

# ASSOCIAZIONE TRA DEFICIT DI ALFA-1-ANTITRIPSINA E VITAMINA D: CHI È PIÙ A RISCHIO DI CONTRARRE UNA GRAVE FORMA DI COVID-19?

a cura della Redazione

Commento a: Shimi G and Zand H. Association of alpha-1-antitrypsin deficiency with vitamin D status: who is most at risk of getting severe COVID-19?; *Inflamm Res.* 2021 Apr;70(4):375-377

Diversi studi sono in fase di sperimentazione per il trattamento del COVID-19 che si manifesta con una grande varietà di sintomi che vanno dalle infezioni asintomatiche o lievi a condizioni gravi che possono causare il decesso. Si ipotizza che fattori genetici e non possano influire sulla severità delle manifestazioni cliniche della malattia. Tra i fattori genetici un ruolo importante potrebbe essere svolto dal gene *SERPINA1*, codificante per la proteina alpha-1 antitripsina (AAT), prodotta maggiormente nel fegato e nelle cellule alveolari dei polmoni (1).

Il Deficit Alfa-1-Antitripsina (DAAT) è una condizione genetica associata ad un maggior rischio di sviluppare malattia polmonare e può aumentare la suscettibilità all'infezione di Sars-CoV-2. Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato come una carenza di Vit D

possa essere direttamente correlata alla gravità di COVID-19 e che possa esistere un legame biologico fra AAT e la vitamina stessa.

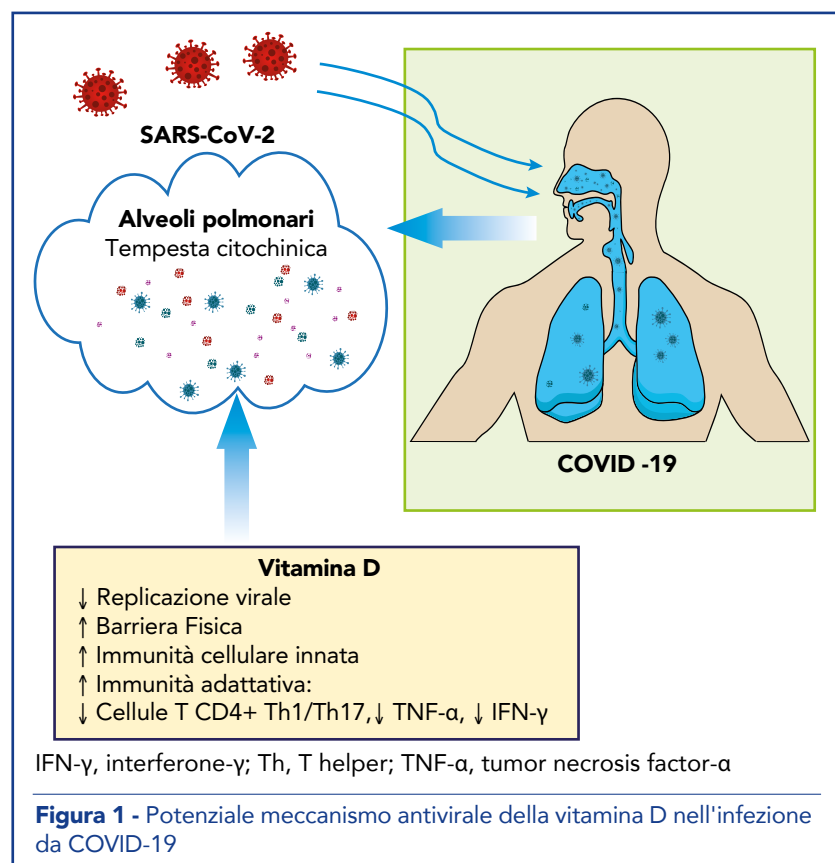
Infatti la Vit D nella sua forma attivata ha un ruolo importante durante la risposta immunitaria inducendo la secrezione di AAT anche da parte dei linfociti T CD4+ e promuovendo il rilascio di IL10 (Figura 1).

L'ingresso di SARS-CoV-2 nella cellula dipende inizialmente dal legame che si instaura tra la proteina S (spike) del virus e il recettore di membrana cellulare per l'angiotensina 2 (ACE2). In seguito, la proteina S viene attivata ad opera di una serin proteasi di membrana, denominata TMPRSS2, che assume pertanto un ruolo fondamentale nel consentire l'ingresso del virus nella cellula ospite (2). TMPRSS2

viene disattivata da AAT, la cui carenza, quindi, potrebbe essere uno dei meccanismi alla base delle infezioni più gravi. Questa ipotesi viene confermata anche dallo studio di Vianello e Braccioni che ha correlato la percentuale di mortalità in Lombardia, pari al 37,8%, al fatto che da sola questa regione italiana possiede il 47% di tutti i casi di DAAT, spiegando così l'alto tasso di mortalità presente (3). Oltre alla sua funzione di antiproteasi, AAT interviene anche nei meccanismi antinfiammatori ed immunomodulanti ed ha proprietà antimicrobiche/antivirali agendo su ADAM17 e sul sistema Renina Angiotensina.

Ray e colleghi studiando l'eosinofilia polmonare tropicale hanno dimostrato che la condizione di DAAT può essere acquisita tramite un'inflammatione cronica e stress ossidativo. È perciò possibile che pazienti affetti da COVID-19 possano sviluppare una forma acquisita di DAAT (4) causata dalla tempesta citochinica che si scatena a livello polmonare, determinando un aumento della permeabilità vascolare che può causare un'insufficienza respiratoria.

In conclusione, si può affermare che i



bassi livelli di Vit D nei pazienti affetti da COVID-19 possono causare un DAAT acquisito che determina un quadro clinico più grave e aumenta il rischio di mortalità nei pazienti.

Sarebbe quindi necessario valutare i livelli di AAT e Vit D nei soggetti con DAAT per intervenire in modo ottimale al fine di prevenire le forme più gravi di COVID-19.

#### Bibliografia

1. Karatas E, Bouchecareilh M. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency: A Disorder of Proteostasis-Mediated Protein Folding and Trafficking Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(4):1493. doi:10.3390/ijms21041493
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
3. Vianello A, Braccioni F. Geographical Overlap Between Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and COVID-19 Infection in Italy: Casual or Causal? *Archivos de Bronconeumología*. 2020;56(9):609-610. doi:10.1016/j.arbres.2020.05.015
4. Ray D, Harikrishna S, Immanuel C, Victor L, Subramanyam S, Kumaraswami V. Acquired alpha 1-antitrypsin deficiency in tropical pulmonary eosinophilia. *Indian J Med Res*. 2011;134:79-82.

