

Quanto rischio con il mio gruppo sanguigno?

L' appartenenza ad un gruppo sanguigno può essere un criterio utile per prevedere il peggioramento dei "Covid positivi" a più alto rischio di complicanze.

*Questo draft è costruito a partire dai dati riportati da Abdel Massih AF et al
The potential use of ABO blood group system for risk stratification of COVID-19.
Med Hypotheses. 2020 Oct 9;145:110343.*

Premessa:

Vi è una crescente evidenza che i soggetti con gruppo sanguigno **non-O** abbiano una maggiore suscettibilità e gravità alle infezioni da COVID-19. La ragione di tale relazione è ancora poco nota e sfuggente.

Questa ipersensibilità dei **non-O** può essere ricondotta al fatto che non possiedono **anticorpi anti-A o B** che, numerosi dati della letteratura, ci dicono essere efficaci nell' interferire con l'ingresso del Sars-cov-2 mediato dai recettori ACE-2.

Inoltre, i **non-O** presentano un rischio elevato di sviluppare **reazioni autoimmuni**, una maggiore **ipercoagulabilità**, una costante **disbiosi**, e la tendenza ad andare incontro ad una **sequela di eventi infiammatori** covid-specifici.

La valutazione del gruppo sanguigno può essere un ulteriore parametro da considerare nella stratificazione del rischio dei pazienti COVID-19 positivi e per la gestione di un eventuale peggioramento dei pazienti che necessitano di un follow-up ravvicinato complessi (Abdel Massih AF.2020) .

La determinazione del gruppo sanguigno, che può essere immediatamente valutato nei pazienti positivi, deve essere associata ad ulteriori marker di stratificazione, sia clinici come l'età, il diabete e l'obesità, e di laboratorio come CRP, la ferritina e IL-6 .

1- Il vantaggio di essere uno 0

Ad oggi, dicembre 2020, ci sono due studi che riportano una possibile associazione tra gruppi sanguigni e gravità della malattia.

Lo studio di **Jaio Zhao** della *School of Medicine, The Southern University of Science and Technology, Shenzhen* ritiene che i gruppi **non-O** vadano incontro ad una forma "severa" mentre il **gruppo 0** è associato a "sintomi lievi". Nella sua corte, il **75%** dei pazienti deceduti era costituita da individui **non-O** mentre solo il **25%** apparteneva al **gruppo 0**. (Zhao J 2020).

Analogamente il team di **Christopher Latz** del *Department of Surgery, Massachusetts General Hospital* ha confermato il legame tra i gruppi sanguigni **non-O** e la suscettibilità a COVID-19. Dei **7648** pazienti positivi analizzati solo il **40%** apparteneva al gruppo sanguigno di **tipo 0** rispetto al **60%** dei **non-O**, inoltre l' analisi multivariata ha rivelato una correlazione negativa statisticamente significativa tra il **gruppo 0** per i pazienti COVID-19 con un odds ratio aggiustato di 0,84 (Latz CA 2020).

2- Forse gli anticorpi anti-A possono neutralizzare SARS-CoV-2

Una possibile spiegazione è quella proposta da **Patrice Guillon** dell' *Università di Nantes* che ipotizza la capacità degli anticorpi naturali del sistema ABO di interferire nella interazione tra la spike protein e l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 grazie alla loro configurazione sterica (Guillon P 2008) .

E' noto fin dal 1995 che gli individui del *gruppo 0* hanno probabilità molto basse di contrarre l'infezione rispetto agli individui *non 0*; si sospettava che i cosiddetti anticorpi naturali anti-gruppo sanguigno potessero avere un ruolo nell'immunità antivirale per la presenza nei capsidi di residui carboidratici delle loro glicoproteine o glicolipidi facilmente bloccabili.

Gli antigeni dei gruppi sanguigni sono presenti non solo sugli eritrociti ma anche nella membrana plasmatica di molte cellule epiteliali.

Poiché Sarscov-2 si replica nelle cellule epiteliali del tratto respiratorio e digerente che espongono sulla loro superficie epitopi carboidratici ABH è stato ipotizzato che le spike protein dei virus prodotti da individui A o B potrebbero essere decorate con epitopi carboidrati A o B, rispettivamente . In questo modo gli anticorpi naturali potrebbero legarsi alla proteina S e bloccare la sua interazione con ACE2, prevenendo così la propagazione dell'infezione.

Questa ipotesi è sostenuta anche da ricercatori brasiliani del *UNIESP Centro Universitário, Cabedelo, di Paraíba*. che hanno dimostrato come l'antigene A promuova la secrezione di *neuroaminidasi* che, agendo sui terminali sialici del capsido, facilita l'interazione tra SARS-CoV-2 con le cellule epiteliali, cosa che non accadrebbe nei soggetti carenti di antigeni A e B. (Silva-Filho J.C 2020).

3- Furin, codici di “avviamento postale vascolare” e gruppo 0

Due gruppi indipendenti hanno cercato le cause della ridotta carica virale e della scarsa sensibilità del *gruppo 0* utilizzando come chiave di lettura l'attività di un singolo enzima.

Il team di **Antoine Abdel Massih** della *Facoltà di Medicina del Cairo* e quello di **Sha Li** del *National Center for Cardiovascular Diseases di Pechino*.

L'enzima in questione è il **Furin** un enzima che appartiene alla famiglia PCSK (pro-protein convertase subtilizing / kexin).

Furin è una proteasi di tipo 1 legata alla membrana che processa i precursori proteici latenti trasformandoli nei loro prodotti biologicamente attivi. La conversione delle proteine nelle loro forme mature è alla base della funzionalità di molte vie cellulari fondamentali. Di fatto regola una modifica post-traduzionale che consiste nella scissione del loro prodominio a singole coppie di aminoacidi.

Furin è utilizzato da diversi patogeni, dove il clivaggio è indispensabile per il funzionamento di molte tossine batteriche, e in particolare, per molti involucri virali (HIV, Ebola e Marburg) come quello della spike protein della SARS-Cov-2. che possiede un sito di scissione polibasico alla giunzione di S1 e S2, dove appunto agisce il **Furin** determinando così un incremento del potenziale infettivo virale.

Il clivaggio, “**Furin mediato**”, è anche un momento cruciale nell’ attivazione della patogenicità endoteliale che costituisce il presupposto del coinvolgimento multiorgano di COVID-19. Per questi motivi il **Furin** è stato metaforicamente paragonato ad un "codice di avviamento postale vascolare".

Furin è altamente espresso nelle cellule endoteliali vascolari. Mayer è riuscito a identificare la sua localizzazione ultrastrutturale nelle cellule endoteliali dei capillari continui, fenestrati e discontinui. (Mayer et al., 2004).

*La penetrabilità endoteliale di farmaci e altre molecole è al centro di molti studi di onco-farmacologia. L'elevata vascolarizzazione dei tumori rende il targeting dell'endotelio un'importante strategia selettiva per il trattamento. Questi studi hanno rivelato che l'accoppiamento di farmaci o nanoparticelle con residui di aminoacidi basici come la lisina o l'arginina, rendono questi composti altamente trofici per l'endotelio. SARS-CoV-2, contiene una sequenza di amminoacidi polibasici che li rende facilmente attivabili da **Furin**, e che potrebbero così spiegare la loro capacità di trasfettare le cellule endoteliali (Enbäck e Laakkonen, 2007) .*

Inoltre **Furin** svolge un ruolo centrale nella patogenesi della *sindrome metabolica*.

I pazienti obesi e diabetici, i maschi e gli anziani, presentano un significativo aumento dei livelli sierici di **Furin** dato questo che correla con una maggiore attività cellulare. Questo potrebbe spiegare perché questi sottogruppi siano esposti ad un rischio maggiore di complicanze e decessi correlati a COVID-19.

Il dato, apparentemente paradossale e che nei fumatori si riducono i livelli cellulari di **Furin**, questo potrebbe spiegare la minore gravità del COVID-19 nei fumatori.

E’ stato proposto l’ utilizzo della *luteolina*, composto derivato da erbe cinesi, un potente inibitore del **Furin** anche alla luce della spiccata attività clinica che ha dimostrato nei confronti del Dengue.

I livelli di **Furin** dipendono in gran parte dalla concentrazione di ioni intracellulari, in particolare sodio, potassio e magnesio. Di conseguenza, l'uso di inibitori dei canali ionici, come i bloccanti dei canali del calcio e/o del potassio, potrebbe, in linea teorica, prevenire la trasfezione cellulare nelle prime fasi della malattia. Anche i cerotti alla nicotina e la stessa colchicina sono stati proposti come potenziali terapie.

Il team di **Abdel Massih** ha dimostrato l'importanza di **Furin** come un determinante centrale della patogenicità endoteliale di SARS-CoV-2 (AbdelMassih A.F 2020), mentre quello di **Li** ha descritto una relazione negativa tra il gruppo sanguigno O e il livello di convertasi delle proproteine correlate a **Furin**. (Li S 2015)

Complessivamente I loro risultati suggeriscono che i livelli di Furin possono seguire un trend simile, risultando ridotti negli individui di **gruppo O** determinando in questo modo una marcata riduzione della carica virale e della patogenicità (Lis 2015) .

In sintesi: l’acquisizione del sito di scissione polibasica da parte di SARS-CoV-2 sembra essere una caratteristica importante per la penetrabilità endoteliale e la patogenicità del COVID-19.

Ciò potrebbe avvenire attraverso la sua attivazione da parte di **Furin** e attraverso l'affinità endoteliale ai residui di amminoacidi basici.

Inoltre, l'interazione di SARS-CoV-2 con **Furin** potrebbe spiegare l’elevata incidenza del COVID-19 nei pazienti obesi e diabetici, nonché nei maschi e negli anziani.

Infine, la relazione **gruppo O** e Furin apre a nuove strategie terapeutiche nel trattamento del COVID-19, (come l'uso di erbe cinesi, inibitori dei canali ionici, cerotti alla nicotina e Colchicina,) per la prevenzione del coinvolgimento endoteliale e dell'insufficienza multiorgano nelle persone colpite.

E' auspicabile uno screening dei livelli sierici di base di Furin nelle prime fasi delle infezioni da COVID-19 per correlare tali livelli con le possibili complicanze. E' necessaria l'attivazione di studi clinici che prevedono l'uso dei potenziali inibitori di **Furin** in pazienti COVID-19.

4- Asse ACE-ABO-COVID-19 e aumento del rischio cardiovascolare

ACE 2 , la "porta di ingresso" di SARS-CoV-2 nelle cellule ed è uno dei regolatori chiave del tropismo teutale di COVID-19. I pazienti positivi con elevati livelli di ACE2 presentano infatti una maestosa sintomatologia associata molto spesso ad una alterata ventilazione, endocardite ed endotelite.

Xiafogen Dai della *Facoltà di Medicina di Jiangnan* riferisce che tra i pazienti con gruppo sanguigno *non-O* l'aplotipo GATC (dei quattro polimorfismi di// gene *ABO* (rs8176746, rs8176740, rs495828, rs12683493), è prevalente ed è positivamente associato all'attività dell'ACE; inoltre

i **soggetti O** presentano livelli di ACE2 più bassi, come confermato dalle manifestazioni più lievi di COVID-19. (Dai X 2020)

Poiché sono stati rilevati livelli più elevati di proteina C-reattiva nei pazienti con tosse indotta da ACE inibitori rispetto ai controlli, è ipotizzabile una correlazione positiva tra secrezione di IL-6 e ACE inibitore e / o ACE2.

Il team di **Silvia Naitza** del *Istituto di Ricerca Genetica e Biomedica del CNR di Cagliari* in uno studio di associazione genome-wide (GWAS) ha dimostrato che i **soggetti non O** presentano un maggiore di sviluppare ipertensione.

Questi dati sono indirettamente confermati da **Antonio Grillo** dell'*Università di Walme* che ha dimostrato come l'allele A del gruppo sanguigno ABO sia associato ad un aumentato rischio di sviluppare malattie cardiovascolari

Questi dati predispongono i soggetti A ad una maggiore probabilità di sviluppare malattie cardiovascolari una volta che questi individui siano stati esposti a stress redox come nel caso dell'infezione da virus.

Pertanto, gli individui che hanno **un gruppo O** hanno meno probabilità di sviluppare malattie cardiovascolari e COVID-19 grave e, al contrario, i pazienti portatori di un **gruppo A**, specialmente quelli a cui sono già state diagnosticate malattie cardiovascolari, in particolare ipertensione, è molto probabile che sviluppino il COVID-19 in forma grave.

Questi devono essere messi in quarantena e protetti dall'infezione da SARS-CoV-2 o sottoposti a trattamenti speciali per evitare il deterioramento e la progressione.

Tuttavia sebbene il gruppo sanguigno ABO e / o le malattie cardiovascolari siano prognostiche della gravità del paziente COVID-19, non sono da considerare come fattori di rischio predisponenti alla possibilità di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2.

5- Autoimmunità e sistema ABO

Una condizione autoimmune nasce da una interazione tra fattori di rischio genetici e ambientali. Molti dati della letteratura sembrano confermare una relazione significativa tra i gruppi sanguigni ABO e diverse malattie autoimmuni e fanno di questi un utile parametro clinico per eseguire test genetici per queste malattie.

Uno studio del *Dipartimento di Nefrologia, della facoltà di Medicina di Shanghai*, condotto su 919 pazienti ha valutato una possibile associazione tra il gruppo ABO e la progressione della nefropatia IgA (IgAN), inoltre ha brillantemente dimostrato che il gruppo ABO costituisce un importante fattore di rischio per la progressione delle IgAN.

I pazienti O o A presentano una progressione indipendente del rischio di deterioramento della funzione renale correlata ad un aumento del livello di stato infiammatorio (Yang M 2017).

E' interessante ricordare che alcune malattie autoimmuni mostrano un modello di associazione ABO simile a quello riscontrato nei pazienti COVID.

6- Nel diabete di tipo 1 Il gruppo A è prevalente

Erika Parente del *Folkhälsan Institute of Genetics, di Helsinki* ha cercato di verificare se esista una relazione tra gruppi sanguigni ABO e CVD (malattie cardio vascolari) in *diabetici di tipo 1* in relazione allo stato di nefropatia diabetica.

In uno studio prospettico **4531** pazienti con diabete mellito di tipo 1 (DM) con nefropatia diabetica (microalbuminuria) i pazienti con **gruppo A** presentavano un rischio maggiore di *cardiopatía ischemica* (IHD) rispetto al **tipo 0**.

Confrontando la popolazione con microalbuminuria con quella con normoalbuminuria, solo il **gruppo A** presentava un aumento di IHD. Questo aumento del rischio non è stato spiegato né dall'appartenenza al fenotipo secretore FUT2 né dalla distribuzione del genotipo A. La conclusione è che diabetici di tipo 1 con **gruppo A** e microalbuminuria presentano un maggior rischio di cardiopatía ischemica. (Parente EB 2020).

Questo risultato conferma un precedente studio di **Può Oner** del *Dipartimento di Medicina Facoltà di Medicina, Istanbul* che in una coorte eterogenea (**421** pazienti con diabete di tipo 1, **484** pazienti con diabete di tipo 2 e **432** controlli) ha dimostrato che la frequenza del **gruppo AB** era significativamente più alta nei diabetici di tipo 1 (Oner C 2016).

7- Nelle malattie reumatiche sembra prevalere il gruppo A

In una analisi della distribuzione dei gruppi sanguigni nelle malattie reumatiche è interessante confrontare i risultati di studi retrospettivi condotti su corti di pazienti appartenenti a popolazioni differenti.

Lo studio retrospettivo *Dipartimento di Immunologia-Reumatologia, Facoltà di Medicina dell'Università Adnan Menderes, (Turchia)*. riporta che il 42,5% dei pazienti con malattie reumatiche apparteneva al **gruppo A** mentre il 33,2% apparteneva al **gruppo O**.

Inoltre i **pazienti A** presentavano maggiori probabilità di soffrire di spondiloartropatia, malattia del tessuto connettivo indifferenziato, malattia di Bechet, vasculite e artrite reumatoide spondilite anchilosante con artrite erosiva; mentre i **pazienti O** febbre mediterranea familiare (FMF), LES, sclerosi sistemica (SSc) e sindrome di Sjögren (SjS) (Cildag S 2017) .

Questo studio amplia e conferma quanto riportato in uno studio prospettico precedente della Dermatologia della *Facoltà di Medicina di San Paolo che riferiva come* le forme cliniche disseminate di lupus eritematoso discoide fossero erano più comuni nel **gruppo A** ($p < 0,05$) (de A. Tamega A. 2009) .

Una rapida rassegna evidenzia l'importanza dei gruppi sanguigni nelle diverse espressioni della malattia reumatica

Morbo di Crohn

Il gene FUT 2 (Fructosyltransferases 2) svolge un ruolo centrale nella malattia di Crohn ed è stato Più volte collegato agli antigeni ABO. Uno studio del *Dipartimento di Gastroenterologia dell'Università di Seul* ha riportato che pazienti **non-O** presentavano un gene FUT2 difettoso, ma erano meno protetti rispetto al **gruppo O** (Ye B.D. 2014).

Uno studio analogo dell' *Istituto Scientifico IRCCS E. Medea* ha mostrato un Odds Ratio > 1 per tutti i gruppi i non-O O indicando una predisposizione al Crohn e ad un rischio maggiore di complicanze (Forni D. 2014).

Sono interessanti i risultati di uno studio del *Dipartimento di Gastroenterologia, dell'Università di Sun Yat-sen* che ha dimostrato le variazioni ABO nei pazienti con MC e la loro risposta al trattamento con Infliximab (IFX). Dei 197 pazienti che hanno ricevuto il trattamento con Infliximab (IFX) per un anno, il gruppo A presentava il rischio più elevato di non rispondere alla terapia .(Yu Q. 2016)

Psoriasi

L' *Istituto di Scienze Dermatologiche e Rigenerative di Firenze* ha trovato un collegamento tra i gruppi sanguigni e diversi fattori scatenanti la psoriasi. In un campione di 683 pazienti esaminati esisteva una differente risposta al trigger psoriasico in relazione al gruppo di appartenenza. (Tirant M 2020).

Sclerosi multipla

L' associazione tra sclerosi multipla (SM) e gruppi sanguigni ABO è segnalata da diversi studi. La maggior parte ipotizza un fattore protettivo di **tipo O** e un fattore di rischio per i non O.

Uno studio del *Biodonostia Health Research Institute, Spagna* per lo studio della sclerosi multipla su una corte selezionata di pazienti baschi, ha mostrato un valore protettivo del **gruppo O** nella SM rispetto alla presenza di gruppi A, B o Rh +.

Questo dato potrebbe costituire un importante fattore di rischio (Lopetegi I 2019).

8-Gruppi sanguigni e rischio di tromboembolia

I gruppi sanguigni possono rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di eventi tromboembolici e possono essere utilizzati per la valutazione del rischio in COVID-19 la cui gravità correla con una condizione di ipercoagulabilità.

In letteratura è riportato un aumento degli eventi trombotici nei soggetti **non-O** ed è confermata una associazione tra il **gruppo A** ed una condizione di ipercoagulabilità, da collegare alla gravità del COVID-19.

Uno studio condotto dell'*Istituto di Patologia e Medicina di Laboratorio Robert J. Tomsich di Cleveland* ha dimostrato una correlazione tra il gruppo sanguigno A e il rischio di **infarto del miocardio** ed in particolare una maggiore aggregazione piastrinica indotta dall'acido arachidonico.

Un indice PRI (indice reattività piastrinica) più elevato nel gruppo A contro l'aspirina e il trattamento con inibitori P2Y12, rispettivamente, suggeriscono la necessità di terapie antiplastriniche alternative per PR con questi gruppi sanguigni. (Timur A.A 2020) .

Inoltre, uno studio precedente del *Dipartimento di Cardiologia, , Università di Zhejiang*, aveva evidenziato nel gruppo A una maggiore incidenza di *aterosclerosi*, calcolata utilizzando il punteggio Gensini.

Lo stesso studio ha utilizzato la regressione lineare multivariata per mostrare un'associazione tra il gruppo sanguigno A e la gravità della malattia coronarica ($\beta = 3,298$, IC 95%: 0,91-6,505, $P = 0,044$).

In particolar viene evidenziato che i pazienti diabetici con gruppo sanguigno A erano anche associati a un aumento del punteggio Gensini ($P = 0,02$) . (Hong X.L. 2009).

L'associazione tra i diversi gruppi sanguigni e uno stato di ipercoagulabilità potrebbe essere attribuiti a livelli plasmatici più elevati di *fattore VIII* e fattore di von Willebrand (vWF) ed a livelli inferiori di proteasi di scissione vWF (ADAMTS13) in soggetti con sangue non-O rispetto a quelli con gruppo O.

Anche la proteolisi del VWF da ADAMTS13 sembra essere più veloce nei soggetti dei gruppi sanguigni O rispetto ai soggetti con gruppo sanguigno non O .

Nel 1976 Ionescu *del Laboratorio di psichiatria ed ematologia (!) di Bucarest* è stato il primo a descrivere su Lancet la possibile relazione tra gruppi sanguigni e ictus, dimostrando che nei pazienti trombotici era dimostrabile una prevalenza dei gruppi A e AB, rispetto a O e B, e ipotizzando l'esistenza di una correlazione tra l'allele A1 e una condizione trombofilica ([Ionescu D.A. 1976](#)).

Successivamente l'intuizione di Ionescu è stata dimostrata da un numero considerevole di studi che riferivano una maggiore incidenza di eventi tromboembolici sia venosi che arteriosi nei soggetti con gruppi sanguigni **non-O** rispetto a quelli con **gruppo O** diagnosticati come tromboembolia venosa, trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (Sun X. *Sci Rep.*2017; Vasan SK *Circulation* 2016; Tirado I. *Thromb Haemost.* 2005; Schleef M. *Br J Haematol.* 2005. Shusterman M *Lupus.* 2018).

È interessante notare che uno studio specifico del *Dipartimento di Cardiologia dell'Università medica di Shantou*, ha mostrato che per i pazienti con *fibrillazione atriale* (FA) e *trombosi venosa profonda* (TVP), era necessaria una dose di warfarin più alta (INR target 2–3) per i pazienti nei gruppi sanguigni A, B e AB rispetto a quelli nei gruppi sanguigni O gruppo sanguigno (2,74 mg contro 3,19 mg, 3,32 mg e 3,14 mg, rispettivamente, $P < 0,05$) (Zou S 2020).

#Consiglio: la lettura della Sinossi (Sangue) nella sezione Barriere molecolari può fornire utili dati generali sulla coagulabilità in corsodi Covid .

9- Microbiota intestinale e gruppi sanguigni

Nel 2015 in una rassegna l' *Institute of Food Research di Norwich, Regno Unito* affermava che *Sebbene non abbiamo ancora una chiara comprensione di ciò che costituisce un microbiota del colon "sano", un quadro sta emergendo da molti studi recenti che identificano particolari specie batteriche associate a un microbiota sano. In particolare, le specie batteriche che risiedono nello strato di muco del colon, sia attraverso il contatto diretto con le cellule ospiti, sia attraverso la comunicazione indiretta attraverso i metaboliti batterici, possono influenzare il mantenimento dell'omeostasi cellulare dell'ospite o l'attivazione di meccanismi infiammatori... e come la disbiosi sia collegata a varie condizioni croniche come asma, artrite, diabete di tipo 2, obesità, malattie infiammatorie intestinali, aterosclerosi e epatopatia alcolica*

Pochi anni prima, il team finlandese di **Harri Mäkivuokko** aveva dimostrato che il gruppo sanguigno ABO correla con i profili generali del microbiota e rappresenta uno dei fattori geneticamente determinati capace di modificare la composizione del microbiota intestinale umano (Mäkivuokko H 2012).

Attualmente abbiamo buoni motivi per ritenere che il microbiota intestinale può influenzare il decorso del COVID-19 a causa della sua contiguità funzionale bidirezionale con il polmone e con il sistema immunitario.

E' possibile che i recettori dell'ACE2 espressi nell'epitelio gastrointestinale e SARS-CoV-2 possano interferire con l'assorbimento dei nutrienti, causando sintomi simili alla gastroenterite e interrompendo così l'omeostasi intestinale. La disbiosi del microbiota intestinale può scatenare a infezioni secondarie e infiammazioni sistemiche, interrompendo l'integrità della barriera intestinale, facilitando così la diffusione virale di SARS-CoV-2 dal polmone al lume intestinale attraverso il sistema circolatorio e linfatico (Mäkivuokko H 2012).

Sebbene SARS-CoV-2 causi principalmente infezione polmonare, i sintomi gastrointestinali descritti nei pazienti COVID-19 e il rilevamento dell'RNA virale nelle feci di pazienti infetti hanno diretto l'attenzione a una possibile via di trasmissione fecale-orale di SARS-CoV-2. Tuttavia, non è stata ancora chiaramente dimostrata la trasmissione di particelle virali infettive per via fecale-orale.

Consiglio: La sinossi 7 (*The mysterious disappearance of toilet paper from supermarket shelves*) può essere utile per inquadrare il problema della trasmissione oro fecale

La gravità del COVID-19 è principalmente associata alla vecchiaia e alle condizioni mediche correlate. Poiché la diversità nel microbiota intestinale diminuisce durante l'invecchiamento, la disbiosi potrebbe essere uno dei fattori che rendono gli anziani ad alto rischio di malattie gravi da COVID-19.

10 L' utilizzo di plasma da individui O per trattare COVID-19: una domanda banale.

La terapia anticorpale passiva (CPT) prevede la somministrazione di anticorpi contro un determinato agente allo scopo di prevenire o trattare una malattia infettiva dovuta a tale agente. L'uso di sieri umani di pazienti covid convalescenti con la finalità di bloccare l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule umane è stato proposto e applicato in molti paesi come trattamento strategico per COVID-19.

Consiglio: La sinossi 11 (*Trasfusione di plasma convalescente: valutazioni preliminari e perplessità*) Può essere utile per inquadrare il problema nei suoi aspetti più generali.

Una prima valutazione dell'efficacia della CPT è quella riportata a settembre 2020 dalla metanalisi del *Research Unit (MRU) di Madras* che ha riferito come il plasma convalescente migliori il quadro clinico e determini un aumento significativo degli anticorpi neutralizzanti, la scomparsa dell'RNA SARS-CoV-2 e una riduzione della mortalità dei pazienti in condizioni critiche. Tuttavia, uno dei fattori limitanti della CPT è data dal numero limitato di donatori che hanno sviluppato un titolo di anticorpi Anti-SARS-CoV-2 (Rajendran K 2020).

Come accennato in precedenza, Guillon ha ipotizzato che dimostrato che gli anticorpi anti-A nei sieri di individui normali del gruppo O possono bloccare i recettori ACE-2.

Questo effetto è teoricamente paragonabile all'effetto biologico del siero convalescente umano. Una domanda banale è *“Se il siero dei soggetti O è terapeuticamente efficace, perché gli individui del gruppo O contraggono la malattia?”*. Per poter rispondere a questa domanda si devono considerare due fattori principali.

Il primo è che il livello di anticorpi anti-A non è uniforme in tutti gli individui di tipo O.

Natalia de Franca della *banca del sangue di S. Paolo* ha dimostrato come il livello di anticorpi anti-A non sia costante e vari in base all'età, al sesso, alla razza con un basso titolo nel siero dei maschi sopra i 50 rispetto alle femmine. (de França N.D.G 2011).

Dati del *Department of Mathematics, Trinity University* avevano già dimostrato una diminuzione significativa del livello di anticorpi anti-A con l'invecchiamento (Saphire D.G., 1993).

Il secondo fattore da considerare è che il tipo di anticorpi anti-A non è fenotipicamente uniforme

Il team di **Christiane Gérard** del *Servizio trasfusionale dell'Università di Liegi* ha delineato in una breve, ma interessante comunicazione, l'effetto protettivo del gruppo O rispetto al gruppo sanguigno B contro COVID-19 evidenziando che esiste una differenza statisticamente significativa tra gli individui B e O nei tassi di infezione di COVID-19. Questa differenza è stata attribuita non solo al livello più alto di anticorpi anti-A nel siero degli individui del gruppo O, ma anche alla differenza fenotipica tra gli anticorpi anti-A negli individui di tipo O rispetto alle persone di tipo B. Gli anticorpi anti-A negli individui del gruppo O sono principalmente di tipo Ig G, mentre nelle persone di tipo B sono principalmente Ig M. (Gerard C 2020).

Perplessità e limitazioni

Il siero può essere utilizzato esclusivamente in individui di tipo O e solo dopo aver verificato l'esistenza di un sufficiente titolo anticorpale in grado di trasmettere una reale protezione ai destinatari. Sono tuttavia necessari robusti studi clinici di conferma.

Riferimenti

- AbdelMassih A.F. A multicenter consensus: a role of furin in the endothelial tropism in obese patients with COVID-19 infection. *Obes Med.* 2020
- Aktas B et al Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk J Biol.* 2020 Jun 21;44(3):265-272.
- Ade A et al. Grupos sanguíneos e lúpus eritematoso crônico discoide [Blood groups and discoid lupus erythematosus]. *An Bras Dermatol.* 2009 Sep-Oct;84(5):477-81. Portuguese.
- Carding S. et al. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Heal Dis.* 2015; 26
- Cildag S et al ABO blood groups and rheumatic diseases. *Eur J Rheumatol.* 2017;4:250–253.
- Dai X. ABO blood group predisposes to COVID-19 severity and cardiovascular diseases. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27:1436–1437

-de A. Tamega A et al Blood groups and discoid lupus erythematosus. *An Bras Dermatol.* 2009;84:477–481.

-de França N.D.G. et al Titers of ABO antibodies in group O blood donors. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33:259–262.

-Forni D. ABO histo-blood group might modulate predisposition to Crohn’s disease and affect disease behavior. *J Crohns Colitis.* 2014;8:489–494.

-Guillon P. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV Spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology.* 2008;18:1085–1093

-Gérard C. et al. COVID-19 and ABO blood group: another viewpoint. *Br J Haematol.* 2020;190

-Grilo A et a. Identificazione di fattori genetici associati alla suscettibilità alla tosse indotta dagli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina . *Pharmacogenet Genom* 2011 ; 21: 10 -Hong X.L. Association of ABO blood groups with the severity of coronary artery disease: a cross-sectional study. *J Geriatr Cardiol.* 2019

-Ionescu D.A., Bicescu E., Marcu I. Cerebral thrombosis, cerebral hæmorrhage and abo blood-groups. *Lancet.* 1976;307:278–280.

-Latz C.A. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann Hematol.* 2020

-Li S. ABO blood group in relation to plasma lipids and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25:411–417

-Lopetegi I, et al. ABO blood group distributions in multiple sclerosis patients from Basque Country; O(-) as a protective factor. *Mult Scler J* 5; 2019,

-Mäkivuokko H et al . Association between the ABO blood group and the human intestinal microbiota composition. *BMC Microbiol.* 2012 Jun 6;12:94.

-Mayer G et al.Sorting of furin in polarized epithelial and endothelial cells: expression beyond the Golgi apparatus. *J Histochem Cytochem.* 2004 May;52(5):567-79.

-Naitza S et al . A genome-wide association scan on the levels of markers of inflammation in Sardinians reveals associations that underpin its complex regulation. *PLoS Genet.* 2012 Jan;8(1):e1002480

-Oner C. et al. Frequency of ABO/rhesus blood groups in patients with diabetes mellitus. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2016;26:74–75

-Parente E.B. Relationship between ABO blood groups and cardiovascular disease in type 1 diabetes according to diabetic nephropathy status. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19:68

-Paré G et al. Novel association of ABO histo-blood group antigen with soluble ICAM-1: results of a genome-wide association study of 6,578 women. *PLoS Genet.* 2008 Jul 4;4(7):e1000118.

-Rajendran K. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: systematic review. *J Med Virol.* 2020;0–3 doi: 10.1002/jmv.25961.

-Silva-Filho J.C. et al. The influence of ABO blood groups on COVID-19 susceptibility and severity: a molecular hypothesis based on carbohydrate-carbohydrate interactions. *Med Hypotheses.* 2020;144

-Saphire D.G et al. The effect of age on the level of human ABO blood group antibodies. *Aging Clin Exp Res.* 1993;5:177–184.

-Schleef M. Relationship between ABO and Secretor genotype with plasma levels of factor VIII and von Willebrand factor in thrombosis patients and control individuals. *Br J Haematol.*

Tirant M. Therapeutic and etiologic considerations related to blood group and triggers in -psoriasis-A retrospective study. *Dermatol Ther.* 2020;33

Timur A.A. The relation between ABO blood types and clinical and platelet function parameters in patients who underwent percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis.* 2019;30:51–

-Zhao J, et al. Relationship between the ABO blood group and the COVID-19 susceptibility. 1–18; 2020.

-Zou S. Effect of ABO blood groups on the response to warfarin. *Am J Med Sci.* 2020;360:50–54.

-Yang M. ABO blood type is associated with renal outcomes in patients with IgA nephropathy. *Oncotarget.* 2017;8(43

-Ye BD et al. Association of FUT2 and ABO with Crohn's disease in Koreans. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan;35(1):104-109.

-Yu Q et al. The role of ABO blood groups in Crohn's disease and in monitoring response to infliximab treatment. *Blood Transfus.* 2016 Sep;14(5):460-4. doi: 10.2450/2016.0199-15.

-u Q. The role of ABO blood groups in Crohn’s disease and in monitoring response to infliximab treatment. *Blood Transfus.* 2016;14:460–464.