

I polimorfismi dei geni *ACE1*, *ACE2*, *IFITM3* e *TMPRSS2* associati all'infezione di SARS-CoV-2

Valentina Pecoraro, Michela Cuccorese, Tommaso Trenti

Dipartimento Interaziendale ad Attività Integrata Medicina di Laboratorio e Anatomia Patologica, AUSL Modena

Questo contributo è stato in parte presentato al 54° Congresso nazionale SIBioC di Genova, 4-7 ottobre 2022, sotto forma di poster, ricevendo il premio SIBioC destinato ai 6 miglior poster presentati

Caro Editore,

In letteratura sono presenti numerosi studi che approfondiscono i meccanismi che sottendono il processo infettivo di SARS-CoV-2 responsabili della suscettibilità all'infezione. Alcuni autori hanno suggerito che alcuni polimorfismi a carico dei geni coinvolti nell'ingresso del virus nelle cellule bersaglio sono associati a un rischio maggiore di sviluppare la malattia grave (1). Infatti, il virus per poter entrare nella cellula ospite sfrutta l'alta affinità di legame tra il receptor-binding domain (RBD) della proteina Spike (S) con il recettore dell'angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) espresso sulla superficie della cellula ospite (2). In seguito, la serina prodotta dal gene *TMPRSS2* (transmembrane serine protease 2) taglia (clivage) la proteina S, costituita da due unità funzionali S1 e S2, responsabili rispettivamente del legame al recettore ACE2 e della fusione della membrana cellulare con quella virale, consentendo al virus di sfuggire al controllo da parte del sistema immunitario dell'ospite (escape) (3). Infine, le proteine della famiglia Interferon-induced transmembrane proteins (IFITMs) rivestono un ruolo importante nell'attivazione della risposta immunitaria bloccando la fusione tra il rivestimento (envelope) del virus e la membrana cellulare (4).

ACE2 e *TMPRSS2* sono espressi in molti tipi cellulari e organi come i polmoni, il tratto respiratorio e gastrointestinale, il cuore, i reni. Questa molteplicità dei siti di espressione suggerisce le diverse manifestazioni cliniche dell'infezione osservate tra individui diversi (1,5). Negli individui con COVID-19 sono state osservate alte concentrazioni di ACE2. Recenti studi associano alcuni polimorfismi genetici di *ACE2*, in particolare, il genotipo GG di *ACE2* rs2285666, ad una maggior severità della malattia (6). Analogamente, alcuni studi evidenziano che 4 polimorfismi di *TMPRSS2* (rs383510, rs2070788, rs469390c, and rs464397) influenzano la sua espressione soprattutto nel polmone, risultando in un incremento dei suoi livelli e una maggiore predisposizione all'infezione (7). La proteina IFITM3 (interferon-induced transmembrane 3) gioca un ruolo importante nell'immunità adattiva, e alcuni studi hanno dimostrato che alcune mutazioni dei polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) potrebbero ridurre l'attività antivirale, incrementando la sensibilità all'infezione e la severità della malattia (8).

Alla luce delle informazioni provenienti dalla letteratura, abbiamo condotto una revisione sistematica della letteratura per valutare l'associazione tra la presenza di alcuni polimorfismi nei geni *ACE1*, *ACE2*, *IFITM3* e *TMPRSS2* con la suscettibilità all'infezione da parte di SARS-CoV-2 e il rischio di sviluppare la malattia grave (9). La nostra revisione ha incluso 30 studi (20 analizzano il gene *ACE*, 5 il gene *TMPRSS2*, e 5 il gene *IFITM3*). I risultati delle meta-analisi, di cui viene proposto qui un riassunto, sono stati presentati in occasione del 54° Congresso Nazionale SIBIO C a Genova. Essi mostrano un'associazione statisticamente significativa ($p < 0,005$) tra il polimorfismo *IFITM3* rs12252 e la suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2 per il genotipo omozigote CC [odds ratio (OR) 5,67, intervallo di confidenza al 95% (IC95%) 1,01-31,77] o eterozigote CT (OR 1,64, IC95% 1,15-2,33). Per quanto riguarda lo sviluppo di malattia severa, le meta-analisi hanno mostrato un'associazione statisticamente significativa dei polimorfismi *ACE1* rs4646994 e *ACE1* rs1799752 per il genotipo omozigote DD (OR 1,61, IC95% 1,21-2,14) e del polimorfismo *IFITM3* rs12252 per il genotipo CC (OR 2,26, IC95% 1,05-4,89). Per tutti gli altri polimorfismi non è stata osservata nessuna associazione statisticamente significativa. Il nostro lavoro evidenzia come gli individui con specifiche caratteristiche genetiche siano maggiormente suscettibili all'infezione da parte di SARS-CoV-2 e allo sviluppo di malattia grave, ma alcuni quesiti riguardo l'effetto delle varianti genetiche dell'ospite e/o del virus sulla risposta immunitaria rimangono ancora senza risposte (10).

Le caratteristiche genetiche dell'ospite hanno un ruolo fondamentale nel determinare la suscettibilità all'infezione,

Corrispondenza a: Valentina Pecoraro, Dipartimento Interaziendale ad Attività Integrata Medicina di Laboratorio e Anatomia Patologica, AUSL Modena. Ospedale Civile S. Agostino Estense, Via Giardini 1355, 41126 Modena; E-mail: v.pecoraro@ausl.mo.it

Ricevuto: 18.05.2023

Revisionato: 30.05.2023

Accettato: 30.05.2023

Publicato on-line: 15.06.2023

DOI: 10.19186/BC_2023.043

influenzando il riconoscimento delle particelle virali e il processo di presentazione dei peptidi virali al sistema immunitario per la neutralizzazione del virus. La presenza di varianti genetiche può influenzare la risposta immunitaria e modificare la prognosi della malattia.

Inoltre, diversi fattori come l'età, il sesso, il gruppo etnico, e la presenza di alcune patologie contribuiscono ad una diversa risposta all'infezione e allo sviluppo di malattia grave (11). Molti studi riportano che il numero di soggetti infettati che poi sviluppano malattia grave o morte aumenta con l'età (11). Gli uomini hanno una maggior predisposizione all'infezione da SARS-CoV-2 rispetto alle donne (11), probabilmente dovuta alla presenza di alti livelli di ACE2, elevati livelli di testosterone che incrementano i livelli di TMPRSS2, nonché differenti livelli delle molecole implicate nell'internalizzazione del virus (12). Oltre alle caratteristiche fisiologiche, anche i diversi stili di vita, comportamentali, comorbidità e differenze socioeconomiche tra uomini e donne e il ruolo protettivo del cromosoma X possono predisporre le donne ad essere meno suscettibili alle infezioni virali rispetto a uomini. Diversi ricercatori hanno valutato la differente prevalenza di malattia in diversi gruppi etnici, riportando che le popolazioni afroamericane e ispaniche hanno tassi più alti di infezione, mortalità e ospedalizzazione correlata al COVID-19 rispetto alle popolazioni caucasiche e asiatiche (13).

I soggetti con alcune comorbidità sono più vulnerabili all'infezione da SARS-CoV-2 e allo sviluppo di malattia severa. L'ipertensione, il diabete, le malattie cardiovascolari e renali sono quelle più frequenti (11).

Rispetto ai pazienti adulti, gli studi al momento disponibili suggeriscono che la popolazione pediatrica è meno colpita da SARS-CoV-2, e con un tasso di mortalità più basso. I fattori che contribuiscono a questo fenomeno si ascrivono alla presenza di un tratto respiratorio sano, meno esposto all'inquinamento ambientale e al fumo, un minor livello di espressione del recettore ACE2 che ridurrebbe la suscettibilità alle infezioni e la gravità della malattia. Sebbene i bambini siano meno suscettibili all'infezione da SARS-CoV-2, alcune comorbidità come l'obesità e malattie cardiovascolari possono predisporre a malattia grave (11).

In conclusione i dati ottenuti ci consentono di affermare che mentre i polimorfismi dei recettori di ACE e *ITIM3* sono associati con un rischio più elevato di COVID-19 severo, ulteriori studi sono necessari per valutare il ruolo dell'etnia e di alcune comorbidità nell'infezione, in particolare in specifici sottogruppi di popolazione.

CONFLITTI DI INTERESSE

Nessuno

BIBLIOGRAFIA

1. Adli A, Rahimi M, Khodaie R, Hashemzaei N, Hosseini SM. Role of genetic variants and host polymorphisms on COVID-19: From viral entrance mechanisms to immunological reactions. *J Med Virol* 2022;94:1846-65.
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271-80.
3. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci* 2020;117:11727-34.
4. Bailey CC, Zhong G, Huang IC, Farzan M. IFITM-Family Proteins: The cell's first line of antiviral defense. *Annu Rev Virol* 2014;1:261-83.
5. Shirato K, Kawase M, Matsuyama S. Wild-type human Coronaviruses prefer cell-surface TMPRSS2 to endosomal cathepsins for cell entry. *Virology* 2018;517:9-15.
6. Ghafouri-Fard S, Noroozi R, Vafaee R, Branicki W, Pośpiech E, Pyrc K, et al. Effects of host genetic variations on response to, susceptibility and severity of respiratory infections. *Biomed Pharmacother* 2020;128:110296.
7. Irham LM, Chou WH, Calkins MJ, Adikusuma W, Hsieh SL, Chang WC. Genetic variants that influence SARS-CoV-2 receptor TMPRSS2 expression among population cohorts from multiple continents. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;529:263-9.
8. Zhao X, Li J, Winkler CA, An P, Guo JT. IFITM genes, variants, and their roles in the control and pathogenesis of viral infections. *Front Microbiol* 2019;9:3228.
9. Pecoraro V, Cuccorese M, Trenti T. Genetic polymorphisms of ACE1, ACE2, IFTM3, TMPRSS2 and TNF α genes associated with susceptibility and severity of SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med* 2023;3:1-14.
10. Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Croke SN, Poland GA, Kennedy RB. The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity. *Immunol Rev* 2020;296:205-21.
11. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ (Open)* 2022;11:e044640.
12. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Allergy* 2021;76:428-55.
13. Irizar P, Pan D, Kapadia D, Bécares L, Sze S, Taylor H, et al. Ethnic inequalities in COVID-19 infection, hospitalisation, intensive care admission, and death: a global systematic review and meta-analysis of over 200 million study participants. *EClinicalMedicine* 2023;57:101877.