

## **SIIA: Sezione Liguria Piemonte Valle d'Aosta**

Coordinatore: Aldo Pende

Consiglieri: Antonio Ferrero  
Franco Rabbia

Newsletter numero speciale

A cura di Giuliano Pinna con la collaborazione redazionale del Direttivo

### **Presentazione del Coordinatore SIIA P.L.VdA**

“E’ ben noto che l’ emergenza Coronavirus ha innescato molte polemiche e discussioni a vari livelli. Anche in campo di prevenzione cardiovascolare il meccanismo d’ azione del SARS-CoV-2 e la patogenesi di Covid-19 hanno suscitato svariate prese di posizione sul possibile ruolo (negativo?) dei farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori e sartani) nel decorso di tale patologia. A seguito di ciò la SIIA ha preso posizione con un comunicato ufficiale che vi alleghiamo.

L’ uscita di tale documento era necessaria poiché l’ argomento è complesso, si presta ad innumerevoli interpretazioni (anche fantasiose) e le scelte che possiamo assumere possono avere conseguenze molto importanti sulla salute dei nostri concittadini. Come ha correttamente affermato il nostro Past President Claudio Ferri, le possibili interpretazioni sono **“solo ipotesi di lavoro e di ricerca, non si basano su studi condotti sull’uomo o su analisi epidemiologiche, non sono supportate da prove scientifiche e non devono indurre i pazienti a interrompere la terapia”**.

La nostra Sezione Piemonte-Liguria-Valle d’ Aosta ha scatenato sull’ argomento la propria “macchina da guerra”, Giuliano Pinna, che ha rapidamente raccolto le ultime ricerche pubblicate, le ha sintetizzate in maniera efficace e ce le illustra con la sua consueta chiarezza e competenza. Ringraziandolo auguriamo a tutti buona lettura.

*Aldo Pende*

## **RUOLO DELL’ACE 2 E DEI RAS-I NELL’INFEZIONE DA SARS-CoV-2.**

*Molte incertezze*

Presentazione

*In questo numero speciale della newsletter abbiamo cercato di fare una sintesi dei vari contributi recenti sull’ argomento.*

*Iniziamo con un lavoro di Wu\* che, partendo dalla considerazione ormai nota che il SARS-CoV-2 utilizza l’ ACE2 per infettare le cellule del polmone (che, come sappiamo, ha un RAS locale), afferma che nei polmoni non solo l’ attività di RAS, ACE ed Ang II è intrinsecamente elevata, ma lo è anche quella dell’ACE2, enzima in grado di sintetizzare Ang-(1-7) e controbilanciare in questo modo gli effetti dell’ Ang II. Alti livelli di Ang II possono portare ad aumento della permeabilità vascolare e ad edema polmonare. In questo modo quindi l’ ACE 2 svolgerebbe un’ azione protettiva. Nell’ infezione SARS-CoV dei topi, sia la replicazione virale che la “spike protein” virale\* (vedi testo) da sola hanno dimostrato di ridurre selettivamente l’ espressione dell’ ACE2 ma non dell’ ACE.*

SARS-CoV-2: agente infettivo  
COVID-19: la malattia

*\*National Center for Biodefense and Infectious Diseases, School of Systems Biology, George Mason University, Manassas, VA 20110, USA*

**PRO**

## **Funzione equilibrante dell'ACE2 per un possibile trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2.**

L'infezione virale SARS-CoV-2 provoca cluster di gravi malattie respiratorie come la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) simile a quella causata dal SARS-CoV (sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus). Sia SARS-CoV-2 che SARS-CoV utilizzano lo stesso recettore, l' ACE2 (enzima di conversione dell' angiotensina-2), per infettare le cellule. L' ACE2 è uno degli enzimi centrali nel sistema renina-angiotensina (RAS) che regola la pressione arteriosa, i liquidi, l' equilibrio elettrolitico e le resistenze vascolari sistemiche. Nei polmoni l'attivazione del RAS locale può influenzare la patogenesi del danno polmonare attraverso meccanismi multipli, come un aumento della permeabilità vascolare e alterazioni delle cellule epiteliali alveolari. L'attivazione del RAS polmonare coinvolge la renina, l'enzima iniziale della cascata di attivazione RAS; la renina scinde l'angiotensinogeno generando angiotensina I (Ang I, un ormone decapeptide, inattivo). L'ACE converte l'Ang I ad angiotensina II (Ang II, un ormone octapeptide), molto attivo, che esercita effetti vasoattivi legandosi ai suoi recettori, di tipo I (AT1) e tipo II (AT2).

L'ACE2 è un omologo dell' ACE e svolge un ruolo chiave nel bilanciamento delle risposte provocate dall' ACE (figura).

L'ACE2 idrolizza

- l'Ang I generando Ang-(1-9)
- l'Ang II generando Ang-(1-7), che si lega al Mas (Mas è un recettore endogeno, accoppiato alla fosfolipasi C, ed è espresso in vari organi come cuore, vasi, testicoli e cervello) per svolgere il suo ruolo principale, quello di antagonizzare molti degli effetti mediati dall' Ang II.

Nei polmoni l'attività del RAS, l'ACE e l'Ang II sono intrinsecamente elevati, ma anche l' attività dell'ACE2 è molto elevata, e ciò per regolare l'equilibrio Ang II/Ang-(1-7). In pratica per limitare l'effetto dell' Ang II, perché alti livelli di Ang II nel polmone possono portare ad aumenti della permeabilità vascolare e ad edema polmonare.

Nei modelli murini di ARDS, topi knockout per ACE2 hanno sviluppato sintomi più gravi, mentre la sovraespressione di ACE2 ha avuto alcuni effetti protettivi. Nell'infezione SARS-CoV di topi, sia la replicazione virale che la spike protein virale\* da sola hanno dimostrato di ridurre selettivamente l' espressione dell' ACE2 ma non dell' ACE.

Inoltre, il SARS-CoV induce una rapida downregulation dell' ACE2 dalla superficie cellulare ed il rilascio di ectodomini di ACE2 cataliticamente attivi.

Tali risultati suggeriscono che il fisiologico equilibrio tra ACE/ACE2 ed Ang II/Ang-(1-7) viene probabilmente interrotto dall'infezione virale SARS-CoV.

Questo effetto mediato dal virus ha probabilmente un ruolo patogenetico nel danno polmonare. In effetti, l'iniezione di spike protein di SARS-CoV nei topi ha portato ad un aumento significativo dei livelli di Ang II nel tessuto polmonare ed ha esacerbato il danno polmonare acuto acido-indotto. I risultati di questi studi sull'animale hanno suggerito un possibile meccanismo della grave insufficienza polmonare indotta dall' infezione di SARS-CoV, probabilmente mediata da alti livelli di Ang II, facilitati dall' inibizione dell' ACE2 da parte della spike protein virale.

Dato che la spike protein del SARS-CoV-2 interagisce con l'ACE2 come quella del SARS-CoV, è possibile che il meccanismo patogenetico possa essere condiviso tra i due virus. Sulla base di un simile presupposto, la compensazione dell' ACE2 ed il bilanciamento delle funzioni ACE/ACE2 può essere un modo per alleviare gravi

*Compensation of ACE2  
Function for Possible Clinical  
Management of 2019-nCoV-  
Induced Acute Lung Injury*

Wu

*Virologica Sinica*

[www.virosin.org](http://www.virosin.org)

<https://doi.org/10.1007/s12250-020-00205->

*Sia 2019-nCoV (COVID-19)  
che SARS-CoV utilizzano lo  
stesso recettore, ACE2 per  
infettare le cellule*

*L'Ang (1-7)*

*controbilancia gli effetti  
dell'Ang II ed è prodotta  
dall'attività dell'ACE2*

*\*Le spike proteins  
funzionano come  
minuscoli grimaldelli che  
permettono  
al coronavirus di  
scardinare le porte  
d'ingresso delle cellule  
del sistema respiratorio  
umano per penetrare al  
loro interno e  
moltiplicarsi. Bloccarle  
significa disarmare il  
virus:*

*l'iniezione di spike  
protein SARS-CoV nei  
topi ha portato ad un  
aumento significativo dei  
livelli di Ang II nel  
tessuto polmonare*

*Dato che la spike protein  
del COV-19 interagisce  
con l'ACE2 come la  
spike protein del SARS-  
CoV, è possibile che il*

lesioni polmonari indotte dal virus.

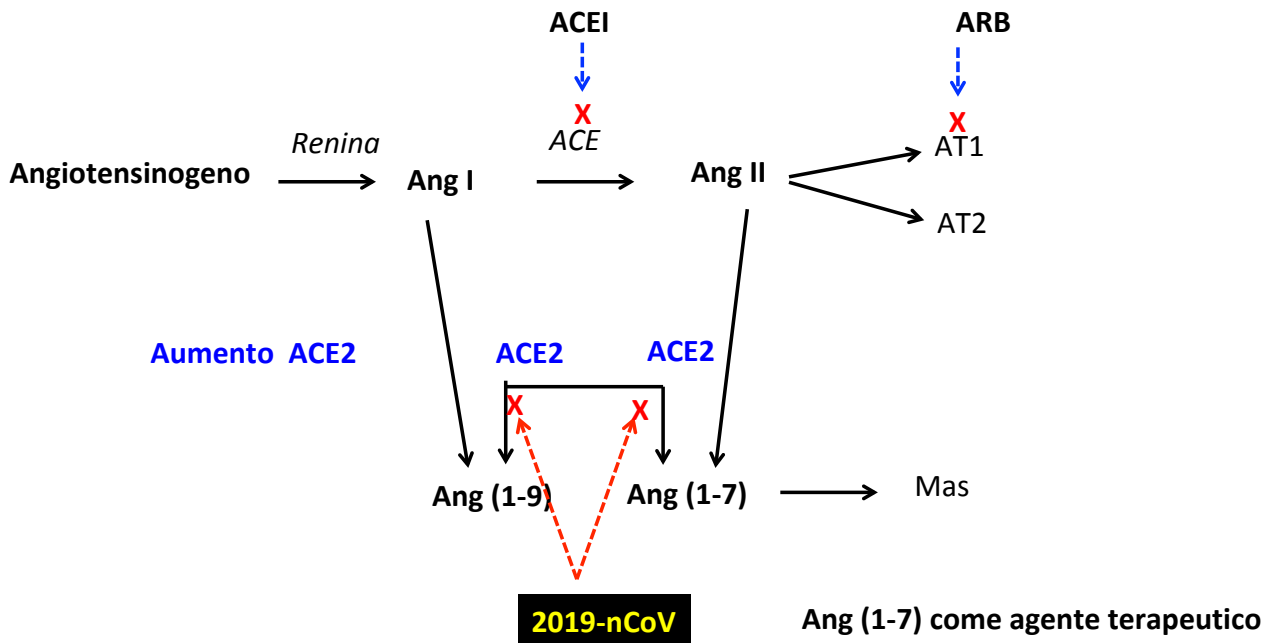
*meccanismo patogeno  
possa essere condiviso  
tra questi due virus.*

Esistono diversi potenziali approcci terapeutici che possono essere testati o sviluppati (Figura).

1. Terapie per aumentare l'espressione dell' ACE2 potrebbero essere sviluppate in futuro, mediante iniezione diretta di proteina ricombinante ACE2, che ha dimostrato di proteggere i topi dal grave danno polmonare acuto, e ottenendo vettori terapeutici che esprimono alti livelli di ACE2 direttamente nel tessuto polmonare per superare la sua carenza indotta dal virus. *Aumentare l'espressione dell'ACE2*
2. Possono essere utilizzati alcuni ACE-inibitori come il lisinopril per bilanciare la funzione ACE / ACE2. *Bilanciare la funzione ACE/ACE2 con ACEI*
3. L'eptapeptide Ang-(1-7) può essere somministrato a scopo terapeutico per attivare il suo recettore Mas e per contrastare le attività dell' Ang II. *Somministrare Ang-(1-7)*
4. Possono essere testati anche i farmaci che bloccano i recettori Ang II. In particolare, gli AT1r ma non gli AT2r hanno dimostrato di promuovere la patogenesi della malattia inducendo edema polmonare e compromettendo la funzionalità polmonare. Pertanto, un bloccante del recettore AT1 come il losartan potrebbe essere testato per alleviare il danno polmonare da COVID-19. *ARB*

In sintesi, al momento, non esistono farmaci efficaci per il trattamento del danno polmonare indotto dal SARS-CoV-2, che può portare anche a insufficienza polmonare letale. Tutte le ipotesi vanno perciò pesate, per stimolare discussioni su possibili meccanismi patogenetici, compresi quelli basati sull' interazione del virus con il suo recettore ACE2, in modo che possano svilupparsi terapie razionali.

Ma la situazione è molto complessa. Forse non interviene solo l'ACE, che sebbene sia considerato il principale enzima di conversione da Ang I ad l'Ang II, sappiamo che un altro enzima, la chimasi, è coinvolto nella conversione ad Ang II in alcune condizioni patologiche che potrebbero richiedere attenzione. Inoltre, la patogenesi del coronavirus è un processo fortemente articolato e gran parte dei dettagli necessari a capire l'interazione ospite-patogeno nell'infezione da SARS-CoV-2 restano da indagare. Resta anche da testare clinicamente se alcuni di questi potenziali trattamenti, come qui proposto, possano realmente essere efficaci (1)



*Questo punto di vista non è affatto condiviso da molti ricercatori: l'epidemiologo svizzero Rami Sommerstein dello University Hospital di Berna in una lettera al BMJ sostiene che i RAS-I, nei pazienti affetti da malattie cardiovascolari e soprattutto nei pazienti affetti da diabete (e i RAS-I sono farmaci particolarmente indicati nel diabete), potrebbero contribuire allo sviluppo di una forma più grave di COVID-19. Infatti se, come sappiamo, il SARS-CoV-2 utilizza l'ACE2 come recettore per penetrare nella cellula bersaglio, l'efficienza dell'ACE2 dev'essere un fattore determinante della trasmissibilità SARS-CoV. Lo stesso autore però non si sente di trarre delle conclusioni, ammettendo che "abbiamo bisogno di urgenti studi epidemiologici e preclinici per chiarire questa relazione"*

## **CONTRO**

### **Prevenire la pandemia da SARS-CoV-2**

L'epidemia della malattia da coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) proveniente da Wuhan, in Cina, si sta diffondendo in tutto il mondo ed è una delle principali preoccupazioni internazionali in quanto ha il potenziale per diventare pandemia (ora è pandemia – ndr).

Il più grande studio cinese con 44.672 casi confermati di Covid-19 mostra un alto tasso di mortalità (CFR: case fatality rate) complessiva del 2,3%. Importanti comorbilità sono l'ipertensione arteriosa (CFR 6,0%), il diabete (CFR 7,3%), le malattie cardiovascolari (CFR 10,5%) e l'età >70 (CFR 10,2%). Simili comorbilità sono state osservate per l'epidemia di SARS nel 2003.

Non è chiaro quale sia l'interazione di questi fattori di rischio. Ciò è in qualche modo sorprendente rispetto ad esempio all'epidemia di influenza H1N1 pandemica del 2009, dove erano principalmente colpiti i pazienti immunosoppressi. I pazienti cardiopatici sembrano essere a rischio più elevato nella malattia Covid-19. Una possibile risposta potrebbe essere la seguente: i pazienti con le comorbilità di ipertensione, diabete e malattie cardiovascolari potrebbero soddisfare l'indicazione all'uso di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti del

#### **Sommerstein**

*Rapid response*

*Preventing a covid-19 pandemic*

*BMJ 2020; 368 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m810>*

*(Published 28 February 2020)*

*Cite this as: BMJ 2020;368:*

*as: BMJ 2020;368:*

*I pazienti affetti da malattie cardiovascolari forse sono più a rischio perché necessitano di ACEI/ARB*

recettore dell'angiotensina II.

La domanda è: esiste una connessione tra l'uso di questi farmaci e le gravi sequele di Covid-19? Mentre l'associazione epidemiologica non è stata ancora studiata, diversi indicatori sottolineano l'ipotesi del legame tra ACE-inibitori e SARS-CoV-2: è stato dimostrato che il SARS-CoV-2 utilizza l'ACE 2 per l'ingresso nelle cellule bersaglio. L'interazione tra ACE2 e la spike protein virale SARS-S è stata chiarita e l'efficienza di tale interazione è risultata essere un fattore determinante della trasmissibilità del SARS-CoV.

*L'interfaccia tra ACE2 e la proteina virale SARS-S è stata chiarita e l'efficienza dell'ACE2 è risultata essere un fattore determinante della trasmissibilità SARS-CoV.*

D'altra parte, negli esperimenti sugli animali si è dimostrato che sia il lisinopril (ACE-inibitore) che il losartan (bloccante il recettore dell'angiotensina) possono aumentare significativamente l'espressione di mRNA dell'ACE2 cardiaco (5 volte e 3 volte, rispettivamente). Inoltre, il losartan aumenta significativamente l'attività ACE2 cardiaca.

**È possibile un collegamento tra queste osservazioni? L'espressione del recettore ACE2 nelle cellule bersaglio del virus è aumentata dall'uso di ACE-inibitore / bloccante del recettore dell'angiotensina ed è quindi il paziente più a rischio per un decorso grave?** Abbiamo bisogno di urgenti studi epidemiologici e preclinici per chiarire questa relazione. In tal caso, potremmo essere in grado di ridurre il rischio di decessi fatali della Covid-19 in molti pazienti sostituendo temporaneamente i farmaci incriminati.

*Questa ipotesi è sostenuta anche da Fang e coll., che confermano che la sovraespressione dell'ACE 2 (presente tra l'altro nei diabetici, soprattutto se trattati con glitazoni, e promossa da farmaci come ibuprofene ma anche da ACEI e ARB), è il punto chiave per la penetrazione del virus nella cellula. Ma Fang pone un altro problema: è risaputo che l'ACE 2 ha proprietà antinfiammatorie, tanto che è stato suggerito come potenziale nuova terapia nelle malattie polmonari infiammatorie, nel cancro, nel diabete e nell'ipertensione. Quindi? Che risposte dare?*

*Da non dimenticare inoltre i polimorfismi genetici dell'ACE per cui in pratica la sensibilità di un individuo potrebbe derivare da una combinazione di terapia e polimorfismo ACE2. Fang si limita quindi a consigliare un maggior controllo dei pazienti affetti da SARS-CoV-2 ed in terapia con RAS-inibitori*

## **CONTRO**

### **I pazienti con diabete e ipertensione sono a maggior rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2?**

I coronavirus patogeni umani (SARS-CoV e SARS-CoV-2) si legano alle loro cellule bersaglio attraverso l'ACE2, che è espresso dalle cellule epiteliali del polmone, dell'intestino, del rene e dei vasi sanguigni.

L'espressione di ACE2 è sostanzialmente aumentata nei pazienti con diabete tipo 1 o diabete di tipo 2, che in genere sono trattati con ACE-I e ARB. Anche l'ipertensione arteriosa viene trattata con ACE-I e ARB con una sovraregolazione di ACE2.

*Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?*

*Fang e coll  
Lancet respir 11 marzo 2020*

L'ACE2 può anche essere aumentato dai glitazoni e dall'ibuprofene. Questi dati suggeriscono che l'espressione di ACE2 è aumentata nel diabete e nel trattamento con ACE-I e ARB. Di conseguenza, una maggiore espressione di ACE2 faciliterebbe l'infezione COVID-19.

Gli AA. quindi ipotizzano che il diabete ed il trattamento dell'ipertensione con i farmaci stimolanti l'ACE2 aumentino il rischio di sviluppare gravi e fatali polmoniti

*L'espressione ACE2 è aumentata nel diabete e nel trattamento con ACE-I e ARB. Di conseguenza, una maggiore espressione di ACE2 faciliterebbe*

da SARS-CoV-2.

*l'infezione da SARS-CoV-2*

Se questa ipotesi dovesse essere confermata, potrebbe portare a un conflitto per quanto riguarda il trattamento perché sappiamo che l'ACE2 riduce l'infiammazione ed è stato addirittura suggerito come potenziale nuova terapia per malattie polmonari infiammatorie, cancro, diabete e ipertensione.

Un ulteriore aspetto che dovrebbe essere studiato è la predisposizione genetica per un aumentato rischio di infezione da SARS-CoV-2, che potrebbe essere dovuta a polimorfismi ACE2 collegati al diabete mellito, all'ictus cerebrale e alla ipertensione, in particolare nelle popolazioni asiatiche.

Riassumendo, la sensibilità individuale potrebbe derivare da una combinazione di terapia e polimorfismo ACE2.

Gli AA. suggeriscono che i pazienti con malattie cardiache, ipertensione o diabete, trattati con ACE-I con conseguente aumento dell'espressione dell'ACE2, sono a rischio più elevato per grave infezione da SARS-CoV-2 e, pertanto, dovrebbero essere monitorati ed eventualmente per loro si potrebbe prendere in considerazione la sostituzione, per es., con calcio-antagonisti. Non si hanno però conferme che i CCB possano costituire un adeguato trattamento alternativo.

*Ma in un articolo in cinese, di cui abbiamo solo l'abstract, Sun e coll. affermano il contrario e ci riconducono alle ipotesi di Wu, fino ad affermare che gli inibitori del RAS potrebbero essere una buona scelta per la terapia della polmonite da SARS-CoV-2, proprio perché il virus "requisisce" tutto l'ACE2 sbilanciando l'equilibrio AngII/Ang(1-7)*

## **PRO**

### **Gli inibitori del RAS potrebbero essere una buona scelta per la terapia della polmonite da SARS-CoV-2.**

Il SARS-CoV-2 infetta i pazienti legando l'ACE2 e causando polmoniti gravi ed un alto tasso di mortalità dei pazienti. Al momento non esiste un trattamento definito ed efficace per la COVID-19. L'ACE2 svolge un ruolo importante nel RAS e lo squilibrio tra la via ACE/Ang II/AT1R e la via ACE2/Ang (1-7)/Mas nel sistema RAS porta a un'infiammazione multi-sistemica. L'aumento di ACE e quindi dell'Ang II è un fattore prognostico sfavorevole per la polmonite grave.

Studi sugli animali hanno dimostrato che gli inibitori del RAS potrebbero alleviare efficacemente i sintomi di polmonite acuta grave ed insufficienza respiratoria. Infatti il legame di SARS-CoV-2 e ACE2 provoca l'esaurimento dell'ACE2 e quindi la via del recettore ACE2/Ang (1-7) /Mas viene inibita. L'equilibrio del sistema RAS si altera e questo comporterebbe l'esacerbazione della polmonite acuta grave. Pertanto, gli AA ipotizzano che gli ACEI e gli ARB potrebbero essere utilizzati in pazienti con polmonite da SARS-CoV-2 sia nel controllo della pressione arteriosa sia nella riduzione della risposta infiammatoria polmonare e quindi della mortalità.

*Sun.*

*Articolo in cinese-  
Abstract in  
inglese.*

*il legame di SARS-CoV-2 e ACE2 ha provocato l'esaurimento dell'ACE2 e quindi la via del recettore ACE2/Ang (1-7) /Mas è stata inibita*

*La confusione è notevole: in un piccolo studio cinese con soli 12 casi, ma approfonditamente studiati, Liu e coll. hanno analizzato una serie di marker per predire la severità della malattia e, tra gli altri, hanno riscontrato valori molto*

*elevati di Angio II, associati in maniera diretta col danno polmonare, per cui hanno concluso che, visti gli esempi positivi in passato del losartan nell' infezione SARS-CoV, gli inibitori del RAS potrebbero avere effetti positivi..*

## **PRO**

### **Indici clinici e biochimici dei pazienti infettati dal SARS-CoV-2 collegati all' carica virale ed al danno polmonare.**

In una piccola casistica di 12 casi raccolti a Shenzhen, nel sud della Cina, Liu e coll. hanno raccolto i dati epidemiologici, clinici, laboratoristici e radiologici e di potenziali biomarkers per predire la severità dell' infezione da SARS-CoV-2.

Tutti i 12 casi avevano sviluppato una polmonite e metà aveva sviluppato ARDS.

I dati di laboratorio più comuni erano l' ipoalbuminemia, linfopenia e neutropenia, aumento della PCR e dell' LDH e diminuita conta dei CD8. Inoltre i livelli di Ang II nel plasma erano marcatamente elevati ed associati in maniera diretta col danno polmonare. In questo senso gli ARB, soprattutto il losartan già sperimentato nella SRAS-CoV e nella influenza H5N1, potrebbero avere un effetto benefico.

*Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury  
Liu e coll. Life Sciences  
Published online february 9, 2020*

*In un' analisi retrospettiva di Peng su 112 pazienti ricoverato a Wuhan , 16 dei quali ricoverati in Unità di Terapia Intensiva, sono stati valutati vari markers per esplorare le caratteristiche cliniche e la prognosi dei nuovi pazienti affetti da SARS-CoV-2 con associate malattie cardiovascolari. I risultati dello studio hanno evidenziato che i pazienti infettati da SARS-CoV-2 con associate CVD hanno un rischio più elevato di mortalità. I pazienti critici sono caratterizzati da una conta dei linfociti inferiore; un BMI elevato viene più spesso osservato in pazienti critici non sopravvissuti. Per tornare al nostro argomento, l' uso di ACEI / ARB non influenza la morbilità e la mortalità da SARS-CoV-2 in combinazione con le malattie cardiovascolari. Le cause favorevoli la morte comprendono infiammazione fulminante, accumulo di acido lattico ed eventi trombotici.*

## **INDIFFERENTE**

### **Caratteristiche cliniche e prognosi di 112 pazienti infettati dal SARS-CoV-2**

Lo studio si è posto l' obiettivo di esplorare le caratteristiche cliniche e la prognosi dei pazienti affetti da COVID-19 con malattie cardiovascolari (CVD).

Si tratta di un' analisi retrospettiva eseguita su 112 pazienti COVID-19 con CVD ricoverati nel distretto occidentale dell' Union Hospital a Wuhan, dal 20 gennaio 2020 al 15 febbraio 2020.

I pazienti sono stati divisi in

- gruppo critico (ICU, n = 16)
- gruppo generale (n = 96)

in base alla gravità della malattia e sono stati seguiti fino all' endpoint clinico.

Gli indicatori includevano emocromo, proteina C-reattiva (CRP, emogasanalisi arteriosa, marcatori di danno miocardico, coagulazione, funzionalità epatica e

*Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV].  
[Article in Chinese; Abstract available in Chinese from the publisher Peng e coll*

renale, elettroliti, procalcitonina (PCT), peptide natriuretico di tipo B (BNP), assetto lipidico, TC polmonare e rilevamento del patogeno.

#### Risultati

Nel gruppo critico (in terapia intensiva), rispetto al gruppo generale, la conta dei linfociti era estremamente bassa, mentre la CRP, la PCT ed il BMI erano significativamente più alti.

I pazienti sono stati ulteriormente suddivisi in

- gruppo non sopravvissuti (17: 15,18%) e
- gruppo sopravvissuti (95: 84,82%).

Tra i non sopravvissuti, l'88,24% dei pazienti aveva BMI > 25 kg / m<sup>2</sup>, percentuale significativamente più alta di quella dei sopravvissuti (18,95%, P < 0,001), e anche l'acido lattico era significativamente più alto, mentre l'indice di ossigenazione era significativamente più basso.

Non vi era alcuna differenza significativa nella percentuale di utilizzo dei farmaci ACEI / ARB tra il gruppo critico e il gruppo generale o tra i non sopravvissuti e i sopravvissuti (tutti P > 0,05).

Conclusione: i pazienti COVID-19 cardiovascolari sono associati a un rischio più elevato di mortalità. I pazienti critici sono caratterizzati da una conta dei linfociti inferiore. Un BMI elevato è più spesso osservato in pazienti critici e non sopravvissuti. **L'uso di ACEI / ARB non influenza la morbilità e la mortalità dei pazienti COVID-19 con CVD.** Le cause favorevoli alla morte comprendono infiammazione fulminante, accumulo di acido lattico ed eventi trombotici.

*Sembrerebbe a favore dei RAS-I anche questo lavoro pubblicato su Clinical Science che parla di due forme funzionali di ACE2: una che si lega alla membrana cellulare ed è il recettore della proteina spike del SARS CoV. Ma esiste anche una forma solubile dell'ACE2 che non si ancora alla membrana e che entrerebbe in competizione con l'altra forma di ACE 2 per il legame con il virus. La disponibilità di proteina ACE2 ricombinante solubile potrebbe avere prospettive terapeutiche molto interessanti. Ma aggiungiamo noi, i RAS-I aumentano l'espressione di questa forma di ACE2 solubile?*

#### PRO

### La forma solubile di ACE2 come potenziale approccio contro l'infezione da SARS-CoV-2

L'ACE2 è una monocarbosipeptidasi nota per i suoi effetti su molte molecole all'interno del sistema renina-angiotensina ed altri substrati, come l'apelin (una molecola già presente nel nostro corpo che si è dimostrata capace di regolare la glicemia ed aumentare la sensibilità all'insulina)

Questo enzima è presente a concentrazione molto bassa in circolo, ma ampiamente espresso in organi come i reni ed il tratto gastro- intestinale, con livello di espressione relativamente basso nei polmoni. È stata riportata espressione di ACE2 nei pneumociti di tipo 2.

Funzionalmente, ci sono due forme di ACE2.

1. L'ACE2 "full-length" contiene un dominio transmembrana in grado di fissare il suo dominio extracellulare alla membrana plasmatica. Il dominio extracellulare è un recettore per la proteina spike del SARS-CoV e recentemente è stato dimostrato anche del SARS-CoV-2. Il nuovo coronavirus è evolutivamente correlato a Bat-SARS, che usa allo stesso modo l'ACE2 legato alla membrana come recettore.
2. La forma solubile di ACE2 manca dell' ancoraggio alla membrana e circola in piccole quantità nel sangue.

*Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy?*

*Daniel Batlle e coll.*

*Clinical Science (2020)  
134 543–545*

*<https://doi.org/10.1042/CS20200163>*



Gli AA. suppongono che questa forma solubile possa fungere da intercettore del SARS-CoV ed altri coronavirus prevenendo il legame della particella virale all'ACE2 "full length", che si lega alla superficie cellulare. In effetti, studi in vitro hanno dimostrato che la replicazione della SARS-CoV è stata bloccata dalla forma solubile di ACE2 nella linea cellulare del rene di scimmia.

Inoltre, l'ACE2 fuso con una porzione di immunoglobulina Fc è stato da poco segnalato come neutralizzante del SARS-CoV-2 in vitro e sappiamo che il SARS-CoV-2 lega l'ACE2 con affinità superiore a SARS-CoV. In un tale contesto, la disponibilità di proteina ACE2 umana ricombinante solubile potrebbe effettivamente essere utile come una nuova terapia biologica per combattere o limitare la progressione dell'infezione causata da coronavirus che utilizzano ACE2 come recettore

La proteina ACE2 ricombinante solubile ha un potenziale terapeutico per una vasta gamma di indicazioni e nuove varianti più corte di ACE2 sono in fase di sperimentazione nel topo per il trattamento delle malattie renali. Se somministrato nella sua forma solubile come proteina ACE2 ricombinante appropriata, un nuovo strumento potrebbe essere a portata di mano per combattere la diffusione del coronavirus in soggetti sensibili limitando l'attaccamento del coronavirus alle membrane cellulari, l'ingresso nelle cellule e la replicazione. Per quanto ne sappiamo, studi su animali o umani che testino il potenziale terapeutico delle proteine ACE2 ricombinanti solubili non sono ancora disponibili. Il potenziale beneficio (o meno) delle proteine solubili ricombinanti ACE2 per attenuare l'infezione da coronavirus dovrebbe essere urgentemente testato. Modelli di topi che esprimono la versione umana di ACE2 con delezione della versione murina dovrebbero facilitare notevolmente la ricerca in questo campo in rapido sviluppo

*Se somministrato nella sua forma solubile come proteina ACE2 ricombinante appropriata, un nuovo strumento potrebbe essere a portata di mano per combattere la diffusione del coronavirus in soggetti sensibili limitando l'ancoraggio del coronavirus alle membrane cellulari, l'ingresso nelle cellule e la replicazione*

Visti questi dati della letteratura, concludiamo, d'accordo con la comunicazione SIIA, che è assolutamente prematuro (e pericoloso) interrompere a priori la terapia con ACEI-ARB e che ogni caso va valutato singolarmente, in base alle risposte del paziente ed alla nostra esperienza clinica.

Alleghiamo infine una tabella delle varie Società internazionali, che ci sembra molto esplicativa

Society	Summary of recommendations	Last Statement Update
European Society of Hypertension	Recommend continuing ACEis/ARBs due to lack of evidence to support differential use in COVID-19 patients. In those with severe symptoms or sepsis, antihypertensive decisions should be made on a case-by-case basis taking into account current guidelines	March 12, 2020
European Society of Cardiology Council on Hypertension	Strongly encourage continuing ACEis/ARBs due to lack of evidence to support discontinuing	March 13, 2020
Hypertension Canada	Recommend continuing ACEis/ARBs due to lack of evidence that patients with hypertension or those treated with ACEis/ARBs are at higher risk of adverse outcomes from COVID-19 infection	March 13, 2020
Canadian Cardiovascular Society	Strongly encourage continuing ACEis/ARBs and Angiotensin Receptor Nephilysin Inhibitors due to a lack of clinical evidence to support withdrawal of these agents	March 15, 2020
The Renal Association, United Kingdom	Strongly encourage continuing ACEis/ARBs due to unconvincing evidence that these medications increase risk	March 15, 2020
International Society of Hypertension	Strongly recommend that the routine use of ACEis/ARBs to treat hypertension should not be influenced by concerns about COVID-19 in the absence of compelling data that ACEis/ARBs either improve or worsen susceptibility to COVID-19 infection nor do they affect the outcomes of those infected	March 16, 2020
American College of Physicians	Encourage continuing ACEis/ARBs because there is no evidence linking them to COVID-19 disease severity, and discontinuation of antihypertensive therapy without medical indication could in some circumstances result in harm	March 16, 2020
Spanish Society of Hypertension	Recommend that ACEis/ARBs should not be empirically stopped in patients who are already taking them; in seriously ill patients, changes should be made on a case-by-case basis	March 16, 2020
American Heart Association, Heart Failure Society of America, American College of Cardiology	Recommend continuing ACEis/ARBs for all patients already prescribed them	March 17, 2020
European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association	Recommend continuing ACEis/ARBs in COVID-19 infection patients due to a lack of evidence to support differential use and the discontinuation of ACEis/ARBs in COVID-19 patients	March 17, 2020
American Society of Pediatric Nephrology	Strongly recommend continuing ACEis/ARBs until new evidence to the contrary becomes available	March 17, 2020
High Blood Pressure Research Council of Australia	Recommend continuing routine use of ACEis/ARBs. Patients should not cease blood pressure lowering medications unless advised to do so by their physician	March 18, 2020

[https://images.squarespace-cdn.com/content/v1/535bcb2fe4b05fe61b320c51/1584501925512-0LRSVJXDIHNZEVD35L83/ke17ZwdGBToddI8pDm48kAlck2SwbQNxbms6eJbnQIF7gQa3H78H3Y0txjaiv\\_ofDoOvxcdMmMKkDsyUqMSsMWxHk725yiiHCCLfrh8O1z5QHynOqBUUEtDDsRWrJLTmsQfPZgDkaiI6sNLtYZaKZ-KuwE5n-xNoyohiQvZ6tVxwU2nAlIDLLv00\\_W3E-II-/update.png?format=750w](https://images.squarespace-cdn.com/content/v1/535bcb2fe4b05fe61b320c51/1584501925512-0LRSVJXDIHNZEVD35L83/ke17ZwdGBToddI8pDm48kAlck2SwbQNxbms6eJbnQIF7gQa3H78H3Y0txjaiv_ofDoOvxcdMmMKkDsyUqMSsMWxHk725yiiHCCLfrh8O1z5QHynOqBUUEtDDsRWrJLTmsQfPZgDkaiI6sNLtYZaKZ-KuwE5n-xNoyohiQvZ6tVxwU2nAlIDLLv00_W3E-II-/update.png?format=750w)