

Covid-19 e sistema renina-angiotensina-aldosterone

In base alle complesse interazioni tra SARS-CoV-2 e RAAS evidenziate dagli studi sperimentali finora disponibili, solo evidenze scientifiche ottenute con ulteriori dati clinici ed epidemiologici più precisi potranno fare chiarezza in questo ambito ed eventualmente guidare specifiche strategie terapeutiche

a cura di **Pasquale De Luca¹**,
con la collaborazione di: **Antonio De Luca², Michele Carella¹, Giuseppe Di Pumpo⁴,
Massimo Errico⁵, Vito Sollazzo⁶, Angelo Benvenuto³**

► Introduzione

Il nuovo coronavirus, causa della pandemia Covid-19 che sta attualmente interessando l'intero pianeta, è stato denominato SARS-CoV-2 per le caratteristiche strutturali e genomiche simili al coronavirus responsabile della SARS (Sindrome Respiratoria Acuta Severa), noto come SARS-CoV, diffusasi prevalentemente in Cina nel 2002-2003. Sono state pubblicate diverse revisioni scientifiche che, sulla base di evidenze precliniche, hanno sottolineato il potenziale ruolo chiave del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) nella patogenesi della malattia da Covid-19.

► Premesse

Il RAAS è un complesso sistema ormonale che svolge un ruolo fondamentale nell'omeostasi cardiovascolare. L'attivazione ormonale inizia con la produzione di renina da parte delle cellule iuxtaglomerulari renali. La renina converte l'an-

giotensinogeno, un'alfa-2-globulina di produzione epatica, in angiotensina 1. L'angiotensina 1, un decapeptide biologicamente inattivo, viene trasformato nella forma attiva angiotensina II dall'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). L'ACE è una dicarbossipeptidasi presente in molti tessuti e particolarmente rappresentata sulla superficie endoteliale dei vasi polmonari. L'angiotensina II agisce a livello tissutale attraverso due classi di recettori, AT1 e AT2, che mediano effetti opposti.

L'effetto netto di attivazione del RAAS include la vasocostrizione, la ritenzione di sodio ed acqua con incremento del volume circolante, un aumento della pressione arteriosa e della contrattilità miocardica. Oltre agli effetti fisiologici descritti, l'attivazione del RAAS ha anche un ruolo in diversi stati patologici con promozione di fenomeni fibrotici, infiammatori e di proliferazione delle cellule muscolari lisce.

Studi genetici hanno identificato la presenza di enzimi omologhi ad ACE tra cui l'enzima 2 di conversione dell'angiotensina (ACE2) che fa parte di un sistema ormonale endogeno con effetto di antagonismo sul RAAS. L'azione dell'ACE2 si esplica mediante la conversione di angiotensina II in angiotensina 1-7 che, attraverso il recettore MAS, promuove il rilascio di peptidi vasoattivi come NO, bradichinina e PGE21 con ef-

fetto vasodilatatore, antinfiammatorio ed organo-protettivo. Similmente all'enzima ACE, anche ACE2 è una proteina transmembrana con un sito catalitico extracellulare. L'attività enzimatica di ACE2 appare ridursi con l'invecchiamento ed essere maggiore nei soggetti di sesso femminile.

Farmaci attivi sul RAAS sono ampiamente utilizzati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, dello scompenso cardiaco e dell'infarto del miocardio. Le due classi farmacologiche principalmente impiegate sono gli inibitori dell'ACE (ACE-I) e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB). Entrambe le classi di farmaci modulano l'attività del RAAS tramite una inibizione dell'asse ACE-angiotensina II-AT1 ed una up-regulation dell'asse ACE2-angiotensina1-7 - Recettore MAS.

► Dati acquisiti

Il virus che causa Covid-19 si lega a un recettore della superficie cellulare chiamato recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)-2, al fine di entrare nelle cellule bersaglio. Questi recettori sono abbondanti nelle cellule epiteliali di molti tessuti umani: polmone, intestino, cuore, reni e vasi sanguigni. Più specificatamente, possiamo affermare che vari studi molecolari e sperimentali hanno dimostrato che il SARS-CoV-2, così come il

Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo ASL FG

¹Dirigente Medico S.C. Medicina Interna

²Dirigente Medico S.C. Cardiologia-UTIC

³Direttore S.C. Medicina Interna

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza"

San Giovanni Rotondo (FG)

⁴Direttore S.C. Pronto Soccorso

Ospedale Ente Ecclesiastico "F. Miulli"

Acquaviva delle Fonti (BA)

⁵Direttore S.C. Medicina Interna

Ospedale "G. Tatarella" Cerignola ASL FG

⁶Direttore S.C. Cardiologia-UTIC

SARS-CoV, con la subunità S1/S2 delle glicoproteine dei suoi spikes è in grado di legarsi al dominio extracellulare dell'ACE2. La successiva endocitosi dell'ACE2 con la particella virale ad essa legata permette l'ingresso del virus all'interno della cellula e determina una riduzione delle molecole di ACE2 espresse sulla superficie cellulare. Modelli animali e reperti istopatologici umani hanno dimostrato che SARS-CoV può limitare l'attività della via metabolica mediata dall'ACE2 a livello polmonare e miocardico ed in questo modo favorire l'infiammazione a livello polmonare e miocardico.

È da sottolineare come il sistema ACE/ACE2 sembri avere un ruolo importante nella mediazione del danno polmonare nelle sindromi da distress respiratorio acuto ARDS. Uno studio sperimentale ha dimostrato come l'attività dell'ACE2 e la stimolazione dei recettori AT2 dell'angiotensina II proteggano dal danno polmonare acuto indotto da sepsi o aspirazione di acidi (come i succhi gastrici) e, viceversa, come il danno polmonare acuto induca una significativa down-regulation dell'ACE2. In aggiunta, in un altro studio su modello animale è stato osservato che l'ARDS era associata ad un aumento dell'attività dell'ACE ed una riduzione dell'ACE2 e la somministrazione di angiotensina1-7 (prodotto dell'attività di ACE2 sull'angiotensina II) portava ad un miglioramento della funzione polmonare. Complessivamente, la down-regulation di ACE2, che è stata osservata in generale in modelli animali con ARDS e con infezione da SARS-CoV e da SARS-CoV-2, porta ad uno sbilanciamento dell'attività ACE/ACE2 con conseguente accumulo di angiotensina II che, attraverso il recettore AT1, incrementa la permeabilità vascolare e favorisce il danno tissutale.

► Conclusioni

Gli inibitori del RAAS, che comprendono sia ACEI che ARB, hanno dimostra-

to di avere un impatto benefico su insufficienza cardiaca, ipertensione e cardiopatia ischemica. Un gruppo di ricercatori sottolinea che i pazienti trattati con ACEI o ARB hanno un'espressione più elevata di ACE2. Ciò potrebbe comportare un aumento del rischio di infezione da virus. D'altra parte, alcuni ricercatori hanno trovato un livello più alto di angiotensina II nel sangue dei pazienti con polmonite Covid-19. Questi ricercatori pensano che il legame del virus con questi recettori possa ridurre l'attività dell'enzima residuo, causando uno squilibrio del rapporto ACE/ACE2. Ciò potrebbe aumentare il livello di attività dell'angiotensina II, causando infiammazione e lesioni ai polmoni e quindi potenzialmente aumentando il rischio di lesioni polmonari acute (ALI) spesso fatali in questa condizione. In questo caso, ACEI/ARB potrebbero ridurre questo rischio.

Con i loro effetti antinfiammatori, potrebbero anche prevenire la tempesta di citochine e la risposta iperinfiammatoria che guida la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS).

Altri scienziati si chiedono invece se questi farmaci potrebbero inibire l'ingresso virale nelle cellule ospiti aumentando i livelli di ACE2 solubile, che potrebbe competere con il virus per i recettori e possibilmente prevenire il danno polmonare.

Due sono, quindi, i dati finora noti circa l'interazione tra RAAS e l'infezione da SARS-CoV-2:

- l'ACE2 funge da mediatore dell'ingresso delle particelle virali all'interno delle cellule;
- la down-regulation dell'ACE2, osservata in generale in modelli animali di ARDS ed indotta anche dall'infezione da SARS-CoV-2, potrebbe favorire la suscettibilità di cuore, polmoni e reni al danno tissutale in corso di Covid-19. Sulla base delle osservazioni finora riportate sono state avanzate in definitiva due ipotesi antitetiche sul possibile ruolo dei farmaci che interferisco-

no con il RAAS (ACE-I e ARB) e l'infezione Covid-19.

Da una parte si ipotizza che questi farmaci inducendo una sovra-espressione di ACE2, recettore del virus, possano potenziare il danno tissutale da SARS-CoV-2. L'altra ipotesi è che la sovra-espressione di ACE2, indotta da questi farmaci, possa avere effetti favorevoli aumentando la produzione di angiotensina 1-7, mediatore antinfiammatorio, e riducendo i livelli locali di angiotensina II, che ha effetti pro-infiammatori.

Il legame tra i meccanismi biologici attraverso cui agiscono questi farmaci e il recettore del virus in Covid-19 ha suscitato un'enorme curiosità scientifica. Di conseguenza, sono in programma diversi studi per testare l'effetto di farmaci specifici su pazienti infetti che non sono abbastanza malati da essere ricoverati in ospedale, così come su pazienti infetti. Sono comunque necessari ulteriori studi per determinare se l'uso di questi farmaci possa ridurre la mortalità dovuta ad ALI o ARDS in Covid-19, indipendentemente dal fatto che questi farmaci sarebbero altrimenti stati prescritti.

In conclusione, va precisato che in base alle complesse interazioni tra SARS-CoV-2 e RAAS evidenziate dagli studi sperimentali finora disponibili, solo evidenze scientifiche ottenute con ulteriori dati clinici ed epidemiologici più precisi potranno fare chiarezza in questo ambito ed eventualmente guidare specifiche strategie terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- *Circulation* 2005; 111: 2605-10.
- *Hypertens Res* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0455-8>
- *J Pathol* 2004; 203: 631-7.
- *Nature* 2005; 436:112-6.
- *Diabetes* 1996; 45 (S 1):S14-S19.
- *J Hypertension* 2012; 30: 375-83.
- *N Engl J Med* 2020; 382 :1653-9
- *Cell* 2020; 181: 281-292.e6.
- *J Mol Cell Cardiol* 2016; 97:180-90.
- *J Pathol* 2011; 225: 618-27.
- *Life Sciences* 2006; 78: 2166-71.