

6Giugno

La mucosa nasale dei bambini può dirci molte cose insospettate...

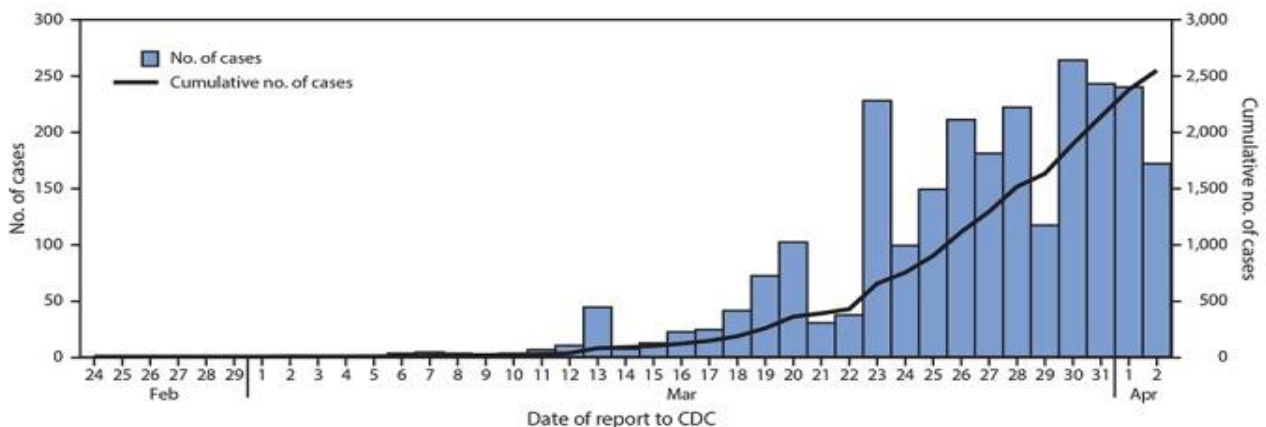
I bambini sono degli enigmi luminosi.

Daniel Pennac

I bambini rappresentano meno del **2%** dei casi identificati di malattia da coronavirus 2019 (COVID-19). **Supinada Bunyavanich** del Dipartimento di Pediatria, Icahn School of Medicine at Mount Sinai ipotizza che il minor rischio tra i bambini sia dovuto all'espressione differenziale dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) il recettore che Sars-2 utilizza per l'ingresso nell'ospite.

In un articolo pubblicato su JAMA È stata valutata l'espressione genica in campioni epiteliali nasali raccolti nell'ambito di uno studio che ha coinvolto pazienti con asma dal 2015 al 2018. In una coorte di **305** pazienti di età compresa tra 4 e 60 anni, bambini più grandi (10-17 anni; n = 185), giovani adulti (18-24 anni; n = 46) e adulti (≥25 anni; n = 29). **Tutti presentavano avevano una maggiore espressione di ACE2 nell'epitelio nasale rispetto ai bambini più piccoli (4-9 anni; n = 45),** e l'espressione di ACE2 era più alta con ogni gruppo di età successiva dopo aggiustamento per sesso e asma.

Numerosi studi hanno evidenziato i bassi tassi di infezione da SARS-CoV-2 nei bambini rispetto agli adulti. In particolare il **CDC COVID-19 Response Team** oltre a segnalare l'incremento dei casi nei bambini sottolinea anche che I bambini hanno dimostrato di avere sintomi meno gravi e meno gravi rispetto agli adulti. La figura del CDC è una combinazione di una curva epidemiologica e grafico a linee che mostra 2594 casi Covid-19 in bambini di età <18 anni negli Stati Uniti per data segnalata al CDC dal 24 febbraio al 2 aprile del 2020.



Questi dati portano alla domanda se i bassi tassi di infezione da SARS-CoV-2 nei bambini siano dovuti a un numero basso di test sui bambini o se i bambini siano effettivamente meno suscettibili all'infezione.

Una valutazione di **1286** contatti stretti di casi indice in **Cina** ha rilevato che i tassi di infezione nei bambini erano **paragonabili o leggermente superiori** a quelli degli adulti più giovani (età 30-49 anni) ma erano significativamente inferiori rispetto ai pazienti più anziani (età ≥60 anni). Questo studio suggerisce inoltre che i bambini sembrano avere tassi simili di infezione rispetto agli adulti di mezza età a seguito di uno stretto contatto con una persona infetta da SARS-CoV-2. (Bi Q 2020)

In uno studio di popolazione in **Islanda**, i bambini di età inferiore a 10 anni e le femmine hanno avuto una minore incidenza di infezione da SARS-CoV-2 rispetto agli adolescenti o agli adulti e ai maschi. La percentuale di persone infette identificate attraverso lo screening della popolazione

non è cambiata sostanzialmente durante il periodo di screening, il che era coerente con gli effetti benefici in seguito agli sforzi di contenimento.

Considerazioni

Mentre ACE2 si lega al dominio di legame del recettore di SARS-CoV-2, è stato ampiamente dimostrato che una *serina proteasi*, *TMPRSS2*, scinde la proteina SARS-CoV-2 S, consentendo la fusione della membrana cellulare e l'endocitosi del virus e la successiva replicazione virale. Per comprendere meglio l'espressione di queste 2 proteine chiave, una serie di **esperimenti di sequenziamento dell'RNA a singola cellula le ha mappate a vari tipi di cellule umane**. Uno studio che utilizzava tessuti di primati umani e non umani ha trovato l'espressione di ACE2 nelle cellule secretorie dell'epitelio nasale (tratto respiratorio superiore) e nei *pneumociti di tipo II* del tratto respiratorio inferiore. (Sunjnak W, 2020)

Nel **tessuto polmonare umano fibrotico**, solo l'**1,4%** dei *pneumociti di tipo II* esprimeva ACE2 e lo 0,8% dei pneumociti di tipo II esprimeva sia ACE2 che *TMPRSS2*. Nei campioni chirurgici del **seno etmoide umano** che rappresentano gli epitelii delle vie respiratorie superiori, l'1,3% di tutte le cellule secretorie esprimeva ACE2 mentre lo 0,3% esprimeva sia ACE2 che *TMPRSS2*, ma si arricchiva ulteriormente di cellule *caliciformi* secretorie. (Dati di Ziegler CGK et al pubblicati online il 27 aprile 2020. doi: [10.1016/j.cell.2020.04.035](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035))

La risoluzione spaziale offerta dal **sequenziamento dell'RNA di singole cellule** evidenzia il numero limitato di cellule del tratto respiratorio che esprimono ACE2. Un'ulteriore valutazione dell'espressione di ACE2 a livello di singola cellula nei bambini potrebbe aiutare a confermare la percentuale inferiore di cellule che esprimono ACE2 o una diminuzione dell'espressione nell'espressione di ACE2 per cellula è correlata a ad una espressione inferiore di ACE2 nell'epitelio nasale, come notato nei bambini identificati da Bunyavanich.

ACE2 ha un ruolo importante nel controbilanciare gli effetti dell'ACE. L'angiotensina II, un prodotto dell'ACE che scinde l'angiotensina I, può causare **vasocostrizione, infiammazione e fibrosi** segnalando attraverso i recettori di tipo 1 dell'angiotensina II. ACE2 può scindere l'angiotensina II in angiotensina 1-7, che può sopprimere l'infiammazione e la fibrosi e generare vasodilatazione legandosi al recettore Mas. Precedenti studi hanno scoperto che ACE2 svolge un ruolo protettivo in gravi lesioni polmonari nei topi knockout per ACE2.

Nell'epitelio nasale delle vie aeree superiori, ACE2 inferiore l'espressione potrebbe essere utile per ridurre l'acquisizione dell'infezione da SARS-CoV-2. Tuttavia, nel tratto respiratorio inferiore, sembra che la ridotta espressione di ACE2 possa far presagire un rischio più elevato di sviluppare gravi difficoltà respiratorie acute e lesioni polmonari.

Bunyavanich ribadisce che ACE2 espressione a livello dell'epitelio nasale nella loro coorte non riflette ACE2 espressione nell'epitelio polmonare, e l'espressione di ACE2 nel tratto respiratorio inferiore è in fase di regolamentazione diversa. Ciò sottolinea l'importanza di comprendere la distribuzione di ACE2 nelle cellule in diverse parti dell'epitelio respiratorio ma anche tra le frazioni legate alle cellule e plasmatiche.

L'ACE2 viene scisso dalla membrana cellulare in seguito al legame con SARS-CoV-2, rilasciando ACE2 nel plasma. Il ruolo dell'ACE2 solubile nella neutralizzazione del virus SARS-CoV-2 è stato recentemente dimostrato in vitro, ma la sua attività in vivo deve ancora essere determinata.

Infine, studiando l'espressione tissutale di *ACE2* nel tratto respiratorio inferiore dei bambini può essere utile per comprendere le differenze nella gravità del COVID-19 tra i bambini rispetto agli adulti. Un nuovo studio chiamato *Human Epidemiology and Response to SARS-CoV-2 (HEROS)*, finanziato dal *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, è attualmente in corso ed è finalizzato a monitorare prospetticamente 6000 bambini per determinare i fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19. I dati che verranno da questo studio potrebbero aiutare a identificare se l'espressione di *ACE2* identificata da Bunyavanich è realmente correlata a tassi più bassi di infezione da SARS-CoV-2 e potrebbe servire a supportare la possibilità che la diminuzione dell'espressione di *ACE2* nell'epitelio nasale possa essere un potenziale approccio terapeutico per mitigare la trasmissione di COVID-19.

In sintesi

I ricercatori del *Dipartimento di Pediatria, Icahn School of Medicine at Mount Sinai* hanno identificato che l'espressione del gene *ACE2* era significativamente più alta nei bambini più grandi, nei giovani adulti e negli adulti e hanno suggerito che una minore espressione di *ACE2* nei bambini potrebbe essere un possibile fattore che potrebbe essere correlato a tassi più bassi di infezione da SARS-CoV-2 nei bambini. Mentre i meccanismi molecolari che mediano l'espressione di *ACE2* sono poco conosciuti, è stato osservato che il metabolismo del fruttosio aumenta l'espressione di *ACE2*. Ricordo che il consumo di fruttosio è anche direttamente implicato nella patogenesi di ipertensione, obesità, diabete, malattie renali, malattie cardiovascolari. Sarebbe interessante approfondire questo aspetto.

Osservazione a margine

L'articolo originale menziona che il **45%** dei bambini nello studio aveva l'asma e che l'asma era controllato. Tuttavia, l'articolo non riporta quale relazione esistesse tra l'espressione del gene *ACE2* e l'asma, e sicuramente hanno notato se esistesse una tale relazione. Questo è importante perché le persone con asma hanno livelli di *ACE2* più bassi: espressione genica o recettori ?

Riferimenti

- CDC COVID-19 **Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children** - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 10;69(14):422-426.
- Bi Q et al **Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Aug;20(8):911-919.
- Gudbjartsson DF et al. **Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population.** *N Engl J Med.* 2020 Jun 11;382(24):2302-2315.
- Sungnak W et al **HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes.** *Nat Med.* 2020 May;26(5):681-687