



a cura di:  
Gianluca Tiscia

FATTORE X: UN POSSIBILE RUOLO NELLA PATOGENESI  
DELL'INFEZIONE DA VIRUS SARS-COV-2?

## FATTORE X: UN POSSIBILE RUOLO NELLA PATOGENESI DELL'INFEZIONE DA VIRUS SARS-CoV-2?

a cura di Gianluca Tiscia

**UOS Dipartimentale di Emostasi e Trombosi,  
Fondazione IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza",  
San Giovanni Rotondo (FG)**

La pandemia di Coronavirus (SARS-CoV-2) attualmente in corso rappresenta un'esperienza inaspettata per tutta la comunità scientifica. Data la gravità dell'emergenza sanitaria legata alla pandemia, ricercatori di ogni disciplina contribuiscono a cercare di sconfiggere la malattia da SARS-CoV-2, identificata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) con la sigla COVID-19. Sono numerosi i progetti di ricerca che si stanno susseguendo, soprattutto nel campo della virologia e immunologia, anche se sono trasversali gli sforzi che si compiono per migliorare la comprensione della patogenesi, identificare possibili marcatori prognostici e produrre dati epidemiologici.

In questi mesi, abbiamo potuto leggere numerosi articoli scientifici relativi all'associazione tra alterazioni coagulative e COVID-19. Numerosi gruppi di ricerca hanno identificato una relazione tra una serie di alterazioni emocoagulative e la progressione e l'evoluzione della malattia. Alcuni autori hanno, a tal

proposito, coniato una nuova definizione, "coagulopatia indotta da COVID-19" (CAC - COVID-19-associated coagulopathy; CIC - COVID-19-induced coagulopathy). Una recente revisione pubblicata da un gruppo di ricercatori statunitensi ha sviluppato il tema di un possibile ruolo giocato dal fattore X (FX) nella fisiopatologia della infezione da SARS-CoV-2 (Frydman GH, Streiff MB, Connors JM, Piazza G. TH Open 2020;4: e288–e299). Di seguito riporto alcuni aspetti che mi sono sembrati maggiormente rilevanti.

### *Biologia di base del virus SARS-CoV-2*

Il virus del tipo *Coronavirus* presentano glicoproteine *spike* sulla loro superficie più esterna. Tali proteine assicurano il tropismo cellulare nell'ospite.

La proteina *spike* deriva strutturalmente dalla fusione tra *spike1* (S1) ed il dominio di legame recettoriale espresso da *spike2* (S2). Il virus SARS-CoV-2 mostra una spiccata affinità di legame per il recettore *angiotensin-converting enzyme 2*. Quest'ultimo agisce per favorire la riduzione dell'angiotensina II contribuendo al controllo del processo infiammatorio. E' stato dimostrato che SARS-CoV-2 lega il recettore *angiotensin-converting enzyme 2* (per mezzo delle proteine *spike*) e ne riduce l'espressione, inducendo l'attivazione di citochine pro-infiammatorie.

L'infezione da SARS-CoV-2 riconosce, dunque, nella interazione tra proteine *spike* e il recettore *angiotensin-converting enzyme 2* uno dei suoi centrali meccanismi patogenetici.

La proteina *spike* è sottoposta a un clivaggio enzimatico che porta alla formazione delle *spike1* e *spike2*. L'enzima *TMPRSS2* (*Transmembrane protease serine 2*) localizzato in prossimità del recettore *angiotensin-converting enzyme 2* sulle cellule ospiti (inclusi pneumociti e miociti cardiaci) è responsabile del clivaggio della proteina *spike*. Il taglio enzimatico praticato dall'enzima *TMPRSS2* comporta il rilascio combinato della proteina *spike1* e del recettore *angiotensin-converting enzyme 2*.

Tuttavia, il taglio non causa il rilascio della proteina spike2, la quale rimane adesa alla cellula ospite, su cui agisce come mediatore della fusione tra virus e ospite.

*Possibile ruolo del Fattore X nella patogenesi dell'infezione*

Il FX è una proteasi prodotta prevalentemente dall'epatocita. Sorprendentemente, è stato osservato che il FX può essere espresso da altri tipi di cellule (inclusi pneumociti e miociti cardiaci) che espongono il recettore *angiotensin-converting enzyme 2* e sono perciò interessate dall'infezione da SARS-CoV-2. Per questo motivo si ipotizza che il FXa espresso su questi tipi cellulari sia in grado di esercitare il clivaggio delle proteine spike, rimarcando le funzioni svolte dall'enzima *TMPRSS2*, il quale rimane la proteasi chiave del processo d'infezione del virus SARS-CoV-2. Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato il ruolo del FX nei processi infiammatori che avvengono nel polmone, cuore, reni e tessuto cerebrale attraverso l'induzione dell'espressione della citochina TGF-beta (*Transforming Growth Factor*) e l'attivazione dei PAR (Protease-Activated Receptors). Questi meccanismi legati all'infiammazione sono stati registrati anche nella risposta infiammatoria indotta dall'infezione da SARS-CoV-2.

Abbiamo chiesto al Prof. Gregory Piazza, uno degli autori della revisione, di commentare due aspetti legati al possibile ruolo giocato dal FX nella malattia da SARS-CoV-2:

- 1) quali sono i possibili meccanismi patogenetici alla base del coinvolgimento del FX nella fisiopatologia delle forme severe di COVID-19;
- 2) quali sono le possibili implicazioni terapeutiche legate al ruolo del FXa nella patogenesi virale.



Gregory Piazza, MD, MS  
Director, Vascular Medicine Section, Division of Cardiovascular Medicine  
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School  
Cardiovascular Medicine

**Domanda 1: Which is the potential pathogenetic mechanism of FX in the most severe forms of COVID-19 involving heart and lung and, more in general, in the SARS-CoV-2-related inflammation?**

*“Factor X is one of many endogenous proteins that can be utilized by SARS-CoV-2 for the purpose of viral replication and infection. To fuse with host cells, the spike protein of SARS-CoV-2 must be cleaved into spike1 and spike2. Factor X is one of the our proteins that the virus uses to accomplish this and facilitate fusion, entry into our cells, and then replication of the viral genetic material.”*

**Domanda 2: Is there a possible therapeutic role for FX inhibitors beyond the anticoagulant effect?**

*“Some research suggests that inhibition of Factor X may remove one of the mechanisms by which SARS-CoV-2 is able to cleave its spike protein into spike1 and spike2. However, this is theoretical and unproved as of yet. It is important also to recognize that Factor X is not the only endogenous protein that can be used to cleave the spike protein. As such, it is suspected that inhibition of Factor X would simply force the virus to use other means of cleaving the spike protein.”*