

DDP-4 INIBITORI E COVID-19

Gli inibitori della dipeptidil-peptidasi IV (DPP-4i) sono farmaci ampiamente usati nella cura dei pazienti affetti da diabete mellito 2 (DM2). Il loro interesse nell'ambito della cura dell'infezione da SARS-CoV-2 (COVID-19) emerge in seguito alla recentissima pubblicazione del professor Iacobellis dell'Università di Miami (1).

L'enzima DPP-4 è una glicoproteina trans-membrana di tipo II, espressa in molti tessuti, comprese le cellule immunitarie. DPP-4 svolge un ruolo importante nel metabolismo del glucosio e dell'insulina, regolando la degradazione del GLP-1, ma svolge anche un ruolo importante nella regolazione immunitaria, attivando le cellule T e regolando l'espressione di CD86 e il percorso NF-B. L'attività enzimatica di DPP-4 può influenzare la funzione di diverse citochine, chemochine e fattori di crescita.

I concetti messi in rilievo nell'articolo, che assumono importanza nell'ambito del COVID-19 sono questi:

- sembrerebbe che alcuni virus della famiglia dei Coronavirus si leghino al recettore DPP-4, presente anche nel nostro sistema respiratorio, per poter entrare nelle cellule polmonari. I DPP-4i, quindi, si potrebbero opporre, in via teorica, all'ingresso del virus nelle nostre cellule (2);
- per comprendere meglio il meccanismo dell'interazione tra DPP-4 e Coronavirus, sono stati sviluppati modelli murini transgenici. Questi esperimenti hanno suggerito che una disregolazione della risposta immunitaria mediata proprio da DPP-4 potrebbe associarsi a un maggior tasso di mortalità e complicazioni in individui con DM2 infettati da MERS-CoVa (altro Coronavirus, causa della sindrome respiratoria mediorientale, *Middle East respiratory syndrome*, MERS).

Attualmente queste possibilità sono state **solo ipotizzate in modelli sperimentali animali** e pertanto si devono aspettare risposte da studi effettuati sull'uomo. Sono descritti effetti anti-infiammatori e anti-adipogenici associati all'uso di DPP-4i e agonisti GLP-1 (3), che comportano la riduzione dell'infiltrazione dei macrofagi, direttamente tramite la segnalazione dipendente da GLP-1 e tramite la regolazione della polarizzazione dei macrofagi M1/M2.

In conclusione, l'interessante articolo di Iacobellis (1) stimola la discussione sul potenziale ruolo del DPP-4 negli individui affetti da COVID-19 con DM2. Dati preliminari in modelli animali sembrano suggerire che il DPP-4 può rappresentare un potenziale obiettivo per prevenire e ridurre il rischio e la progressione delle complicazioni respiratorie acute che il DM2 può aggiungere all'infezione COVID-19, ma è ovviamente necessario attendere ulteriori risultati di studi *ad hoc* negli esseri umani per confermarlo.

Bibliografia

1. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract* [2020, 162: 108125](#).
2. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* [2020, 5: 562-9](#).
3. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nature Rev Endocrinol* [2015, 11: 363-71](#).

