

ANDROGENI ED INFEZIONE DA SARS-COV-2: UN VIRUS FEMMINISTA?

Le manifestazioni cliniche dell'infezione da SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) hanno fin dall'inizio della pandemia mostrato una **maggiore prevalenza e un decorso più grave nel sesso maschile**. Sebbene l'eziologia sia molto probabilmente multi-fattoriale, i livelli di androgeni potrebbero in parte aiutare a spiegare tali dati.

Sharifi e coll hanno recentemente (1) proposto due **meccanismi relativi al possibile ruolo degli androgeni** nell'infezione da SARS-CoV-2, facendo riferimento alle conoscenze che derivano da altre patologie, come il tumore prostatico.

Un primo possibile meccanismo è legato all'**espressione di TMPRSS2** (*transmembrane serin protease 2*), una proteina della famiglia delle serin-proteasi che funge da co-recettore cellulare per il virus SARS-CoV-2. Il recettore TMPRSS2 è costituito da un dominio trans-membrana di tipo II, un dominio recettoriale, un dominio ricco di cisteina e un dominio proteasico che scinde proteoliticamente e attiva le glicoproteine s (*spike*) virali facilitando la fusione con la cellula ospite. Esso è utilizzato oltre che dal virus SARS-CoV-2, anche dal virus dell'influenza e da altri CoV umani (HCoV-229E, MERS-CoV, SARS-CoV). Il gene che codifica per TMPRSS2 è ampiamente conosciuto nella patogenesi del tumore prostatico, di cui è nota l'androgeno-dipendenza: esso, infatti, viene *up*-regolato nelle forme neoplastiche androgeno-dipendenti e *down*-regolato in quelle androgeno-indipendenti. Diversamente dal tessuto prostatico, non è però chiaro il ruolo degli androgeni a livello del tessuto polmonare e degli altri tessuti. Se l'inibizione dell'espressione di TMPRSS2 avesse un'efficacia anti-virale, l'utilizzo di farmaci in grado di inibire la sintesi androgenica, gonadica e surrenalica potrebbe avere un ruolo a livello clinico.

Il secondo possibile meccanismo attraverso cui gli androgeni sarebbero implicati nella patogenesi dell'infezione virale, influenzandone le manifestazioni cliniche, deriva dalla **capacità degli androgeni di modulare la risposta immunitaria**. È noto, infatti, il ruolo immuno-soppressivo degli androgeni, confermato da diverse evidenze (2):

- la maggior prevalenza di patologie infiammatorie/autoimmuni nelle donne;
- l'aumento della risposta immune conseguente alla deprivazione androgenica gonadica, in seguito alla castrazione farmacologica o chirurgica;
- l'associazione tra ridotta sintesi periferica degli androgeni, sintetizzati a partire dai precursori surrenalici, e peggior esito clinico nelle patologie infiammatorie.

A livello della zona reticolare surrenalica avviene la sintesi degli androgeni DHEA e DHEA-S, convertiti poi a livello dei tessuti periferici in androgeni più potenti dall'enzima 3β -idrossi-steroido-deidrogenasi di tipo 1, codificato dal gene *HSD3B1*. Esistono due forme di questo gene, che corrispondono a due alleli differenti: l'allele *HSD3B1* (1245A) codifica per una forma enzimatica "restrittiva", rapidamente degradata, che limita la conversione del DHEA negli androgeni a valle della biosintesi steroidea; l'allele "permissivo" *HSD3B1* (1245C) codifica per un enzima resistente alla degradazione, responsabile della sintesi costante di androgeni. Numerosi studi condotti su pazienti affetti da carcinoma prostatico trattati mediante castrazione hanno dimostrato che a ciascun allele corrisponde un differente fenotipo clinico:

- nei soggetti con l'allele permissivo, a cui corrisponde una maggiore sintesi periferica di androgeni, si è osservata una più rapida progressione verso forme resistenti alla castrazione;
- nei portatori della forma allelica restrittiva, in cui vige un micro-ambiente androgenico più basso, tale progressione è più lenta.

Questo differente assetto genetico è stato chiamato in causa nella regolazione del sistema immune. Pazienti affetti da asma severa con un genotipo cosiddetto "restrittivo" (capace di ridurre la sintesi di androgeni) avevano un esito peggiore rispetto a quelli con un genotipo "permissivo", a sostegno dell'ipotesi che gli androgeni siano modulatori del sistema immune a diversi livelli, stabilendo un cosiddetto "fenotipo immunologico". È stato ipotizzato anche che alla "diversità" genotipica dell'allele *HSD3B1* sia da ricondurre la diversità dei quadri clinici della pandemia da SARS-CoV-2. La maggiore diffusione dell'infezione nella popolazione italiana e spagnola è stata correlata, almeno in parte, alla frequenza dell'allele permissivo che, incrementando la sintesi di androgeni, indurrebbe un effetto immuno-soppressivo. Attribuendo agli androgeni un ruolo permissivo per l'infezione da SARS-CoV-2, gli autori propongono di considerare un approccio farmacologico di tipo anti-androgenico in una



fase precoce della malattia.

In **conclusione**, emerge come **l'assetto ormonale condizioni l'ingresso del virus nell'organismo e probabilmente anche la risposta di quest'ultimo.**

Bibliografia

1. Sharifi N, Ryan CJ. Androgen hazards with COVID-19. *Endocr Relat Cancer* [2020, 27: E1-3.](#)
2. Zein JG, Erzurum SC. Asthma is different in women. *Curr Allergy Asthma Rep* [2015, 15: 28.](#)