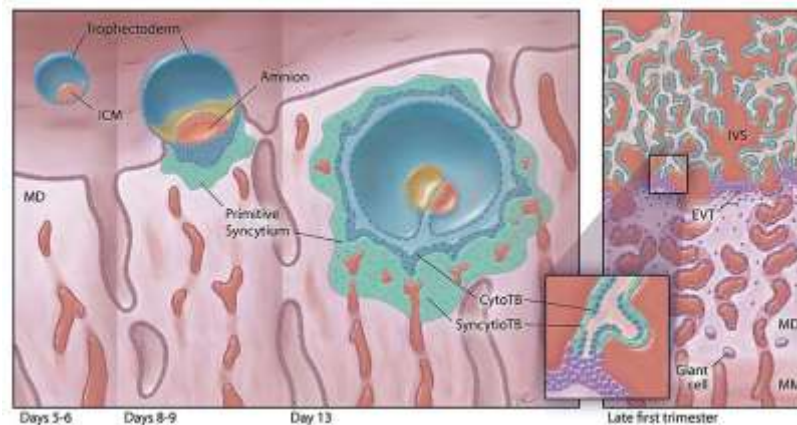
Un minimo di otto geni (**ERVW1, ERVFRD-1, ERVV-1, ERVV-2, ERVH48-1, ERVMER34-1, ERV3-1 e ERVK13-1**) che codificano i membri della famiglia della **sincitina** sono espressi nel trofoblasto umano, la maggior parte da impianto a termine.

**ERVW1 (Syncytin 1) ed ERVFRD-1 (Syncytin 2)** sono considerati i principali fusogeni, ma, quando l'espressione dei loro geni viene analizzata dall'RNAseq unicellulare nella placenta del primo trimestre, le loro trascrizioni sono chiaramente modellate e differiscono anche da quelle dei loro partner di legame proposti, rispettivamente SLC1A5 e MFSD2A.

**ERVH48-1 (suppressyn o SUPYN)** ed ERVMER34-1 sono probabili regolatori negativi della fusione e co-espressi, principalmente nel citotrofoblasto.

I geni rimanenti e i loro prodotti sono stati poco studiati. L'espressione della **sincitina** è una caratteristica dello sviluppo placentare in quasi tutti i mammiferi euteri studiati, in almeno un marsupiale e nelle lucertole vivipare, che mancano del lignaggio del trofoblasto. La loro

espressione è stata dedotta per essere essenziale per il successo della gravidanza nel topo. Tutti i principali geni umani **ERV** sono sorti a seguito di eventi di inserzione retrovirale indipendenti, nessuno dei quali risale alla divergenza di euteri e metatheriani (marsupiali). Sebbene le **sincitine** possano essere cruciali per lo sviluppo della placenta



**Sviluppo della placenta umana nel primo trimestre (da sinistra a destra).**

La *blastocisti umana* (all'estrema sinistra), comprende una massa cellulare interna (ICM) completamente circondata da uno strato di cellule del trofoblasto (TE) e risiede all'interno della cavità endometriale appena prima dell'impianto [giorni 5-6 post-fecondazione (pf)] .

Al momento dell'impianto (giorni 8-9 pf), l'ICM ha sviluppato l'inizio di una cavità amniotica (amnion) e il bordo d'attacco dell'embrione impiantato è caratterizzato da un gruppo interno di cellule proliferative del citotrofoblasto (CytoTB) e da un più profondo, massa non proliferativa, invasiva, multinucleata, addensata di sincizio primitivo.

Entro il giorno 13 pf, l'embrione è completamente impiantato nella decidua materna (MD). Il primitivo syncytium ora circonda completamente l'embrione. I villi primari hanno iniziato a formarsi come invaginazioni dello strato di citotrofoblasto. Il primitivo sincizio può invadere le ghiandole uterine (UG) e contattare i vasi materni. Contiene lacune che cresceranno e si uniranno; sono pieni di secrezioni endometriali e piccole quantità di sangue materno.

Verso la fine del primo trimestre (pannello di destra), la placenta dei villi è stata stabilita con sangue materno che ora riempie lo spazio intervilloso (IVS). I villi contengono uno strato discontinuo di CytoTB proliferativo circondato da sinciziotrofoblasto villosa multinucleata (SyncytiotB). I villi di ancoraggio si estendono attraverso l'IVS per attaccarsi al MD alle loro punte. Da questi villi di ancoraggio si estendono le cellule del citotrofoblasto extravilloso HLA-G-positive (EVTB). L'EVTB invaderà profondamente la MD e rimodellerà le arterie spirali materne. Sebbene non siano raffigurati qui, invaderanno anche le vene materne, ghiandole uterine e spazi linfatici e raggiungono bene il miometrio uterino. Le cellule giganti del trofoblasto multinucleate (cellule giganti) possono essere trovate in profondità nel MD e nel miometrio uterino materno (MM).

**Roberts RM et al. *Syncytins expressed in human placental trophoblast*. *Placenta*. 2021 Sep 15;113:8-14.**

## Allegato 2

### A proposito di *Suppressyn*

Diversi studi hanno dimostrato che la soppressione di **SUPYN**, una proteina placentare che regola negativamente la fusione cellulare è essenziale per la *sincizializzazione del trofoblasto* legandosi al *recettore del trofoblasto per la sincitina-1*, **ASCT2**, e ipotizzato che **SUPYN** possa quindi regolare la fusione cellula-cellula nella placenta.

Utilizzando anticorpi monoclonali specifici in un raro campione placentare precoce, è stata ridefinita la localizzazione di **SUPYN** nei sottotipi di *trofoblasto villosa ed extravillosa*, *nella decidua e persino nei detriti*

*placentari nel sistema vascolare materno.* Nelle linee cellulari di trofoblasto umano, **SUPYN** altera la glicosilazione **ASCT2** all'interno della via secretoria e che questo legame è associato all'inibizione della fusione cellulare. Utilizzando protocolli di isolamento del trofoblasto appena ottimizzati che consentono il monitoraggio della fusione cellulare ex vivo, sono state analizzate le dinamiche di trascrizione e traduzione delle proteine legate alla fusione per oltre 96 ore in coltura e gli effetti dei cambiamenti nei livelli di ossigeno nell'ambiente su questi processi.

Le risposte trascrizionali e traslazionali converse di **sincitina-1** e **SUPYN** alle concentrazioni di ossigeno circostanti che suggeriscono che entrambe sono importanti negli effetti dell'ipossia e dell'iperossia sulla sincizializzazione placentare.

Questi risultati suggeriscono che le **proprietà anti-fusogene di SUPYN** possono essere esercitate in diversi siti del corpo materno e la sua disregolazione può essere associata a malattie della placentazione anormale.

**Sugimoto J et al. Suppressyn localization and dynamic expression patterns in primary human tissues support a physiologic**

## **Un anno fa... Baedeker/Replay del 31ottobre**

*Le possibili cause della irresistibile ascesa della variante delta*

La variante Delta della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha superato le varianti precedentemente prevalenti ed è diventata un ceppo dominante in tutto il mondo. Ha rapidamente sostituito le varianti precedentemente dominanti, tra cui Alpha, che è di per sé circa il 60% più trasmissibile rispetto al ceppo Wuhan-Hu-1.

Sembra quindi che la variante delta abbia acquisito una maggiore capacità di propagarsi nelle cellule umane ottimizzando i meccanismi di fusione. Sono state proposte diverse ipotesi per spiegare la sua maggiore trasmissibilità, comprese le mutazioni nel coinvolgimento del recettore che migliora l'RBD la sostituzione di P681R vicino al confine S1/S2 che porta a una scissione più efficiente della furina e cambiamenti nella sua RNA polimerasi aumentando la replicazione virale. (Vedi Baedeker)

Non si può escludere anche la possibilità che mutazioni nel meccanismo di replicazione virale caratteristico di Delta (ad esempio, G671S in nsp12) possano aumentare la produzione di RNA genomico, ma l'assemblaggio virale in virioni maturi richiederebbe molti altri fattori per raggiungere il > 1.000 volte maggiore carica virale nei pazienti infetti. Non è stato dimostrato alcun aumento significativo del legame ACE2 né dal trimero Delta S a lunghezza intera né dal suo frammento RBD, né tantomeno una scissione più efficiente nel S rispetto a qualsiasi altra variante. In effetti, la scissione del furina è già molto efficiente in G614, Alpha, Beta e Delta e potrebbe non essere più un fattore limitante per tutte queste varianti.

Ad oggi sono state identificate due proprietà, finora riscontrate solo nella variante Delta, che potrebbero spiegare la sua spiccata trasmissibilità. In primo luogo, quando la proteina Delta S è espressa sulla superficie cellulare a un livello di saturazione, quelle cellule si fondono in modo più efficiente con le cellule bersaglio che producono bassi livelli di ACE2 rispetto alle cellule di qualsiasi altra variante. Quando invece il livello di espressione ACE2 aumenta, le differenze tra le varianti diminuiscono. In secondo luogo, gli pseudovirus contenenti il costrutto Delta S entrano nelle cellule che esprimono ACE2 più rapidamente rispetto ad altre varianti.

Questi dati suggeriscono che la proteina Delta S si è evoluta per ottimizzare la fase di fusione per entrare nelle cellule che esprimono bassi livelli del recettore. Questa ottimizzazione può spiegare perché la variante Delta può trasmettere dopo un'esposizione relativamente breve e infettare rapidamente molte più cellule ospiti, portando a un breve periodo di incubazione e ad una maggiore carica virale durante l'infezione. RBD e NTD sono i due principali siti sul trimero S presi di mira dagli anticorpi neutralizzanti. Le diverse utilizzano "strategie diverse" per rimodellare il loro NTD ed eludere l'immunità dell'ospite. Un'implicazione notevole è che....

**(per continuare vai all'originale)**