

DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA E RISCHIO DI COVID-19

Andrea Vianello

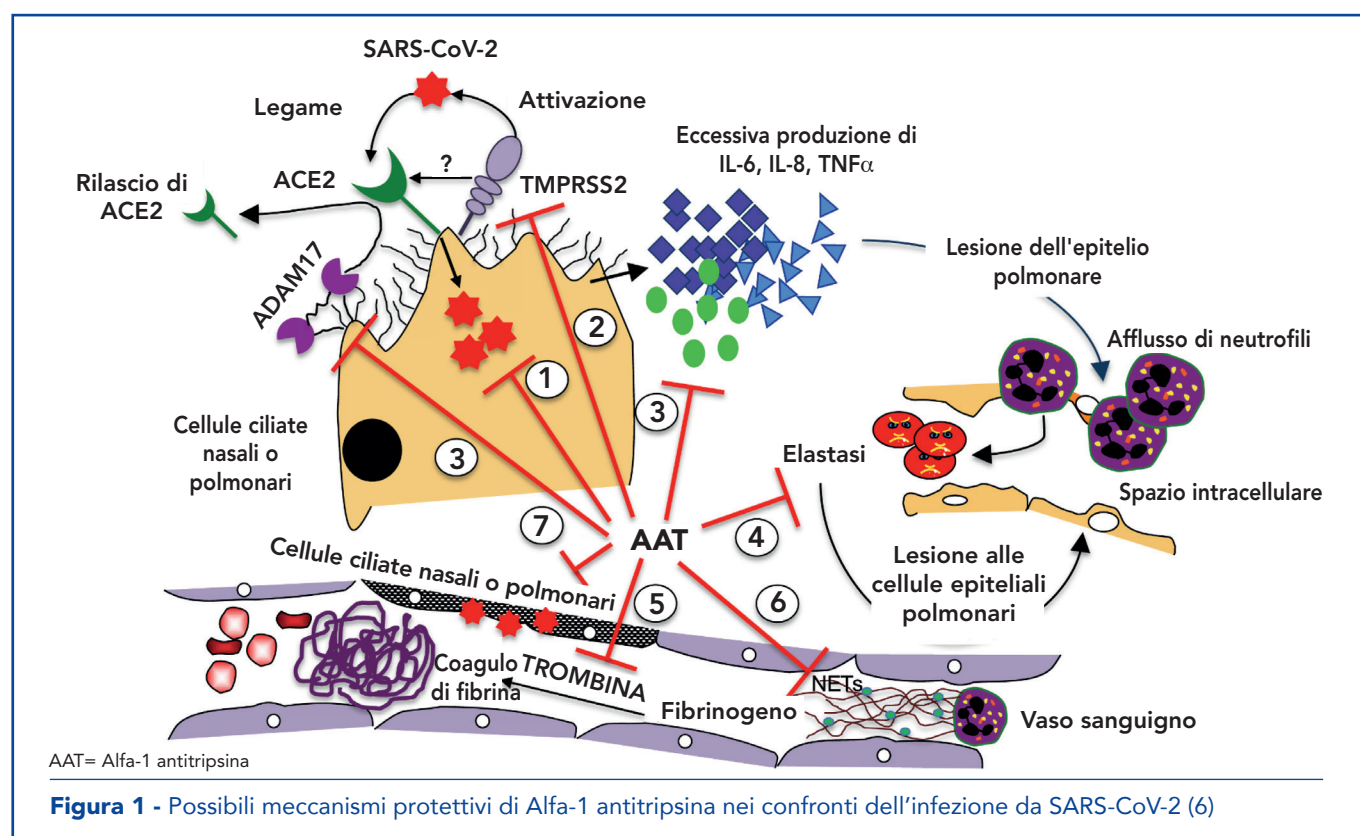
UOC Fisiopatologia Respiratoria, Ospedale-Università di Padova

Alfa-1 antitripsina (AAT), un inibitore della serin proteasi, è una glicoproteina sierica prodotta principalmente dal fegato, la cui funzione primaria è quella di contrastare l'azione proteolitica dell'elastasi neutrofila a livello polmonare. AAT è inoltre coinvolta come proteina di fase acuta in numerosi processi infiammatori. Il deficit di AAT è un disordine genetico autosomico co-dominante, caratterizzato da riduzione della concentrazione sierica o funzionamento anomalo di AAT e, come tale, si associa a varie malattie, in particolare polmonari (enfisema) ed epatiche (cirrosi). L'unica terapia attualmente in grado di modificare la storia naturale dei pazienti affetti da deficit di AAT è quella sostitutiva, mediante infusione endovenosa della proteina mancante, con cadenza settimanale.

In base al "Registro Italiano per il Deficit Severo di Alfa1-antitripsina", la prevalenza di tale deficit è nettamente maggiore nelle regioni del Nord Italia e diminuisce velocemente da Nord a Sud (1). Attualmente il Registro conta 663 pazienti adulti arruolati, con una

presenza pressoché paritaria dei sessi (332 maschi e 331 femmine). Il 43% dei pazienti risiede in Lombardia e il 22% in Trentino-Alto Adige.

Recentemente abbiamo osservato che vi è una sorprendente sovrapposizione geografica tra la distribuzione del deficit di AAT e i casi segnalati di infezione da SARS-CoV-2 nel nostro Paese (2). Inoltre, la maggior parte dei casi gravi che hanno condotto al decesso dei pazienti si è registrata in Lombardia. Sebbene la popolazione di soggetti affetti da deficit di AAT sia molto inferiore a quella di coloro che hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2, va sottolineato che tale alterazione genetica è notevolmente sotto-stimata, con un rapporto tra casi gravi diagnosticati e attesi pari a 1:460 nella popolazione italiana (3). Vi è infine da notare come siano stati descritti numerosi casi gravi di infezione da SARS-CoV-2 in singoli nuclei familiari. Tenuto conto di queste osservazioni, abbiamo avanzato l'ipotesi che il deficit di AAT possa rappresentare un fattore che favorisce il contagio e lo



sviluppo di forme gravi di infezione da SARS-CoV-2. A sostegno di tale ipotesi, dobbiamo ricordare quale sia il meccanismo patogenetico alla base dell'infezione da SARS-CoV-2. I coronavirus possiedono una proteina denominata S (spike) che consente di infettare le cellule ospiti e di avviare la cascata infiammatoria alla base della fase acuta di malattia. L'ingresso di SARS-CoV-2 nella cellula dipende inizialmente dal legame che si instaura tra la proteina S e il recettore di membrana cellulare per l'angiotensina 2 (ACE2). In seguito, la proteina S viene attivata (priming) 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.

In base alla nostra ipotesi, uno squilibrio tra proteasi e antiproteasi, tipico della condizione di deficit di AAT, potrebbe favorire una maggiore attività serin-proteasica, con il conseguente ingresso di SARS-CoV-2 nella

cellula e l'insorgenza dell'infezione, specie delle sue forme più gravi (Figura1).

Pertanto la sovrapposizione geografica tra le aree a elevata prevalenza di deficit di AAT e quelle ad alta incidenza di infezione da SARS-CoV-2 nel Nord Italia potrebbe non essere casuale, ma piuttosto riconducibile all'interrelazione tra i meccanismi patogenetici delle due affezioni. Osservazioni epidemiologiche condotte in centri di ricerca extraeuropei hanno evidenziato un'analogia sovrapposizione in altre aree geografiche, contribuendo a rafforzare la nostra ipotesi (4).

Qualora i dati epidemiologici confermassero questa teoria, si aprirebbero scenari terapeutici del tutto nuovi per i pazienti affetti da Covid-19. A conferma di ciò, un inibitore della serin proteasi TMPRSS2, approvato per un diverso uso clinico, si è dimostrato potenzialmente efficace nel bloccare l'ingresso di SARS-CoV-2 nella cellula (5,6).

Bibliografia

1. Italian registry of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. Available at: <http://alfa1antitrisina.it/it>
2. Vianello A, Braccioni F. Geographical overlap between alpha-1 antitrypsin deficiency and COVID-19 infection in Italy: casual or causal? Arch Bronconeumol. 2020;56(9):609-610.
3. Luisetti M, Seersholm N. α 1-Antitrypsin deficiency. 1: epidemiology of a1-antitrypsin deficiency. Thorax. 2004;59(2):164-169.
4. Shapira G, Shomron N, Gurwitz D. Ethnic differences in alpha-1 antitrypsin deficiency allele frequencies may partially explain national differences in COVID-19 fatality rates. FASEB J. 2020;34(11):14160-14165
5. 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
6. Bai X, Hippensteel J, Leavitt A, et al. Hypothesis: Alpha-1-antitrypsin is a promising treatment option for COVID-19. Med Hypotheses. 2021 Jan;146:110394.

