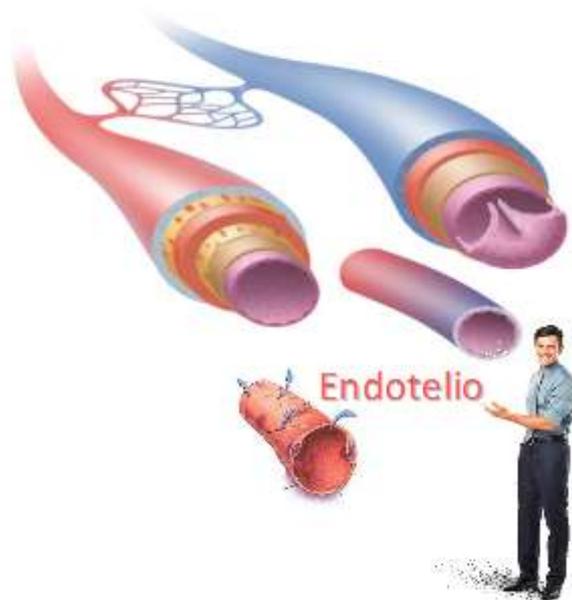


5. Dicembre

## A posteriori evaluation : infiammazione endoteliale nel COVID-19

*Il vero genio risiede nella capacità di valutazione di informazioni incerte,  
pericolose e conflittuali.*  
Winston Churchill

L'*endotelio vascolare* forma un'interfaccia cruciale tra i tessuti e il flusso sanguigno e mantiene il normale flusso sanguigno. Nel suo stato omeostatico, l'endotelio resiste alla coagulazione del sangue, alla vasocostrizione e all'infiammazione e mantiene funzioni di barriera selettive.



Questa serie di proprietà strettamente regolate può cambiare rapidamente per scatenare una serie di funzioni vitali per fermare la perdita di sangue dalle ferite o mobilitare le difese immunitarie innate e adattive per riparare le lesioni e combattere i microrganismi patogeni.

Ma queste azioni difensive delle cellule endoteliali possono, se eccessivamente esuberanti, aggravare la malattia. L'infezione da sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARSCoV-2) ha evidenziato come le **funzioni endoteliali alterate** contribuiscano agli effetti sulla salute multiorgano durante la fase acuta del COVID-19 e potenzialmente alle conseguenze a lungo termine associate al Long Covid.

La *cellula endoteliale* a riposo ha molteplici meccanismi che resistono alla trombosi (coagulazione del sangue) e favoriscono la **fibrinolisi** (eliminazione del coagulo), tra cui i proteoglicani anticoagulanti eparan solfato

L'**ossido nitrico** e la **prostaciclina** prodotti dall'endotelio combattono l'aggregazione piastrinica e promuovono la vasodilatazione. La proteina di superficie cellulare **trombomodulina** lega la trombina e paradossalmente conferisce proprietà anticoagulanti a questa molecola solitamente procoagulante consentendo alla trombina di attivare la proteina C. Questa proteina, a sua volta, inattiva proteoliticamente i fattori di coagulazione Va e VIIIa. L'endotelio a riposo promuove ulteriormente la **fibrinolisi** esprimendo attivatori del plasminogeno sulla sua superficie. In sintesi:

## la funzione endoteliale può passare rapidamente dallo stato omeostatico a una posizione di difesa potenzialmente patogena.

In risposta alle citochine proinfiammatorie, rilasciate in risposta alla sepsi virale, l'endotelio può produrre fattore tissutale, un potente procoagulante, e inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1 (PAI-1), un inibitore della rottura del coagulo di sangue. Molte cellule endoteliali rilasciano il fattore di von Willebrand, un mediatore chiave della formazione di trombi.

Le citochine proinfiammatorie stimolano anche le cellule endoteliali ad aumentare la propria produzione di citochine e ad esprimere molecole di adesione che legano i leucociti, nonché chemiochine chemioattrattive che invitano le cellule infiammatorie aderenti ad attraversare l'endotelio.

Patogeni come SARS-CoV-2, che presumibilmente incontrano per primi le cellule epiteliali respiratorie, provocano un'ondata iniziale di rilascio di citochine, tra cui l'interleuchina-1 proinfiammatoria (IL-1) e gli interferoni. I fagociti locali e la vicina rete estesa di cellule endoteliali polmonari amplificano questo rilascio di citochine.

L'ondata iniziale di IL-1 può indurre la produzione di grandi quantità di IL-6 da parte di molti tipi di cellule. L'IL-6, a sua volta, stimola la risposta di fase acuta negli epatociti, aumentando la produzione di fibrinogeno (il precursore immediato dei coaguli di sangue) e stimolando la produzione endoteliale locale di PAI-1.

In malattie come il COVID-19, l'insorgenza precoce della febbre indica che l'IL-1 sta agendo sul centro termoregolatore ipotalamico. Pertanto, la febbre fornisce un indicatore clinico della tempesta di citochine sistemiche che può capovolgere le funzioni omeostatiche dell'endotelio in proprietà che promuovono l'accumulo di trombi e l'infiammazione in molti organi, anche nelle fasi iniziali della malattia

*Rubin EJ et al. Interleukin-6 Receptor Inhibition in Covid-19 - Cooling the Inflammatory Soup. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1564-1565..*

Nel COVID-19 e in altre forme di sepsi grave, la barriera endoteliale può diventare permeabile, con conseguente stravasamento di fluidi e costituenti del sangue, in particolare negli spazi di scambio gassoso del polmone. Questi dati dimostrano il ruolo fondamentale dell'asse cAMP-CREB endoteliale nel promuovere l'integrità vascolare polmonare e nel sopprimere il danno infiammatorio.

*Xiong S et al. IL-18 suppression of VE-cadherin transcription underlies sepsis-induced inflammatory lung injury. J Clin Invest. 2020 Jul 1;130(7):3684-3698.*

Invece del basso traffico di leucociti nello stato omeostatico, l'endotelio infiammato esprime **molecole di adesione** per i globuli bianchi e le esplosioni locali di chemioattrattivi possono dirigere la migrazione delle cellule infiammatorie in tessuti come il polmone, compromettendo l'ossigenazione o lo scambio di gas. L'infiammazione può inoltre causare vasocostrizione. In presenza di anione superossido prodotto da leucociti attivati, l'ossido nitrico dilatatore endoteliale endogeno può formare la specie altamente pro-ossidante perossinitrito, propagando così il danno tissutale. Anche la potente endotelina vasocostrittrice prodotta dalle cellule endoteliali può promuovere l'infiammazione.

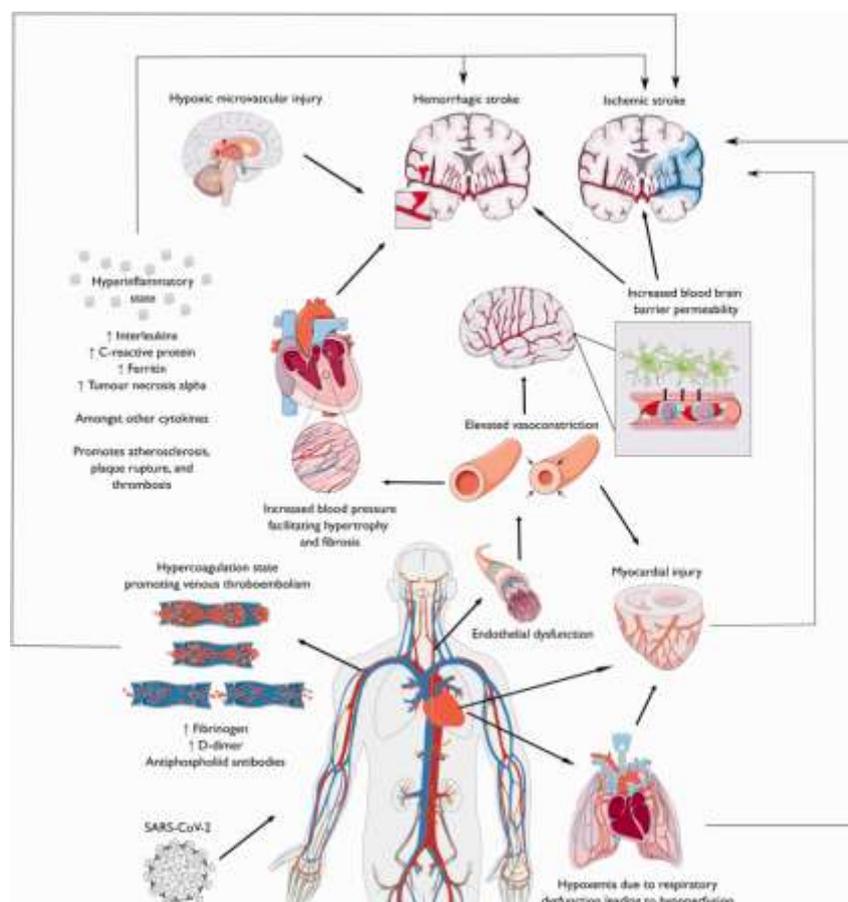
Interrompendo le normali funzioni endoteliali, la trombosi può complicare molte infezioni gravi, tra cui l'infezione da SARS-CoV-2. L'aumento precoce e costante del D-dimero, un prodotto della degradazione della fibrina, e la correlazione delle sue concentrazioni plasmatiche con scarsi

risultati nel COVID-19, supportano un'attivazione sistemica e continua della coagulazione durante la malattia.

Il COVID-19 può determinare un aumento dell'accumulo di coaguli attraverso modifiche alla superficie delle cellule endoteliali e al contenuto del sangue. Inoltre, i leucociti polimorfonucleati attivati (noti anche come granulociti) possono subire una forma specializzata di morte cellulare che forma trappole extracellulari di neutrofili (NET). Le NET sulla superficie endoteliale possono promuovere la trombosi intrappolando piastrine e fibrina e attivando il percorso di coagulazione da contatto.



Durante la fase iniziale della pandemia di **COVID-19**, lo **Stroke Research Group del Department of Clinical Neurosciences della University of Cambridge**, i casi di ictus ischemici sono stati attribuiti all'ostruzione delle arterie che alimentano il cervello. Questa complicazione rappresenta un "esempio" di trombosi delle grandi arterie



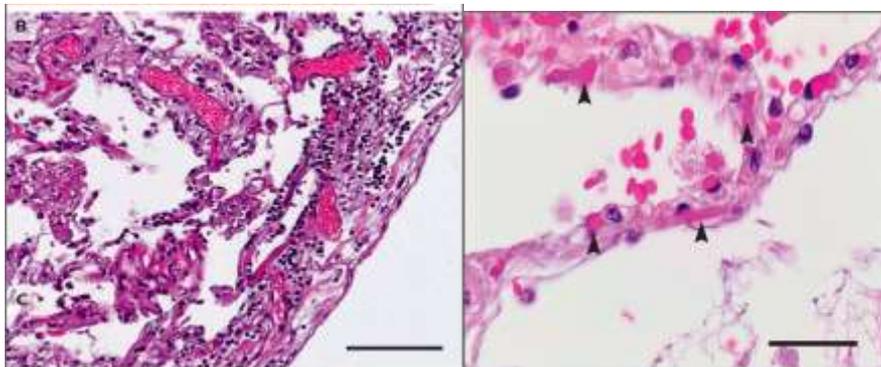
Panoramica sui possibili meccanismi di ictus nei pazienti COVID-19.

**Nannoni S et al. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Int J Stroke. 2021 Feb;16(2):137-149.**

Il team di **Maximilian Ackermann** del *Institute of Pathology and Department of Molecular Pathology, Helios University Clinic Wuppertal, University of Witten-Herdecke, Wuppertal (M.A.)*



negli esami microscopici post-mortem del cuore, dei reni e dei polmoni in individui deceduti per **COVID-19** hanno rivelato una **trombosi diffusa nei microvasi**



Polmonite interstiziale e perivascolare prevalentemente linfocitaria con endotelialite multifocale

Il setto interalveolare mostra pareti alveolari leggermente espanse con molteplici microtrombi fibrinosi (punte di freccia) nei capillari alveolari.

Ackermann M et al **Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19**. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120-128

Contemporaneamente il team di **Joan Pober** del *Department of Immunobiology, Yale University School of* ha evidenziato la **formazione di NET**

Johnson JE et al. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Coronary Vascular Thrombosis: Correlation with Neutrophil but Not Endothelial Activation**. *Am J Pathol*. 2022 Jan;192(1):112-120.

Questi risultati indicano che la **trombosi** contribuisce all'insufficienza del sistema multiorgano in questa malattia compromettendo il flusso sanguigno locale. Il danno miocardico nel **COVID-19**, che colpisce fino a un terzo dei pazienti ospedalizzati, può derivare da tali coaguli di sangue microvascolari



Secondo **Peter Libby** di Harvard questi possono includere **disturbi vasomotori** che colpiscono le arterie più piccole, aumento della richiesta di ossigeno dovuto a febbre e tachicardia (battito cardiaco accelerato), diminuzione del flusso sanguigno dell'arteria coronaria e persino infezione diretta dei cardiomiociti da parte di SARS-CoV-2

*Libby P. The Heart in COVID-19: Primary Target or Secondary Bystander? JACC Basic Transl Sci. 2020 Apr 10;5(5):537-542.*

La **trombosi venosa** può anche complicare il **COVID-19** come evidenziato dalla esaustiva metanalisi dei **ricercatori della Federico di Napoli**

*Di Minno A et al. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. Semin Thromb Hemost. 2020 Oct;46(7):763-771.*

È stata condotta una ricerca dettagliata sull'associazione di COVID-19 con complicanze tromboemboliche nei principali database elettronici (PubMed, Web of Science e Scopus) secondo le linee guida Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

La prevalenza media ponderata (WMP) con intervallo di confidenza del 95% (95% CI) è stata calcolata con il modello a effetti casuali. Sono stati inclusi venti studi che hanno arruolato 1.988 pazienti COVID-19. Il WMP di VTE era del 31,3% (95% CI: 24,3-39,2%). Il WMP di TVP era del 19,8% (95% CI: 10,5-34,0%), mentre il WMP di EP era del 18,9% (95% CI: 14,4-24,3%).

Risultati simili sono stati ottenuti analizzando specificamente gli studi su pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva e quelli su pazienti sottoposti a profilassi antitrombotica.

I modelli di regressione hanno mostrato che un'età crescente era associata a una maggiore prevalenza di TEV (punteggio Z: 3,11,  $p = 0,001$ ), TVP (punteggio Z: 2,33,  $p = 0,002$ ) ed EP (punteggio Z: 3,03,  $p = 0,002$ ), mentre un indice di massa corporea crescente era associato a una maggiore prevalenza di EP (punteggio Z = 2,01,  $p = 0,04$ ). Il sesso maschile non ha avuto impatto sui risultati valutati. Il tasso di complicanze tromboemboliche nei pazienti COVID-19 è decisamente elevato.

Gli autori considerando il rischio di complicanze fatali e invalidanti, dovrebbero essere implementate adeguate procedure di screening e strategie antitrombotiche.

I ricercatori spagnoli del **Spanish Investigators on Emergency Situations TeAm (SIESTA) network**, stimano che nel 20% dei pazienti. I coaguli nelle vene possono viaggiare verso le arterie polmonari e provocare embolia polmonare

*Miró Ò et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: incidence, risk factors, clinical characteristics, and outcome. Eur Heart J. 2021 Aug 31;42(33):3127-3142.*

Sia i coaguli di sangue microvascolari che gli emboli nelle arterie polmonari più grandi contribuiscono anche alla morbilità del **COVID-19**. Data la **frequenza della polmonite** nell'infezione da SARS-CoV-2, il ridotto scambio di gas dovuto alla concomitante malattia tromboembolica polmonare può contribuire a peggiorare i risultati clinici.

È emerso un notevole interesse per le conseguenze a lungo termine dell'infezione da SARS-CoV-2



ha ribadito che la risoluzione e la guarigione dell'infiammazione acuta possono causare fibrosi negli organi, tra cui polmoni, reni e cuore. La risonanza magnetica per immagini indica edema e fibrosi in molti individui in via di guarigione dal **COVID-19**.

La risoluzione e la guarigione dell'infiammazione acuta possono causare fibrosi negli organi, tra cui polmoni, reni e cuore. La risonanza magnetica per immagini indica edema e fibrosi in molti individui in via di guarigione dal **COVID-19**. La risonanza magnetica per immagini indica edema e fibrosi in molti individui in via di guarigione dal **COVID-19**.

Gli studi mostrano una capacità di flusso sanguigno miocardico compromessa che persiste per più di 4 mesi in oltre il 40% degli individui guariti dal COVID-19 rispetto ai controlli contemporanei *ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2022 May 3;79(17):1717-1756.*

Disordini nel controllo cardiovascolare autonomo simili alla sindrome da **tachicardia posturale ortostatica (POTS)**, che è caratterizzata da un'inappropriata azione cardiaca rapida quando ci si alza, possono anche colpire le persone con Long Covid.

Alcune persone affette da COVID-19 riportano un deterioramento cognitivo, comunemente noto come "**nebbia cerebrale**". Secondo recenti studi sui topi l'attivazione infiammatoria all'interno del sistema nervoso centrale, mediata dalla **citochina chemioquina 11**, può portare ad anomalie del sistema nervoso centrale che possono compromettere la cognizione.

*Venkataramani V, Winkler F. Cognitive Deficits in Long Covid-19. N Engl J Med. 2022 Nov 10;387(19):1813-1815. doi: 10.1056/NEJMcibr2210069. PMID: 36351274.*

Le conseguenze a lungo termine possono derivare da molteplici processi infettivi acuti causati da virus o batteri. Queste osservazioni sollevano preoccupazioni sulle continue complicazioni cardiovascolari, come la riserva cardiovascolare compromessa e la persistenza di aree fibrotiche microscopiche nel muscolo cardiaco che potrebbero diventare substrati per aritmie a lungo termine.

### **Quali sono le implicazioni terapeutiche dell'attivazione infiammatoria sistemica e della coagulazione e trombosi disregolate nell'infezione da SARS-CoV-2?**

Data l'evidenza di un'elevata prevalenza di malattia tromboembolica nei vasi di tutti i tipi, ci si potrebbe aspettare che la terapia anticoagulante e/o antiplastrinica migliori i risultati.

Tuttavia, le attuali prove cliniche **suggeriscono il contrario**: la terapia antiplastrinica (con aspirina o una classe di farmaci noti come inibitori del P2Y12) **non conferisce alcun beneficio netto mentre aumenta il rischio di sanguinamento**

*Connors JM et al. Thromboinflammation and Antithrombotics in COVID-19: Accumulating Evidence and Current Status. JAMA. 2022 Apr 5;327(13):1234-1235.*

Allo stesso modo, la somministrazione di anticoagulanti **non ha migliorato** i risultati ed è anche associata a un aumento del rischio di sanguinamento nei pazienti acuti. I rischi di sanguinamento controbilanciano i potenziali effetti benefici di questi interventi. Pertanto, le attuali linee guida di

pratica raccomandano l'anticoagulazione "profilattica" o a basso dosaggio con prodotti a base di eparina solo per i pazienti ospedalizzati.

Poiché le citochine proinfiammatorie probabilmente mediano gran parte dell'infiammazione sistemica nel COVID-19 avanzato, molti studi hanno valutato le terapie anticitochine. I glucocorticoidi, come il desametasone, si sono dimostrati utili nel trattamento del COVID-19 acuto. Anche la neutralizzazione dell'IL-6 ha ricevuto notevole attenzione

*Parr JB. Time to Reassess Tocilizumab's Role in COVID-19 Pneumonia. JAMA Intern Med. 2021 Jan 1;181(1):12-15.*

In effetti, il caso della **terapia anti-recettore dell'IL-6 con l'anticorpo monoclonale tocilizumab** fornisce un esempio istruttivo della confusione derivante dalla fretta di convalidare i trattamenti per il COVID-19 avanzato

*Rubin et al. Interleukin-6 Receptor Inhibition in Covid-19 - Cooling the Inflammatory Soup. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1564-1565.*

### **Conclusioni ....**

Nonostante barlumi di efficacia nelle valutazioni osservazionali retrospettive o non randomizzate, gli studi randomizzati prospettici sul tocilizumab hanno fornito risultati contrastanti. Le attuali linee guida raccomandano la terapia anti-IL-6 o il baricitinib, un inibitore della Janus chinasi 1 e 2 implicato nell'infiammazione associata al COVID-19, solo nei pazienti COVID-19 gravemente malati. Gli interventi antinfiammatori possono compromettere le difese dell'ospite, il che potrebbe spiegare la mancanza di chiari benefici di alcune di queste terapie.

Tuttavia le complicazioni dell'infezione da SARS-CoV-2 evidenziano il ruolo chiave delle funzioni endoteliali nella salute e nella malattia.

**Sfortunatamente, la fretta di rispondere all'emergenza sanitaria pubblica ha portato a una proliferazione di studi osservazionali e non randomizzati che hanno seminato più confusione che illuminazione.**

Questa esperienza dovrebbe informare le risposte alle future emergenze sanitarie pubbliche, incoraggiando una modalità più concertata. Messaggi coordinati sulla sanità pubblica e l'implementazione di misure preventive comprovate limiterebbero la necessità di costose terapie avanzate con risultati contrastanti in termini di efficacia e ridurrebbero i potenziali effetti avversi quando affronteremo la prossima pandemia.

## **Il rischio di problemi cardiaci persiste anni dopo l'infezione da COVID**

Uno studio recente che ha utilizzato i dati della UK BioBank ha valutato il rischio prolungato di gravi eventi cardiaci avversi nei soggetti guariti dal COVID-19.

La ricerca, condotta da scienziati dell'Università della California del Sud di Los Angeles e della Cleveland Clinic e pubblicata il 9 ottobre su *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, sottolinea l'impatto cardiovascolare a lungo termine del virus, in particolare per coloro che sono stati ricoverati in ospedale.

**Ecco quattro risultati chiave:**

I pazienti affetti da COVID-19 affrontano un rischio elevato di MACE, tra cui infarto, ictus e mortalità per tutte le cause, che persiste per più di due anni dopo l'infezione. Lo studio ha rilevato che il rischio di MACE è rimasto significativamente più alto per i pazienti affetti da COVID-19 rispetto alla popolazione generale, anche oltre i 1.000 giorni successivi all'infezione.

Per gli individui ricoverati in ospedale con COVID-19, il rischio di MACE è risultato essere simile a quello dei pazienti con malattia coronarica esistente. In particolare, il rischio di infarto o ictus era più alto per i pazienti COVID-19 senza una storia di malattia cardiovascolare rispetto agli individui con malattia cardiovascolare che non erano stati infettati dal virus.

Lo studio ha identificato una significativa interazione genetica tra il locus del gruppo sanguigno ABO e il COVID-19. Gli individui con gruppi sanguigni diversi dal tipo "O" avevano un rischio più elevato di eventi trombotici.

I ricercatori hanno scoperto che l'uso di farmaci antiplastrinici nei pazienti di assistenza primaria ricoverati in ospedale per COVID-19 e senza una storia di malattie cardiovascolari sembra ridurre il rischio di infarto del miocardio e ictus.



*Hilser JR et al*

**Is a Coronary Artery Disease Risk Equivalent and Exhibits  
a Genetic Interaction With ABO Blood Type.**

*Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2024 Nov;44(11):2321-2333.*

**Contesto:** il COVID-19 è associato a un rischio acuto di eventi cardiaci avversi maggiori (MACE), tra cui infarto miocardico, ictus e mortalità (tutte le cause). Tuttavia, la durata e i determinanti sottostanti dell'aumento del rischio di malattie cardiovascolari e MACE post-COVID-19 non sono noti.

**Metodi:** I dati della UK Biobank sono stati utilizzati per identificare i casi di COVID-19 (n=10.005) che erano positivi ai test basati sulla reazione a catena della polimerasi (PCR +) per l'infezione da SARS-CoV-2 (n=8.062) o che avevano ricevuto codici ospedalieri della *International Classification of Diseases versione 10 (ICD-10)* per COVID-19 (n=1.943) tra il 1° febbraio 2020 e il 31 dicembre 2020. I controlli della popolazione (n=217.730) e i controlli abbinati al punteggio di propensione (n=38.860) sono stati anch'essi estratti dalla UK Biobank durante lo stesso periodo. Sono stati utilizzati modelli di rischio proporzionale per valutare COVID-19 per l'associazione con il rischio a lungo termine (>1.000 giorni) di MACE e come rischio equivalente di malattia coronarica. Ulteriori analisi hanno esaminato se COVID-19 interagisse con determinanti genetici per influenzare il rischio di MACE e i suoi componenti.

**Risultati:** Il rischio di MACE è risultato elevato nei casi di COVID-19 a tutti i livelli di gravità (HR, 2,09 [95% CI, 1,94-2,25];  $P < 0,0005$ ) e in misura maggiore nei casi ospedalizzati per COVID-19 (HR, 3,85 [95% CI, 3,51-4,24];  $P < 0,0005$ ). L'ospedalizzazione per COVID-19 ha rappresentato un rischio equivalente di malattia coronarica poiché il rischio incidente di MACE tra i casi senza anamnesi di malattia cardiovascolare era addirittura più elevato di quello osservato nei pazienti con malattia cardiovascolare senza COVID-19 (HR, 1,21 [95% CI, 1,08-1,37];  $P < 0,005$ ). È stata osservata un'interazione genetica significativa tra il locus *ABO* e l'ospedalizzazione per COVID-19 (interazione  $P = 0,01$ ), con un rischio di eventi trombotici aumentato nei soggetti con gruppo sanguigno non-O (HR, 1,65 [95% CI, 1,29-2,09];  $P = 4,8 \times 10^{-5}$ ) in misura maggiore rispetto ai soggetti con gruppo sanguigno O (HR, 0,96 [95% CI, 0,66-1,39];  $P = 0,82$ ).

**Conclusioni:** l'ospedalizzazione per COVID-19 rappresenta un rischio equivalente di malattia coronarica, con rischio di infarto miocardico post-acuteo e ictus particolarmente elevato nei gruppi sanguigni non-O. Questi risultati possono avere importanti implicazioni cliniche e rappresentano, a nostra conoscenza, uno dei primi esempi di interazione esposizione gene-patogeno per eventi trombotici.

**Considerazioni di BAEDEKER**

Nel corso di 4 anni, la pandemia globale causata dal virus SARS-CoV-2 ha portato a quasi 800 milioni di infezioni confermate e oltre sette milioni di decessi.<sup>1</sup> Un aspetto intrigante del COVID-19, la grave malattia respiratoria associata all'infezione da SARS-CoV-2, è il tasso notevolmente aumentato di complicanze delle malattie cardiovascolari (CVD) e il rischio post-acuto di eventi trombotici osservati nei pazienti, come infarto del miocardio (IM) e ictus.

Ad esempio, i tassi di eventi cardiaci avversi maggiori (MACE = IM, ictus o mortalità per tutte le cause) nei pazienti COVID-19 aumentano immediatamente dopo e durante i primi 30 giorni dopo l'infezione e fino a 2 anni dopo l'infezione.<sup>2–14</sup>

Tuttavia, non si sa per quanto tempo persista il rischio elevato di MACE nei pazienti COVID-19 o quali fattori modulino questo rischio. Inoltre, non è del tutto chiaro se alcuni sottogruppi di pazienti COVID-19 siano a maggior rischio di eventi avversi CVD e non è stato esplorato se uno qualsiasi di questi sottogruppi raggiunga o meno il livello di un rischio equivalente di malattia coronarica (CAD).

A questo proposito, l'equivalenza del rischio CAD è stata storicamente utilizzata come parametro di riferimento per l'escalation degli sforzi globali di prevenzione delle CVD, tra cui l'abbassamento degli obiettivi lipidici e l'inizio di terapie antiplastriniche.<sup>15–24</sup>

Come conseguenza di queste e altre domande senza risposta, gli enti normativi in tutto il mondo devono ancora adattare le linee guida preventive per le CVD per i pazienti con precedente infezione da COVID-19. Pertanto, determinare la durata dell'aumento del rischio CVD nei pazienti COVID-19 e se COVID-19 rappresenti un rischio equivalente CAD potrebbe avere importanti implicazioni cliniche per l'assistenza ai pazienti.

Data la variabilità negli esiti CVD esibiti dai pazienti, è anche ragionevole supporre che l'aumento del rischio di MACE associato all'infezione post-COVID-19 possa essere attribuito, almeno in parte, alla predisposizione genetica. Ad esempio, analisi genetiche su larga scala hanno identificato oltre 20 loci associati alla suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2 e alla gravità del COVID-19,<sup>25</sup> comprese regioni sul cromosoma 3p21 e il locus ABO sul cromosoma 9q34.

È interessante notare che ABO, che definisce i gruppi sanguigni A, B, AB e O, è stato precedentemente identificato come un fattore di suscettibilità genetica per la rottura della placca e l'IM in presenza di CAD<sup>26,27</sup> e uno dei primi loci ad essere identificati per l'infezione da SARS-CoV-2.<sup>28–32</sup> Pertanto, è plausibile che il COVID-19 possa aumentare il rischio di MACE attraverso interazioni con determinanti genetici condivisi, come ABO.

Tuttavia, non è stato segnalato un collegamento tra i rischi di MACE incidenti tra soggetti post-COVID-19 e varianti genetiche associate a tratti correlati al COVID-19 o CVD.